

# Огляд доповідей щорічної конференції Міжнародної федерації асоціацій з дослідження плаценти «Плацента: повернення до основ» (13-16 вересня 2016 р., Портленд, США)

13-16 вересня 2016 р. у м. Портленд (Орегон, США) відбулася щорічна наукова зустріч Міжнародної федерації асоціацій з дослідження плаценти (International Federation of Placenta Associations – IFPA) під назвою «Плацента: повернення до основ» («Placenta: Back to the Basics»). Організаторами конференції були Університет здоров'я та науки штату Орегон та Американська асоціація плаценти.

Плацента, як багате джерело різноманітних популяцій стовбурових клітин та унікальних біологічно активних речовин, в останні роки привертає значну увагу вчених у всьому світі. Деякі біобанки розвинених країн світу вивели на ринок послугу кріоконсервування стовбурових клітин плаценти, а плацентарна тканина дедалі ширше застосовується для виготовлення широкого спектру лікарських та косметичних засобів.

Наукова програма конференції включала доповіді, присвячені сучасному погляду на роль плаценти у підтриманні вагітності і життєвості плода, біології та патології трофобласту, характеристикам субпопуляцій стовбурових клітин та експресії плацентарних генів, молекулярним та клітинним взаємодіям у тканині плаценти, новим методами візуалізуючих досліджень тощо. Оскільки провідною причиною материнської та перинатальної смертності у всьому світі є прееклампсія і станом на сьогоднішній день ефективних методів лікування цього ускладнення вагітності немає, багато представлених робіт стосувались підходів до створення експериментальних моделей прееклампсії, включаючи 3D-біоінженерну плаценту і мікроінженерну модель плацентарного бар'єру людини для дослідження патогенезу цього захворювання та розробки нових методів лікування. Широко обговорювалися можливості використання плацентарних молекулярних маркерів для діагностики генетично обумовлених захворювань, а також діагностичне значення морфологічних особливостей хоріона і мікросудин плаценти в контексті ранньої діагностики захворювань аутистичного спектру.

На конференції було також представлено Проект «Плацента людини» (Human Placenta Project) як наукова та соціальна ініціатива, спрямована на нове розуміння ролі плаценти людини. Бюджет, виділений на підтримку досліджень плаценти людини, перевищує 50 млн. доларів США і передбачає фінансування 19 грантів не тільки для дослідників з США, а й інших країн.

Оскільки плацента є складним органом, в якому численні регуляторні програми мають реалізовуватись в певний час і у визначених місцях протягом онтогенезу, R. Starks та співавт. у доповіді «Об'єднання даних багатовимірної геноміки для побудови регуляторних карт розвитку плаценти» розглянули роль генів Plagl1 (Pleiomorphic Adenoma Gene-Like 1) та PPARG (Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma) у регуляції метаболічних генів плаценти. Вченими зроблено припущення, що інтеграція багатовимірних даних може використовуватись для прогнозування регуляторних модулів на геномній шкалі. Вслід за створенням досконалого комп'ютерного

програмного забезпечення вчені планують дослідити правильність своїх припущень на клітинних лініях.

Велика кількість доповідей була присвячена з'ясуванню біохімічного, а саме амінокислотного складу в тканині плаценти за умов норми та патології, особливостей локального метаболізму і його ролі в розвитку плода та ускладнень гестації, зокрема синдрому затримки розвитку плода.

A. Ganguly та співавт. у доповіді «Певні молекулярні механізми регулюють індукований транспорт глюкози і лейцину в плаценті ссавців у відповідь на різного ступеня обмеження калорійності їжі у матерів» перевірили гіпотезу про те, що молекулярні механізми, які регулюють транспорт глюкози і амінокислот, беруть участь у розвитку синдрому затримки розвитку плода, індукованого обмеженням калорій у раціоні матері. В експериментальних дослідженнях на мишах з помірно обмеженою калорійністю харчування показано, що недостатнє харчування під час вагітності запускає різні молекулярні механізми, що регулюють плацентарні Glut3 (glucose transporter 3) та LAT2 (L-amino acid transporter-2). Учені припускають, що майбутні методи діагностики повинні бути спрямовані на ідентифікацію цих унікальних молекулярних шляхів для розробки лікарських засобів корекції синдрому внутрішньоутробної затримки розвитку плода.

Тема обміну амінокислот у плаценті також обговорювалися у дослідженні M. Blomhoff Holm та співавт. «Чи є плацента джерелом фетального гліцину та глутаміну? Клінічне дослідження *in vivo*». Відомо, що плід вівці отримує гліцин та глутамін з плаценти після перетворення серину та глутамінової кислоти. Активність сериновій гідроксиметилтрансферази у плаценті людини низька, тоді як глутамінсинтетази – досить висока. Ця група вчених висунула гіпотезу, що хімічні реакції перетворення серину в плаценті людини є важливим джерелом гліцину, тоді як перетворення глутамінової кислоти в плаценті забезпечує організм глутаміном. На основі досліджень зразків крові, зібраної з маткової вени, променевої артерії, пуповинної вени і артерії при плановому кесаревому розтині у 178 здорових жінок, показано, що доношений плід людини не отримує гліцин з плаценти, що вказує на ендогенний синтез цієї амінокислоти в організмі плода. Але щодо глутаміну, то виявляється, що плід отримує цю амінокислоту з плаценти після інтраплацентарного перетворення глутамінової кислоти. K. McIntyre та співавт. у іншому дослідженні показали, що плацентарний кліренс глутаміну у мишей також залежить від розміру плаценти.

Важливість вживання холіну під час вагітності показана Sze Ting (Cecilia) Kwan та співавт. у доповіді «Призначення холіну під час вагітності покращує плацентарну васкуляризацію і модулює постачання нутрієнтів з плаценти залежно від статі плода». Відомо, що на розвиток плода значно впливає забезпечення поживними речовинами, і холін є необхідним макронутрієнтом, попередником синтезу важливих метаболітів, необхідних для експресії генів, розвитку головного

мозку і функціонування клітинних мембран. Показано, що призначення вагітним холіну впливає на транспорт нутрієнтів через плаценту шляхом модуляції плацентарної перфузії залежно від статі. Цікаво, що в плацентарному лабіринті плодів жіночої статі виявлено більше ендотеліальних клітин. Також рівні транскриптів білків Glut3 та Gys1 (glycogen synthase 1) були вищими при вагітностях плодами жіночої статі за умов призначення холіну. Таким чином, автори припускають, що статеві відмінності розвитку плаценти можуть впливати на результати пологів та різну схильність до тих чи інших захворювань у чоловіків та жінок.

*N. Cureton та співавт.* у доповіді «**Направлене постачання наночастинками донорів оксиду азоту збільшувало масу плода на мишиній моделі синдрому затримки розвитку плода**» представили новий особливий білок SE175, що є донором оксиду азоту. Раніше показано, що білок SE175 індукує вазорелаксацію в ізольованій плаценті щура. У новому дослідженні вченими досліджено транспорт білка SE175 ліпосомами у мишей з нокаутом гену NO-синтази, що є добре описаною моделлю синдрому затримки розвитку плода. На підставі проведених досліджень зроблено висновок про те, що нові матково-плацентарні специфічні білки можуть використовуватися для селективної доставки білка SE175 в матку та плаценту. Введення білка SE175 покращувало показники маси плода та функціональну здатність плаценти, тому даний білок може розглядатися як новий засіб для лікування затримки розвитку плода.

*E. M. Price та співавт.* у роботі «**Транскриптомне профілювання sncRNA у плаценті із застосуванням RNAseq**» обговорили малі некодуючі РНК (small noncoding RNAs – sncRNAs), на які звертають дедалі більшу увагу як на важливі модифікатори експресії генів. sncRNAs, що експресуються селективно у тканинах в нормі або за певних умов індукції є привабливими неінвазивними біомаркерами стану здоров'я та певних патологічних станів. Під час вагітності секреторна функція трофобласту проявляється у виділенні плацентарних sncRNAs у материнський кровообіг. На основі аналізу транскриптомів sncRNAs від 26 здорових вагітностей виявлено нові транскрипти і послідовності як малих некодуючих piRNAs (piwi-interacting RNA), так і microRNAs (miRNAs).

*H. Huebner та співавт.* у доповіді «**Порушення експресії генів та епігенетичної регуляції рецептора респондера 1 ретинової кислоти при прееклампсії та хоріокарциномі**» вивчали експресію та регуляцію рецептора респондера 1 ретинової кислоти (retinoic acid receptor responder protein 1 – RARRES1) за умов прееклампсії, синдрому внутрішньоутробної затримки розвитку плода і хоріокарциноми та підтвердили гіпотезу про те, що експресія RARRES1 порушується при хворобах плаценти. Розвиток плаценти людини, як відомо, нагадує собою туморогенез з огляду на високу інвазивність та проліферативну активність клітин плаценти. Але, на відміну від раку, ці характеристики при розвитку плаценти чітко регулюються. Порушення ж регуляції розвитку плаценти призводить до виникнення гестаційних

захворювань, таких як хоріокарцинома, прееклампсія та внутрішньоутробна затримка розвитку плода. Проведені дослідження підтвердили, що гіперметилування промотора RARRES1 супроводжується значним зниженням експресії генів при хоріокарциномі. Аналогічно в ДНК, виділеній з тканини хоріокарциноми, виявлено вищий ступінь метилування RARRES1 порівняно зі здоровими плацентами з першого триместру вагітності.

Встановлено, що фетоплацентарні ендотеліальні клітини плодів із затримкою росту та аномальними показниками доплер-велосиметрії пуповинної артерії характеризуються зниженим потенціалом ангіогенезу. Ці клітини також характеризуються порушенням процесів міграції та адгезії. *K. Mestan та співавт.* у доповіді «**Введення судинного ендотеліального фактора росту А відновлює дефекти ендотеліоцитів при гострій затримці розвитку плода**» представили результати досліджень *in vitro*, спрямованих на встановлення ряду фактів: чи справді рівень судинного ендотеліального фактора росту А (vascular endothelial growth factor A – VEGF-A) є нижчим в ендотеліоцитах при затримці розвитку плода і чи призначення цього цитокіну відновить порушення процесів міграції та адгезії ендотеліоцитів. Обстежено 36 недоношених новонароджених, гестаційний вік яких складав 23-36 тижнів. Концентрація судинного ендотеліального фактора росту А у плазмі пуповинної крові була значно нижчою при синдромі затримки розвитку плода, а введення VEGF-A призводило до нормалізації функціональних параметрів ендотеліоцитів.

*Che-Ying Kuo та співавт.* у доповіді «**3D-друкована біоінженерна модель плаценти з децелюляризованим плацентарним екстрацелюлярним матриксом та первинними трофобластами**» представила першу сконструйовану *in vitro* біоінженерну модель плаценти, що може використовуватися для досліджень біології плаценти та патогенезу таких захворювань, як прееклампсія. Як згадувалося раніше, прееклампсія є основною і мало зрозумілою причиною материнських і перинатальних втрат, а відсутність експериментальних моделей даної патології сповільнює науковий прогрес у цьому напрямку.

*C. Blundell та співавт.* створили і описали мікрофізіологічну модель плацентарного бар'єру, що було представлено у доповіді «**Мікроінженерна модель плацентарного бар'єру людини**». Плацентарний бар'єр забезпечує взаємозв'язок між матір'ю і плодом *in vivo*. Запропонована біоінженерна модель плаценти *in vitro* може бути використана в якості інноваційного інструмента для дослідження функцій плаценти людини.

Україну на науковій зустрічі IFPA представляв Інститут клітинної терапії в особі заступника директора кріобанку, канд. біол. наук *В. А. Шаблія*, який представив роботу «**Плацентарні мультипотентні клітини експресують деякі гени, специфічні для трофобласту**».

Теми усіх доповідей конференції «Плацента: повернення до основ» були опубліковані в черговому номері журналу *Placenta* (September 2016, Vol. 45, p64-133).



СТАТТЯ НА САЙТІ  
TRANSPLANTOLOGY.ORG