

*Уважаемые коллеги!**Представляем вашему вниманию статью австралийских коллег в авторском переводе канд. мед. наук, зав. отделом медицины плода клиники «Надія» Алексея Соловьёва.**По просьбе автора перевода статья публикуется в его редакции.*

Статеві функціональні особливості людського ложиська (placentae)

Vicki L Clifton (у дозволеному автором перекладі Олексія Соловйова)**Robinson Institute, Department of Paediatrics and Reproductive Health, Faculty of Health Sciences, University of Adelaide, Adelaide, South Australia (Клініка „Надія”, м. Київ)**

Скорочена назва: стаття і плацента

Адреса для переписки:

A/Prof Vicki Clifton
 Robinson Institute
 Faculty Health Sciences
 Department of Paediatrics and Reproductive Health
 Medical North, Level 6
 Frome Rd, University of Adelaide
 Adelaide, SA, Australia 5005
 Телефон: +61 8 8303 8321
 Факс: +61 8 8303 4099
 Е-пошта: Vicki.clifton@adelaide.edu.au
 (тлумача: osolovyov@ivf.com.ua)

Ключові слова: *placenta, ложисько, плацента, стаття, вагітність, вага при народженні.***Коротко**

Існують статеві особливості плодової та малюкової захворюваності й смертності; засадничо розбіжність центилів ваги при народженні у хлопчиків є більшою, ніж у дівчаток. На ці статеві розбіжності раніше не зважали при вивченні положничих ускладнень вагітності, і механізми, які б пояснювали ці міжстатеві розбіжності, невідомі. Існуючі дані наводять на думку, що ключовими у розумінні розбіжностей росту й виживання плодів можуть бути статеві особливості пристосування ложиська (placenta). Ми повідомляємо про статеві особливості проявів (expression) ложиськових (placental) цитокінів, зміни інсулін-подібного чинника росту і плацентарної відповіді на кортизол у їх зв'язку з астматичними (ядушними) ускладненнями під час вагітності. Нещодавно при вагітностях, ускладнених передчасними пологами, ми визначили статеві відмінності порушень ложиськової діяльності, пов'язані з неонатальними наслідками й виживанням малюків. Ми гадаємо, диморфічні статеві відмінності зростання й виживання плода опосередковані статевими особливостями діяльності людського ложиська. Ця робота представить докази, що підкріплять таку гіпотезу, і доведе, що ґрунтовна наукова практика не може далі не зневажати на стаття ложиська (placentae).

Є відомими статеві відмінності плодового зростання, плодової й неонатальної захворюваності та смертності [1–3]. Найперша з відомих англомовних доповідей щодо плодових і неонатальних статевих відмінностей була оприлюднена Josef Clarke ще у 1786 [4]. Д-р Clarke вивчив наслідки понад 20 000 пологів у пологовому будинку Дубліна згідно записів 1757–1784 рр. [4]. Він виявив більшу смертність хлопчиків – як серед мертворождалих плодів, так і серед померлих новонароджених. Відрізнялася також вага хлопчиків і дівчаток при народженні: хлопчики переважно були більшими за дівчаток, і серед дівчаток частіше

зустрічалися випадки затримки росту [4]. Такі висновки й до сьогодні постійно з'являються у письменництві [1, 2, 5, 6], наводячи на думку, що плоди чоловічої та жіночої статі по-різному долають наявні хворобливі стани вагітності.

Схоже, ця статева особливість відповіді плода на хворобливі стани вагітності опосередковується через ложисько. Більшість досліджень людської плаценти не зважає на її стаття. Однак виглядає так, що статеві відмінності росту плодів обумовлені статевими особливостями функціонування посліду. Звісно, не всі механістичні пристосування до патології вагітності мають статеву обумовлену відмінність [7], але, вивчаючи ложисько, необхідно принаймні розуміти можливість таких статевих відмінностей і відповідно будувати свої дослідження.

Статеву обумовлені пристосування плода

Наші дослідження таких ускладнень вагітності, як материнська ядуха (asthma) [8, 9], прееклampsія (pre-eclampsy) [10, 11] та передчасні пологи [12, 13], вказують різні механізми подолання хворобливих станів чи змін у плодів і новонароджених чоловічої та жіночої статі. За наявності у матері легкої форми ядухи, яка не потребує вживання протягом вагітності інгаляційних стероїдів, розміри плодів жіночої статі були зменшені [8]. Якщо ж астма потребувала вживання інгаляційних стероїдів вагітною, розміри плодів жіночої статі дорівнювали розмірам плодів неастматичної популяції [8]. Ці дані показують, що прояви запалення при хворобі впливають на механізми, пов'язані з ростом плодів жіночої статі. У протилежність цьому ми знайшли, що плоди чоловічої статі у жінок із наявністю хронічної материнської ядухи розвиваються звичайно [8]. І лише у разі погіршення стану із гострими пароксизмами хлопчики вказують такі ознаки страждання, як: затримка росту плода (ЗРП), передчасні пологи чи мертвородження [9]. Існує дуже мало зворотних епідеміологічних досліджень, які б вивчали наслідки вагітності окремо для плодів різної статі, але нещодавня робота про вплив ядухи вагітних на вагу дітей при народженні підтвердила підвищену частоту ЗРП у хлопчиків при вагітностях, ускладнених тяжкою астмою [14]. Оскільки ми показали, що 55% астматичних жінок мають принаймні один гострий напад протягом вагітності [9], можливо, що висока частота ЗРП серед хлопчиків у цьому ретроспективному аналізі є наслідком гострих пароксизмів [14]. Ми вважаємо, що разом ці дані вказують на можливість нормального зростання хлопчиків завдяки їх конституції в умовах погіршеного внутрішньоутробного середовища, але значного погіршення їх стану при появі такого додаткового стресу, як гострий напад ядухи. Дівчатка пристосовуються до поганого внутрішньоутробного середовища, при материнській астмі через зменшення своїх розмірів, тобто, вони менші, але не

мають ЗРП. Це дозволяє їм пережити усі подальші погіршення внутрішньоматкового середовища щодо постачання кисню або живильних речовин по мірі збільшення віку вагітності.

Ми дослідили, чи існують також статеві відмінності плодово-ложиськових (feto-placental) пристосувань до інших ускладнень вагітності. При вагітностях, ускладнених легкою преєклямпсією, хлопчики мають звичайну вагу, натомість дівчатка – зменшену [11]. Ці знахідки пов'язувались зі статевозалежними змінами функції дрібних материнських периферійних судин [10]. У вагітних із преєклямпсією частіше зустрічається стан вазоконстрикції материнського мікросудинного річчя при вагітності хлопчиками. При вагітностях дівчатками стан материнської мікроциркуляції значно не відрізнявся між жінками, що мали або звичайний артеріальний тиск, або підвищений зі звичайним артеріальним тиском та із підвищеним. Ці дані показали, що організми хлопчиків і дівчаток по-різному відповідають на присутність преєклямпсії: хлопчики зростають відповідно, натомість дівчатка зростають повільніше. Одним із механізмів забезпечення росту хлопчиків в умовах преєклямпсії може бути перенаправлення кровоплину з материнського периферійного річчя до матково-плацентарного [10]. Ці дослідження вивчали вагітності з легкими формами преєклямпсії, що закінчилися вчасними пологами, та із тяжкими формами, де механізми пристосування, напевно, є складнішими.

Пристосування до погіршеного внутрішньоутробного середовища хлопчиків і дівчаток також співвідносяться зі статевими відмінностями виживання передчасно народжених дітей у перші 48 годин свого життя. Stark зі співав. [13] повідомили, що вкрай передчасно народжені (24–28 тиж вагітності) хлопчики народжувалися у стані з більш розширеними судинами, ніж дівчатка. Цей стан більш розширених периферійних судин у передчасно народжених хлопчиків пов'язали з меншим системним тиском крові, значно гіршим загальним станом, який відповідав II балам за шкалою CRIB (Clinical Risk Index for Babies – Індекс Клінічного Ризику для Дітей, ІКРД), та суттєвим ризиком загибелі у перші 72 години життя [13]. Подібні зміни кровоплину у дрібних судинах спостерігалися також у вчасно народжених дітей при вагітностях із преєклямпсією [11]. Ці знахідки висвітлюють той факт, що новонароджені дівчатка можуть легше пристосуватись до життя поза маткою, навіть у разі дуже передчасного народження у II триместрі, і, можливо, цьому сприяють ще внутрішньоматкові пристосування до погіршеного внутрішньоутробного середовища. Нещодавні докази Stark зі співав. [15] дозволяють думати, що саме статеві функціональні особливості ложиська частково можуть впливати на раннє постнатальне виживання передчасно народжених дівчаток порівняно до передчасно народжених хлопчиків.

На статевий диморфізм, як причину відмінностей ваги дітей при народженні та виживання плодів і новонароджених, указують й інші роботи. Наприклад, частота макросомії, пов'язаної з материнською негюлерантістю до глюкози, у хлопчиків є більшою, ніж у дівчаток [16]. Ретроспективний аналіз цукриці («Діабет, мед. – діабет, цукриця, цукрівниця»), що існувала ще до вагітності, виявив більшу частоту мертвонародження серед хлопчиків, ніж серед дівчаток [3]. Забруднення довкілля пов'язане з більшою частотою мертвонароджень хлопчиків, ніж дівчаток [17]. Всі ці приклади разом виказують різну відповідь хлопчиків та дівчаток на стрес під час вагітності. Ймовірно, ця різниця проявляється через посередництво ложиська (placenta) і забезпечується статевими особливостями регуляції та експресії плацентарних генів, білків, стероїдів, також особливостями побудови.

Статеві відмінності глобальної експресії генів людського ложиська (placenta)

Глобальні зміни генів людського ложиська вивчалися Sood зі співав. [18]. Це дослідження визначило значну особистісну розбіжність проявів ложиськових генів, яка ставить за вірець різноманітність людської популяції та наводить на думку, що кожне окреме ложисько може виявляти виняткове молекулярне пристосування до того ж самого материнського середовища. Ця робота чітко показала, що статеві відмінності проявів ложиськових генів не обмежуються лише впливом Х- та Y-залежних генів, а забезпечується також впливом аутосомних генів. У плацентах дівчаток по-іншому, ніж у ложиськах хлопчиків, відбувається експресія високого рівня генів, що мають відношення до імунних шляхів, включно з JAK1, IL2RB, Clusterin, LTBP, CXCL1 та IL1RL1, також рецептором TNF [18]. Відмінності проявів імунних генів можуть спричиняти статеві відмінності плодової відповіді на інфекції чи запалення. Головною думкою на підставі цих даних є та, що при аналізі накопичених дослідницьких даних стосовно плацент хлопчиків і дівчаток не було помічено вірогідної відмінності відповідей плацент хлопчиків порівняно до послідів дівчаток.

МікроРНК-ти (MiP), клас дрібних некодованих РНК-т, залучених до пост-транскрипційної регуляції білок-кодуючої мРНК, також можуть відігравати роль у прояві специфічного гену, відповідального за стать. Тепер немає оприлюднених статей про вивчення статевозалежних відмінностей серед ложиськових MiP. Оскільки стаття посліду не бралась до уваги, попередні роботи вивчали відмінності експресії MiP при хворобливих вагітностях, наприклад, у разі преєклямпсії [19]. Знайдено 7 MiP, що підвищувалися при наявності преєклямпсії, незалежно від того, спостерігалася при цьому затримка розвитку плода чи ні. Деякі з цільових імунних шляхів для цих підвищених MiP містили в собі декілька різних імунних механізмів. Прояви MiP оцінювали в оплідних оболонках з урахуванням віку вагітності, переймів та запалення [20]. MiP були значно підвищені за наявності хоріонамніоніту, мінялися відповідно до віку вагітності, але при пологів значно не підвищувалися. Ці роботи відкривають шлях для нових досліджень механізмів впливу на транскрипцію та експресію ложиськових генів і наводять на думку, що майбутні вивчення геному призведуть до розуміння статевих відмінностей у проявах мРНК поєднано з експресією MiP.

Статеві відмінності експресії плодово-ложиськового білка

На зразках материнської плазми, плазми з пуповини і витяжок ложиськових білків від астматичних і неастматичних вагітних жінок здійснили протеомічний аналіз, використовуючи спосіб мас-спектрометрії іонізацій-часу польоту (ionization-time of flight) внаслідок підсиленої лазером поверхневої десорпції (surface enhanced laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (SELDI-TOF) [21, 22]. Ми встановили 85 максимумів, що значно відрізнялись у хлопчиків та дівчаток, з 14 білковими максимумами, які при дослідженні ложиськових білків та плазми з пуповини також проявилися статевозалежним способом [21]. Обмеження способу SELDI-TOF залежать від типу та кількості різних пластинок, що використовувалися для вилучення білків із одержаних зразків; можна думати про значно більшу кількість статевозалежних протеїнів у зразках із плаценти та у крові з пуповини, які не визначалися цим шляхом [23].

Статеві відмінності імунної функції ложиська

Відомо, що імунна функція дорослих має статеві відмінності своєї регуляції. Недавній огляд, здійснений Fish, окреслив особливі статеві відмінності імунної функції дорослих через визначення різних ефектів естрогену та тестостеро-

ну [24]. Починають оприлюднюватися і особливі статеві відмінності імунної функції ложиська. Прояви цитокінів МРНК, включаючи TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-5 та IL-8, змінюються залежно від статі плода і тяжкості ядухи [25]. У ложиськах дівчаток при вагітностях, ускладнених ядухою, всі цитокіни були підвищеними відносно цитокінів у порівнянні до плацент дівчаток контрольної групи. Натомість, у хлопчиків за наявності материнської астми не спостерігалось жодних значних змін експресії ложиськових цитокінів [25]. Далі ми оцінили ложиськові макрофаги, аби визначити, чи пов'язані зміни експресії МРНК цитокінів у дівчаток із підвищеною кількістю власних плацентарних макрофагів. Кількість CD68 позитивних макрофагів у контрольній групі хлопчиків була вищою, ніж у дівчаток. Кількість ложиськових макрофагів значно не відрізнялася у дівчаток і хлопчиків при вагітностях, ускладнених ядухою, що настановило на думку щодо підвищення транскрипції як більш вірогідної причини змін експресії МРНК, ніж зміна популяції імунних клітин [25].

Статеві відмінності плодово-ложиськової імунної системи були досліджені відносно передчасних пологів. Ghidini та Salafia (2005) описали, що гістологічне вивчення плацент хлопчиків, народжених до 32 тиж. вагітності, виявило гірші прояви хронічного запалення, ніж у подібних ложиськах дівчаток [26]. Місцями хронічного запалення радше були ділянки взаємодії інтерстиціального трофобласту з материнською відпадною оболонкою (decidua), ніж ділянки всередині плацентарних торочок чи оболонок, що підказувало вплив материнської імунної системи через відпадну оболонку на виклик запальної відповіді у ложиську [26]. Проект The Alabama Preterm Study дослідив відмінності ложиськової гістології та показники зараження й запалення у хлопчиків і дівчаток, передчасно народжених до 32 тиж. вагітності. Новонароджені хлопчики частіше мали інфіковане ложисько з більшою децидуальною інфільтрацією лімфоцитами, ніж новонароджені дівчатка [27]. Нещодавно Yeganegi зі співав. (2009) [28] повідомив, що ложиська хлопчиків мали вищу експресію дзвін-подібних рецепторів 4 (toll-like receptor-4 (TLR-4)) та збільшену відповідь ендотоксинів, включаючи чинник некрозу пухлин α (tumor necrosis factor (TNF)- α), порівняно з плацентами дівчаток. Відколи ми при неускладнених вагітностях знайшли більшу популяцію ложиськових макрофагів у хлопчиків порівняно з дівчатками, збільшена відповідь TNF- α може пояснюватися статевими відмінностями у популяціях імунних клітин. Це наводить на думку щодо статевих відмінностей виділення цитокінів, які впливають на підвищену частоту передчасного народження хлопчиків. Наведені дані показують, що ложиськова імунна функція є, принаймні частково, залежною від статі, а плацента відповідає на материнський запальний стан у статевому залежний спосіб. Такі знахідки підводять до розуміння впливу материнської вірусної, бактеріальної чи паразитарної інфекції (як ВІЛ, запалення легенів та малярія) під час вагітності на зростання плода та його виживання. Також допомагають розумінню впливу таких здатних ускладнювати перебіг вагітності материнських запальних станів, як ревматоїдний артрит, ядуха і хвороба Crohn'a, ожиріння. Прееклямпсія також визначається як запальний стан і може у статевому залежний спосіб впливати на ложиськову імунну функцію. Оскільки плацентарна імунна система грає роль у регуляції апоптозу, у синтезі простагландинів, у судинній проникності та налаштуванні імунної системи плода, можливо, всі ці механізми є статеві відмінними.

Стероїдні шляхи

Плодово-ложиськовий стероїдний профіль

Щоб порівняти стероїдні профілі у крові з пуповини новонароджених хлопчиків і дівчаток у час їх народження природним шляхом або через цесарський розтин, ми

використовували хроматографію з високим тиском рідини (high pressure liquid chromatography (HPLC)) [29]. Дані показали, що стероїдні профілі кожної особи можуть розпізнаватися через стать та спосіб народження [29]. Відомі стероїди, що входили до профілю HPLC, і включали кортизол, кортизон, 17 β -естрадіол, естріол та прогестерон, не мали особливих статевих відмінностей [29]. Проте, коли профілі дослідили як цілісну сутність, використовуючи аналіз хімічних складових частин, було знайдено чотири невідомі стероїди у профілі HPLC, що вказали особливі статеві відмінності [29]. Ці дані показали існування статевих відмінностей у продукції стероїдів ложиським плодово-ложиськовим комплексом, які можуть впливати на функцію плаценти.

Оскільки HPLC стероїдний профіль не вказав статевих відмінностей кортизолу чи тестостерону, ми спостерігали відмінності ложиськових шляхів цих гормонів, що розглянемо ретельніше.

Кортизол

Як ендогенні материнські, так і синтетичні глюкокортикоиди можуть уповільнювати внутрішньоутробне зростання плода [30; 31]. Повторні дози бетаметазону, стероїду, що не метаболізується ложиськом, призначаються жінкам із ризиком передчасних пологів, призводять у 9% до зменшення ваги новонароджених і у 4% до зменшення обводу голівки новонароджених [31]. У нашому дослідженні астми при вагітності ми спостерігали зменшення ваги новонароджених дівчаток від матерів з ядухою на 12% порівняно до новонароджених дівчаток від неастматичних матерів [8]. Ці зміни ваги були пов'язані з підвищеним вмістом кортизолу крові, зменшеним через 11 β -гідроксистероїд дегідрогеназу 2 (11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 2 (11 β -HSD2)) метаболізмом плацентарного кортизолу та зменшеною функцією наднирників у дівчаток при вагітностях, ускладнених ядухою [8]. Вага хлопчиків при материнській астмі, навпаки, була звичайною, не дивлячись на дію подібних концентрацій кортизолу. Ці дані вказують різну відповідь на кортизол ложиськово-плодового комплексу хлопчиків та дівчаток. Такі знахідки вже були попередньо розглянуті [32].

Нещодавні дослідження нашої лабораторії показали статеву дwoяку відповідь передчасно народжених дітей на призначення бетаметазону і плацентарний метаболізм кортизолу [15]. Біоактивна дія бетаметазону супроводжувалася підвищенням активності плацентарного 11 β -HSD2 у ложиськах дівчаток, а у хлопчиків – ні. Понад це, лише у новонароджених дівчаток підвищена плацентарна активність 11 β -HSD2 була пов'язана з фізіологічною сталістю. Також ми повідомляли про підвищений вміст кортизолу через 24 год постнатально у пуповинній крові та сечі дівчаток порівняно до хлопчиків [15]. Ми думаємо, ці дані вказують на зміну активності глюкокортикоїдного метаболізму плаценти дівчаток у присутності високої материнської концентрації глюкокортикоїдів для можливого оберігання функції наднирників у дівчаток. Такі пристосування можуть бути механізмом, що надає переваги у виживанні передчасно народжених дівчаток порівняно з передчасно народженими хлопчиками; одночасно висвітлюють особливі статеві відмінності плацентарної відповіді на глюкокортикоиди.

Головним у регуляції активності кортизолу є присутність глюкокортикоїдних рецепторів, мінералокортикоїдних (MR) і глюкокортикоїдних (GR), щодо яких відома статеві розбіжна їх дія у мозку та легенях, доведена численними дослідженнями тварин [33–35]. Нещодавно було досліджено варіанти транскрипції МНК на GR людського

ложиська та варіанти промютера екзону 1 [36]. Всі ГР α , β , Р та γ МРНК, регіони 1A1, 1A2, 1A3, 1B і 1C промютера були знайдені в ложиську людини із найбільшою експресією ГР α та 1C промютера. Експресія 1A3 промютера була найвищою у ложиськах хлопчиків на протилежність плацентам дівчаток, що може бути важливим відносно експресії ГР β у присутності підвищеного вмісту кортизолу. 1A3 промютер виявився єдиним промютером, що підвищує прояви ГР у присутності глюкокортикоїдів, як показано *in vitro* на лінії лейкемічних клітин [37]. Попередні дані нашої групи могли б навести на думку, що ГР α МРНК у присутності підвищеного кортизолу зменшуються у ложиськах дівчаток на відміну від плацент хлопчиків [32]. Ця відмінність відповіді може бути подібна до відмінності експресії ГР промютерської ділянки екзону 1A3 [36], але потрібні подальші дослідження.

Нещодавно ми доповідали, що експресія цитокіну МРНК у ложиськах дівчаток відповідала рівню кортизолу пуповинної крові [25], проте такої відповідності між кортизолом та експресією цитокіну МРНК у ложиськах хлопчиків не знайдено [25]. Кортизол позитивно відповідав IGFBP-1, негативно – IGFBP-3 та центилу ваги дівчаток при народженні після нормальних вагітностей та вагітностей, ускладнених ядухою [38]. У досліджених хлопчиків подібних відповідностей між кортизолом та віссю інсулін-подібного чинника зростання (insulin like growth factor, IGF) чи центилем ваги при народженні не існує [38]. Ці знахідки вказують на статеві особливості плодово-ложиськової відповіді на глюкокортикоїди; можливо, ці особливості залежать від різниці у експресії чи функції ГР.

Тестостерон

Найочевиднішим стероїдом, що впливає на статеві особливості відмінності, серед досліджених у людському ложиську, має бути тестостерон, оскільки відомі його відмінні впливи при чоловічій та жіночій статях [24], він може змінювати регульовані глюкокортикоїдами шляхи глибокого впливу на імунну систему [39] та гіпоталамо-наднирникову вісь [40]. При моделюванні травм дорослих лише у самців підвищується активність імунних клітин та міокардіальних клітин р38 MAPK з наступним підвищенням продукції про-запальних цитокінів [41]. Такий вплив на р38 MAPK залежав від присутності тестостерону на час травми [41]. Також відомо, що активація р38 MAPK пригнічує функцію ГР, що дозволяє зростати виділенню про-запальних цитокінів [42]. Ці дані вказують на те, що активація відповіді на стрес у самців призводить до активації залежних від тестостерону імунних шляхів, які можуть пригнічувати шляхи, регульовані глюкокортикоїдами. Такий механізм, вважаємо, підвищує ризик септичного шоку і смерті травмованих самців [39]. Можливо, цей механізм визначає статевий диморфізм людських плодово-ложиськових глюкокортикоїдних шляхів і сприяє підвищеній захворюваності та смертності хлопчиків. Андрогенний рецептор (АР) людського ложиська проявляється у відпадній оболонці, синцитіотрофобласті та стромальних клітинах [43; 44], що вказує на вірогідний вплив тестостерону на плацентарну функцію і хлопчиків, і дівчаток. Цікаво, що статті, які описували розташування АР, не зважили на вплив статі плода, хоча класично АР пов'язують із чоловічою фізіологією. У людському ложиськові також проявляються дві ізоформи («two isoforms») 5 α -редуктази, ферменту, що перетворює тестостерон на його біологічно активну форму дигідротестостерон, який міняється залежно від статі плода та віку вагітності. Уї зі співав. (2009) знайшли, що експресія білка 5 α -редуктази була більшою при доношених вагітностях у ложись-

ках дівчаток [45]. Ці поточні дані наштвкують на думку, що плаценти дівчаток можуть витримувати більш рівні біоактивного тестостерону, ніж ложиська хлопчиків [45]. Поточні дані висвітлюють статеву розбіжну відмінність плацентарної функції, яка не може бути підтверджена класичним розумінням регуляції статевих стероїдів.

Імунні шляхи чинника росту

Інсулін-подібні чинники росту (IGF)-1 та IGF-2 є поліпептидами із послідовністю, подібною до інсуліну [47], що має мітогенетичні властивості, спричиняючи зростання й проліферацію соматичних клітин [48, 49]. Дослідження трансгенних мишей із виключенням генів показало, що IGF-1 і IGF-2 потрібні для найкращого зростання плода та ложиська [50–52]. На дію IGF-1 і IGF-2 впливають протеїни, що зв'язують інсулін-подібний чинник росту (insulin like growth factor binding proteins) IGFBP 1-6 [53]. Людське ложисько виробляє IGF-1 і IGF-2, які можуть діяти на кшталт місцевих регуляторів зростання [54] при більшому прояві IGF-2 [55]. Механізми, що сприяють відмінному зростанню плодів чоловічої та жіночої статі, залишаються незрозумілими. Проте, на це можуть впливати статеві відмінності регуляції зростання віссю IGF. Дослідження 987 здорових одноплодових вагітностей знайшло, що рівень IGF-1 і IGFBP-3 у крові пуповини дівчаток був вищим, ніж у крові хлопчиків [56]. А концентрація гормону росту була вищою у хлопчиків, ніж у дівчаток [56]. І не було знайдено відмінностей вмісту IGF-2 між новонародженими чоловічої та жіночої статі [56].

Ми вивчили розміри плодів та вісь IGF у проспективній когорті жінок із астмою та без астми (n=145), серед яких були жінки, що палять і не палять [38]. Центиль ваги дівчаток при народженні від матерів з ядухою окремо або у поєднанні з курінням був стало меншим. Натомість у хлопчиків, народжених від матерів з ядухою окремо або у поєднанні з палінням, істотного зменшення центилу ваги при народженні не спостерігалось. Головною складовою вісі IGF у жінок з ядухою та палінням був IGF-1 плазми пуповинної крові. IGF-1 був підвищеним за наявності легкої ядухи і плодів чоловічої статі, але зменшеним за наявності плодів жіночої статі та поєднання материнської астми з палінням. IGFBP-3 також був зменшеним при вагітностях дівчатками, ускладнених ядухою й курінням. Найкращим загальним провісником ваги дівчаток при народженні, із врахуванням тяжкості астми, лікування інгаляційними глюкокортикоїдами та паління, виявився IGF-1. Для хлопчиків найкращим провісником ваги при народженні виявився IGFBP-3. Одержані дані вказують на наявність відмінних загальних відповідей плодів чоловічої та жіночої статі на ускладнення перебігу вагітностей такими станами, як астма й куріння. Зокрема, значення вісі IGF мінялося на статеву розбіжний кшталт [38], що може виявитися важливим механізмом впливу на зростання плодів.

Побудова та функція плаценти

Наразі маємо брак оприлюднених доказів того, що ложиська можуть структурно чи функціонально відрізнятися залежно від статі плода, але видаються різними експресії генів, стероїдів та білків, і ці відмінності мають відбиватися на побудові та функції плацент на засадах послідовності і взаємної залежності змін.

Деякі докази можливих статеву залежних відмінностей побудови ложиська надають морфометричні дослідження плацент астматичних матерів, що здійснювалися у співробітництві з д-ром Terry Mayhew [57]. Більшість морфометричних параметрів плацент після вагітностей, ускладнених ядухою, особливо в разі ліку-

вання інгаляційними глюкокортикоїдами, були зменшеними. До провідних уражень плацентарної морфометрії відносять стан фетоплацентарних судин всередині периферійних торочок. Загальна довжина й об'єм периферійних торочок у групі середньої й тяжкої астми та при використанні високих доз стероїдів були змінені порівняно до контрольної неастматичної (non-asthmatic) групи. Також спостерігалися подібні зміни плодових капілярів всередині цих торочок. Переважно, зміни були пов'язані з чоловічою статтю плодів [57]. Оскільки хлопчики продовжували нормально розвиватися при вагітностях, ускладнених хронічною материнською ядухою, і дані росту та виживання суттєво змінялися лише після гострих нападів астми, можливо, морфометричні зміни плацентарної побудови не впливають на розміри плода без додаткових стресових впливів. Проте, ці знахідки потребують суттєвіших досліджень для вивчення зв'язку подібних змін з іншими ускладненнями вагітності. Також мають бути досліджені статевозалежні функціональні відмінності плацент внаслідок відповідних змін побудови. Оскільки експресія ложиськових генів та білків змінюється статевозалежно і є залученою до регуляції структури та функції, у майбутньому це має бути ретельно досліджено.

Висновки

Представлені у цьому огляді дані надають докази статевих особливостей функціональності плаценти. Виходячи із загальної перспективи, можна зробити висновки, що імунні шляхи генів, білків та стероїдів плодово-ложиськової системи мають статевозалежні відмінності, і оприлюднені нашою групою та іншими дослідниками дані підтримують це твердження. Питомо, що показано залежність плацент дівчаток від змін рівня глюкокортикоїдів як при доношених, так і при недоношених вагітностях. Зростання кортизолу поєднувалося зі змінами у дівчаток метаболізму кортизолу, експресії цитокінів мРНК, вісі IGF, функції наднирників та розмірів тіла. Плаценти хлопчиків вказали глюкокортикоїдну стійкість, оскільки такі звичайні відповіді на кортизол, як експресія цитокінів, вісь IGF, функція наднирників та розміри тіла, залишалися у присутності підвищеного рівню кортизолу незмінними.

Виходячи з цього, ми пропонуємо встановити різні стратегії щодо ведення вагітностей із плодами різної статі за наявності однакових материнських ускладнень. Чоловічий тип відповіді на материнські ускладнення є мінімальним, із незначними генними, білковими чи функціональними плацентарними змінами, що зрештою забезпечує тривале зростання у погіршеному материнському середовищі. Такий тип відповіді пов'язаний з більшим ризиком для хлопчиків як затримки внутрішньоутробного росту, так і передчасних пологів або внутрішньоутробної загибелі у разі якихось додаткових стресових впливів протягом вагітності. Жіночий тип відповіді на материнські ускладнення з множинними генними й білковими плацентарними змінами, призводять до меншої затримки внутрішньоутробного росту (>10-го центиля). Такі пристосування функції й побудови плацент дівчаток забезпечують виживання за наявності додаткових стресових впливів, які можуть надалі погіршувати постачання кисню або живильних речовин.

Беручи до уваги розглянуті відмінності, важливо пам'ятати, що розділення одержаних для обстеження послідів згідно їх статевої належності досі не є усталеною науковою практикою, і статеві розбіжності ложиськової тканини має серйозно враховуватися при плануванні всіх наукових досліджень.

Вдячність

Робота, проведена у моїй лабораторії, підтримувалася великою кількістю захоплених дослідженням студентів післядипломної освіти, співробітників по закінченні докторантури та клінічних партнерів, включно з: д-рами Annette Osei-Kumah, Vanessa Murphy, Nicolette Hodyl, Michael Stark, Ian Wright, паннами Patricia Engel та Philippa Talbot, д-рами Renee Johnson, асоційованим проф. Tamas Zakar, професорами Peter Gibson, Roger Smith, Warwick Giles, паннами Naomi Scott, Erin Green, Hayley Wuyper, Natascha Rennie, Renee Crompton та Lynda Deirckx. Красно дякую всім за ваш ентузіазм, підтримку та подальшу спільну роботу у цьому напрямку. Це дослідження фінансово забезпечено в основному Радою Національного Здоров'я та Медичних Досліджень, Відділом Здоров'я та Старіння, Національним Науковим Товариством Астми та Медичним Дослідницьким Інститутом Hunter'a.

ПОСИЛАННЯ

1. L.J. Vatten, and R. Skjaerven, Offspring sex and pregnancy outcome by length of gestation. *Early Hum Dev* 76 (2004) 47-54.
2. G.C. Di Renzo, A. Rosati, R.D. Sarti, L. Cruciani, and A.M. Cutuli, Does fetal sex affect pregnancy outcome? *Gend Med* 4 (2007) 19-30.
3. P.J. Engel, R. Smith, M.W. Brinsmead, S.J. Bowe, and V.L. Clifton, Male sex and pre-existing diabetes are independent risk factors for stillbirth. *Aust New Zealand J Obstet Gynaecol* 48 (2008) 375-383.
4. J. Clarke, Observations on some causes of excess mortality of males above that of females. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London* (1786) 349-364
5. A.N. Papageorgiou, E. Colle, E. Farris-Kostopoulos, and M.M. Gelfand, Incidence of respiratory distress syndrome following antenatal betamethasone: role of sex, type of delivery, and prolonged rupture of membranes. *Pediatrics* 67 (1981) 614-7.
6. D.K. Stevenson, J. Verter, A.A. Fanaroff, W. Oh, R.A. Ehrenkranz, S. Shankaran, E.F. Donovan, L.L. Wright, J.A. Lemons, J.E. Tyson, S.B. Korones, C.R. Bauer, B.J. Stoll, and L.A. Papile, Sex differences in outcomes of very low birthweight infants: the newborn male disadvantage. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 83 (2000) F182-5.
7. V.L. Clifton, J. Vanderlelie, and A.V. Perkins, Increased anti-oxidant enzyme activity and biological oxidation in placentae of pregnancies complicated by maternal asthma. *Placenta* 26 (2005) 773-9.
8. V.E. Murphy, P.G. Gibson, W.B. Giles, T. Zakar, R. Smith, A.M. Bisits, C.G. Kessell, and V.L. Clifton, Maternal asthma is associated with reduced female fetal growth. *Am J Respir Crit Care Med* 168 (2003) 1317-23.
9. V.E. Murphy, P. Gibson, P.I. Talbot, and V.L. Clifton, Severe Asthma Exacerbations During Pregnancy. *Obstet Gynecol* 106 (2005) 1046-1054.
10. M.J. Stark, L. Dierckx, V.L. Clifton, and I.M. Wright, Alterations in the maternal peripheral microvascular response in pregnancies complicated by preeclampsia and the impact of fetal sex. *J Soc Gynecol Investig* 13 (2006) 573-8.
11. M.J. Stark, V.L. Clifton, and I.M. Wright, Neonates born to mothers with preeclampsia exhibit sex-specific alterations in microvascular function. *Pediatr Res* 65 (2009) 292-5.
12. M.J. Stark, V.L. Clifton, and I.M. Wright, Microvascular flow, clinical illness severity and cardiovascular function in the preterm infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 93 (2008) F271-4.
13. M.J. Stark, V.L. Clifton, and I.M. Wright, Sex-specific differences in peripheral microvascular blood flow in preterm infants. *Pediatr Res* 63 (2008) 415-9.
14. J.M. Clark, E. Hulme, V. Devendrakumar, M.A. Turner, P.N. Baker, C.P. Sibley, and S.W. D'Souza, Effect of maternal asthma on birthweight and neonatal outcome in a British inner-city population. *Paediatr Perinat Epidemiol* 21 (2007) 154-62.
15. Stark MJ, Wright IM, and C. VL., Sex-specific alterations in placental 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase 2 activity and early postnatal clinical course following antenatal betamethasone. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 297 (2009) R510-4.
16. W. Ricart, J. Lopez, J. Mozas, A. Pericot, M.A. Sancho, N. Gonzalez, M. Balsells, R. Luna, A. Cortazar, P. Navarro, O. Ramirez, B. Flandez, L.F. Pallardo, A. Hernandez, J. Ampudia, J.M. Fernandez-Real, I. Hernandez-Aguado, and R. Corcoy, Maternal glucose tolerance status influences the risk of macrosomia in male but not in female fetuses. *J Epidemiol Community Health* 63 (2009) 64-8.
17. M. Sakamoto, A. Nakano, and H. Akagi, Declining Minamata male birth

- ratio associated with increased male fetal death due to heavy methylmercury pollution. *Environ Res* 87 (2001) 92-8.
18. R. Sood, J.L. Zehnder, M.L. Druzin, and P.O. Brown, Gene expression patterns in human placenta. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103 (2006) 5478-83.
19. B.L. Pineles, R. Romero, D. Montenegro, A.L. Tarca, Y.M. Han, Y.M. Kim, S. Draghici, J. Espinoza, J.P. Kusanovic, P. Mittal, S.S. Hassan, and C.J. Kim, Distinct subsets of microRNAs are expressed differentially in the human placentas of patients with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 196 (2007) 261 e1-6.
20. D. Montenegro, R. Romero, B.L. Pineles, A.L. Tarca, Y.M. Kim, S. Draghici, J.P. Kusanovic, J.S. Kim, O. Erez, S. Mazaki-Tovi, S. Hassan, J. Espinoza, and C.J. Kim, Differential expression of microRNAs with progression of gestation and inflammation in the human chorioamniotic membranes. *Am J Obstet Gynecol* 197 (2007) 289 e1-6.
21. V.E. Murphy, R.F. Johnson, Y.C. Wang, K. Akinsanya, P.G. Gibson, R. Smith, and V.L. Clifton, The effect of maternal asthma on placental and cord blood protein profiles. *J Soc Gynecol Investig* 12 (2005) 349-55.
22. V.E. Murphy, R.F. Johnson, Y.C. Wang, K. Akinsanya, P.G. Gibson, R. Smith, and V.L. Clifton, Proteomic study of plasma proteins in pregnant women with asthma. *Respirology* 11 (2006) 41-8.
23. A. Osei-Kumah, N. Hodyl, and V.L. Clifton, Proteomics in asthma. *Expert Review of Clinical Immunology* 4 (2008) 713-721.
24. E.N. Fish, The X-files in immunity: sex-based differences predispose immune responses. *Nat Rev Immunol* 8 (2008) 737-44.
25. N.M. Scott, N.A. Hodyl, V.E. Murphy, A. Osei-Kumah, H. Wyper, D.M. Hodgson, R. Smith, and V.L. Clifton, Placental cytokine expression covaries with maternal asthma severity and fetal sex. *J Immunol* 182 (2009) 1411-20.
26. A. Ghidini, and C.M. Salafia, Histologic placental lesions in women with recurrent preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 84 (2005) 547-50.
27. R.L. Goldenberg, W.W. Andrews, O.M. Faye-Petersen, A.R. Goepfert, S.P. Cliver, and J.C. Hauth, The Alabama Preterm Birth Study: intrauterine infection and placental histologic findings in preterm births of males and females less than 32 weeks. *Am J Obstet Gynecol* 195 (2006) 1533-7.
28. M. Yeganegi, C.S. Watson, A. Martins, S.O. Kim, G. Reid, J.R. Challis, and A.D. Bocking, Effect of *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 supernatant and fetal sex on lipopolysaccharide-induced cytokine and prostaglandin-regulating enzymes in human placental trophoblast cells: implications for treatment of bacterial vaginosis and prevention of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 200 (2009) 532 e1-8.
29. V.L. Clifton, A. Bisits, and P.K. Zarzycki, Characterization of human fetal cord blood steroid profiles in relation to fetal sex and mode of delivery using temperature-dependent inclusion chromatography and principal component analysis (PCA). *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 855 (2007) 249-54.
30. A.L. Fowden, J. Szemere, P. Hughes, R.S. Gilmour, and A.J. Forhead, The effects of cortisol on the growth rate of the sheep fetus during late gestation. *J Endocrinol* 151 (1996) 97-105.
31. N.P. French, R. Hagan, S.F. Evans, M. Godfrey, and J.P. Newham, Repeated antenatal corticosteroids: size at birth and subsequent development. *Am J Obstet Gynecol* 180 (1999) 114-21.
32. V.L. Clifton, and V.E. Murphy, Maternal asthma as a model for examining fetal sex-specific effects on maternal physiology and placental mechanisms that regulate human fetal growth. *Placenta* 25 Suppl A (2004) S45-52.
33. S. Banjanin, A. Kapoor, and S.G. Matthews, Prenatal glucocorticoid exposure alters hypothalamic-pituitary-adrenal function and blood pressure in mature male guinea pigs. *J Physiol* 558 (2004) 305-18.
34. J. Kovar, B.J. Waddell, P.D. Sly, and K.E. Willet, Sex differences in response to steroids in preterm sheep lungs are not explained by glucocorticoid receptor number or binding affinity. *Pediatr Pulmonol* 32 (2001) 8-13.
35. D. Owen, and S.G. Matthews, Glucocorticoids and sex-dependent development of brain glucocorticoid and mineralocorticoid receptors. *Endocrinology* 144 (2003) 2775-84.
36. R.F. Johnson, N. Rennie, V. Murphy, T. Zakar, V. Clifton, and R. Smith, Expression of glucocorticoid receptor messenger ribonucleic acid transcripts in the human placenta at term. *J Clin Endocrinol Metab* 93 (2008) 4887-93.
37. M.B. Breslin, and W.V. Vedeckis, The human glucocorticoid receptor promoter upstream sequences contain binding sites for the ubiquitous transcription factor, Yin Yang 1. *J Steroid Biochem Mol Biol* 67 (1998) 369-81.
38. V.L. Clifton, N.A. Hodyl, V.E. Murphy, W.B. Giles, R.C. Baxter, and R. Smith, Effect of maternal asthma, inhaled glucocorticoids and cigarette use during pregnancy on the newborn insulin-like growth factor axis. *Growth Horm IGF Res* (2009).
39. M.K. Angele, M.G. Schwacha, A. Ayala, and I.H. Chaudry, Effect of gender and sex hormones on immune responses following shock. *Shock* 14 (2000) 81-90.
40. R. Rosmond, and P. Bjorntorp, The interactions between hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity, testosterone, insulin-like growth factor I and abdominal obesity with metabolism and blood pressure in men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 22 (1998) 1184-96.
41. M.K. Angele, S. Nitsch, M.W. Knofler, A. Ayala, P. Angele, F.W. Schildberg, K.W. Jauch, and I.H. Chaudry, Sex-specific p38 MAP kinase activation following trauma-hemorrhage: involvement of testosterone and estradiol. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 285 (2003) E189-96.
42. P.J. Barnes, Corticosteroid resistance in airway disease. *Proc Am Thorac Soc* 1 (2004) 264-8.
43. K. Horie, K. Takakura, H. Fujiwara, H. Suginami, S. Liao, and T. Mori, Immunohistochemical localization of androgen receptor in the human ovary throughout the menstrual cycle in relation to oestrogen and progesterone receptor expression. *Hum Reprod* 7 (1992) 184-90.
44. T.Y. Hsu, K.C. Lan, C.C. Tsai, C.Y. Ou, B.H. Cheng, M.Y. Tsai, H.Y. Kang, Y.H. Tung, Y.H. Wong, and K.E. Huang, Expression of androgen receptor in human placentas from normal and preeclamptic pregnancies. *Taiwan J Obstet Gynecol* 48 (2009) 262-7.
45. T.T. Vu, J.J. Hirst, M. Stark, I.M. Wright, H.K. Palliser, N. Hodyl, and V.L. Clifton, Changes in human placental 5alpha-reductase isoenzyme expression with advancing gestation: effects of fetal sex and glucocorticoid exposure. *Reprod Fertil Dev* 21 (2009) 599-607.
46. M.J. Stark, N. Hodyl, N.M. Scott, E. Green, A. Osei-Kumah, and V.L. Clifton, Effect of testosterone on placental cytokine production and p38 MAP Kinase. in: *Placenta*, (Ed.), International Federation of Placental Associations, Elsevier, Adelaide, Sa, Australia, 2009, pp. A103.
47. E. Rinderknecht, and R.E. Humbel, The amino acid sequence of human insulin-like growth factor I and its structural homology with proinsulin. *J Biol Chem* 253 (1978) 2769-76.
48. J. Zapf, E. Rinderknecht, R.E. Humbel, and E.R. Froesch, Nonsuppressible insulin-like activity (NSILA) from human serum: recent accomplishments and their physiologic implications. *Metabolism* 27 (1978) 1803-28.
49. I.K. Ashton, and E.M. Spencer, Effect of partially purified human somatomedin on human fetal and post-natal cartilage in vitro. *Early Hum Dev* 8 (1983) 135-40.
50. T.M. DeChiara, A. Efstratiadis, and E.J. Robertson, A growth-deficiency phenotype in heterozygous mice carrying an insulin-like growth factor II gene disrupted by targeting. *Nature* 345 (1990) 78-80.
51. J. Baker, J.P. Liu, E.J. Robertson, and A. Efstratiadis, Role of insulin-like growth factors in embryonic and post-natal growth. *Cell* 75 (1993) 73-82.
52. J.P. Liu, J. Baker, A.S. Perkins, E.J. Robertson, and A. Efstratiadis, Mice carrying null mutations of the genes encoding insulin-like growth factor I (Igf-1) and type I IGF receptor (Igf1r). *Cell* 75 (1993) 59-72.
53. P.D. Lee, C.A. Conover, and D.R. Powell, Regulation and function of insulin-like growth factor-binding protein-1. *Proc Soc Exp Biol Med* 204 (1993) 4-29.
54. M. Fant, H. Munro, and A.C. Moses, An autocrine/paracrine role for insulin-like growth factors in the regulation of human placental growth. *J Clin Endocrinol Metab* 63 (1986) 499-505.
55. V.K. Han, N. Bassett, J. Walton, and J.R. Challis, The expression of insulin-like growth factor (IGF) and IGF-binding protein (IGFBP) genes in the human placenta and membranes: evidence for IGF-IGFBP interactions at the feto-maternal interface. *J Clin Endocrinol Metab* 81 (1996) 2680-93.
56. M.P. Geary, P.J. Pringle, C.H. Rodeck, J.C. Kingdom, and P.C. Hindmarsh, Sexual dimorphism in the growth hormone and insulin-like growth factor axis at birth. *J Clin Endocrinol Metab* 88 (2003) 3708-14.
57. T.M. Mayhew, H. Jenkins, B. Todd, and V.L. Clifton, Maternal asthma and placental morphometry: effects of severity, treatment and fetal sex. *Placenta* 29 (2008) 366-73.