

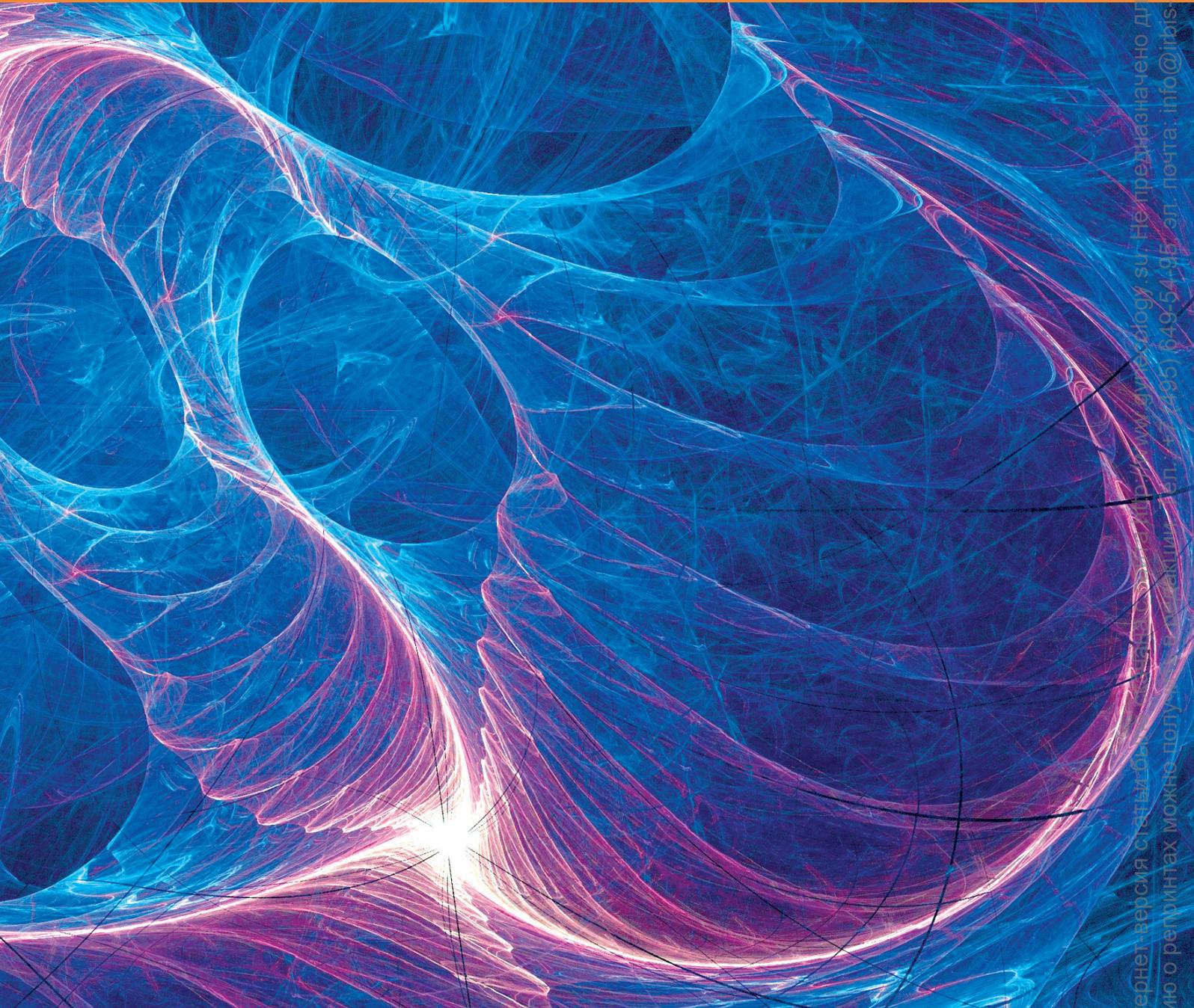
ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2022 • том 16 • № 1



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2022 Vol. 16 No 1

www.gynecology.su

Данная интернет-версия статьи опубликована в журнале "Акушерство, гинекология и репродукция" и является ее частью. Для цитирования информации о репринтах можно получить по адресу: info@ibis.ru. Эл. почта: info@ibis.ru. Тел.: +7 (495) 649-54-95.

<https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.262>

Ключевая функция плаценты в формировании врожденного порока сердца плода

В.И. Цибизова¹, Т.М. Первунина¹, В.А. Артеменко¹, В.О. Бицадзе²,
К.Э. Гоциридзе³, И.И. Аверкин¹, Д.В. Блинов^{4,5}, Н.Ю. Новикова⁶

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2;

²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет);
Россия, 119991 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4;

³Клиника Чачава; Грузия, 0179 Тбилиси, ул. Мераба Костава, д. 38;

⁴Институт Превентивной и Социальной Медицины; Россия, 127006 Москва, ул. Садовая-Триумфальная, д. 4–10;

⁵Клинический госпиталь Лапино, ГК «Мать и Дитя»;
Россия, 143081 Московская область, Одинцовский район, Лапино, 1-ое Успенское шоссе, д. 111;

⁶ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 195067 Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, д. 47

Для контактов: Валентина Ивановна Цибизова, e-mail: tsibizova.v@gmail.com

Резюме

Все чаще признается, что именно структурные аномалии и функциональные изменения плаценты могут оказывать неблагоприятное влияние на развитие сердца плода. В этой статье мы рассматриваем роль плаценты и возможное влияние плацентарной недостаточности на плод с врожденным пороком сердца (ВПС). Сердце плода и плацента напрямую связаны, потому что они развиваются одновременно с общими регуляторными и сигнальными путями. Более того, и плацентарно-ассоциированные осложнения чаще встречаются у беременных, вынашивающих плод с ВПС, и ответная реакция плода на плацентарную недостаточность может привести к постнатальному сохранению ремоделированного сердца. Механизмы, лежащие в основе этой оси взаимодействия плацента–плод, потенциально включают генетические факторы, окислительный стресс, хроническую гипоксию и/или ангиогенный дисбаланс. Таким образом, кровообращение мать–плацента–плод имеет решающее значение в понимании формирования ВПС. Необходимо изучение изменяющихся факторов, участвующих в этих процессах, для ранней идентификации, визуализации, количественной оценки плацентарной недостаточности и разработке новых пренатальных путей терапии в популяции пациентов с ВПС.

Ключевые слова: врожденные пороки сердца, ВПС, фактор роста эндотелия сосудов, VEGF, растворимая Fms-подобная тирозинкиназа-1, sFlt-1, плацентарный фактор роста, PlGF

Для цитирования: Цибизова В.И., Первунина Т.М., Артеменко В.А., Бицадзе В.О., Гоциридзе К.Э., Аверкин И.И., Блинов Д.В., Новикова Н.Ю. Ключевая функция плаценты в формировании врожденного порока сердца плода. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2022;16(1):66–72. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.262>.

Placenta crucially affects formation of fetal congenital heart disease

Valentina I. Tsibizova¹, Tatiana M. Pervunina¹, Veronika A. Artemenko¹, Viktoria O. Bitsadze²,
Ketevan E. Gotsiridze³, Igor I. Averkin¹, Dmitry V. Blinov^{4,5}, Natalia Yu. Novikova⁶

¹Almazov National Medical Research Centre, Health Ministry of Russian Federation; 2 Akkuratova Str., Saint Petersburg 197341, Russia;

²Sechenov University; 2 bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya Str., Moscow 119991, Russia;

³Chachava Clinic; 38 Merab Kostava Str., Tbilisi 0179, Georgia;

⁴Institute for Preventive and Social Medicine; 4–10 Sadovaya-Triumfalnaya Str., Moscow 127006, Russia;

⁵Lapino Clinical Hospital, GC «Mother and Child»;
111, 1st Uspenskoe Highway, Lapino, Odintsovo District, Moscow region 143081, Russia;

⁶Mechnikov North-Western State Medical University, Health Ministry of Russian Federation;
47 Piskarevskiy Prospect, Saint Petersburg 195067, Russia

Corresponding author: Valentina I. Tsibizova, e-mail: tsibizova.v@gmail.com

Abstract

It has been increasingly recognized that structural abnormalities and functional changes in the placenta can adversely affect developing fetal heart. In this article, we examine a role of the placenta as well as potential impact of placental insufficiency on a fetus with congenital heart disease (CHD). The fetal heart and placenta are directly connected because they develop simultaneously with common regulatory and signaling pathways. Moreover, placenta-associated complications are more common in pregnant women carrying fetus with CHD, and the fetal response to placental insufficiency may lead to postnatal preservation of remodeled heart. The mechanisms underlying this placenta–fetus axis potentially consists of genetic factors, oxidative stress, chronic hypoxia, and/or angiogenic imbalance. Thus, the mother–placenta–fetus circulation is critical in understanding the CHD formation. It is necessary to study the changing factors involved in these processes for early identification, imaging, quantification of placental insufficiency, and development of new prenatal therapies in the CHD patient population.

Keywords: congenital heart diseases, CHD, vascular endothelial growth factor, VEGF, soluble Fms-like tyrosine kinase-1, sFlt-1, placental growth factor, PIGF

For citation: Tsibizova V.I., Pervunina T.M., Artemenko V.A., Bitsadze V.O., Gotsiridze K.E., Averkin I.I., Blinov D.V., Novikova N.Yu. Placenta crucially affects formation of fetal congenital heart disease. *Akusherstvo, Ginekologija i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2022;16(1):66–72. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.262>.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Распространенность врожденных пороков сердца (ВПС) самая высокая среди всех врожденных пороков.
- ▶ Нарушение соотношения факторов ангиогенеза и антиангиогенеза ведет к плацента-ассоциированным осложнениям.
- ▶ Плацента играет ключевую роль в исходах беременности.

Что нового дает статья?

- ▶ Некоторые ВПС связаны с плацентарной недостаточностью.
- ▶ Обструктивные ВПС связаны с высокой резистентностью сосудов плаценты.
- ▶ Ангиогенные и антиангиогенные факторы влияют как на формирование и развитие плаценты, так и на сердце плода.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Изменит трактовку патологического механизма обструктивных ВПС.
- ▶ Изменит тактику в отношении обструктивных ВПС.
- ▶ Будет введена обязательная превентивная подготовка к беременности.

Highlights

What is already known about this subject?

- ▶ The prevalence of congenital heart diseases (CHD) is the highest among all congenital malformations.
- ▶ A disturbed ratio between angiogenesis and antiangiogenesis factors leads to placenta-associated complications.
- ▶ The placenta plays a key role in pregnancy outcomes.

What are the new findings?

- ▶ Some CHD are associated with placental insufficiency.
- ▶ Obstructive CHD are associated with high placental vascular resistance.
- ▶ Angiogenic and antiangiogenic factors affect both formation and development of the placenta as well as fetal heart.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ It may revise an interpretation for pathological mechanism underlying obstructive CHD.
- ▶ It may change the tactics for obstructive CHD.
- ▶ A mandatory preventive preparation for pregnancy will be introduced.

Введение / Introduction

На сегодняшний день врожденные пороки сердца (ВПС) являются наиболее распространенными врожденными дефектами, выявляемыми у 1 % новорожденных [1]. Из них только в 15 % случаев ВПС связаны с генетическими аномалиями, к остальным причинам относятся эпигенетические факторы или факторы окружающей среды [2]. Таким образом, формирова-

ние и развитие плаценты играет важную роль, связывающую мать и плод.

Нормальное развитие плаценты зависит от адекватной имплантации, иммунотолерантности матери, правильного формирования плацентарного ложа, достаточной оксигенации и обмена веществ через плаценту, который обеспечивается гемохориальной плацентацией. Для этого необходима соответствующая трансформация материнских спиральных артерий

миометрия трофобластом при его инвазии. В результате формируется оптимальный контакт между маткой и плацентой и хорошо развитая сосудистая сеть, которая напрямую зависит от удачной инвазии трофобласта, процессов васкулогенеза и ангиогенеза.

Органогенез сердца и плаценты плода происходит одновременно. Дифференциация эмбриональной сердечной трубки происходит на 3-й неделе после овуляции, а сердцебиение возникает к 4-й неделе [3]. К этому моменту фетоплацентарное кровообращение состоит из двух компонентов: один направлен к желточному мешку (желточное кровообращение), а другой к плаценте (кровообращение хориона) [4]. Желточное кровообращение формируется первым, и его функция является наиболее важной при развитии сердца плода. Фетальная часть плаценты называется хорионом, где артерии хориона берут свое начало из пуповины и кровоснабжают капиллярное ложе плаценты (ворсинки хориона). В течение 5-й недели беременности, когда происходит васкуляризация плаценты, участки кровообращения хориона наблюдаются в мезенхиме ворсинок плаценты [5]. Ремоделирование и изменения в сосудистом сопротивлении плаценты происходят в конце I триместра, когда плацента окончательная сформирована.

Плацента несет уникальную функцию, потому что она одновременно является как поставщиком кислорода и питательных веществ для развивающегося плода, так и своеобразным барьером для внешних факторов, которые могут иметь огромное влияние на плод. Пути развития обоих органов включают общие гены, питательные микроэлементы (такие, как фолаты) и сходные факторы роста, такие как фактор роста эндотелия сосудов (англ. vascular endothelial growth factor, VEGF) [6]. Недостаток этих общих компонентов может привести к аномалиям развития плаценты и/или сердца плода.

Аномалия плаценты / Placental abnormalities

Нарушения развития на ранней стадии могут иметь длительный эффект на структурную целостность самой плаценты. Изменения плацентарного кровообращения могут привести к аномальной форме плаценты, неправильному прикреплению пуповины (краевое, оболочечное), изменениям в схеме разветвления сосудов хориона и снижению сосудистой емкости капиллярного ложа плаценты [7]. То же самое определяется и при изменениях в сосудах хориона, которые могут predisполагать к тромботической васкулопатии у плода, увеличивая риск развития ВПС в 6 раз [8]. Эти изменения плацентарной гемодинамики могут повлиять на кровообращение плода в вене и артериях пуповины [8, 9].

Изучение плацент после родов показало связь между аномалиями плаценты и ВПС. Широкое исследова-

ние, проведенное N.B. Matthiesen с соавт. в Дании, показало, что некоторые ВПС связаны с более низкой массой плаценты, что также может влиять на рост плода [10]. Были внедрены единые критерии и термины для описания макроскопического поражения плаценты и микроскопического анализа ее изменений [11]. Например, хорионангиоз – это сосудистое изменение ворсинок хориона в плаценте, которое характеризуется гиперплазией, увеличением капиллярной плотности ворсинок в определенной области в результате гипоксии тканей. J. Rychik с соавт. продемонстрировали патологические изменения плаценты в 120 случаях, включающих несколько видов ВПС, в большинстве случаев которых наблюдалось снижение соотношения плаценты к массе тела новорожденного [12]. Также определялись тромбоз (41 %), хорионангиоз (18 %), инфаркт (17 %) и незрелые ворсинки (15 %). Изменения веса плаценты, незрелость ворсинок с пониженной васкуляризацией и повышенное отложение фиброза также наблюдались в плацентах беременностей с синдромом гипоплазии левых отделов сердца [13].

По гипотезе D.J. Barker, здоровье и предрасположенность к заболеваниям в будущем определяют именно внутриутробным периодом [14]. Были даже предложены новые теории, основанные на плацентарном происхождении ряда хронических заболеваний: так, например, низкая масса плаценты, задержка роста плода и низкая масса тела при рождении были связаны с гипертонией и сердечно-сосудистыми заболеваниями во взрослом возрасте [15]. Известно, оказывает ли воздействие плацента на растущее сердце плода с индукцией генетических аномалий, структурных изменений плаценты или нарушениями кровотока в пуповине. По данным некоторых исследований выявлено, что воздействие на плаценту окислительного стресса вызывает ферментативное подавление уровня сероводорода. Сероводород поддерживает клетки гладких мышц сосудов, и было высказано предположение, что снижение передачи сигналов сероводорода ведет к ремоделированию сосудистого сопротивления плаценты. Также показано, что лечение сероводородом предотвращает эти изменения, предполагая способность модулировать реакцию плаценты на стресс [16–18].

Изучение патогенетических механизмов развития аномалий плаценты и их связи с формированием obstructивных ВПС – крайне актуальная задача, найдя решение которой отчасти появится понимание патогенеза ВПС. На данном этапе известно, что некоторые факторы пренатального риска могут predisполагать плод к развитию ВПС, однако точная причина ВПС до сих пор неизвестна. Несмотря на то что послеродовой анализ плацент позволил выявить аномалии плаценты при ВПС, пренатальная оценка структуры плаценты и кровотока в утробе матери необходима для углубления понимания функции плаценты. В отличие от дру-

гих органов, таких как почки или сердце, в настоящее время не существует лабораторных тестов или методов визуализации, которые в первую очередь количественно определяли бы функцию плаценты. Ультразвуковая визуализация позволяет нам исследовать вторичные показатели функции плаценты, такие как паттерны кровотока в пуповине плода по доплерометрии. Однако у плодов с ВПС сами пороки развития сердца могут изменять характер кровотока, что ограничивает значимость исследования при доплерометрии как показателя «здоровья» плаценты [19]. Доказанная связь плацентарных аномалий с обструктивными ВПС позволит изменить тактику в отношении пороков сердца, трактуя необходимость дальнейшего поиска модифицируемых факторов, играющих роль в развитии ВПС, и диагностических методов выявления нарушений плаценты во время беременности, коррекция которых поможет улучшить отдаленные результаты в данной группе пациентов.

Ангиогенез и преэклампсия / Angiogenesis and preeclampsia

Плацента и сердце плода являются сосудистыми органами, что предполагает особую важность ангиогенеза для их параллельного развития. В своем исследовании M.W. Russell с соавт. показали влияние проангиогенных генов на нарушение роста плода с ВПС [20]. В других работах выявлено, что маркеры хронической гипоксии, ангиогенный фактор VEGF и антиоксидантная активность были значительно повышены в тканях миокарда плодов с ВПС по сравнению с группой контроля [21, 22]. Кроме того, уровень плацентарного фактора роста (англ. placental growth factor, PlGF) в материнской плазме снижался при беременностях плодами с ВПС. Авторы предположили, что гипоксия плаценты из-за аномального ангиогенеза могла привести к нарушению развитию сердца. Механизм, с помощью которого данный ангиогенный дисбаланс приводит к функциональной недостаточности плаценты и специфической связи с ВПС, требует дальнейшего изучения.

Другой причинной связью между плацентой и ВПС может служить преэклампсия (ПЭ), которая определяется как начало гипертензии и протеинурии (или дисфункция органов-мишеней) после 20 нед беременности. Патогенез ПЭ сложен, многофакторен и требует дальнейших исследований. Наиболее вероятными являются дисфункция эндотелия матери и аномальное развитие плаценты с ее функциональной недостаточностью, которая высвобождает медиаторы в материнское кровообращение (предположительно, это растворимые ангиогенные факторы), что приводит к характерным изменениям. Популяционное исследование, в котором анализировались данные Медицинского регистра родов Норвегии, показало, что ПЭ с ранним началом (до 34-й недели) в значительной степени

связана с риском серьезных ВПС, в частности, с риском атриовентрикулярных дефектов (в 15 раз выше) [23]. Это исследование показывает представление о кардиоплацентарной оси взаимодействия; однако роль ангиогенного дисбаланса между плодом, плацентой и матерью до сих пор не определена.

Дисбаланс циркулирующих ангиогенных факторов – характерная черта ПЭ; PlGF и растворимая Fms-подобная тирозинкиназа-1 (англ. soluble Fms-like tyrosine kinase-1, sFlt-1) были внедрены в качестве биомаркеров функции плаценты и ПЭ. Текущие данные предполагают, что PlGF и sFlt-1 вырабатываются плацентой. При беременности, осложненной ПЭ, изменяется как их циркулирующий уровень, так и экспрессия в плаценте. Однако *in vivo* не выявлено выделение их плацентой при беременности человека. Более того, есть доказательства того, что экстраплацентарные ткани могут вносить вклад в циркулирующие уровни PlGF и sFlt-1 при нормальной и преэкламптической беременности [24].

Особенности клеточного взаимодействия в системе мать–плод / Features of cellular interactions in the mother–fetus system

Имплантация и плацентация во время беременности являются основой для нормального развития плода и здоровой беременности. Во время этих процессов происходит взаимодействие фетальных и материнских клеток, среди которых клетки трофобласта и различные типы децидуальных клеток, таких как макрофаги, дендритные клетки, мезенхимальные клетки и др. Обнаружено, что клетки трофобласта и натуральные киллеры – NK-клетки (англ. natural killer cells, NK cells) играют основную роль во взаимодействии в системе мать–плод и ответственны за успешную имплантацию и сохранение здоровой беременности [25].

Децидуальные NK-клетки расположены вдоль спиральных артерий матки, и помимо основной задачи в виде иммунной защиты, они ответственны за производство ряда факторов, необходимых для нормального развития плацентарного ложа [26]. В исследовании S. Tayade с соавт. показана роль PlGF у мышей, нулевых по его экспрессии. Так, PlGF, обычно экспрессируемый маточными NK-клетками и клетками трофобласта, участвует в пролиферации маточных NK-клеток и возможно в их дифференцировке [27]. Аналогично этому у людей децидуальные NK-клетки продуцируют хемокины, факторы роста, цитокины и ангиогенные факторы, важные для нормального развития и сохранения взаимодействия в системе мать–плод [28].

Клетки трофобласта и децидуальные NK-клетки взаимодействуют между собой разными путями. Известно, что трофобласт, будучи запрограммирован на инвазию, дополнительно получает сигнал от дециду-

альных NK-клеток через экспрессию хемокиновых рецепторов (CXCR1, CXCR3) на трофобласте [26]. Клетки трофобласта совершают эндovasкулярную инвазию, приобретают фенотип эндотелиальных клеток и находятся в прямом контакте с материнским кровотоком; при этом трофобласт экспрессирует хемокины (CXCL12), которые привлекают NK-клетки и способствуют их специфической миграции в децидуальную оболочку [29].

NK-клетки являются специализированными иммунными клетками врожденной иммунной системы, однако обладают свойством приобретенного иммунитета – памятью иммунных клеток. Учитывая этот факт, в исследовании M. Gamliel с соавт. сравнивали децидуальные NK-клетки при первой и повторных беременностях и заметили, что децидуальные NK-клетки последних отличаются уникальным транскриптом, эпигенетической подписью, а также в значительно большем количестве продуцируют ангиогенные факторы (интерферон- γ и VEGF- α) и цитокины, которые усиливают ремоделирование плацентарного ложа [30]. Такие клетки были названы децидуальными NK-клетками, обученными во время беременности (англ. Pregnancy Trained decidual NK cells, PTdNKs). В дополнение к перекрестному взаимодействию матери и плода, данные клетки характеризуются высокой экспрессией рецепторов натуральных киллеров (NKG2C) и лейкоцитарных иммуноглобулиноподобных рецепторов (англ. leukocyte immunoglobulin-like receptors, LILRB1), которые связывают лиганды HLA-G и HLA-E, экспрессированные на

трофобласте [31]. Предполагается, что PTdNK-клетки, сохраняясь в эндометрии, «помнят» первую беременность и при последующих беременностях действуют с большей эффективностью для ремоделирования плацентарного ложа, улучшая плацентацию, что снижает риск развития ПЭ.

Заключение / Conclusion

Плацента играет критически важную роль в развитии сердца плода, а гемодинамика мать–плацента–плод может быть ключом к улучшению нашего понимания ВПС. Наши текущие знания о патологиях плаценты в основном основаны на патологических образцах и вторичных показателях здоровья плаценты. Чтобы обнаружить плацентарную недостаточность на ранних сроках беременности, необходимо улучшить нашу способность оценивать функцию плаценты в утробе матери. Необходимы дальнейшие исследования для определения взаимосвязи между структурой плаценты, паттернами пренатального кровотока и неблагоприятными эффектами плацентарных аномалий на плоды с различными типами ВПС. Это позволит нам распознать пренатальную адаптацию в задержке роста и послеродовое ремоделирование сердечно-сосудистой системы. Дальнейшие исследования должны быть сосредоточены на выявлении факторов, поддающихся изменению, и разработке новых пренатальных путей терапии для улучшения долгосрочных результатов в популяции пациентов с ВПС из группы высокого риска.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 13.10.2021. В доработанном виде: 29.11.2021.	Received: 13.10.2021. Revision received: 29.11.2021.
Принята к печати: 06.12.2021. Опубликована: 28.02.2022.	Accepted: 06.12.2021. Published: 28.02.2022.
Вклад авторов	Author's contribution
Цибизова В.И., Аверкин И.И. – написание текста; Первунина Т.М., Бицадзе В.О. – экспертная оценка представленных материалов; Артеменко В.А., Гоциридзе К.Э. – обзор публикаций по теме статьи; Блинов Д.В., Новикова Н.Ю. – систематизация данных, редактирование текста.	Tsibizova V.I., Averkin I.I. – text writing; Pervunina T.M., Bitsadze V.O. – expert data assessment; Artemenko V.A., Gotsiridze K.E. – review of publications; Blinov D.B., N.Yu. Novikova – data systematization, text editing.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interest.
Финансирование	Funding
Исследование не имело спонсорской поддержки.	The study was not sponsored.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература / References:

- van Deutekom A.W., Lewandowski A.J. Physical activity modification in youth with congenital heart disease: a comprehensive narrative review. *Pediatr Res.* 2020;89(7):1650–8. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-01194-8>.
- Lim T.B., Foo S.Y.R., Chen C.K. The role of epigenetics in congenital heart disease. *Genes (Basel)*. 2021;12(3):390. <https://doi.org/10.3390/genes12030390>.
- Reddy D.P., Viswamitra S. Cardiac embryology. In: CT and MRI in congenital heart diseases. *Springer*, 2021. 29–54. https://doi.org/10.1007/978-981-15-6755-1_2.

4. Salman H.E., Alser M., Shekhar A. et al. Effect of left atrial ligation-driven altered inflow hemodynamics on embryonic heart development: Clues for prenatal progression of hypoplastic left heart syndrome. *Biomech Model Mechanobiol.* 2021;20(2):733–50. <https://doi.org/10.1007/s10237-020-01413-5>.
5. Burton G.J., Jauniaux E. Development of the human placenta and fetal heart: synergic or independent? *Front Physiol.* 2018;9:373. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00373>.
6. Neufeld G., Cohen T., Gengrinovitch S., Poltorak Z. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *FASEB J.* 1999;13(1):9–22.
7. Fowden A., Forhead A., Coan P., Burton G. The placenta and intrauterine programming. *J Neuroendocrinol.* 2008;20(4):439–50. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2008.01663.x>.
8. Saleemuddin A., Tantbirojin P., Sirois K. et al. Obstetric and perinatal complications in placentas with fetal thrombotic vasculopathy. *Pediatr Dev Pathol.* 2010;13(6):459–64. <https://doi.org/10.2350/10-01-0774-OA.1>.
9. Verburg B.O., Jaddoe V., Wladimiroff J.W. et al. Fetal hemodynamic adaptive changes related to intrauterine growth: the Generation R Study. *Circulation.* 2008;117(5):649–59. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.709717>.
10. Matthiesen N.B., Henriksen T.B., Agergaard P. et al. Congenital heart defects and indices of placental and fetal growth in a nationwide study of 924 422 liveborn infants. *Circulation.* 2016;134(20):1546–56. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021793>.
11. Khong T.Y., Mooney E.E., Ariel I. et al. Sampling and definitions of placental lesions: Amsterdam placental workshop group consensus statement. *Arch Pathol Lab Med.* 2016;140(7):698–713. <https://doi.org/10.5858/arpa.2015-0225-CC>.
12. Rychik J., Goff D., McKay E. et al. Characterization of the placenta in the newborn with congenital heart disease: distinctions based on type of cardiac malformation. *Pediatr Cardiol.* 2018;39(6):1165–71. <https://doi.org/10.1007/s00246-018-1876-x>.
13. Johnson J.A., Canavan T. Placental expression of vascular endothelial growth factor in patients with hypoplastic left heart syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(11 Suppl 1):630. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(20\)31257-2](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(20)31257-2).
14. Barker D.J., Godfrey K.M., Gluckman P.D. et al. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet.* 1993;341(8850):938–41. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)91224-a](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)91224-a).
15. Menendez-Castro C., Rascher W., Hartner A. Intrauterine growth restriction-impact on cardiovascular diseases later in life. *Mol Cell Pediatr.* 2018;5(1):4. <https://doi.org/10.1186/s40348-018-0082-5>.
16. Zhao F., Lei F., Yan X. et al. Protective effects of hydrogen sulfide against cigarette smoke exposure-induced placental oxidative damage by alleviating redox imbalance via Nrf2 pathway in rats. *Cell Physiol Biochem.* 2018;48(5):1815–28. <https://doi.org/10.1159/000492504>.
17. Lu L., Kingdom J., Burton G.J., Cindrova-Davies T. Placental stem villus arterial remodeling associated with reduced hydrogen sulfide synthesis contributes to human fetal growth restriction. *Am J Pathol.* 2017;187(4):908–20. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2016.12.002>.
18. Shen Y., Shen Z., Luo S. et al. The cardioprotective effects of hydrogen sulfide in heart diseases: from molecular mechanisms to therapeutic potential. *Oxid Med Cell Longev.* 2015;2015:925167. <https://doi.org/10.1155/2015/925167>.
19. Russell M.W., Moldenhauer J.S., Rychik J. et al. Damaging variants in proangiogenic genes impair growth in fetuses with cardiac defects. *J Pediatr.* 2019;213:103–9. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.05.013>.
20. Laakkonen J.P., Lähteenvuori J., Jauhainen S. et al. Beyond endothelial cells: vascular endothelial growth factors in heart, vascular anomalies and placenta. *Vascul Pharmacol.* 2019;112:91–101. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2018.10.005>.
21. Llurba E., Sanchez O., Ferrer Q. et al. Maternal and foetal angiogenic imbalance in congenital heart defects. *Eur Heart J.* 2014;35(11):701–7. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs389>.
22. Brodwall K., Leirgul E., Greve G. et al. Possible common aetiology behind maternal preeclampsia and congenital heart defects in the child: a cardiovascular diseases in Norway project study. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2016;30(1):76–85. <https://doi.org/10.1111/ppe.12252>.
23. Hertig A., Berkane N., Lefevre G. et al. Maternal serum sFlt1 concentration is an early and reliable predictive marker of preeclampsia. *Clin Chem.* 2004;50(9):1702–3. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2004.036715>.
24. Cahill L.S., Stortz G., Chandran A.R. et al. Wave reflections in the umbilical artery measured by Doppler ultrasound as a novel predictor of placental pathology. *EBioMedicine.* 2021;67:103326. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103326>.
25. Yagel S., Cohen S.M., Goldman-Wohl D. An integrated model of preeclampsia: a multifaceted syndrome of the maternal cardiovascular-placental-fetal array. *Am J Obstet Gynecol.* 2021 Mar 9;S0002-9378(20)31197-2. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.10.023>. [Online ahead of print].
26. Hanna J., Goldman-Wohl D., Hamani Y. et al. Decidual NK cells regulate key developmental processes at the human fetal-maternal interface. *Nat Med.* 2006;12(9):1065–74. <https://doi.org/10.1038/nm1452>.
27. Tayade C., Hilchie D., He H. et al. Genetic deletion of placenta growth factor in mice alters uterine NK cells. *J Immunol.* 2007;178(7):4267–75. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.7.4267>.
28. Yagel S. The developmental role of natural killer cells at the fetal-maternal interface. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201(4):344–50. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2009.02.030>.
29. Hanna J., Wald O., Goldman-Wohl D. et al. CXCL12 expression by invasive trophoblasts induces the specific migration of CD16- human natural killer cells. *Blood.* 2003;102(5):1569–77. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-02-0517>.
30. Gamliel M., Goldman-Wohl D., Isaacson B. et al. Trained memory of human uterine NK cells enhances their function in subsequent pregnancies. *Immunity.* 2018;48(5):951–62.e5. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.03.030>.
31. Goldman-Wohl D., Gamliel M., Mandelboim O., Yagel S. Learning from experience: cellular and molecular bases for improved outcome in subsequent pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221(3):183–93. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.02.037>.

Сведения об авторах:

Цибизова Валентина Ивановна – к.м.н., врач акушер-гинеколог НИЛ оперативной гинекологии Института перинатологии и педиатрии, врач отделения функциональной ультразвуковой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: tsibizova.v@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5888-0774>.

Первунина Татьяна Михайловна – д.м.н., директор Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7514-2260>.

Артеменко Вероника Андреевна – врач акушер-гинеколог, младший научный сотрудник НИЛ оперативной гинекологии Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1907-4099>.

Бицадзе Виктория Омаровна – д.м.н., профессор РАН, профессор кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1042>. Scopus Author ID: 6506003478. Researcher ID: F-8409-2017.

Гоциридзе Кетеван Элгуджевна – врач акушер-гинеколог, руководитель Центра репродуктивного здоровья «Клиники Чачава», Тбилиси, Грузия.

Аверкин Игорь Игоревич – врач, детский кардиолог отделения детской кардиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6443-1796>.

Блинов Дмитрий Владиславович – к.м.н., руководитель по медицинским и научным вопросам, Институт Превентивной и Социальной Медицины, Москва, Россия; врач-невролог, Клинический Госпиталь Лапино, ГК «Мать и Дитя», Московская область, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3367-9844>. Scopus Author ID: 6701744871. Researcher ID: E-8906-2017. RSCI: 9779-8290.

Новикова Наталья Юрьевна – студент 5-го курса ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9347-7881>.

About the authors:

Valentina I. Tsibizova – MD, PhD, Obstetrician-Gynecologist, Research Laboratory of Operative Gynecology, Institute of Perinatology and Pediatrics; Physician, Department of Functional and Ultrasound Diagnostics, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia. E-mail: tsibizova.v@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5888-0774>.

Tatiana M. Pervunina – MD, Dr Sci Med, Director of the Institute of Perinatology and Pediatrics, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7514-2260>.

Veronika A. Artemenko – MD, Obstetrician-Gynecologist, Junior Researcher, Research Laboratory of Operative Gynecology, Institute of Perinatology and Pediatrics, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1907-4099>.

Viktoriya O. Bitsadze – MD, Dr Sci Med, Professor of RAS, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1042>. Scopus Author ID: 6506003478. Researcher ID: F-8409-2017.

Ketevan E. Gotsiridze – MD, Obstetrician-Gynecologist, Head of the Center for Reproductive Health, Chachava Clinic, Tbilisi, Georgia.

Igor I. Averkin – MD, Pediatric Cardiologist, Department of Pediatric Cardiology, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6443-1796>.

Dmitry V. Blinov – MD, PhD, MBA, Head of Medical and Scientific Affairs, Institute for Preventive and Social Medicine, Moscow, Russia; Neurologist, Lapino Clinical Hospital, MD Medical Group, Moscow region, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3367-9844>. Scopus Author ID: 6701744871. Researcher ID: E-8906-2017. RSCI: 9779-8290.

Natalia Yu. Novikova – 5th year Student, Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9347-7881>.