

УДК 616-092.9

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn637465>

Плацентарные причины задержки роста плода и методы лечения

А.А. Блаженко, О.В. Пачулия, О.Н. Беспалова, И.Ю. Коган

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

АННОТАЦИЯ

Внутриутробная задержка роста плода представляет собой одно из наиболее распространенных осложнений беременности и одну из основных причин ятрогенной недоношенности. Цель исследования — изучить вероятные причины развития задержки внутриутробного роста плода и варианты имеющегося лечения по данным литературы за последние 10 лет. Исследование проводили с использованием поисково-информационных баз данных (PubMed, Elibrary). Наиболее частой этиологией задержки внутриутробного развития является аномальная плацентация, которая часто связана с нарушением плацентарного кровотока. Плоды с ограниченным ростом и выраженным нарушением кровотока в пупочной артерии подвергаются повышенному риску неблагоприятных исходов, таких как внутриутробная гибель плода и смерть новорожденного, а также повышенная неонатальная заболеваемость, включая гипогликемию, гипербилирубинемия, гипотермию, внутрижелудочковые кровоизлияния, некротизирующий энтероколит, судорожный синдром. Кроме того, эпидемиологические исследования показали, что плоды с задержкой внутриутробного развития предрасположены к развитию когнитивной задержки в детстве, а также заболеваний во взрослом возрасте (например, ожирения, сахарного диабета 2-го типа, ишемической болезни сердца). Существуют различные группы препаратов, которые могут быть рассмотрены как потенциальные вспомогательные средства для улучшения состояния плода.

Ключевые слова: задержка внутриутробного роста плода; гипоксия; плацентарная недостаточность; сравнительная биология.

Как цитировать

Блаженко А.А., Пачулия О.В., Беспалова О.Н., Коган И.Ю. Плацентарные причины задержки роста плода и методы лечения // Психофармакология и биологическая наркология. 2024. Т. 15, № 4. С. 275–286. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn637465>

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn637465>

Placental causes of fetal growth restriction and treatment methods

Aleksandra A. Blazhenko, Olga V. Pachuliya, Olesya N. Bespalova, Igor Yu. Kogan

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

ABSTRACT

Intrauterine growth restriction (IUGR) is one of the most common pregnancy complications and a leading cause of iatrogenic preterm birth.

AIM: To examine the potential causes of fetal growth restriction and available treatment options, based on a comprehensive literature review from the past decade utilizing search databases such as PubMed and Elibrary.

The most common etiology of intrauterine growth restriction is abnormal placentation, frequently associated with impaired placental blood flow. Fetuses with growth restriction and significant abnormalities in umbilical artery blood flow are at increased risk of adverse outcomes, including intrauterine fetal demise, neonatal death, and neonatal morbidity such as hypoglycemia, hyperbilirubinemia, hypothermia, intraventricular hemorrhage, necrotizing enterocolitis, and seizure syndrome. Additionally, epidemiological studies indicate that fetuses with IUGR are predisposed to cognitive delays during childhood and conditions such as obesity, type 2 diabetes, and ischemic heart disease in adulthood. Various pharmacological interventions are being explored as potential adjuncts to improve fetal outcomes.

Keywords: intrauterine growth restriction; hypoxia; placental insufficiency; comparative biology.

To cite this article

Blazhenko AA, Pachuliya OV, Bespalova ON, Kogan IYu. Placental causes of fetal growth restriction and treatment methods. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2024;15(4):275–286. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn637465>

ВВЕДЕНИЕ

Параллельный процесс созревания плаценты и плода во время беременности является важным предиктором дальнейшего роста и развития новорожденного. Рост плода зависит от доступности питательных веществ, что, в свою очередь, напрямую зависит от питания матери, маточно-плацентарного кровотока, развития плацентарных ворсинок, а также от фетоплацентарного кровотока [1].

Важный залог внутриутробного здоровья — согласованность процессов созревания плода и плаценты [2]. Известно большое количество причин задержки развития плода, от инфекционных до конституционных родительских факторов. Однако среди них можно выделить те, которые могут и не могут быть модифицированы.

К настоящему моменту не сформировано однозначное мнение, следует ли лечить или не лечить задержку развития плода, не существует четких стандартов лечения. В связи с этим имеется необходимость поиска подходов к лечению этого состояния с позиции физиологии и патофизиологии.

Задержка развития плода (ЗРП) — невозможность достичь плодом генетически детерминированного ростового потенциала. ЗРП имеет множество этиологий, однако большинство патологий не связаны с врожденными пороками развития, фетальными генетическими аномалиями или же инфекционными факторами. Вероятнее всего, патология задержки развития плода скомпрометирована состоянием плацентарно-маточного кровотока [3, 4]. Достаточная дилатация сосудов плацентарно-маточного кровотока наряду с коротким сроком ангиогенеза ворсин хориона являются ключевыми факторами для адекватного развития функции плаценты и последующего роста плода [5].

РАЗВИТИЕ МАТОЧНО-ПЛАЦЕНТАРНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Гемохориальная форма плацентации диктует множество условий для воспроизведения адекватной гемодинамики. В частности, большой объем материнской артериальной крови должен подаваться к плаценте при достаточно низком давлении и скорости, чтобы предотвратить механическое повреждение ворсинок [6]. При нормальной беременности дугообразный и радиальный артериальные компоненты сосудистой сети матки расширяются под комбинированным воздействием эстрогена, прогестерона, хорионического гонадотропина человека и других гормонов и факторов, секретлируемых плацентой [7]. Расширение соответствует увеличенному маточному кровотоку во время беременности и настолько выражено, что примерно к 20-й неделе беременности диаметр дугообразных артерий равен диаметру маточной артерии [8]. Более

дистальные элементы маточно-плацентарной сосудистой сети подвергаются дополнительному обширному ремоделированию под влиянием экстравиллярных клеток трофобласта, которые мигрируют из плаценты на ранних сроках беременности [9]. Это ремоделирование включает в себя потерю гладкомышечных клеток и эластина из стенок артерий и их замену фибриноидным материалом [10]. В результате эти сегменты маточно-плацентарной сосудистой сети становятся инертными, неспособными к сужению сосудов [11]. Вневорсинчатые клетки трофобласта возникают из закрепляющих ворсинок, которые прикреплены к развивающейся базальной пластинке, и проходят вниз по просветам спиральных артерий как эндovasкулярный трофобласт и через децидуальную строму как интерстициальный трофобласт [12, 13]. Миграция эндovasкулярного трофобласта настолько обширна в течение 1-го триместра, что клетки эффективно закупоривают устья спиральных артерий, ограничивая кровоток медленным просачиванием плазмы через сеть межклеточных пространств [14, 15]. Только на 10-й неделе беременности артериальное кровообращение матери в межворсинчатом пространстве полностью налаживается, что подтверждается измерениями повышения внутриплацентарной концентрации кислорода [16, 17]. Интерстициальные клетки трофобласта взаимодействуют с иммунной системой матери, в частности с естественными клетками-киллерами матки [18, 19]. Считается, что вместе экстравиллярный трофобласт и естественные клетки-киллеры высвобождают протеазы и цитокины, которые стимулируют дедифференцировку и потерю гладкомышечных клеток в стенках артерий [20, 21]. Генетические исследования показали, что эти иммунные взаимодействия могут регулировать вес при рождении во всем микросомо-макросомном диапазоне [22].

Артериальное ремоделирование простирается до внутренней трети миометрия и, таким образом, охватывает гиперконтрактильный сегмент спиральной артерии в зоне соединения [23]. Следовательно, существует 2 основных эффекта ремоделирования: во-первых, расширение устья артерии уменьшает скорость и пульсацию материнского притока в межворсинчатое пространство плаценты, а во-вторых, потеря гладкой мускулатуры снижает риск спонтанного сужения сосудов [24, 25].

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ПЛАЦЕНТЫ

Ранняя, или первичная, плацента подвергается обширной реконструкции к концу 1-го триместра. Регрессия ворсинок начинается над поверхностным полюсом гестационного мешка и постепенно продолжается до тех пор, пока в качестве окончательной дисковидной плаценты не останутся только те ворсинки, которые покрывают глубокий полюс, соприкасающийся с плацентарным ложем [26, 27]. Это глубокое ремоделирование вызывает вопросы относительно того, как и когда определяются размер и форма плацентарного диска и может

ли дальнейшее расширение и вовлечение спиральных артерий произойти на более поздних сроках беременности при неблагоприятных условиях [28]. Ремоделирование связано с началом материнского кровообращения в плаценте, которое чаще всего начинается в периферических областях и распространяется на центральную зону в течение следующих нескольких недель. Эта картина обратно пропорциональна степени экстравиллярной инвазии трофобласта через плацентарное ложе, которая является наибольшей в центральной области, где она была дольше всего [29].

Зрелая плацента часто описывается как дисковидная, однако ведутся серьезные споры о том, является ли большинство из них на самом деле круглыми или эллипсоидными [30, 31]. Изменение формы может отражать изменения в функции плаценты, поскольку повышенная изменчивость была связана со снижением эффективности плаценты, оцениваемой по соотношению веса плода к весу плаценты [32–34]. Авторы [33] предположили, что чрезмерная или асимметричная регрессия ворсинок из-за неправильного начала материнского кровообращения может привести к формированию аномальной формы плаценты и вставок пуповины, а также может отражать локальные различия в степени экстравиллярной инвазии трофобласта. В пользу этой гипотезы говорит сильная корреляция между формой плаценты в конце 1-го триместра.

НЕАДЕКВАТНОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СПИРАЛЬНОЙ АРТЕРИИ

Недостатки экстравиллярной инвазии трофобластов и ремоделирование артерий матери исторически были связаны с патофизиологией основных акушерских синдромов, включая ограничение роста плода, в том числе из-за неправильной перфузии плаценты [29]. Аберрантное ремоделирование более проксимальных лучевых артерий также может способствовать неправильной перфузии плаценты при патологических беременностях [35]. Однако следует признать, что ремоделирование представляет собой непрерывный процесс и что примеры недостаточно измененных спиральных артерий могут наблюдаться при нормальной беременности, и наоборот [36]. Тем не менее, в рамках ограничений, которые биопсия плацентарного ложа дает в качестве обзора материнского кровоснабжения плаценты, существует общее мнение о том, что недостаточное ремоделирование спиральной артерии становится причиной изменений плаценты, которые предрасполагают к ЗРП материнского сосудистого происхождения [37].

Существует множество причин недостаточности ремоделирования спиральных артерий, и на практике каждый случай будет иметь индивидуальный характер. Неадекватное гистиотропное питание в течение первых

нескольких недель беременности или чрезмерный апоптоз в плацентарном ложе могут привести к уменьшению количества экстравиллярных клеток трофобласта [38]. Другие исследования показывают, что инвазия интерстициальных трофобластов нормальна или даже повышена в случаях ЗРП [39]. Причина этого неизвестна, но, возможно, может отражать их аномальные взаимодействия с естественными клетками-киллерами матки, приводящие к чрезмерному ингибированию и уменьшению высвобождения протеаз [40].

Последствия недостаточного ремоделирования спиральных артерий многочисленны. Прежде всего это отрицательно сказывается на скорости, с которой материнская кровь поступает в межворсинчатое пространство плаценты. Математическое моделирование показало, что нормальное расширение уменьшает скорость на порядок, с примерно $2\text{--}3\text{ м/с}^{-1}$ до примерно 10 см/с^{-1} [41]. Это снижение обеспечивает равномерную перфузию ворсинок и достаточное время прохождения для обмена. При патологических беременностях, в том числе приводящих к задержке развития плода, приток остается высокоскоростным и вызывает механическое повреждение плаценты [42].

ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ

Уменьшение площади поверхности плаценты и транспорта питательных веществ является важным фактором, влияющим на функцию плаценты и, следовательно, на ЗРП, но другой важный фактор — сопротивление внутри пуповинного кровообращения [6, 43]. Отсутствие или даже реверсирование конечного диастолического кровотока в случаях серьезного ограничения роста, оцениваемого с помощью ультразвуковой доплерографии, значительно ухудшит транспортировку питательных веществ к плоду [11]. Неудивительно, что эти результаты связаны с гипоксией плода [44]. Сообщалось о патологических изменениях в артериях сопротивления внутри створчатых ворсинок плацент с ограниченным ростом, но молекулярный механизм, лежащий в их основе, был выяснен лишь недавно [45]. Клетки гладкой мускулатуры, окружающие эти артерии, экспрессируют фермент цистатионин- γ -лиазу, который синтезирует сероводород, мощный вазодилататор сосудистой сети плода-плаценты, поддерживающий клетки гладкой мускулатуры сосудов в их дифференцированном состоянии. Уровень мРНК и белка этого фермента в плацентах снижен, что связано с отсутствием или обращенным конечным диастолическим потоком [46]. Эти изменения могут быть вызваны воздействием гипоксии-реоксигенации эксплантов створчатых ворсинчатых артерий, что указывает на то, что результаты *in vivo*, вероятно, вторичны по отношению к окислительному стрессу, вызванному

неправильной перфузией плаценты [47–49]. Тяжесть изменений коррелирует с весом при рождении, указывая на то, что они могут выступать в качестве важного компонента плацентарной дисфункции при ограничении роста [50, 51].

ПАТОЛОГИЯ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ ЗАДЕРЖКЕ РАЗВИТИЯ ПЛОДА

Многие, если не все, обнаруженные аномалии плаценты сочетались с ЗРП, но анализ результатов большинства гистопатологических исследований затруднен рядом методологических факторов [52]. Большинство исследований являются ретроспективными, основанными на серии случаев, а не на данных случай-контроля, и во многих использовались различные клинические определения ЗРП, смешивались случаи конституционально малых плодов и/или преждевременных родов из-за неточной датировки беременности или неизвестного гестационного возраста (низкий вес

при рождении) [12]. Специфические поражения плаценты редко становились основной темой исследования, чаще рассматривались как случайная находка или одна из нескольких потенциальных причин ЗРП. В дополнение к этим ошибкам при отборе, мешающие факторы, такие как курение матери и методологические различия, местоположение и количество образцов, взятых для гистопатологического исследования, затрудняют оценку данных многих исследований, в частности тех ранних гистопатологических исследований, которые проводились до того, как стало доступно обычное ультразвуковое исследование, и в то время, когда лабораторные исследования были ограниченными [53].

Исходя из вышеописанных патофизиологических особенностей, предложены разные **потенциальные методы лечения**, влияющие на первопричину плацентарной недостаточности (рис. 1). Основным терапевтическим подходом остается определение сроков родов и как он будет отличаться при ранней и поздней ЗРП. При ранней ЗРП («простая диагностика, сложное ведение») акушерское ведение фокусируется на сроках

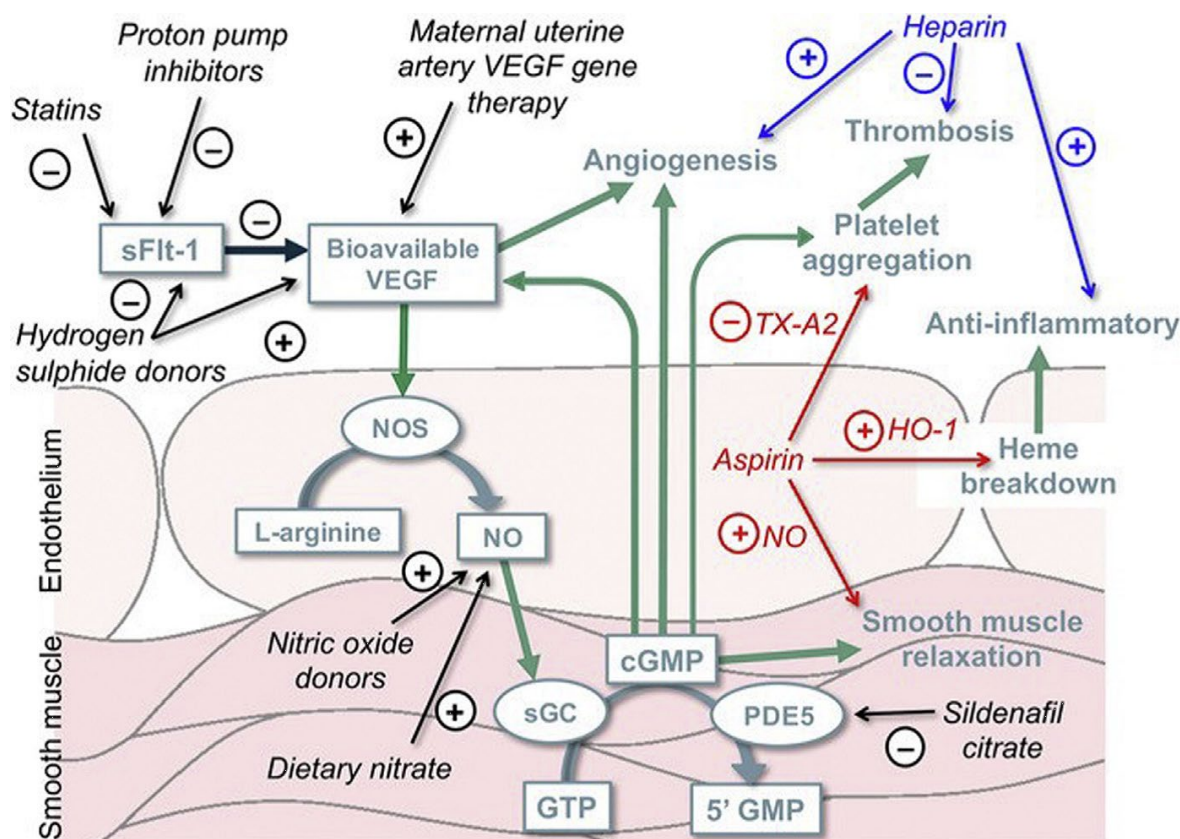


Рис. 1. Возможные вмешательства для лечения ЗРП по месту действия, влияющие на метаболизм гладких мышц сосудов и эндотелия. GMP — гуанозинмонофосфат; cGMP — циклический гуанозинмонофосфат; ГТФ — гуанозинтрифосфат; HO-1 — гемоксигеназа-1; NO — оксид азота; NOS — синтаза оксида азота; PDE5 — ингибитор фосфодиэстеразы типа 5; sGC — растворимая гуанилатциклаза; TX-A2 — тромбоксан A2 [55]

Fig. 1. Possible interventions for the treatment of IUGR by site of action affecting vascular smooth muscle and endothelial metabolism. GMP — guanosine monophosphate; cGMP — cyclic guanosine monophosphate; GTP — guanosine triphosphate; HO-1 — heme oxygenase-1; NO — nitric oxide; NOS — nitric oxide synthase; PDE5 — phosphodiesterase type 5 inhibitor; sGC — soluble guanylate cyclase; TX-A2 — thromboxane A2 [55]

родов, тогда как при поздней ЗРП («сложная диагностика, простое ведение») основное внимание уделяется выявлению ЗРП.

Маточно-виллярный кровоток с сохраненной функцией гладкомышечных клеток спиральных артерий, особенно при раннем начале ЗРП, по-видимому, является преобладающим патофизиологическим путем [54]. Это неоптимальное ремоделирование маточных спиральных артерий привело к разработке фармакологических стратегий, которые влияют на маточно-плацентарную сосудистую функцию через эндотелиальный путь оксида азота и вазодилатацию, изображенную на рисунке 1 [55]. В настоящее время отсутствует стратегия с доказанной эффективностью относительно ведения ЗРП. Фармакологическое вмешательство особенно необходимо при тяжелом фенотипе раннего начала ЗРП, потому что любой вариант, который способен продлить беременность и уменьшить последствия недоношенности после ятрогенных родов, может оказать огромное влияние на перинатальные исходы.

Силденафил. Ранние оценки ингибиторов фосфодиэстеразы-5 (силденафила) в качестве терапевтического средства для раннего начала тяжелой ЗРП с высоким риском гибели плода казались многообещающими. Однако в рамках международного сотрудничества (STRIDER) рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) антенатального применения цитрата силденафила для лечения ЗРП не показали значимой пользы [56].

Антиоксиданты. Становится доступным все большее число исследований по терапевтическому применению антиоксидантов, таких как аргинин. Этот вариант привлекателен, поскольку это пищевая добавка, которая вряд ли будет иметь неожиданные нежелательные побочные эффекты, такие как у силденафила в РКИ Dutch STRIDER. Недавний межвидовой метаанализ, объединяющий все доступные данные исследований на людях и животных в экспериментальных моделях, предполагает, что добавки семейства аргинина, в частности аргинина и азоткарбамоила глутамата, улучшают рост плода при осложненной беременности [57]. Однако необходимы дополнительные исследования для определения эффективности лечения ЗРП у людей.

Растворы аминокислот. В исследовании M. Tchirikov и соавт. [58] описана методика лечения задержки внутриутробного развития плода посредством перманентного введения доступных на рынке аминокислот и 5 % раствора глюкозы посредством интраумбиликального введения (имплантированной внутрибрюшной системы портов).

ЗРП было определено как предполагаемый вес плода меньше 5 % (Хэдлок-4) в сочетании с повышенной резистентностью в обеих маточных артериях (Ut.A.) с индексом пульсации маточных артерий (PI) больше 95 %. Плоды с морфологическими и/или хромосомными

аномалиями не были включены в окончательный анализ. Исследование началось в 2010 г. как проспективное РКИ пациентов с ограничением внутриутробного роста плодов, получающих внутрибрюшинные добавки аминокислот и глюкозы с использованием подкожно имплантированной системы портов. Были направлены в медицинский центр с ЗРП 78 пациентов. Не соответствовал критериям включения в исследование 51 пациент, 6 пациентов отказались от участия в исследовании после объяснения дизайна исследования и рисков имплантации порта. Соответствовали критериям исследования и дали разрешение на имплантацию 13 из 65 пациентов. Рандомизация была проведена институтом математики и статистики Университета Мартина Лютера (Галле-Виттенберг, Германия), с использованием программы SPSS Statistics (IBM SPSS Statistics v 20, Энинген, Германия). Дизайн исследования был ограничен тяжелыми случаями ЗРП в возрасте до 32-й недели беременности с предполагаемой массой плода меньше 3-го перцентиля, патологическим PI больше 95 %. Из-за этих ограничений 3 пациента из каждой группы были исключены из окончательного анализа.

В контрольной группе забор крови плода проводился с помощью кордоцентеза под контролем УЗИ. Кровь немедленно центрифугировали, а сыворотку замораживали в жидком азоте для исследования (высокоэффективная жидкостная хроматография «Hewlett Packard Series 1100», Hewlett Packard, Германия).

Методика состояла из следующих этапов. После сонографической локализации плаценты был сделан небольшой разрез кожи скальпелем под местной анестезией с 20 мл не адренализированного 1 % ксилокаина и подкожный пакет для капсулы порта были приготовлены с помощью пары ножниц со стороны введения пуповины в плаценту. Капсулу порта сосудистого доступа промывали гепаринизированным физиологическим раствором (10 ед/мл). Пупочную вену прокалывали 18-миллиметровой иглой (одноразовая троакарная игла «EchoTip®», COOK Medical, США) под контролем УЗИ через подготовленный мешок и переднюю стенку плаценты. После взятия крови плода катетер вводили через иглу в пупочную вену с помощью съемного 1-дюймового французского стилета. Порт вставляли в подготовленный пакет, где его фиксировали викриловыми швами 3-0 к подкожно-жировой клетчатке, а кожу закрывали монокрилом 4-0 (ETHICON, США). Затем система портов была подключена к насосу с растворами аминокислот и глюкозы. Курс лечения включал ежедневные вливания аминокислот и глюкозы. Амниотическая полость осталась нетронутой.

Такой способ достоверно удлинял срок беременности, однако приводил к дисбалансу концентраций аминокислот в крови плода, потому был сделан вывод о том, что имеющийся сейчас на рынке состав препаратов аминокислот должен быть пересмотрен.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЗРП — это сложное заболевание, сопровождающееся плацентарной дисфункцией на множественных уровнях. Пораженные плаценты имеют деформированные ворсинки, свидетельствующие о нарушении обменной способности. Трофобласты в плацентах при ЗРП демонстрируют сниженную пролиферацию, повышенный риск гибели от апоптоза, измененный метаболизм, старение и сниженную инвазивную способность. Эти изменения на клеточном уровне лежат в основе серьезных анатомических изменений, наблюдаемых в плаценте при ЗРП, поэтому понимание изменений в функции трофобласта имеет решающее значение для понимания патофизиологии плацентарной дисфункции.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили

финальную версию перед публикацией). Вклад каждого автора: А.А. Блаженко, О.В. Пачулия, О.Н. Беспалова — анализ данных литературы, обсуждение, написание статьи; И.Ю. Коган — общая концепция.

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' contributions. All authors confirm that their authorship complies with the international ICMJE criteria (all authors made a significant contribution to the concept development, research, and preparation of the article, and read and approved the final version before publication). Contribution of each author: A.A. Blazhenko, O.V. Pachuliya, O.N. Bespalova — analysis of data literature, discussion, article writing; I.Yu. Kogan — general concept.

Conflict of interest. The authors declare no obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of funding. The authors declare that they received no external funding for the study.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Burton G.J., Fowden A.L., Thornburg K.L. Placental origins of chronic disease // *Physiol Rev*. 2016. Vol. 96, N 4. P. 1509–1565. doi: 10.1152/physrev.00029.2015
2. Burkhardt T., Schäffer L., Schneider C., et al. Reference values for the weight of freshly delivered term placentas and for placental weight-birth weight ratios // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006. Vol. 128, N 1-2. P. 248–252. doi: 10.1016/j.ejogrb.2005.10.032
3. Resnik R. Intrauterine growth restriction // *Obstet Gynecol*. 2002. Vol. 99, N 3. P. 490–496. doi: 10.1016/s0029-7844(01)01780-x
4. Jauniaux E., Jurkovic D., Campbell S., et al. Investigation of placental circulations by color Doppler ultrasonography // *Am J Obstet Gynecol*. 1991. Vol. 164, N 2. P. 486–488. doi: 10.1016/s0002-9378(11)80005-0
5. Gruenwald P. Abnormalities of placental vascularity in relation to intrauterine deprivation and retardation of fetal growth. Significance of avascular chorionic villi // *N Y State J Med*. 1961. Vol. 61. P. 1508–1513.
6. Jauniaux E., Jurkovic D., Campbell S., Hustin J. Doppler ultrasonographic features of the developing placental circulation: Correlation with anatomic findings // *Am J Obstet Gynecol*. 1992. Vol. 166, N 2. P. 585–587. doi: 10.1016/0002-9378(92)91678-4
7. Sebire N.J. Implications of placental pathology for disease mechanisms; methods, issues and future approaches // *Placenta*. 2017. Vol. 52. P. 122–126. doi: 10.1016/j.placenta.2016.05.006
8. Velauthar L., Plana M.N., Kalidindi M., et al. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome:

- a meta-analysis involving 55,974 women // *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014. Vol. 43, N 5. P. 500–507. doi: 10.1002/uog.13275
- 9.** Fleischer A., Schulman H., Farmakides G., et al. Uterine artery Doppler velocimetry in pregnant women with hypertension // *Am J Obstet Gynecol.* 1986. Vol. 154, N 4. P. 806–813. doi: 10.1016/0002-9378(86)90462-x
- 10.** Jauniaux E., Poston L., Burton G.J. Placental-related diseases of pregnancy: Involvement of oxidative stress and implications in human evolution // *Hum Reprod Update.* 2006. Vol. 12, N 6. P. 747–755. doi: 10.1093/humupd/dml016
- 11.** Alfirevic Z., Stampalija T., Dowswell T. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies // *Cochrane Database Syst Rev.* 2017. Vol. 6, N 6. P. CD007529. doi: 10.1002/14651858.CD007529.pub4
- 12.** Luria O., Barnea O., Shalev J., et al. Two-dimensional and three-dimensional Doppler assessment of fetal growth restriction with different severity and onset // *Prenat Diagn.* 2012. Vol. 32, N 12. P. 1174–1180. doi: 10.1002/pd.3980
- 13.** Burton G.J., Jauniaux E., Charnock-Jones D.S. Human early placental development: potential roles of the endometrial glands // *Placenta.* 2007. Vol. 28, Suppl A. P. S64–S69. doi: 10.1016/j.placenta.2007.01.007
- 14.** Burton G.J., Jauniaux E. The cytotrophoblastic shell and complications of pregnancy // *Placenta.* 2017. Vol. 60. P. 134–139. doi: 10.1016/j.placenta.2017.06.007
- 15.** Maruo T., Matsuo H., Murata K., Mochizuki M. Gestational age-dependent dual action of epidermal growth factor on human placenta early in gestation // *J Clin Endocrinol Metab.* 1992. Vol. 75, N 5. P. 1362–1367. doi: 10.1210/jcem.75.5.1430098
- 16.** Rodesch F., Simon P., Donner C., Jauniaux E. Oxygen measurements in endometrial and trophoblastic tissues during early pregnancy // *Obstet Gynecol.* 1992. Vol. 80, N 2. P. 283–285.
- 17.** Hustin J., Schaaps J.P. Echographic and anatomic studies of the maternotrophoblastic border during the first trimester of pregnancy // *Am J Obstet Gynecol.* 1987. Vol. 157, N 1. P. 162–168. doi: 10.1016/s0002-9378(87)80371-x
- 18.** Pijnenborg R., Vercruyssen L., Hanssens M. The uterine spiral arteries in human pregnancy: facts and controversies // *Placenta.* 2006. Vol. 27, N 9-10. P. 939–958. doi: 10.1016/j.placenta.2005.12.006
- 19.** Burton G.J., Scioscia M., Rademacher T.W. Endometrial secretions: creating a stimulatory microenvironment within the human early placenta and implications for the aetiopathogenesis of preeclampsia // *J Reprod Immunol.* 2011. Vol. 89, N 2. P. 118–125. doi: 10.1016/j.jri.2011.02.005
- 20.** Harris L.K. Review: Trophoblast-vascular cell interactions in early pregnancy: how to remodel a vessel // *Placenta.* 2010. Vol. 31. P. S93–S98. doi: 10.1016/j.placenta.2009.12.012
- 21.** Whitley G.S., Cartwright J.E. Cellular and molecular regulation of spiral artery remodelling: lessons from the cardiovascular field // *Placenta.* 2010. Vol. 31, N 6. P. 465–474. doi: 10.1016/j.placenta.2010.03.002
- 22.** Moffett A., Hiby S.E., Sharkey A.M. The role of the maternal immune system in the regulation of human birthweight // *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2015. Vol. 370, N 1663. P. 20140071. doi: 10.1098/rstb.2014.0071
- 23.** Khong T.Y., De Wolf F., Robertson W.B., Brosens I. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for-gestational age infants // *Br J Obstet Gynaecol.* 1986. Vol. 93, N 10. P. 1049–1059. doi: 10.1111/j.1471-0528.1986.tb07830.x
- 24.** Burchell R.C. Arterial blood flow into the human intervillous space // *Am J Obstet Gynecol.* 1967. Vol. 98, N 3. P. 303–311. doi: 10.1016/0002-9378(67)90149-4
- 25.** Mayhew T.M., Jackson M.R., Boyd P.A. Changes in oxygen diffusive conductances of human placentae during gestation (10–41 weeks) are commensurate with the gain in fetal weight // *Placenta.* 1993. Vol. 14, N 1. P. 51–61. doi: 10.1016/s0143-4004(05)80248-6
- 26.** Burton G.J., Jauniaux E., Charnock-Jones D.S. The influence of the intrauterine environment on human placental development // *Int J Dev Biol.* 2010. Vol. 54, N 2-3. P. 303–312. doi: 10.1387/ijdb.082764gb
- 27.** Jauniaux E., Hempstock J., Greenwold N., Burton G.J. Trophoblastic oxidative stress in relation to temporal and regional differences in maternal placental blood flow in normal and abnormal early pregnancies // *Am J Pathol.* 2003. Vol. 162, N 1. P. 115–125. doi: 10.1016/S0002-9440(10)63803-5
- 28.** Gruenewald P. Expansion of placental site and maternal blood supply of primate placentas // *Anat Rec.* 1972. Vol. 173, N 2. P. 189–203. doi: 10.1002/ar.1091730208
- 29.** Lyall F., Robson S.C., Bulmer J.N. Spiral artery remodeling and trophoblast invasion in preeclampsia and fetal growth restriction: relationship to clinical outcome // *Hypertension.* 2013. Vol. 62, N 6. P. 1046–1054. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01892
- 30.** Salafia C.M., Yampolsky M., Misra D.P., et al. Placental surface shape, function, and effects of maternal and fetal vascular pathology // *Placenta.* 2010. Vol. 31, N 11. P. 958–962. doi: 10.1016/j.placenta.2010.09.005
- 31.** Salafia C.M., Yampolsky M., Shlakhter A., et al. Variety in placental shape: when does it originate? *Placenta.* 2012. Vol. 33, N 3. P. 164–170. doi: 10.1016/j.placenta.2011.12.002
- 32.** Salafia C.M., Zhang J., Miller R.K., et al. Placental growth patterns affect birth weight for given placental weight // *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2007. Vol. 79, N 4. P. 281–288. doi: 10.1002/bdra.20345
- 33.** Yampolsky M., Salafia C.M., Shlakhter O., et al. Centrality of the umbilical cord insertion in a human placenta influences the placental efficiency // *Placenta.* 2009. Vol. 30, N 12. P. 1058–1064. doi: 10.1016/j.placenta.2009.10.001
- 34.** Schwartz N., Quant H.S., Sammel M.D., Parry S. Macrosomia has its roots in early placental development // *Placenta.* 2014. Vol. 35, N 9. P. 684–690. doi: 10.1016/j.placenta.2014.06.373
- 35.** Ong S.S., Baker P.N., Mayhew T.M., Dunn W.R. Remodeling of myometrial radial arteries in preeclampsia // *Am J Obstet Gynecol.* 2005. Vol. 192, N 2. P. 572–579. doi: 10.1016/j.ajog.2004.08.015
- 36.** Brosens I., Dixon H.G., Robertson W.B. Fetal growth retardation and the arteries of the placental bed // *Br J Obstet Gynaecol.* 1977. Vol. 84, N 9. P. 656–663. doi: 10.1111/j.1471-0528.1977.tb12676.x
- 37.** Gerretsen G., Huisjes H.J., Elema J.D. Morphological changes of the spiral arteries in the placental bed in relation to pre-eclampsia and fetal growth retardation // *Br J Obstet Gynaecol.* 1981. Vol. 88, N 9. P. 876–881. doi: 10.1111/j.1471-0528.1981.tb02222.x
- 38.** Burton G.J., Watson A.L., Hempstock J., et al. Uterine glands provide histiotrophic nutrition for the human fetus during the first trimester of pregnancy // *J Clin Endocrinol Metab.* 2002. Vol. 87, N 6. P. 2954–2959. doi: 10.1210/jcem.87.6.8563

39. Pijnenborg R., Bland J.M., Robertson W.B., et al. The pattern of interstitial trophoblastic invasion of the myometrium in early human pregnancy // *Placenta*. 1981. Vol. 2, N 4. P. 303–316. doi: 10.1016/s0143-4004(81)80027-6
40. Filant J., Spencer T.E. Uterine glands: biological roles in conceptus implantation, uterine receptivity and decidualization // *Int J Dev Biol*. 2014. Vol. 58, N 2-4. P. 107–116. doi: 10.1387/ijdb.130344ts
41. Burton G.J., Woods A.W., Jauniaux E., Kingdom J.C. Rheological and physiological consequences of conversion of the maternal spiral arteries for uteroplacental blood flow during human pregnancy // *Placenta*. 2009. Vol. 30, N 6. P. 473–482. doi: 10.1016/j.placenta.2009.02.009
42. Aardema M.W., Oosterhof H., Timmer A., et al. Uterine artery Doppler flow and uteroplacental vascular pathology in normal pregnancies and pregnancies complicated by pre-eclampsia and small for gestational age fetuses // *Placenta*. 2001. Vol. 22, N 5. P. 405–411. doi: 10.1053/plac.2001.0676
43. Zhu M.Y., Milligan N., Keating S., et al. The hemodynamics of late-onset intrauterine growth restriction by MRI // *Am J Obstet Gynecol*. 2016. Vol. 214, N 3. P. 367.e1–367.e17. doi: 10.1016/j.ajog.2015.10.004
44. Burton G.J., Jauniaux E., Watson A.L. Maternal arterial connections to the placental intervillous space during the first trimester of human pregnancy: the Boyd collection revisited // *Am J Obstet Gynecol*. 1999. Vol. 181, N 3. P. 718–724. doi: 10.1016/s0002-9378(99)70518-1
45. Falco M.L., Sivanathan J., Laoreti A., et al. Placental histopathology associated with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis // *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017. Vol. 50, N 3. P. 295–301. doi: 10.1002/uog.17494
46. Moran M.C., Mulcahy C., Zombori G., et al. Placental volume, vasculature and calcification in pregnancies complicated by pre-eclampsia and intra-uterine growth restriction // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015. Vol. 195. P. 12–17. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.07.023
47. Jauniaux E., Watson A., Ozturk O., et al. In-vivo measurement of intrauterine gases and acid-base values early in human pregnancy // *Hum Reprod*. 1999. Vol. 14, N 11. P. 2901–2904. doi: 10.1093/humrep/14.11.2901
48. Cindrova-Davies T., van Patot M.T., Gardner L., et al. Energy status and HIF signalling in chorionic villi show no evidence of hypoxic stress during human early placental development // *Mol Hum Reprod*. 2015. Vol. 21, N 3. P. 296–308. doi: 10.1093/molehr/gau105
49. Jauniaux E., Watson A.L., Hempstock J., et al. Onset of maternal arterial blood flow and placental oxidative stress. A possible factor in human early pregnancy failure // *Am J Pathol*. 2000. Vol. 157, N 6. P. 2111–2122. doi: 10.1016/S0002-9440(10)64849-3
50. van Uitert E.M., Exalto N., Burton G.J., et al. Human embryonic growth trajectories and associations with fetal growth and birthweight // *Hum Reprod*. 2013. Vol. 28, N 7. P. 1753–1761. doi: 10.1093/humrep/det115
51. Barker D.J., Thornburg K.L. The obstetric origins of health for a lifetime // *Clin Obstet Gynecol*. 2013. Vol. 56, N 3. P. 511–519. doi: 10.1097/GRF.0b013e31829cb9ca
52. Brosens I., Pijnenborg R., Vercruyse L., Romero R. The «Great Obstetrical Syndromes» are associated with disorders of deep placentation // *Am J Obstet Gynecol*. 2011. Vol. 204, N 3. P. 193–201. doi: 10.1016/j.ajog.2010.08.009
53. Jaddoe V.W., de Jonge L.L., Hofman A., et al. First trimester fetal growth restriction and cardiovascular risk factors in school age children: population based cohort study // *BMJ*. 2014. Vol. 348. P. g14. doi: 10.1136/bmj.g14
54. Collins S.L., Birks J.S., Stevenson G.N., et al. Measurement of spiral artery jets: general principles and differences observed in small-for-gestational-age pregnancies // *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012. Vol. 40, N 2. P. 171–178. doi: 10.1002/uog.10149
55. Bruin C., Damhuis S., Gordijn S., Ganzevoort W. Evaluation and Management of Suspected Fetal Growth Restriction // *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2021. Vol. 48, N 2. P. 371–385. doi: 10.1016/j.ogc.2021.02.007
56. 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, N 5. P. 1120–1127. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12454
57. Zhang H., Liu X., Zheng Y., et al. Dietary N-carbamylglutamate or L-arginine improves fetal intestinal amino acid profiles during intrauterine growth restriction in undernourished ewes // *Anim Nutr*. 2022. Vol. 8, N 1. P. 341–349. doi: 10.1016/j.aninu.2021.12.001
58. Tchirikov M., Steetskamp J., Hohmann M., Koelbl H. Long-term amniocentesis through a subcutaneously implanted amniotic fluid replacement port system for treatment of PPRM in humans // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010. Vol. 152, N 1. P. 30–33. doi: 10.1016/j.ejogrb.2010.04.023

REFERENCES

1. Burton GJ, Fowden AL, Thornburg KL. Placental origins of chronic disease. *Physiol Rev*. 2016;96(4):1509–1565. doi: 10.1152/physrev.00029.2015
2. Burkhardt T, Schäffer L, Schneider C, et al. Reference values for the weight of freshly delivered term placentas and for placental weight-birth weight ratios. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006;128(1-2):248–252. doi: 10.1016/j.ejogrb.2005.10.032
3. Resnik R. Intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol*. 2002;99(3):490–496. doi: 10.1016/s0029-7844(01)01780-x
4. Jauniaux E, Jurkovic D, Campbell S, et al. Investigation of placental circulations by color Doppler ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol*. 1991;164(2):486–488. doi: 10.1016/s0002-9378(11)80005-0
5. Gruenewald P. Abnormalities of placental vascularity in relation to intrauterine deprivation and retardation of fetal growth. Significance of avascular chorionic villi. *N Y State J Med*. 1961;61:1508–1513.
6. Jauniaux E, Jurkovic D, Campbell S, Hustin J. Doppler ultrasonographic features of the developing placental circulation:

- Correlation with anatomic findings. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166(2):585–587. doi: 10.1016/0002-9378(92)91678-4
7. Sebire NJ. Implications of placental pathology for disease mechanisms; methods, issues and future approaches. *Placenta.* 2017;52:122–126. doi: 10.1016/j.placenta.2016.05.006
8. Velauthar L, Plana MN, Kalidindi M, et al. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55,974 women. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;43(5):500–507. doi: 10.1002/uog.13275
9. Fleischer A, Schulman H, Farmakides G, et al. Uterine artery Doppler velocimetry in pregnant women with hypertension. *Am J Obstet Gynecol.* 1986;154(4):806–813. doi: 10.1016/0002-9378(86)90462-x
10. Jauniaux E, Poston L, Burton GJ. Placental-related diseases of pregnancy: Involvement of oxidative stress and implications in human evolution. *Hum Reprod Update.* 2006;12(6):747–755. doi: 10.1093/humupd/dml016
11. Alfirevic Z, Stampalija T, Dowswell T. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;6(6):CD007529. doi: 10.1002/14651858.CD007529.pub4
12. Luria O, Barnea O, Shalev J, et al. Two-dimensional and three-dimensional Doppler assessment of fetal growth restriction with different severity and onset. *Prenat Diagn.* 2012;32(12):1174–1180. doi: 10.1002/pd.3980
13. Burton GJ, Jauniaux E, Charnock-Jones DS. Human early placental development: potential roles of the endometrial glands. *Placenta.* 2007;28(Suppl A):S64–S69. doi: 10.1016/j.placenta.2007.01.007
14. Burton GJ, Jauniaux E. The cytotrophoblastic shell and complications of pregnancy. *Placenta.* 2017;60:134–139. doi: 10.1016/j.placenta.2017.06.007
15. Maruo T, Matsuo H, Murata K, Mochizuki M. Gestational age-dependent dual action of epidermal growth factor on human placenta early in gestation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75(5):1362–1367. doi: 10.1210/jcem.75.5.1430098
16. Rodesch F, Simon P, Donner C, Jauniaux E. Oxygen measurements in endometrial and trophoblastic tissues during early pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1992;80(2):283–285.
17. Hustin J, Schaaps JP. Echographic and anatomic studies of the maternotrophoblastic border during the first trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1987;157(1):162–168. doi: 10.1016/s0002-9378(87)80371-x
18. Pijnenborg R, Vercruyssen L, Hanssens M. The uterine spiral arteries in human pregnancy: facts and controversies. *Placenta.* 2006;27(9–10):939–958. doi: 10.1016/j.placenta.2005.12.006
19. Burton GJ, Scioscia M, Rademacher TW. Endometrial secretions: creating a stimulatory microenvironment within the human early placenta and implications for the aetiopathogenesis of preeclampsia. *J Reprod Immunol.* 2011;89(2):118–125. doi: 10.1016/j.jri.2011.02.005
20. Harris LK. Review: Trophoblast-vascular cell interactions in early pregnancy: how to remodel a vessel. *Placenta.* 2010;31:593–598. doi: 10.1016/j.placenta.2009.12.012
21. Whitley GS, Cartwright JE. Cellular and molecular regulation of spiral artery remodelling: lessons from the cardiovascular field. *Placenta.* 2010;31(6):465–474. doi: 10.1016/j.placenta.2010.03.002
22. Moffett A, Hiby SE, Sharkey AM. The role of the maternal immune system in the regulation of human birthweight. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2015;370(1663):20140071. doi: 10.1098/rstb.2014.0071
23. Khong TY, De Wolf F, Robertson WB, Brosens I. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for-gestational age infants. *Br J Obstet Gynaecol.* 1986;93(10):1049–1059. doi: 10.1111/j.1471-0528.1986.tb07830.x
24. Burchell RC. Arterial blood flow into the human intervillous space. *Am J Obstet Gynecol.* 1967;98(3):303–311. doi: 10.1016/0002-9378(67)90149-4
25. Mayhew TM, Jackson MR, Boyd PA. Changes in oxygen diffusive conductances of human placentae during gestation (10–41 weeks) are commensurate with the gain in fetal weight. *Placenta.* 1993;14(1):51–61. doi: 10.1016/s0143-4004(05)80248-6
26. Burton GJ, Jauniaux E, Charnock-Jones DS. The influence of the intrauterine environment on human placental development. *Int J Dev Biol.* 2010;54(2–3):303–312. doi: 10.1387/ijdb.082764gb
27. Jauniaux E, Hempstock J, Greenwold N, Burton GJ. Trophoblastic oxidative stress in relation to temporal and regional differences in maternal placental blood flow in normal and abnormal early pregnancies. *Am J Pathol.* 2003;162(1):115–125. doi: 10.1016/S0002-9440(10)63803-5
28. Gruenewald P. Expansion of placental site and maternal blood supply of primate placentas. *Anat Rec.* 1972;173(2):189–203. doi: 10.1002/ar.1091730208
29. Lyall F, Robson SC, Bulmer JN. Spiral artery remodeling and trophoblast invasion in preeclampsia and fetal growth restriction: relationship to clinical outcome. *Hypertension.* 2013;62(6):1046–1054. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01892
30. Salafia CM, Yampolsky M, Misra DP, et al. Placental surface shape, function, and effects of maternal and fetal vascular pathology. *Placenta.* 2010;31(11):958–962. doi: 10.1016/j.placenta.2010.09.005
31. Salafia CM, Yampolsky M, Shlakhter A, et al. Variety in placental shape: when does it originate? *Placenta.* 2012;33(3):164–170. doi: 10.1016/j.placenta.2011.12.002
32. Salafia CM, Zhang J, Miller RK, et al. Placental growth patterns affect birth weight for given placental weight. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2007;79(4):281–288. doi: 10.1002/bdra.20345
33. Yampolsky M, Salafia CM, Shlakhter O, et al. Centrality of the umbilical cord insertion in a human placenta influences the placental efficiency. *Placenta.* 2009;30(12):1058–1064. doi: 10.1016/j.placenta.2009.10.001
34. Schwartz N, Quant HS, Sammel MD, Parry S. Macrosomia has its roots in early placental development. *Placenta.* 2014;35(9):684–690. doi: 10.1016/j.placenta.2014.06.373
35. Ong SS, Baker PN, Mayhew TM, Dunn WR. Remodeling of myometrial radial arteries in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(2):572–579. doi: 10.1016/j.ajog.2004.08.015
36. Brosens I, Dixon HG, Robertson WB. Fetal growth retardation and the arteries of the placental bed. *Br J Obstet Gynaecol.* 1977;84(9):656–663. doi: 10.1111/j.1471-0528.1977.tb12676.x
37. Gerretsen G, Huisjes HJ, Elema JD. Morphological changes of the spiral arteries in the placental bed in relation to pre-eclampsia and fetal growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol.* 1981;88(9):876–881. doi: 10.1111/j.1471-0528.1981.tb02222.x
38. Burton GJ, Watson AL, Hempstock J, et al. Uterine glands provide histiotrophic nutrition for the human fetus during the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(6):2954–2959. doi: 10.1210/jcem.87.6.8563

39. Pijnenborg R, Bland JM, Robertson WB, et al. The pattern of interstitial trophoblastic invasion of the myometrium in early human pregnancy. *Placenta*. 1981;2(4):303–316. doi: 10.1016/s0143-4004(81)80027-6
40. Filant J, Spencer TE. Uterine glands: biological roles in conceptus implantation, uterine receptivity and decidualization. *Int J Dev Biol*. 2014;58(2-4):107–116. doi: 10.1387/ijdb.130344ts
41. Burton GJ, Woods AW, Jauniaux E, Kingdom JC. Rheological and physiological consequences of conversion of the maternal spiral arteries for uteroplacental blood flow during human pregnancy. *Placenta*. 2009;30(6):473–482. doi: 10.1016/j.placenta.2009.02.009
42. Aardema MW, Oosterhof H, Timmer A, et al. Uterine artery Doppler flow and uteroplacental vascular pathology in normal pregnancies and pregnancies complicated by pre-eclampsia and small for gestational age fetuses. *Placenta*. 2001;22(5):405–411. doi: 10.1053/plac.2001.0676
43. Zhu MY, Milligan N, Keating S, et al. The hemodynamics of late-onset intrauterine growth restriction by MRI. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(3):367.e1–367.e17. doi: 10.1016/j.ajog.2015.10.004
44. Burton GJ, Jauniaux E, Watson AL. Maternal arterial connections to the placental intervillous space during the first trimester of human pregnancy: the Boyd collection revisited. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181(3):718–724. doi: 10.1016/s0002-9378(99)70518-1
45. Falco ML, Sivanathan J, Laoreti A, et al. Placental histopathology associated with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;50(3):295–301. doi: 10.1002/uog.17494
46. Moran MC, Mulcahy C, Zombori G, et al. Placental volume, vasculature and calcification in pregnancies complicated by pre-eclampsia and intra-uterine growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015;195:12–17. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.07.023
47. Jauniaux E, Watson A, Ozturk O, et al. In-vivo measurement of intrauterine gases and acid-base values early in human pregnancy. *Hum Reprod*. 1999;14(11):2901–2904. doi: 10.1093/humrep/14.11.2901
48. Cindrova-Davies T, van Patot MT, Gardner L, et al. Energy status and HIF signalling in chorionic villi show no evidence of hypoxic stress during human early placental development. *Mol Hum Reprod*. 2015;21(3):296–308. doi: 10.1093/molehr/gau105
49. Jauniaux E, Watson AL, Hempstock J, et al. Onset of maternal arterial blood flow and placental oxidative stress. A possible factor in human early pregnancy failure. *Am J Pathol*. 2000;157(6):2111–2122. doi: 10.1016/S0002-9440(10)64849-3
50. van Uitert EM, Exalto N, Burton GJ, et al. Human embryonic growth trajectories and associations with fetal growth and birthweight. *Hum Reprod*. 2013;28(7):1753–1761. doi: 10.1093/humrep/det115
51. Barker DJ, Thornburg KL. The obstetric origins of health for a lifetime. *Clin Obstet Gynecol*. 2013;56(3):511–519. doi: 10.1097/GRF.0b013e31829cb9ca
52. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruyssen L, Romero R. The «Great Obstetrical Syndromes» are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(3):193–201. doi: 10.1016/j.ajog.2010.08.009
53. Jaddoe VW, de Jonge LL, Hofman A, et al. First trimester fetal growth restriction and cardiovascular risk factors in school age children: population based cohort study. *BMJ*. 2014;348:g14. doi: 10.1136/bmj.g14
54. Collins SL, Birks JS, Stevenson GN, et al. Measurement of spiral artery jets: general principles and differences observed in small-for-gestational-age pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012;40(2):171–178. doi: 10.1002/uog.10149
55. Bruin C, Damhuis S, Gordijn S, Ganzevoort W. Evaluation and Management of Suspected Fetal Growth Restriction. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2021;48(2):371–385. doi: 10.1016/j.ogc.2021.02.007
56. 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
57. Zhang H, Liu X, Zheng Y, et al. Dietary N-carbamylglutamate or L-arginine improves fetal intestinal amino acid profiles during intrauterine growth restriction in undernourished ewes. *Anim Nutr*. 2022;8(1):341–349. doi: 10.1016/j.aninu.2021.12.001
58. Tchirikov M, Steetskamp J, Hohmann M, Koelbl H. Long-term amnioinfusion through a subcutaneously implanted amniotic fluid replacement port system for treatment of PPRM in humans. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010;152(1):30–33. doi: 10.1016/j.ejogrb.2010.04.023

ОБ АВТОРАХ

***Александра Александровна Блаженко**, канд. мед. наук, Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта; адрес: Россия, 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3; ORCID: 0000-0002-8079-0991; eLibrary SPIN: 8762-3604; e-mail: alexandrablazhenko@gmail.com

Ольга Владимировна Пачулия, канд. мед. наук; ORCID: 0000-0003-4116-0222; eLibrary SPIN: 1204-3160; e-mail: opachuliya@mail.ru

AUTHORS INFO

***Alexandra A. Blazhenko**, MD, Cand. Sci. (Medicine), Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott; address: Russia, 199034, Saint Petersburg, Mendeleevskaya Liniya, 3; ORCID: 0000-0002-8079-0991; eLibrary SPIN: 8762-3604; e-mail: alexandrablazhenko@gmail.com

Olga V. Pachuliya, MD, Cand. Sci. (Medicine); ORCID: 0000-0003-4116-0222; eLibrary SPIN: 1204-3160; e-mail: opachuliya@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Олеся Николаевна Беспалова, д-р мед. наук;
ORCID: 0000-0002-6542-5953; eLibrary SPIN: 4732-8089;
e-mail: shiggerra@mail.ru

Игорь Юрьевич Коган, член-корреспондент РАН,
д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-7351-6900; eLibrary SPIN: 6572-6450;
e-mail: ikogan@mail.ru

Olesya N. Bepalova, MD, Dr. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0002-6542-5953, eLibrary SPIN: 4732-8089,
e-mail: shiggerra@mail.ru

Igor Yu. Kogan, corresponding member of the Russian
Academy of Sciences, MD, Dr. Sci. (Medicine), professor;
ORCID: 0000-0002-7351-6900, eLibrary SPIN: 6572-6450;
e-mail: ikogan@mail.ru