

УДК 618.36-036.4-092-091.8

Н.В. Геревич¹, С.Г. Гичка¹, С.М. Вапельник², В.І. Білий², Д.О. Говсєєв^{1,2}

Деякі аспекти патогенезу placenta accreta spectrum (PAS): патогістологія, молекулярні механізми та біомаркери (огляд літератури)

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна²КНП «Перинатальний центр м. Києва», Україна

Ukrainian Journal Health of Woman. (2025). 1(176): 83-98; doi: 10.15574/HW.2025.1(176).8398

For citation: Gerevich NV, Gychka SG, Vapelnik SM, Bilyi VI, Govsieiev DO. (2025). Some aspects of the pathogenesis of placenta accreta spectrum (PAS): pathohistology, molecular mechanisms and biomarkers (literature review). Ukrainian Journal Health of Woman. 1(176): 83-98. doi: 10.15574/HW.2025.1(176).8398

Мета – вивчити сучасний стан питання патогенезу аномальної інвазії плаценти, наявних наукових досліджень і потенційних майбутніх шляхів предикції та скринінгу аномальної інвазії плаценти у вагітних жінок.

Для виявлення релевантної інформації про placenta accreta spectrum (PAS) проаналізовано базу даних сучасної наукової літератури (2014–2024 рр.) із науково-метричних баз «Scopus», «PubMed», «Google Scholar» і бази даних «Web of Science». Проаналізовано сучасні дані літератури щодо молекулярних механізмів і патологічних сигнальних шляхів, пов'язаних із PAS. Оцінено стан існуючих даних стосовно ролі деяких білків, хемокінів та інших біомаркерів трофобластичної інвазії. Крім того, розглянуто дані щодо участі епігенетичних модифікацій і генів у ключових регуляторних процесах щодо трофобластичної інвазії, у т.ч. апоптозу, клітинної проліферації, інвазії та запалення.

Висновки. Дослідження задіяних у патогенезі PAS сигнальних шляхів можуть надати цінні інструменти для розроблення таргетної терапії. Терапевтичні стратегії, спрямовані на ці шляхи, потенційно можуть пригнічувати аномальну інвазію плаценти та ангіогенез.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: вагітність, спектр placenta accreta, патогістологія, скринінг, біомаркери.

Some aspects of the pathogenesis of placenta accreta spectrum (PAS): pathohistology, molecular mechanisms and biomarkers (literature review)

N.V. Gerevich¹, S.G. Gychka¹, S.M. Vapelnik², V.I. Bilyi², D.O. Govsieiev^{1,2}¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine²Perinatal Center of Kyiv, Ukraine

Aim – to study the current state of the pathogenesis of abnormal placental invasion, existing scientific research and potential future ways of predicting and screening for abnormal placental invasion in pregnant women.

To identify relevant information on placenta accreta spectrum (PAS) for the review, a database of modern scientific literature (2014–2024) was analyzed namely, from such scientific-metric databases as Scopus, PubMed, Google Scholar and the Web of Science databases. This review is to analyze the current literature on the molecular mechanisms and pathological signaling pathways associated with PAS. We assessed the state of the available data on the role of some proteins, chemokines and other biomarkers of trophoblastic invasion. In addition, we reviewed the data on the participation of epigenetic modifications and genes in key regulatory processes of trophoblastic invasion, including apoptosis, cell proliferation, invasion and inflammation.

Conclusion: Investigation of signaling pathways involved in the pathogenesis of PAS may provide valuable tools for the development of targeted therapies. Therapeutic strategies targeting these pathways may potentially inhibit abnormal placental invasion and angiogenesis.

The authors declare no conflict of interest.

Keywords: pregnancy, placenta accreta spectrum, histopathology, screening, biomarkers.

Для виявлення релевантної інформації про placenta accreta spectrum (PAS) проаналізовано базу даних сучасної наукової літератури (2014–2024 рр.) із науково-метричних баз «Scopus», «PubMed», «Google Scholar» і бази даних «Web of Science». Для пошуку літератури використано такі ключові слова: placenta accreta spectrum; accreta; increta; percreta; патогістологія; інвазія трофобласта; мікроРНК, довга некодуюча РНК; генна експресія; біомаркери; сигнальні

шляхи. Розглянуто роботи щодо PAS, зокрема, placenta accreta, increta і percreta. Також розглянуто наукові статті, зосередившись на найбільш відповідних клітинних процесах, залучених у патогенез PAS, таких як ангіогенез, апоптоз, інвазія та міграція трофобластичних клітин. Вилучено публікації щодо інших акушерських ускладнень, таких як прееклампсія, еклампсія і HELLP-синдром. З урахуванням вищевказаних критеріїв опрацьовано 140 робіт.

Мета огляду – вивчити сучасний стан питання патогенезу аномальної інвазії плаценти, наявних наукових досліджень і потенційних майбутніх шляхів предикції та скринінгу аномальної інвазії плаценти у вагітних жінок.

Термін «*placenta accreta spectrum*» означає ряд порушень плацентациї, які характеризуються аномальною трофобластичною інвазією в міометрій різного ступеня вираженості, що чинять значний негативний вплив на здоров'я матері та плода і значно підвищують ризик їхньої інвалідизації та смертності [66]. PAS класифікується на основі ступеня інвазії в стінку матки. Товариство медицини матері та плода (SMFM) пропонує загальноприйнятну нині систему класифікації [99], що поділяє PAS на три категорії: *placenta accreta* (PA), *placenta increta* (PI) і *placenta percreta* (PP). Прирощена плацента (PA) характеризується інвазією плаценти на глибину менше 50% міометрія, врощена (PI) – на понад 50%, а пророщена (PP) – при проникненні через увесь міометрій [79,99]. Найпоширенішим чинником ризику PAS є попередній кесарів розтин (КР), причому вірогідність PAS збільшується з кількістю попередніх КР [9,11]. За результатами систематичного огляду, частота PAS збільшується з 0,3% у жінок з одним попереднім КР до 6,74% у жінок із п'ятьма і більше КР [68]. Додаткові чинники ризику передбачають старший вік матері, багатоплідність, попередні операції на матці або кюретаж, ручне відділення плаценти, синдром Ашермана, післяпологовий ендометрит, гістероскопічну хірургію і, зокрема, абляцію ендометрія та емболізацію маткової артерії, які усі пов'язані з розладами PAS за наступних вагітностей [11,42,46,47].

Раніше PAS відносилися до акушерської патології, яка трапляється зрідка, однак за останні десятиліття стрімко зросла частота PAS від 0,8 на 1000 пологів у 1980-х до 3 на 1000 нині. Така тенденція пов'язана з тим, що кількість пологів шляхом КР значно зросла у світі на рівні популяції за останні два десятиліття – від менше ніж 7% у 1990-х до перевищення рекомендованої Всесвітньою організацією охорони здоров'я верхньої межі в 10–15% [8,96].

Placenta accreta spectrum характеризується високими показниками акушерських ускладнень і материнської смертності внаслідок катастрофічних кровотеч та перипартальних гістеректомій [85]. Рівень материнської смертності при

PAS становить понад 7% [76]. Причому він залишається високим навіть у найбільш розвинених країнах світу [50]. Тому Американський коледж акушерів і гінекологів (ACOG) і Товариство медицини матері та плода рекомендують такий категорії пацієнток отримувати медичну допомогу виключно на III або вищому рівні її надання, у закладі з постійним доступом до висококваліфікованого акушерського і суміжно дисциплінарного персоналу та з досвідом в інтенсивній терапії [11]. Але головна проблема полягає в тому, що діагноз у багатьох (від половини до двох третин) випадках встановлюють інтранатально, і саме в цих випадках реєструють найвищий ризик ускладнень [3,30]. Тож очевидно, що раннє діагностування є важливим для сприятливого результату. Однак таке завдання неможливо вирішити, не вивчивши патогенез цієї патології, який залишається недостатньо зрозумілим, попри чисельні дослідження в різних напрямках. Найтривалішим є вивчення PAS із застосуванням патогістологічних методів.

Placenta accreta spectrum передбачає різні варіанти патологічного прикріплення плаценти – від субклінічного (верифікується лише мікроскопічно), який характеризується прикріпленням до окремих жмутьків гладеньком'язових волокон у межах базальної пластини, до пророщення з інвазією плаценти через міометрій і серозну оболонку матки в черевну порожнину або сечовий міхур.

Аномальне прикріплення плаценти до міометрія формується на дуже ранніх термінах вагітності і традиційно класифікується як *placenta accreta* (якщо ворсинки хоріона, пенетруючи децидуу, безпосередньо імплантуються до міометрія), *placenta increta* (якщо ворсинки хоріона глибоко проникають у міометрій) та *placenta percreta* (якщо ворсинки хоріона проникають через увесь міометрій і можуть пошкодити прилеглі до матки анатомічні структури). *Placenta accreta* – це найпоширеніший варіант PAS, який становить 75% випадків. Легкі форми PAS можуть проявлятися лише необхідністю ручного видалення плаценти. При PAS у плаценті в переважній більшості випадків виявляють хронічне запалення в базальному шарі, патологічну перфузію в судинах матки, а також ретромембранозні і субхоріальні/міжворсинчасті крововиливи [89].

Діагноз PAS встановлюється на основі гістопатологічного дослідження і характеризується від-

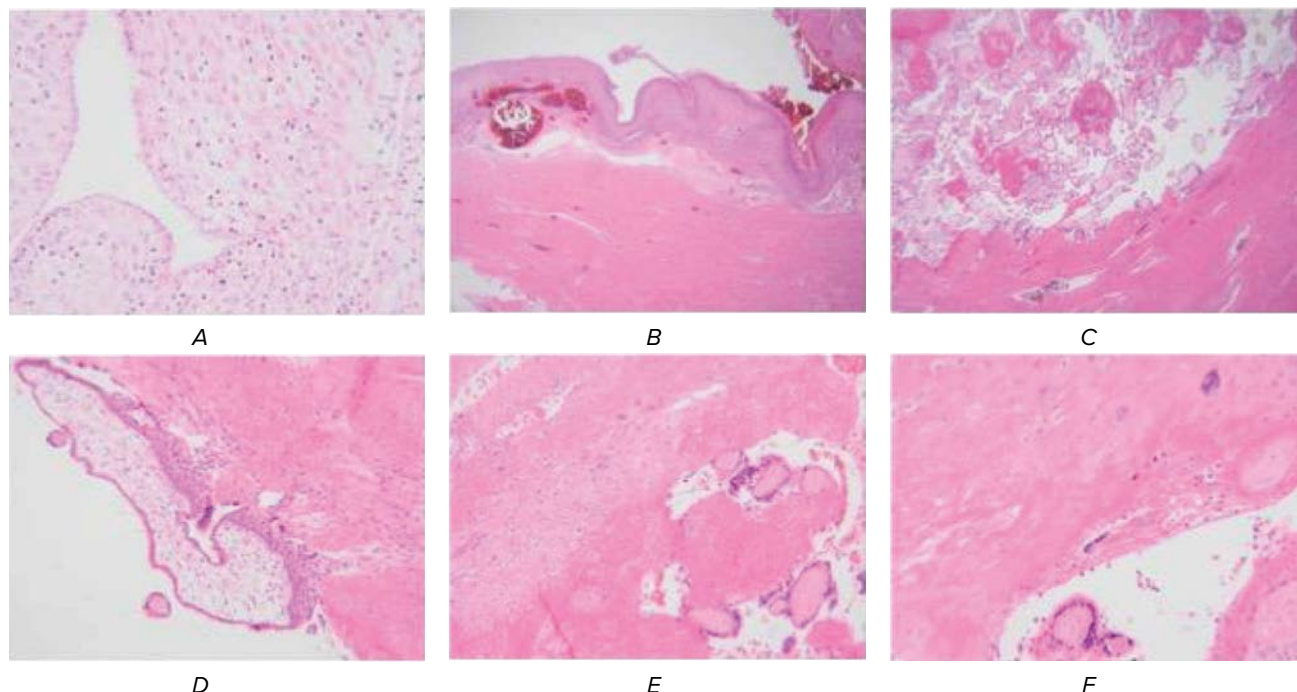


Рис. Гістопатологія placenta accreta спектра: А – децидуалізований ендометрій під час вагітності за високого збільшення, стромальні клітини великі, бліді та полігональні; В – децидуалізований ендометрій на поверхні за малого збільшення з підлеглими застійними кровоносними судинами міометрія та міометрієм; С – PAS за малого збільшення, що показує ворсинки хоріона в прямому контакті з міометрієм (без проміжної децидуальної оболонки); D – ворсинка хоріона з плярним трофобластом, що вторгається в м'яз міометрія; Е – неприєднана ділянка тієї ж плаценти, де видно децидуу між ворсинками (внизу праворуч) і міометрієм (угорі ліворуч); F – PAS (ворсинки хоріона в прямому контакті з м'язом), у верхньому правому куті видно багатоядерний позаворсинчастий трофобласт [89]

сутністю децидуальної оболонки, а ворсинки хоріона знаходяться безпосередньо поруч із волокнами міометрія (рис.). Інколи за відсутності будь-яких патологічних макроскопічних ознак мікроскопічне дослідження плаценти може підтвердити наявність гладеньком'язових волокон у межах базальної пластинки (плаценти) (рис.); і хоча цю знахідку можна побачити в нормі (за відсутності будь-яких клінічних проблем), вважається, що їх наявність зумовлює патологічне відділення плаценти. І, що важливіше, існують дані, що така гістопатологічна знахідка пов'язана з підвищеним ризиком патологічного прикріплення плаценти за наступної вагітності [89]. На цю ознаку доцільно звертати увагу як акушерам, так і патологам у всіх випадках застосування ручного виділення плаценти для своєчасного введення цих жінок до групи ризику щодо розвитку PAS.

Багато досліджень присвячені вивченню процесів, що лежать в основі PAS на молекулярному рівні, проте процес інвазії хоріона/плаценти не зрозумілий. У нормі плацента не виходить за межі внутрішньої третини міометрія внаслідок просторової та часової регуляції інвазії, тобто па-

тологічна інвазія розвивається внаслідок порушень вищевказаних механізмів. Проліферація і проникнення плаценти через міометрій до інших органів має ознаки, схожі зі злоякісною пухлиною. Запропоновано ряд гіпотез, які пояснюють патологічну інвазію, усі вони передбачають комбінування первинної відсутності/недостатності децидуи і базальної пластинки (в результаті), аномальної гравідарної адаптації судин матки та надмірної інвазії екстраворсинчастого трофобласта (EVT). Встановлено, що при PAS формування децидуальної оболонки порушується, що призводить до аномалії прилягання плаценти [1]. Патогенез цього спектра патології (PAS) передбачає складні механізми, які формують аномальну плацентацию, даючи змогу трофобластові проникати в міометрій, зокрема, клітинну диференціацію, проліферацію та інвазію в поєднанні з дією відповідних факторів росту і рецепторів [89]. Як зазначено вище, децидуальна недостатність є ключовим чинником розвитку прирощення плаценти і опосередкована аномальними впливами кальцитоніну і MAPK (mitogen-activated protein kinase) у проникненні трофобласта в ендометрій. Щодо процесу трофо-

бластичної інвазії, то важливу роль відіграють такі молекули, як MMP-2 і 9, кисень та інтегрини [32]. Крім того, ідентифіковано ряд PAS-асоційованих білків, зокрема, фактор росту ендотелію судин (VEGF), плацентарний фактор росту (PlGF), а також їхні відповідні рецептори (VEGFR), рецептор епідермального фактора росту (EGFR) і рецептори онкопротейну c-erbB-2, ангіопетину-1, ангіопетину-2 (Ang-2) і Tie [2,82,97]. Поліпшення розуміння молекулярних процесів, покладених в основу інших плацентарних порушень, зокрема, прееклампсії, переконливо свідчить про тісний взаємозв'язок процесів запалення та плацентарної інвазії. Також багато схожих з онкологічними молекулярних механізмів знаходять під час вивчення PAS. Дійсно, обидва патологічні стани передбачають здатність клітин долати локальний імунологічний контроль, активацію патологічних форм інвазії та ангіогенезу. Hanahan and Weinberg сформулювали 8 основних специфічних властивостей пухлин, які дають змогу їм здійснювати інвазію та метастазувати [36]. Bartels HC та співавт. показали, що в розвитку PAS задіяні аналогічні молекулярні механізми [5]. Слід детально розглянути, які були підстави в авторів вважати механізми важливими в патогенезі PAS.

Індукований ангіогенез. Посилена неоваскуляризація чітко проявляється в більшості випадків PAS. Tseng і Chou показали порушення регуляції ряду ангіогенних факторів росту, у т.ч. VEGF та Ang-2, у лізатах тканини плаценти PAS [1]. Знижена при PAS порівняно зі зразками нормальної плаценти експресія в синцитіотрофобластичних клітинах антиангіогенних білків, таких як VEGF рецептор-2 (VEGFR-2), рецептор Tie-2 (тирозинкінази ендотеліальних клітин) і розчинна fms-подібна тирозинкіназа 1 (sFlt-1) свідчать про проангіогенний фенотип [2]. Тяжка прееклампсія з раннім початком асоціюється з неефективністю інвазії та гіпоперфузією плаценти, що призводить до посилення експресії sFlt-1 і до клінічного фенотипу з протейнурією та гіпертензією [82,97]. І навпаки, гіперінвазивна плацентація призводить до занадто глибокої імплантації та гіперперфузії разом із пригніченням локальної експресії sFlt-1 [80], про що свідчить зниження експресії sFlt-1 у трофобластах ворсинок у пацієнтів із PAS, зокрема, в PI і PP [60]. Ангіогенез, пов'язаний із PAS, може бути не обмежений трофобластом. Плацентарний релаксин

(RLN) і його рецептор (RXFP1) відіграють важливу роль в ангіогенезі ендометрія шляхом стимулювання експресії VEGF [38]. Збільшення експресії гена та білка RLN показано в базальній пластинці при PAS, тоді як рецептор RXFP1 надмірно експресується як у базальній пластинці, так і у ворсинках трофобласта при PAS порівняно з контролем; а це свідчить, що при PAS виробляється низка аутокринних і паракринних факторів, які призводять до гіперстимуляції ангіогенних факторів і водночас пригнічують антиангіогенні фактори, що спричиняє інтенсивну неоваскуляризацію [86].

Про-проліферативні сигнали. Гістологічні дослідження свідчать, що проліферативний індекс і рівень апоптозу проміжних трофобластичних клітин із місця імплантації не різняться між PAS і нормально імплантованою плацентою [7,98]. Однак ці порівняння проведені між зразками PAS і нормальної плаценти. Більш інформативним було б порівняти зразки PAS і передлежання плаценти без доказів прирощення в жінок із рубцем на матці. Передлежання плаценти є суттєвим чинником ризику прирощення плаценти, присутнім у 50% випадків [79]. Отже, жінки з передлежанням плаценти та рубцем на матці (із високим ризиком розвитку PAS) є більш придатною групою порівняння для визначення гістологічних відмінностей між жінками без PAS і з PAS, відповідно. Також описана диференційна експресія EGFR і онкогена c-erbB-2 у синцитіотрофобласті зразків PAS; однак знову вибір контролю є дискусійним, позаяк взятий у жінок без рубця на матці [77]. Вибіркова експресія цих білків у синцитіотрофобласті, але не в інвазивному EVT, припускає можливість проліферативного мікрооточення, а саме, що синцитіотрофобласт може генерувати аутокринні та паракринні чинники, які сприяють проліферації EVT, важливо, що схематично схожі процеси (вплив мікрооточення на процес інвазії) виявлені в результаті нещодавніх методологічно новітніх онкологічних досліджень. Щоб повніше підтвердити цю теорію, слід провести порівняльні дослідження в жінок із PAS та з передлежанням плаценти і рубцем на матці.

Резистентність до запрограмованої клітинної смерті. Плацентарний апоптоз є важливим процесом у розвитку нормальної плацентації [64]. Інсуліноподібний білок 4 (INSL4), який

продукується плацентою, відіграє важливу роль у гальмуванні надмірної плацентарної проліферації шляхом індукції апоптозу [10]. Зменшена експресія гена INSL4 як в інвазивній, так і в неінвазивній ділянках.

EVT в пацієнтів із PAS порівняно зі здоровими вагітними в тому ж гестаційному терміні (контрольна група) свідчить, що аномальна інвазія є більш генералізованим процесом, а не лише наслідком аномально низького рівня апоптозу [86]. Ці висновки підтверджені й іншими дослідниками які показали, що мікроРНК-29a/b/c (miR-29a/b/c) пригнічує апоптоз проміжних трофобластів у місці імплантації при PAS [100]. Автори виявили значно знижену експресію miR-29a/b/a у зразках PAS і припустили, що знижена регуляція miR-29a/b/c сприяє виживанню (уникненню програмованої клітинної смерті) клітин трофобласта шляхом стимуляції фактора мієлоїдної клітинної лейкемії-1 (MCL1), антиапоптозного білка, який, як відомо, відіграє важливу роль у виживанні пухлинних клітин.

Уникнення імунологічного відторгнення.

Будь-яка успішна вагітність залежить від обумовленого фетоплацентарною системою пригнічення імунної відповіді організму господаря для запобігання імунологічного відторгнення. Як зазначалося вище, PAS часто асоціюється з хронічним запаленням базального відділу плаценти. Значення субпопуляцій лейкоцитів та їхній внесок у надмірну інвазію EVT при PAS потребує подальшого дослідження; однак початкові роботи в цьому напрямі інтригують. Ernst та ін. виявили підвищену лімфоцитарну інфільтрацію в місці імплантації в пацієток із PAS (n=101) порівняно з пацієнтками без PAS, у яких проводили патогістологічне дослідження плаценти з приводу злоякісної пухлини матері в анамнезі [28].

Імуногістохімічне оцінювання зразків плаценти при PAS виявило достовірне зменшення CD4+ Т-клітин, але значне збільшення кількості FoxP3+ Tregs клітин, а також незначне збільшення Т-клітин CD25+ порівняно з нормальною вагітністю. Усі вищевказані відхилення засвідчили супресивну Т-клітинну відповідь [45]. Випадки PAS також пов'язані зі значно меншою кількістю незрілих неактивованих CD209+дендритних клітин. Концентрація Tregs-клітин корелює з підвищеною інвазією EVT і разом із вищевказаними відмінностями в щільності дендритних клітин передбачає, що підвищена інвазія трофобластів

при PAS може бути наслідком імунологічної дисфункції децидуальної оболонки, яка характеризується пригніченням Т-клітинної відповіді.

Децидуальні натуральні кілери (dNK) є унікальною фракцією клітин-кілерів, які відіграють вирішальну роль у ранній фазі вагітності. dNK-клітини продукують різноманітні цитокини і ангіогенні фактори, які є критичними для успішного розвитку вагітності і відіграють особливо важливу роль в інвазії трофобласта шляхом забезпечення імунологічної толерантності плода [45]. Популяція клітин dNK значно нижча при PAS, а це свідчить про те, що щільність клітин dNK обернено корелює зі ступенем інвазії EVT [52].

Активация вторгнення. Клітини EVT за нормальної вагітності формують чіткий інвазивний фронт, тоді як при PAS немає чітко сформованого фронту інвазії плаценти, натомість спостерігається нерівномірна поверхня контакту з міометрієм. Це може бути пов'язано з кількома процесами. Перехід від епітеліально-мезенхімальної трансформації (EMT) є запрограмованим процесом, який призводить до перетворення немігруючих епітеліальних клітин у мігруючі мезенхімальні клітини [26]. EMT важлива для забезпечення нормальної інвазії та прикріплення плаценти до міометрію в першому триместрі, однак EMT-опосередкована інвазія в нормі не триває протягом усього періоду вагітності. Встановлено, що патологічно агресивна і тривала (продовжується в другому і третьому триместрах) EMT відіграє важливу роль у розвитку PAS [101]. N. Duzyj та ін. дослідили гістологічні зразки у 23 пацієток із PAS порівняно з контрольною групою (25 пацієток із нормальною вагітністю) і групою порівняння (у 21 пацієтки) з передлежанням плаценти без прирощення [26]. Вони показали, що в групі PAS в EVT продовжувалася EMT у третьому триместрі, хоча в нормі EMT мала припинитися набагато раніше, активність EMT встановлена шляхом виявлення спільної експресії цитокератину-7 і віментину в зразках після гістеректомії. Ці дані свідчать, що аномально персистуюча EMT під час вагітності може бути важливим чинником, який обумовлює патологічну міграційну поведінку EVT при PAS.

Матричні металопротеїнази (MMP) – група ферментів, які відіграють важливу роль у забезпеченні проникної здатності клітин трофобласта шляхом деградації позаклітинного

матриксу. Зокрема, желатинази MMP-2 і MMP-9 виявлені у високих концентраціях у плаценті [51]. Дані про їхнє значення при PAS є суперечливими. Так, Tseng та ін. не знайшли істотного підвищення регуляції MMPs у зразках PAS. Однак S. Kocarslan та ін. виявили сильнішу експресію MMP-2 у зразках PAS у дослідженні типу «випадок–контроль» за участю 25 хворих на PAS [51]. Інше дослідження встановило підвищення регуляції MMP-9 і MMP-2 у зразках PAS порівняно з нормальною плацентою.

Y. Chen та ін. дослідили роль MARVELD1 ядерного білка, який пригнічував міграцію клітин у мишей [17]. Виключення плацентарного MARVELD1 в моделі з трансгенними мишами індукувало зниження інтегрину $\beta 4$, що призвело до збільшення інвазії клітин трофобласта. Цікаво, що експресія MARVELD1, сильно проявлена в багатьох різних типах тканин, є зниженою при багатьох видах раку, унаслідок епігенетичного регулювання шляхом метилювання ДНК, ще раз показує подібність між раком і PAS на молекулярному рівні.

Отже, частково здатність до посиленої інвазії клітин трофобласта при PAS пояснюється надмірно агресивною і тривалою EMT, підвищеною активністю MMP-ферментів і зміною експресії білків клітинної адгезії.

Увімкнення реплікативного старіння/ухилення від програмованої смерті клітин. Клітинне старіння – це феномен стійкої зупинки клітинного циклу у відповідь на пошкодження ДНК, спричинене різними чинниками, такими як онкогени, окислювальний стрес і дисфункція теломерів [31]. Клітинне старіння також відбувається в нормальному синцитіотрофобласті. A.N. Silahatoglu та ін. порівняли відомі пов'язані зі старінням маркери (p21, p15, p16 і білок-супресор пухлини p53) і довжину теломер у зразках біоптатів PP та нормальної плаценти в аналогічному гестаційному терміні в жінок основної та контрольної груп [84]. Зразки PAS мали вкорочені теломери та змінений механізм індукції клітинного старіння, який контролювався маркером p21, порівняно зі звичайними плацентами, які контролювалися маркерами p16 і p53. Хоча недостатньо даних про гени-супресори пухлин у PAS, те саме дослідження показало значно нижчу експресію p53 у зразках PAS порівняно з контрольною групою.

Перепрограмування енергетичного обміну. Це питання потребує подальшого вивчення. Од-

нак і тут можуть бути виділені деякі доведені зміни внутрішньоклітинного метаболізму при PAS. Асоційований із вагітністю білок А плазми (PAPP-A), також відомий як Pappalysin-1, – це білок, який кодує в людини ген PAPP-A, розташований на хромосомі 9q33.1 [57]. Уперше ідентифікований у 1974 р. PAPP-A є новою цинк-металопротейназою, що синтезується синцитіотрофобластом і секретується в материнський кровообіг у прогресивно зростаючій концентрації до кінця вагітності [19,74]. Основними субстратами PAPP-A є зв'язуючі білки інсуліноподібного фактору росту (IGFBP). PAPP-A підвищує місцеву біодоступність інсуліноподібного фактору росту (IGF) шляхом розщеплення інгібіторів IGFBP-4 і -5 (зв'язуючий інсуліноподібний фактор росту білок-4 і -5); однак його функція не є добре зрозумілою [53]. Низькі рівні PAPP-A пов'язані з підвищеним рівнем білків IGFBP і, як наслідок, низьким рівнем вільного IGF. IGF контролює поглинання і транспортування глюкози та амінокислот у трофобласті і відіграє важливу роль в аутокринній і паракринній регуляції інвазії трофобласта в decidua. Роль рівня PAPP-A в сироватці в першому триместрі як біомаркера для PAS обговорена нижче; проте спостереження, такі як вищевказане, переконують, що подальші дослідження енергетичного обміну клітин при PAS можуть дати важливі результати.

Резюмуючи, можна зробити висновки, що молекулярні механізми, задіяні в PAS, передбачають багатофакторні процеси, які забезпечують проліферацію та інвазію клітинних субстратів в оточуючі тканини, подібні до пухлинних. Інші молекулярні процеси, які беруть участь у патогенезі PAS, передбачають індукцію ангиогенезу та резистентність до програмованої загибелі клітин (апоптоз), зокрема EMT [6]. Незважаючи на наявність робіт, присвячених патології плаценти, точні молекулярні механізми PAS все ще погано зрозумілі. Однак стрімкий розвиток останніми роками молекулярної біології, насамперед генетичних методів досліджень, сприяє суттєвому прогресу в розумінні патогенезу PAS.

Експресія генів. У процесі інвазії, проліферації та міграції надмірна інвазія трофобласта і децидуальний дефіцит є основними патофізіологічними механізмами PA; ці процеси в поєднанні з іншими механізмами, такими як інвазія в ендометрій, міграція через міометрій, серед ін-

шого, запускає розвиток PAS [44]. Встановлено, що хемокін CXCL12 і його рецептори CXCR4 і CXCR7 відіграють ключову роль у процесі інвазії клітин трофобласта. Показано, що ці механізми лежать в основі надмірної інвазії трофобласта в пацієнток із PAS, зокрема, активуються CXCL12 і CXCR4/CXCR7 у клітинах EVT, збільшуючи їхню проліферативну здатність тим більше, чим більшою є експресія CXCL12 і CXCR4/CXCR7 та сприяючи інвазії трофобласта в стінку матки. Більше того, показано, що регуляція міграції трофобласта таким же чином пов'язана з рівнем експресії CXCL12 і CXCR4/CXCR7, що підтверджує участь цих хемокінів у розвитку PAS [62]. З іншого боку, А. Агасказа та ін. виявили, що експресія IGF-1, фактора росту фібробластів 2 (bFGF) та PlGF є вищою в тканині плаценти при PAS порівняно з нормальною плацентою [2]. Цікаво, що збільшення експресії IGF-1 у випадках з PAS корелює з тяжкістю захворювання. Це явище можна пояснити роллю IGF-1 у трофобластичній інвазії, який діє як ангіогенний фактор росту, сприяючи формуванню іонних каналців в ендотеліальних клітинах людини шляхом активації PI3 і MAPK внутрішньоклітинних сигнальних шляхів. Крім того, IGF-1 надмірно експресується в жінок з ендометріозом, що в поєднанні з Hepatocyte growth factor -HGF (фактор росту гепатоцитів) сприяє інвазивності, проліферації, зниженому апоптозу та ангіогенезу в ектопічних тканинах [39]. Це може пояснити взаємозв'язок експресії IGF-1 із тяжкістю PAS, оскільки вона залежить від рівня інвазії.

У плаценті жінок із placenta accreta знижується експресія β -катеніну, що призводить до надмірної трофобластичної інвазії шляхом втрати міжтканинних зв'язків [37].

Запалення є іншим механізмом, залученим до PAS, оскільки за взаємодії між трофобластом і тканиною матки посилюється вивільнення прозапальних медіаторів [15]. Так, у недавньому дослідженні А.А. М. Abdel-Hamid та ін. [1] встановили, що експресія фактора некрозу пухлини-альфа (TNF- α), інтерлейкіну-1 бета (IL-1 β) та інтерлейкіну-6 надмірно збільшена в плацентах пацієнтів при прирощенні плаценти; цікаво, що їхні рівні експресії пов'язані з кількістю клітин EVT, що також вищі порівняно зі зразками нормальної плацентарної тканини. Автори припустили, що збільшена експресія прозапальних цитокінів може бути локальним компенса-

торним механізмом щодо гіперінвазивного фенотипу EVT, враховуючи здатність насамперед TNF- α пригнічувати трофобластичну інвазію. Отже, підвищена коекспресія TNF- α , IL-1 β та IL-6 свідчить про їхню ключову роль як прозапальних медіаторів у патогенезі прирощення плаценти.

Роль некодуючих РНК у PAS. Некодуючі РНК відіграють ключову роль у регулюванні біологічних процесів. нкРНК містять регуляторні молекули, з яких мікроРНК і довгі некодуючі РНК (lncRNA) переважно розглядаються в контексті біологічного регулювання [69]. Щодо захворювань, пов'язаних із плацентою, існує кілька нкРНК із доведеною участю в цих патологічних розладах, зокрема, у затриманні внутрішньоутробного розвитку, прееклампсії та PAS [72]. Кілька досліджень надають цінну інформацію про диференційні рівні експресії нкРНК та їхню роль при PAS [48]. Однак розуміння внеску в розвиток PAS, що забезпечується обома мікроРНК і lncRNA, ще обмежене. Нижче наведено найбільш релевантні щодо патологічної ролі нкРНК у пацієнтів із PAS дані з доступних джерел.

МікроРНК. Однією з ключових функцій мікроРНК є регуляція генів шляхом впливу на транскрипцію і трансляцію передусім за допомогою деградації мРНК на основі запрограмованої послідовності мікроРНК [40]. Показано, що перспективним є використання циркулюючих мікроРНК у дослідженнях і навіть у клінічних умовах для моніторингу захворювання. Зміни в циркулюючих мікроРНК пов'язані з патологічними процесами, у т.ч. хронічними захворюваннями, раком і PAS [16,41]. Роль мікроРНК у розвитку PAS все ще недостатньо вивчена. Тим не менш, є докази, що вона пов'язана з клітинними процесами в трофобласті. Так, приклад miR-7-5p відіграє важливу роль в інвазії трофобласта. Дійсно за його надмірної експресії значно зменшується клітинна інвазія в клітинній лінії HTR-8/SVneo (клітини трофобласта); навпаки, його зниження призводить до збільшення експресії SNAIL, SLUG, TWIST і віментину, сприяння EMT та інвазії трофобласта [87]. У клітинах EVT мікроРНК-519d суттєво підвищений, і його основна функція полягає в контролюванні міграції клітин шляхом придушення CXCL6, FOXL2 і NR4A2; крім того, MMP2 є цільовим геном miR-519d. Це також свідчить про те, що мікроРНК-519d бере участь у регулюванні інвазивності тро-

фобласта [95]. L.J. Murrieta–Сохса та ін. [73] визначили багато дерегульованих експресованих мікроРНК у тканині плаценти; miR-24–3р, miR-193b–3р, miR-331–3р, miR-376c–3р, miR-382–3р, miR-495–3р, miR-519d–3р і miR-3074–5р були надмірно експресованими, тоді як miR-106b–3р, miR-222–3р, miR-370–3р, miR-454–5р, і miR-3615–3р показали зниження експресії в тканині плаценти при PAS. Також виявлено значне зниження мРНК NF- κ B у зразках PAS, яке призводить до збільшення інвазивної здатності, є результатом дії miR-382–3р і miR-495–3р. З іншого боку, miR-106b–3р, miR-222–3р і miR-519d–3р націлені на PTEN, який контролює клітинний цикл, головним чином проліферацію і міграцію трофобласта. МікроРНК 1296–5р надмірно експресується в тканині плаценти при PAS; його роль передбачає забезпечення регулювання апоптозу, оскільки його надекспресія впливає на AGGF1, який, своєю чергою, інгібує P53 експресію Вах, водночас збільшуючи експресію білка Bcl-2 [94]. У тканинах РА, надекспресія miR-518b позитивно пов'язана з остеопонтином (OPN) і VEGF, який відіграє важливу роль у регулюванні міграції клітин ворсинок трофобласта, їхньої інвазії та адгезії [61]. Ген MCL11 хромосома, кодує білок induced myeloid leukemia cell differentiation protein Mcl-1) відомий як цільовий ген і для miR-29a/b/c, і для miR-125a; зниження регулювання MCL1 призводить до посилення апоптозу клітин трофобласта. Показано, що в тканинах РА, зокрема, у проміжних клітинах трофобласта, експресія MCL1 вища порівняно з нормальними тканинами, що пригнічує апоптоз [33,34].

Довгі некодуючі РНК. Довгі некодуючі РНК (lncRNA) відіграють життєво важливу роль у підтримуванні гомеостазу в біологічних процесах. Однак днРНК також роблять значний внесок у розвиток захворювань. Їхній біогенез включає комплексну геномну систему, у т.ч. промотори, енхансери та міжгенні ділянки в еукаріотичних геномах [35]. днРНК виконують ключову роль у регулюванні клітинних процесів плацентарної інвазії. Антагоністичний вплив днРНК кодуваної геном H19 на мікроРНК let-7 має наслідком зниження експресії T β R3 (рецептор TGF- β типу III), що, своєю чергою, сприяє інвазії EVT шляхом підвищення рівня міграції та інвазії.

Висока експресія lncRNA SNHG6 посилює інвазію лінії клітин EVT людини HTR-8/SVneo. Вважається, що цей механізм, задіяний у патогенезі

незі PAS, реалізується через регуляторну вісь SNHG6/miR-101–3р/OTUD.

Інша регуляторна вісь у патогенезі PAS може бути пов'язана з lncRNA SNHG16, оскільки її експресія знижена при дисфункціях плаценти, наприклад, при прееклампсії. Вплив lncRNA SNHG16 оцінений на клітинах лінії HTR-8/SVneo. Показано, що її надмірна експресія призводить до посилення клітинної проліферації, міграції та інвазії, а також пригнічення апоптозу, таким чином виснажуючи антипроліферативно діючу miR-218–5р, яка слабше пригнічує LASP1 – білок, що сприяє інвазії клітин при різних типах злоякісних новоутворень.

Крім того, аномальна експресія lncRNA uc.187 пов'язана з вищою швидкістю проліферації, інвазії та нижчою апоптотичною активністю в клітинах HTR-8/SVneo. Щодо цих механізмів, то вони активуються підвищенням експресії MMP-2/-9 і PCNA/Ki-67 білків, що призводить до посилення інвазії та проліферації, відповідно; навпаки, гіперекспресія uc.187 впливає на білок Bcl-2, що сприяє зниженню програмованої загибелі клітин у трофобласті [13].

Отже, багато робіт розкривають суттєву роль нкРНК при патологіях плаценти. Оскільки прирощення плаценти є патологією, багато аспектів якої досі не відомі, то розуміння молекулярних механізмів є необхідним для розроблення ефективних методів раннього діагностування та лікування.

Аберантні сигнальні шляхи при PAS. Встановлено, що кілька сигнальних шляхів залучені в етіопатогенез PAS, наприклад сигнальний шлях Notch, який є ключовим у регуляції ангиогенезу під час процесу неоваскуляризації в клітинній лінії HUVEC. Ангіогенна дія Notch реалізована через надмірну експресію періостину (POSTN) у поєднанні з гіперекспресією HES1 і Hey1 [56]. Вищезазначений шлях відповідальний за посилену кровоточивість при PAS, головним чином пов'язану з гіперваскуляризацією матково-плацентарної та матково-сечоміхурової ділянки [12]. Цікаво, що експресія AGGF1 знижена в зразках PAS, а його штучне видалення в лінії клітин трофобласта людини HTR8/SVneo посилює механізми, пов'язані з інвазивним фенотипом PAS, такі як поширення, інвазія та міграція. AGGF1 також пригнічує апоптоз, знижуючи регуляцію P53 і Вах і стимулюючи надмірну експресію Bcl-2, тобто він виступає як регулятор сигнальної осі P53

[94]. Крім того, інвазивна здатність трофобластичних клітин пов'язана з активністю енхансера YKL-40, що показано як у зразках плаценти при PAS, де YKL-40 надмірно експресується, так і *in vitro* з використанням HTR8/SVneo клітинної лінії, де експресія YKL-40 сприяє проліферації, міграції та інвазії, а також пригнічує апоптоз через активацію сигнального шляху Akt/MMP9. Крім того, шляхи STAT3, p38 і JNK також пов'язані з інвазією трофобласта при PAS, показано, що активація STAT3, p38 і JNK FYN стимулюються шляхом фосфорилювання FYN [59]. Крім того, LAMC2 надмірно експресується в клітинах плаценти, і *in vitro* показано збільшення клітинної проліферації, інвазії та міграції в клітинах трофобласта, за одночасного інгібування апоптозу, що супроводжується підвищеною експресією білків MMP2, MMP9 і фосфорильованого Akt (pAkt), а це означає, що LAMC2 бере участь у патогенезі PAS шляхом активації PI3K/Akt/MMP2/9 сигнального шляху для стимуляції надмірної інвазії трофобласта [93]. L. Duan та ін. [23], застосувавши імуноблотінг і real time ПЛР для дослідження аномально інвазивних плацент, у т.ч. PA, PI або PP, показали, що надмірна експресія CCN3 супроводжується високими рівнями p53, p16, p21, цикліну D1, розщепленого Notch-1, pFAK, pAkt і pmTOR, а також низьким рівнем pRb, а це свідчить, що CCN3 опосередковує арешт клітинного циклу старіння через активацію шляху FAK-Akt-mTOR і розщеплений Notch-1/p21, сприяючи підвищенню інвазивних властивостей EVT. Крім того, сигнальний шлях VEGF, зокрема, індукований макрофагами сигнальний шлях нетрин-1/DCC/VEGF, залучений у трофобластичному ангиогенезі в тканинах плаценти при PAS порівняно з нормальною тканиною плаценти. Проангіогенний вплив реалізується через нетрин-1, рецептори DCC, надмірну експресію VEGF і високий рівень рекрутування макрофагів. Так само *in vitro* з використанням ліній клітин гестаційної хоріокарциноми JEG-3 і клітин трофобласта людини HTR-8/SVneo виявили, що неканонічний сигнальний шлях TGF- β -UCHL5-Smad2 є важливим для інвазії EVT – критичного кроку в розвитку плаценти, у якому Smad1/5/9 є керівними факторами. Крім того, сигнальний шлях TGF- β -UCHL5-Smad2 також регулюється сигнальним шляхом ERK, оскільки сприяє ангиогенезу і васкуляризації, а пошкодження цих сигнальних шляхів може спричиняти аномалію плацентарної

інвазії та ангиогенезу, що призводить до формування PA. Ще один новий механізм, який вірогідно залучений до розвитку PAS, полягає в придушенні передавання сигналу шляхом Wnt- β -катенін/VEGF унаслідок ослаблення дії фактора, отриманого з пігментного епітелію (PEDF), експресія якого знижується в тканинах PAS. Крім того, надмірна експресія PEDF пригнічує проліферацію, інвазію та ангиогенез EVT і індукує фероптоз, нещодавно описана форма регульованої смерті клітин, що створює сприятливий сценарій для адекватної трофобластичної інвазії.

Біомаркери, пов'язані з розвитком PAS. Клінічна підозра ґрунтується на факторах ризику PAS і результатах візуалізації – ультразвукового дослідження (УЗД), магнітно-резонансної томографії (МРТ) [80]. Однак інколи PAS діагностується лише під час пологів, бо патологія плаценти не була візуалізована антенатально [38,60]. Тому існує потреба в знаходженні біомаркерів для діагностування PAS, які можуть бути клінічно корисними і неінвазивними.

Деякі дослідники пропонують поєднувати значення сироваткових біомаркерів із зображеннями УЗД і МРТ та клінічними даними для поліпшення ефективності діагностування PAS. У ряді робіт показано, що специфічні біомаркери з периферичної крові, у т.ч. пов'язані з ангиогенезом, імунною системою, бета-хоріонічним гонадотропіном людини (β -ХГЛ) і плацентарною позаклітинною ДНК можуть відрізнятися в пацієнтів із порушеннями плацентарної інвазії порівняно з нормальною вагітністю [86,98]. Найбільш релевантні, відповідно до останніх досліджень, біомаркери для скринінгового діагностування, наведено в таблиці.

Протеїн А плазми, пов'язаний з вагітністю (PAPP-A) є продуктом клітин синцитіотрофобласта, і зниження його рівня може слугувати маркером ранньої дисфункції плаценти. Низькі рівні PAPP-A ($\leq 0,4$ – $0,5$ кратно медіані (МоМ)) пов'язані з підвищеним ризиком розвитку пре-еклампсії, низькою масою тіла на момент народження, втратою вагітності та передчасними пологами [4,25,91], показано, що усі вищевказані патології пов'язані з аномальними трофобластичною інвазією і розвитком плаценти [65]. Ряд досліджень засвідчили взаємозв'язок підвищеного рівня PAPP-A у першому триместрі з PAS (табл.). N. Desai та ін. опублікували перше повідомлення

Таблиця

Біомаркери, пов'язані з placenta accreta spectrum

Біомаркер	Джерело	Резюме результатів досліджень	Джерело
AFP	Сироватка	AFP показав чутливість 71,0% і специфічність 46,0% як біомаркер патологічної плацентації, особливо в жінок із передлежанням і прирощенням плаценти, діагностованим у другому триместрі. Отже, високий рівень AFP може вказувати на високий ризик патологічної плацентації	[6]
		Рівні AFP у сироватці були пов'язані з PAS; також встановлено, що AFP з чутливістю 85,94% і специфічністю 71,43% передбачає пацієнтів із PAS, які потребують гістеректомії	[77]
sFlt-1	Сироватка	У третьому триместрі рівні sFlt-1 у сироватці були зниженими порівняно з контрольною групою в жінок із PAS, причому у відповідності з вираженістю патології	[64]
	Плазма	Концентрації sFlt-1 були нижчими в пацієнок із PAS, ніж у жінок із нормальною плацентацією, з 90,0% чутливістю і 82,0% специфічністю. Ступінь зниження концентрації також був пов'язаний з інтраопераційною крововтратою	[97]
β-hCG	Плазма/Сироватка	Підвищена концентрація β-ХГЛ у сироватці може бути маркером для пренатальної діагностики прирощення плаценти, а це передбачає, що розвиток PAS відбувається в першому триместрі	[10]
	Сироватка	ХГЛ показав чутливість і специфічність 53,0% і 68,0%, відповідно, як біомаркер патологічної плацентації. Вищі рівні ХГЛ вказують на високий ризик патологічної плацентації	[6]
cell-free β-hCG mRNA	Плазма	Концентрації мРНК β-ХГЛ поза клітинами були значно підвищеними в жінок із прирощеною плацентою. Це свідчить про те, що рівень мРНК β-hCG може бути маркером для виявлення жінок із плацентою accreta, імовірно, потребує гістеректомії	[100]
PlGF	Плазма	Концентрації PlGF були вищими в пацієнок із PAS порівняно з жінками з нормальною плацентацією (чутливість – 86,0%; специфічність – 93,0%). Вищі концентрації також були пов'язані з інтраопераційною кровотечею	[89]
	Сироватка	Сироваткові рівні PlGF були вищими в групі пацієнок із PAS порівняно з групою без порушень прикріплення плаценти, у т.ч. у жінок із передлежанням плаценти; а це свідчить, що такі рівні є критерієм прогнозування для PAS (чутливість – 83,0%, специфічність – 82,0%)	[29]
	Сироватка і тканина плаценти	Виявлено високий рівень у сироватці крові та високу експресію в тканині плацентарного ложа в пацієнок із передлежанням плаценти та PAS. Рівень PlGF у сироватці може передбачати розвиток PAS, але не ступінь тяжкості згідно з класифікацією FIGO	[1]
PAPP-A)	Сироватка	Підвищення рівня в сироватці в першому триместрі позитивно корелювало з розвитком плаценти accreta. Це свідчить про потенційну роль PAPP-A як біомаркера для ідентифікації вагітності з високим ризиком щодо розвитку прирощення плаценти	[10,28,45,100]
		Виявлено значущу кореляцію між рівнями PAPP-A і об'ємом крововтрати. Це свідчить, що рівні PAPP-A у першому триместрі можуть бути корисними як для визначення групи вагітних високого ризику щодо PAS, так і для раннього прогнозування патологічної крововтрати в пологах у вагітних із PAS	[78]
hPL mRNA	Плазма	Експресія mRNA hPL підвищена в плазмі жінок зі встановленим між 28 і 32-м тижнями вагітності діагнозом «Передлежання плаценти та інвазивна плацента»	[49]
		Кратне медіани (MoM) для мРНК hPL було значно вищим у групі placenta accreta порівняно з контрольною і групою з передлежанням плаценти без прирощення	[55]

щодо асоціації між рівнем PAPP-A в першому триместрі та PAS, демонструючи, що рівень PAPP-A у першому триместрі є значно вищим при PAS порівняно з неадгезивним передлежан-

ням плаценти. Але його не можна використовувати як діагностичний маркер, оскільки не виявлено суттєвих відмінностей рівня PAPP-A при PAS порівняно з нормальними вагітностями.

Згодом О. Thompson та ін. перевірили, чи є відмінності в рівнях PAPP-A в першому триместрі між нормальною вагітністю, передлежанням плаценти та PAS, проаналізувавши 516 випадків вимірювання PAPP-A в сироватках крові вагітних, і продемонстрували, що рівні PAPP-A були значно підвищеними при PAS порівняно з контрольною групою ($P=0,002$) [90]. У когорті з 236 714 одноплідних вагітностей, Lyell та ін. виявили відповідно 37 випадків PAS і 699 – передлежання плаценти [90]. Вони показали, що в групі жінок, які повторно народжували, з передлежанням плаценти значення PAPP-A у першому триместрі вище 2,63 МоМ асоційоване з майже 9-кратним збільшенням ризику PAS (95% довірчий інтервал (ДІ) 2,8–27,4) незалежно від попереднього КР та з 23- і 36-кратним підвищенням ризику патологічного прикріплення плаценти при одному та двох попередніх КР, відповідно. Незважаючи на великий обсяг вибірки, важливим обмеженням цього дослідження було те, що наявність патології прикріплення плаценти підтверджена тільки медичними кодами виставлених рахунків без хірургічного або патологічного підтвердження.

Хоріонічний гонадотропін людини (ХГЛ) є глікопротеїном, який складається з 244 амінокислот із молекулярною масою 36,7 кДа, що виробляється синцитіотрофобластом і підтримує вагітність, стимулюючи синтез прогестерону жовтим тілом. Максимальний рівень приблизно в 100 000 МО/л досягається на 8–10-му тижні вагітності та знижується з початком плацентарного синтезу стероїдів [24,71].

ХГЛ – це гетеродимерна молекула, що складається з альфа-субодиниці, ідентичної в ХГЛ і гіпофізарних лютеїнізуючому, фолікулолістимулюючому і тиреотропному гормонах, і бета (β) субодиниці, яка є унікальною. Протеолітичне розщеплення макрофагами трофобласта дестабілізує молекулу, тим самим виробляючи вільний β -ХГЛ, який утворюється в організмі матері [18,88]. Тоді як β -ХГЧ продукується переважно синцитіотрофобластом, він також синтезується нирками та печінкою плода. Крім підтримання функції жовтого тіла, вільний β -ХГЛ сприяє ангіогенезу, диференціації цитотрофобласта та імуносупресії і блокує фагоцитоз інвазованих клітин трофобласта; а це свідчить про те, що його слід розглядати як маркер плаценталії, відтак β -ХГЛ використовується в мультипараметричних тес-

тах, мета яких – передбачати функціональний стан плаценти [14,20,58]. У першому триместрі знижений рівень вільного β -ХГЛ ($<0,5$ МоМ) пов'язаний із низькою масою тіла на момент народження та підвищеним ризиком спонтанного викидня. Підвищення вільного β -ХГЛ у першому триместрі не пов'язані з будь-яким несприятливим акушерським результатом (хромосомні аберації плода в цьому випадку не враховані).

Для другого триместру вірно зворотне. Низькі рівні ХГЛ не пов'язані з несприятливими результатами; однак підвищений рівень ХГЛ (>2 – 4 МоМ) асоціюється з кількома такими ускладненнями, як плацента, велика для терміну вагітності, ретроплацентарна гематома та низьке фетоплацентарне співвідношення [43]. Підвищений рівень ХГЛ у другому триместрі можна пояснити цитотрофобластичною проліферацією, спричиненою гіпоксією. Так, показано, що зменшення перфузії плаценти може викликати гіпоксію, що призводить до цитотрофобластичної проліферації та згодом до підвищеного рівня hCG [22]. Гестаційно-специфічні зміни рівнів ХГЛ у сироватці крові встановлено у випадках PAS. У 1999 р. Hung та ін. виявили, що на 14–22-му тижнях жінки з передлежанням плаценти мали вищий ризик прирощення плаценти, якщо сироватковий β -ХГЛ був вище 2,5 МоМ (OR: 3,9, 95% ДІ: 1,5–9,9) [43]. О. Thompson та ін. вивчили рівні вільного β -ХГЛ сироватки крові в першому триместрі, порівнявши показники між нормальною вагітністю ($n=344$), передлежанням плаценти ($n=155$) і PAS ($n=17$) [90]. Медіана вільного β -ХГЛ була значно зниженою в групі PAS порівняно з контролем ($P=0,031$). Навпаки, у більшому ретроспективному типу «кейс-контроль» дослідженні Dreux та ін. у групі з 69 пацієнток із PAS (клінічна підозра і/або гістологічно підтверджені випадки PAS), яким провели плановий скринінг другого триместру щодо анеуплоїдії плода, вільний β -ХГЛ у другому триместрі був значно вищим 1,50 МоМ порівняно з 1 МоМ ($P<0,0001$) у контрольній групі. Контрольну групу становили 552 зразки сироватки (співвідношення – 1:8), зіставні за віком вагітної, вибрані випадковим чином із бази даних скринінгу другого триместру [10]. Однак це дослідження було обмеженим тим, що були виключені випадки PAS, яких лікували консервативно (34 із 69). Оскільки випадки консервативного лікування були значною частиною групи вагітних із PAS, їх

виключення ставить під сумнів результати дослідження. Цікаво, що N. Desai та ін. не виявили значних відмінностей у рівні вільного β -ХГЛ сироватки крові у другому триместрі між випадками передлежання плаценти з і без PAS [21].

На підставі цих висновків зроблено припущення, що поєднання PAPP-A і вільного β -ХГЛ також може мати прогностичну цінність. В. Bueke та ін. дослідили 88 вагітних із передлежанням плаценти, з них 19 жінок із PAS, і встановили, що рівні вільного β -ХГЛ і PAPP-A в першому триместрі були значно вищими при PAS порівняно з контрольною групою [10]. Враховуючи ці дані, ймовірно, що в результаті великих популяційних досліджень можна було б розробити багатопараметричний тест на PAS, який включав би результати сонографії та MPT, а також біомаркери сироватки крові.

Альфа-фетопротейн (AFP) продукується жовтковим мішком і печінкою плода під час внутрішньоутробного розвитку [66]. Вважається, що це фетальний аналог сироваткового альбуміну, що зв'язується з міддю, нікелем, жирними кислотами і білірубіном та існує в мономерній, димерній і тримерній формах [92]. Його рівень у плазмі крові матері досягає піку в кінці першого триместру, потім поступово знижується та швидко падає до рівня, характерного для невагітних після народження. Нормальний рівень AFP для дорослих зазвичай досягається у віці від 8 до 12 місяців. Функція AFP у дорослих людей не відома; однак у гризунів він зв'язується з естрадіолом для запобігання трансплацентарного транспортування і вірилізації плода жіночої статі. Оскільки в людини AFP не зв'язує естроген; його функція в людей не зрозуміла [63]. Показано, що підвищення рівня AFP у сироватці крові матері в другому триместрі пов'язане з несприятливим результатом вагітності [83]. Ці результати обумовили проведення подальших досліджень рівня AFP у другому триместрі при неаномальному плоді, для виявлення зв'язку між підвищеним показником AFP у матері і PAS, усі вони дійшли висновку, що підвищення рівня AFP асоціюються з PAS [83]. Цікаво, що С. Zelор та ін. показали, що хоча AFP був підвищений лише в приблизно 45% підтверджених випадків PAS, у контрольній групі взагалі не було випадків із підвищеним рівнем. А це свідчить, що цей тест може мати високу негативну прогностичну цінність [102].

Безклітинна фетальна ДНК (cffDNA). Y.M. Lo та ін. вперше описали виявлення фетальної ДНК у плазмі та сироватці крові матері 1997 [63]. Пілотне дослідження показало збільшення cffDNA у разі передлежання плаценти з найвищим рівнем у двох пацієнтів із PAS [75]. А. Samuel та ін. досліджували, чи антенатальні рівні cffDNA можуть передбачити PAS порівняно з пацієнтками з неускладненим передлежанням плаценти та жінками з попереднім КР і нормальною плацентацією [81]. Середня частка cffDNA не відрізнялася значною мірою між групами при зіставних маси тіла матері, ваги плаценти, кількості попередніх КР або років від попереднього КР. Середній гестаційний вік взяття зразка cffDNA становив 34 тижні, водночас вважається, що аномалії плацентарної інвазії (які, вірогідно, корелюють із посиленням апоптозу і вивільненням cffDNA) формуються на ранніх термінах вагітності, тому автори припустили, що, можливо, суттєва різниця між групами буде помітною в ранніх термінах вагітності.

Тобто необхідні подальші дослідження в цьому напрямі, у т.ч. проспективні когортні дослідження від ранніх термінів вагітності та скринінгові методики, що поєднують cffDNA, та інші маркери плацентарної функції.

Безклітинна плацентарна мРНК. Циркулююча безклітинна плацентарна мРНК є потенційним маркером, оскільки вона може бути стабільно ізольована і кількісно визначена в плазмі матері [67]. El Behery та ін. дослідили, чи може діагностична точність УЗД і кольорового доплера поліпшити вимірювання безклітинної плацентарної мРНК у плазмі матері для виявлення плацентарної інвазії в пацієток із ризиком PAS. Тридцять п'ять одноплідних вагітних 7 із підтвердженням PAS) у терміні понад 28 тижнів вагітності та з факторами ризику PAS пройшли УЗД і кольорову доплерографію. Визначення рівня безклітинної плацентарної мРНК у плазмі матері виконали за допомогою полімеразної ланцюгової реакції зворотної транскрипції плацентарного лактогена людини в реальному часі [27].

Середнє значення МоМ безклітинної плацентарної мРНК є суттєво вищим у пацієнтів із прирощенням плаценти порівняно з випадками без патології прикріплення (6,50 проти 2,60; $P < 0,001$). Більш того, безклітинна плацентарна мРНК корелює зі ступенем плацентарної інвазії. Встановлено шість хибно позитивних УЗД-діагнозів, усі з них були з незначним підвищен-

ням рівня позаклітинної плацентарної мРНК. Це свідчить, що вимірювання позаклітинної плацентарної мРНК у плазмі крові матері може підвищувати точність УЗД і кольорового доплера у пренатальному прогнозуванні PAS.

Висновки

Існує певна кількість досліджень, які сприяють нашому розумінню молекулярної біології PAS; причому PAS, очевидно, має багато схожого з біологією раку. Хронічне запалення базального відділу плаценти в поєднанні з недостатністю нормального апоптозу в тканинах плаценти частково пояснюють механізми, що лежать в основі патологічно-інвазивної плацентації та пов'язаного з нею ангіогенезу. Для повного розуміння потрібні подальші дослідження цих процесів.

На сьогодні проблема розроблення чутливого сироваткового біомаркера інвазивної плацентації ще не вирішена. Перспективною моделлю для антенатального скринінгу PAS є поєднання біомаркерів із сонографією та МРТ, подібною до тієї, що використовується для скринінгу анеупloidії. В майбутніх дослідженнях можуть бути випробувані ті біомаркери, які наразі використовуються в доклінічних/дослідних роботах щодо виявлення анеупloidії плода та розладів плацентації при прееклампсії. Також подальшого дослідження потребує проблема оптимального гестаційного терміну відбору маркерів для скринінгу PAS.

Сучасне розуміння того, що лежить в основі молекулярної біології PAS, обмежене. Проте зрозуміло, що патофізіологія PAS є багатофакторною взаємодією аномальної плацентації, пошкодженого ендометрію (наприклад, у результаті КР) та, як наслідок, порушення децидуалізації, що призводить до аномалії прикріплення плаценти. Прогрес у виявленні нових біомаркерів може допомогти в ранньому виявленні та правильному лікуванні жінок.

Наявні нині докази свідчать на користь теорії того, що PAS виникає через збій у нормальному стані decidua, що може сформувати інвазивну нішу, подібну до метастатичної, яка спостерігається в біології раку. Це може бути результатом патології ендометрія, причому не тільки за наявності рубця на матці, але і за відсутності характерної для нормального ендометрія властивості трансформуватися в децидуальну оболонку. Необхідні додаткові дослідження з порівнянням випадків із КР в анамнезі відповідно з або без PAS.

Дослідження задіяних у патогенезі PAS сигнальних шляхів можуть надати цінні інструменти для розроблення таргетної терапії. Терапевтичні стратегії, спрямовані на ці шляхи, потенційно можуть пригнічувати аномальні інвазію плаценти та ангіогенез.

Загалом цей огляд підкреслює важливість міждисциплінарної допомоги, ранньої діагностики і повного розуміння молекулярних основ PAS.

Перспективи подальших досліджень. Продовження досліджень біомаркерів і молекулярних механізмів PAS має вирішальне значення для розроблення ефективних діагностичних і терапевтичних стратегій, що зрештою поліпшить прогноз і якість життя жінок із цією патологією.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Фінансування. Дослідження виконано в рамках НДР кафедри акушерства, гінекології та неонатології ІПО НМУ ім. О.О. Богомольця «Сучасні підходи до діагностики, лікування та профілактики акушерсько-гінекологічних захворювань: перинатально-материнські аспекти, імунологія жіночого здоров'я, гомеостаз, репродуктивний потенціал та вплив соматичного здоров'я на стан матері, плода і новонародженого» терміном 2025–2027 рр.

References/Література

1. Abdel-Hamid AAM, Mesbah Y, Soliman MFM, Firgany AEL. (2024). Dominance of Pro-Inflammatory Cytokines Over Anti-Inflammatory Ones in Placental Bed of Creta Cases. *J. Microsc. Ultrastruct.* 12: 14-20.
2. Arakaza A, Liu X, Zhu J, Zou L. (2024). Assessment of serum levels and placental bed tissue expression of IGF-1, bFGF, and PLGF in patients with placenta previa complicated with placenta accreta spectrum disorders. *J. Matern.-Fetal Neonatal Med.* 37: 2305264.
3. Bailit JL, Grobman WA, Rice MM et al. (2015). Morbidly adherent placenta treatments and outcomes. *Obstetrics & Gynecology.* 125(3): 683-689.
4. Barrett SL, Bower C, Hadlow NC. (2008). Use of the combined first-trimester screen result and low PAPP-A to predict risk of adverse fetal outcomes. *Prenatal Diagnosis.* 28(1): 28-35.
5. Bartels HC, Downey P, Brennan DJ. (2024, Jul). Looking back to look forward: Has the time arrived for active management of obstetricians in placenta accreta spectrum? *International Journal of Gynecology & Obstetrics.* 168(1): 48-56 doi: 10.1002/ijgo.15826.
6. Bartels HC, Postle JD, Downey P, Brennan DJ. (2018). Placenta Accreta Spectrum: A Review of Pathology, Molecular Biology, and Biomarkers. *Dis. Markers.* 2018: 1507674.

7. Berezowsky A, Pardo J, Ben-Zion M, Wiznitzer A, Aviram A. (2019). Second Trimester Biochemical Markers as Possible Predictors of Pathological Placentation: A Retrospective Case-Control Study. *Fetal Diagn. Ther.* 46: 187-192.
8. Betrán AP, Ye J, Moller AB, Zhang J, Gulmezoglu AM, Torloni MR. (2016). The Increasing Trend in Caesarean Section Rates: Global, Regional and National Estimates: 1990-2014. *PLoS ONE*. 11: e0148343.
9. Bowman ZS, Eller AG, Bardsley TR, Greene T, Varner MW, Silver RM. (2014). Risk factors for placenta accreta: A large prospective cohort. *Am. J. Perinatol.* 31: 799-804.
10. Büke B, Akkaya H, Demir S, Sağol S, Şimşek D et al. (2018, Jan). Relationship between first trimester aneuploidy screening test serum analytes and placenta accreta. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 31(1): 59-62. Epub 2017 Jan 17. doi: 10.1080/14767058.2016.1275546. PMID: 28027672.
11. Cahill AG, Beigi R, Heine P, Silver RM, Wax JR. (2018). Obstetric Care Consensus No. 7: Placenta Accreta Spectrum. *Obstet. Gynecol.* 132: e259-e275.
12. Cal G, D'Antonio F, Forlani F, Timor-Tritsch IE, Palacios-Jaraquemada JM. (2017). Ultrasound Detection of Bladder-Uterovaginal Anastomoses in Morbidly Adherent Placenta. *Fetal Diagn. Ther.* 41: 239-240.
13. Cao C, Li J, Li J, Liu L, Cheng X, Jia R. (2017). Long Non-Coding RNA Uc187 Is Upregulated in Preeclampsia and Modulates Proliferation, Apoptosis, and Invasion of HTR-8/SVneo Trophoblast Cells. *J. Cell. Biochem.* 118: 1462-1470.
14. Chandra S, Scott H, Dodds L, Watts C, Blight C, Van Den Hof M. (2003). Unexplained elevated maternal serum α -fetoprotein and/or human chorionic gonadotropin and the risk of adverse outcomes. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 189(3): 775-781.
15. Cheng SB, Nakashima A, Huber WJ, Davis S, Banerjee S, Huang Z et al. (2019). Pyroptosis is a critical inflammatory pathway in the placenta from early onset preeclampsia and in human trophoblasts exposed to hypoxia and endoplasmic reticulum stressors. *Cell Death Dis.* 10: 927.
16. Chen P-S, Su J-L, Hung M-C. (2012). Dysregulation of MicroRNAs in cancer. *J. Biomed. Sci.* 19: 90.
17. Chen Y, Zhang H, Han F et al. (2018). The depletion of MARVELD1 leads to murine placenta accreta via integrin β 4-dependent trophoblast cell invasion. *Journal of Cellular Physiology*. 233: 2257-2269.
18. Cole LA. (2010). Biological functions of hCG and hCG-related molecules. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 8(1): 102.
19. Conover CA. (2012). Key questions and answers about pregnancy-associated plasma protein-A. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 23(5): 242-249.
20. Costa SL, Proctor L, Dodd JM et al. (2008). Screening for placental insufficiency in high-risk pregnancies: is earlier better? *Placenta*. 29(12): 1034-1040.
21. Desai N, Krantz D, Roman A, Fleischer A, Boulis S, Rochelson B. (2014). Elevated first trimester PAPP-A is associated with increased risk of placenta accreta. *Prenatal Diagnosis*. 34(2): 159-162.
22. Dreux S, Salomon LJ, Muller F et al. (2012). Second-trimester maternal serum markers and placenta accreta. *Prenatal Diagnosis*. 32(10): 1010-1012.
23. Duan L, Schimmelmann M, Wu Y, Reisch B, Faas M, Kimmig R et al. (2020). CCN3 Signaling Is Differently Regulated in Placental Diseases Preeclampsia and Abnormally Invasive Placenta. *Front. Endocrinol.* 11: 597549.
24. Dugoff L. (2010). First- and second-trimester maternal serum markers for aneuploidy and adverse obstetric outcomes. *Obstetrics and Gynecology*. 115(5): 1052-1061.
25. Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD et al. (2004). First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population-based screening study (The FASTER Trial). *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 191(4): 1446-1451.
26. Duzyj CM, Buhimschi IA, Motawea H et al. (2015). The invasive phenotype of placenta accreta extravillous trophoblasts associate with loss of E-cadherin. *Placenta*. 36(6): 645-651.
27. El Behery MM, Etewa Rasha L, El Alfy Y. (2010). Cell-free placental mRNA in maternal plasma to predict placental invasion in patients with placenta accreta. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 109(1): 30-33.
28. Ernst LM, Linn RL, Minturn L, Miller ES. (2017). Placental pathologic associations with morbidly adherent placenta potential insights into pathogenesis. *Paediatric pathology society*. 20: 5.
29. Faraji A, Akbarzadeh-Jahromi M, Bahrami S, Gharamani S, Raeisi Shahraki H et al. (2022). Predictive value of vascular endothelial growth factor and placenta growth factor for placenta accreta spectrum. *J. Obstet. Gynaecol.* 42: 900-905.
30. Fitzpatrick KE, Sellers S, Spark P, Kurinczuk JJ, Brocklehurst P, Knight M. (2014). The management and outcomes of placenta accreta, increta, and percreta in the UK: a population-based descriptive study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 121(1): 62-71.
31. Geffen T, Gal H, Vainer I et al. (2018). Senescence and telomere homeostasis might be involved in placenta percreta – preliminary investigation. *Reproductive Sciences*. 25(8): 1254-1260. Epub 2017 Nov 6. doi: 10.1177/1933719117737852. PMID: 29108468.
32. Gualdoni G, Gomez Castro G, Hernández R, Barbeito C, Cebal E. (2022). Comparative matrix metalloproteinase-2 and -9 expression and activity during endotheliochorial and hemochorial trophoblastic invasiveness. *Tissue and Cell*. 74: 101698.
33. Gu Y, Bian Y, Xu X, Wang X, Zuo C, Meng J et al. (2016). Downregulation of miR-29a/b/c in placenta accreta inhibits apoptosis of implantation site intermediate trophoblast cells by targeting MCL1. *Placenta*. 48: 13-19.
34. Gu Y, Meng J, Zuo C, Wang S, Li H, Zhao S et al. (2019). Downregulation of MicroRNA-125a in Placenta Accreta Spectrum Disorders Contributes Antiapoptosis of Implantation Site Intermediate Trophoblasts by Targeting MCL1. *Reprod. Sci.* 26: 1582-1589.
35. Ha M, Kim VN. (2014). Regulation of microRNA biogenesis. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 15: 509-524.
36. Hanahan D, Weinberg RA. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 144(5): 646-674.
37. Han Q, Zheng L, Liu Z, Luo J, Chen R, Yan J. (2019). Expression of β -catenin in human trophoblast and its role in placenta accreta and placenta previa. *J. Int. Med. Res.* 47: 206-214.
38. Hecht JL, Baergen R, Ernst LM, Katzman PJ, Jacques SM, Jauniaux E et al. (2020). Classification and reporting guidelines for the pathology diagnosis of placenta accreta spectrum (PAS) disorders: Recommendations from an expert panel. *Mod. Pathol.* 33: 2382-2396.
39. Heidari S, Kolahdouz-Mohammadi R, Khodaverdi S, Tajik N, Delbandi A-A. (2021). Expression levels of MCP-1, HGF, and IGF-1 in endometriotic patients compared with non-endometriotic controls. *BMC Women's Health*. 21: 422.
40. He L, Hannon GJ. (2004). MicroRNAs: Small RNAs with a big role in gene regulation. *Nat. Rev. Genet.* 5: 522-531.
41. He Y, Ding Y, Liang B, Lin J, Kim TK, Yu H et al. (2017). A Systematic Study of Dysregulated MicroRNA in Type 2 Diabetes Mellitus. *Int. J. Mol. Sci.* 18: 456.

42. Higgins M, Monteith C, Foley M, O'Herlihy C. (2013). Real increasing incidence of hysterectomy for placenta accreta following previous caesarean section. *European Journal of Obstetrics & Gynecology, and Reproductive Biology*. 171(1): 54-56.
43. Hung TH, Shau WY, Hsieh CC, Chiu TH, Hsu JJ, Hsieh TT. (1999). Risk factors for placenta accreta. *Obstetrics & Gynecology*. 93(4): 545-550.
44. Illsley NP, Da Silva-Arnold SC, Zamudio S, Alvarez M, Al-Khan A. (2020). Trophoblast invasion: Lessons from abnormally invasive placenta (placenta accreta). *Placenta*. 102: 61-66.
45. Jabrane-Ferrat N, Siewiera J. (2014). The up side of decidual natural killer cells: new developments in immunology of pregnancy. *Immunology*. 141(4): 490-497.
46. Jauniaux E, Chantraine F, Silver RM, Langhoff-Roos J. (2018). FIGO consensus guidelines on placenta accreta spectrum disorders: Epidemiology. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 140: 265-273.
47. Jauniaux E, Jurkovic D. (2012). Placenta accreta: Pathogenesis of a 20th century iatrogenic uterine disease. *Placenta*. 33: 244-251.
48. Kannampuzha S, Ravichandran M, Mukherjee AG, Wanjari UR, Renu K, Vellingiri B et al. (2022). The mechanism of action of non-coding RNAs in placental disorders. *Biomed. Pharmacother.* 156: 113964.
49. Kawashima A, Sekizawa A, Ventura W, Koide K, Hori K, Okai T, Masashi Y et al. (2014). Increased levels of cell-free human placental lactogen mRNA at 28-32 gestational weeks in plasma of pregnant women with placenta previa and invasive placenta. *Reprod. Sci.* 21: 215-220.
50. Knight M, Nair M, Tuffnell D et al. (2017). Saving Lives, Improving Mothers' Care – Lessons Learned to Inform Maternity Care from the UK and Ireland Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity 2013-15, National Perinatal Epidemiology Unit, University of Oxford. Oxford.
51. Kocarslan S, Incebiyik A, Guldur ME, Ekinci T, Ozardali HI. (2015). What is the role of matrix metalloproteinase-2 in placenta percreta? *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 41(7): 1018-1022.
52. Laban M, Ibrahim EA-S, Elsafty MSE, Hassanin AS. (2014). Placenta accreta is associated with decreased decidual natural killer (dNK) cells population: a comparative pilot study. *European Journal of Obstetrics & and Reproductive Biology*. 181: 284-288.
53. Laursen LS, Kjaer-Sorensen K, Andersen MH, Oxvig C. (2007). Regulation of insulin-like growth factor (IGF) bioactivity by sequential proteolytic cleavage of IGF binding protein- and -5. *Molecular Endocrinology*. 21(5): 1246-1257.
54. Lawrence JB, Oxvig C, Overgaard MT et al. (1999). The insulinlike growth factor (IGF)-dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy-associated plasma protein-A. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 96(6): 3149-3153.
55. Li J, Zhang N, Zhang Y, Hu X, Gao G, Ye Y et al. (2019). Human placental lactogen mRNA in maternal plasma play a role in prenatal diagnosis of abnormally invasive placenta: Yes or no? *Gynecol. Endocrinol.* 35: 631-634.
56. Li R, Wang W, Qiu X, He M, Tang X, Zhong M. (2023). Periostin promotes extensive neovascularization in placenta accreta spectrum disorders via Notch signaling. *J. Matern.-Fetal Neonatal Med.* 36: 2264447.
57. Lin T-M, Halbert SP, Kiefer D, Spellacy WN, Gall S. (1974). Characterization of four human pregnancy-associated plasma proteins. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 118(2): 223-236.
58. Liu DF, Dickerman LH, Redline RW. (1999). Pathologic findings in pregnancies with unexplained increases in midtrimester maternal serum human chorionic gonadotropin levels. *American Journal of Clinical Pathology*. 111(2): 209-215.
59. Liu M, Su C, Zhu L, Dong F, Shu H, Zhang H et al. (2023). Highly expressed FYN promotes the progression of placenta accreta by activating STAT3, p38, and JNK signaling pathways. *Acta Histochem.* 125: 151991.
60. Liu X, Wang Y, Wu Y, Zeng J, Yuan X, Tong C, Qi H. (2021). What we know about placenta accreta spectrum (PAS). *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 259: 81-89.
61. Long Y, Chen Y, Fu XQ, Yang F, Chen ZW, Mo GL et al. (2019). Research on the expression of mRNA-518b in the pathogenesis of placenta accreta. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 23: 23-28.
62. Long Y, Jiang Y, Zeng J, Dang Y, Chen Y, Lin J et al. (2020). The expression and biological function of chemokine CXCL12 and receptor CXCR4/CXCR7 in placenta accreta spectrum disorders. *J. Cell. Mol. Med.* 24: 3167-3182.
63. Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF et al. (1997). Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *The Lancet*. 350(9076): 485-487.
64. Lumbanraja S, Yaznii MR, Siahaan AM, Berry Eka Parda B. (2022). Soluble FMS-Like Tyrosine Kinase-1: Role in placenta accreta spectrum disorder. *F1000Research*. 10: 618.
65. Lyell DJ, Faucett AM, Baer RJ, Blumenfeld YJ, Druzin ML, El-Sayed YY et al. (2015, Aug). Maternal serum markers, characteristics and morbidly adherent placenta in women with previa. *J Perinatol.* 35(8): 570-574. Epub 2015 Apr 30. doi: 10.1038/jp.2015.40. PMID: 25927270.
66. Markfeld Erol F, Hausler JA, Medl M, Juhasz-Boess I, Kunze M. (2024). Placenta Accreta Spectrum (PAS): Diagnosis, Clinical Presentation, Therapeutic Approaches, and Clinical Outcomes. *Medicina*. 60: 1180. doi: 10.3390/medicina60071180. PMID: 39064609; PMCID: PMC11278763.
67. Maron JL, Bianchi DW. (2007). Prenatal diagnosis using cell-free nucleic acids in maternal body fluids: a decade of progress. *American Journal of Medical Genetics Part C, Seminars in Medical Genetics*. 145C(1): 5-17.
68. Marshall NE, Fu R, Guise JM. (2011). Impact of multiple cesarean deliveries on maternal morbidity: A systematic review. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 205: 262.e1-262.e8.
69. Mattick JS, Amaral PP, Carninci P, Carpenter S, Chang HY, Chen L-L et al. (2023). Long non-coding RNAs: Definitions, functions, challenges and recommendations. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 24: 430-447.
70. Mizejewski GJ. (2001). Alpha-fetoprotein structure and function: relevance to isoforms, epitopes, and conformational variants. *Experimental Biology and Medicine*. 226(5): 377-408.
71. Mizejewski GJ. (2007). Physiology of alpha-fetoprotein as a biomarker for perinatal distress: relevance to adverse pregnancy outcome. *Experimental Biology and Medicine*. 232(8): 993-1004.
72. Monteiro LJ, Penailillo R, Sánchez M, Acuna-Gallardo S, Monckeborg M, Ong J et al. (2021). The Role of Long Non-Coding RNAs in Trophoblast Regulation in Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction. *Genes*. 12: 970.
73. Murrieta-Coxca JM, Barth E, Fuentes-Zacarias P, Gutiérrez-Samudio RN, Groten T, Gellhaus A et al. (2023). Identification of altered miRNAs and their targets in placenta accreta. *Front. Endocrinol.* 14: 1021640.
74. NCBI. (2018, Feb). Entrez gene: PAPP pregnancy-associated plasma protein A, pappalysin 1. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?Db=gene&Cmd=ShowDetailView&TermToSearch=5069>.
75. Ng EK, Tsui NB, Lau TK et al. (2003). mRNA of placental origin is readily detectable in maternal plasma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 100(8): 4748-4753.
76. O'Brien JM, Barton JR, Donaldson ES. (1996). The management of placenta percreta: conservative and operative strategies. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 175(6): 1632-1638.

77. Oztas E, Ozler S, Caglar AT, Yucel A. (2016). Analysis of first and second trimester maternal serum analytes for the prediction of morbidly adherent placenta requiring hysterectomy. *Kaohsiung J. Med. Sci.* 32: 579-585.
78. Penzhoyan GA, Makukhina TB. (2019). Significance of the routine first-trimester antenatal screening program for aneuploidy in the assessment of the risk of placenta accreta spectrum disorders. *J. Perinat. Med.* 48: 21-26.
79. Pinas Carrillo A, Chandrahara E. (2019). Placenta accreta spectrum: Risk factors, diagnosis and management with special reference to the Triple P procedure. *Women's Health.* 15: 1745506519878081.
80. Romeo V, Verde F, Sarno L, Migliorini S, Petretta M, Mainenti PP et al. (2021). Prediction of placenta accreta spectrum in patients with placenta previa using clinical risk factors, ultrasound and magnetic resonance imaging findings. *La Radiol. Medica.* 126: 1216-1225.
81. Samuel A, Bonanno C, Oliphant A, Batey A, Wright JD. (2013). Fraction of cell-free fetal DNA in the maternal serum as a predictor of abnormal placental invasion-a pilot study. *Prenatal Diagnosis.* 33(11): 1050-1053.
82. Schwickert A, Chantaine F, Ehrlich L, Henrich W, Muallem MZ, Nonnenmacher A et al. (2021). Maternal Serum VEGF Predicts Abnormally Invasive Placenta Better than NT-proBNP: A Multi-center Case-Control Study. *Reprod.Sci.* 28: 361-370.
83. Sekizawa A, Jimbo M, Saito H et al. (2002). Increased cell-free fetal DNA in plasma of two women with invasive placenta. *Clinical Chemistry.* 48(2): 353-354.
84. Silahatoglu AN, Tumer Z, Kristensen T, Sottrup-Jensen L, Tommerup N. (1993). Assignment of the human gene for pregnancy-associated plasma protein A (PAPPA) to 9q33.1 by fluorescence in situ hybridization to mitotic and meiotic chromosomes. *Cytogenetics and Cell Genetics.* 62(4): 214-216.
85. Silver RM, Barbour KD. (2015). Placenta accreta spectrum: accreta, increta, and percreta. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America.* 42(2): 381-402.
86. Shainker SA, Silver RM, Modest AM, Hacker MR, Hecht JL, Salahuddin S et al. (2020). Placenta accreta spectrum: Biomarker discovery using plasma proteomics. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 223: 433.e1-433.e14. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.05.014>
87. Shih JC, Lin HH, Hsiao AC, Su YT, Tsai S, Chien CL, Kung HN. (2019). Unveiling the role of microRNA-7 in linking TGF- β -Smad-mediated epithelial-mesenchymal transition with negative regulation of trophoblast invasion. *FASEB J.* 33: 6281-6295.
88. Shi Q, Lei Z, Rao CV, Lin J. (1993). Novel role of human chorionic gonadotropin in differentiation of human cytotrophoblasts. *Endocrinology.* 132(3): 1387-1395.
89. Tantbirojn P, Crum CP, Parast MM. (2008). Pathophysiology of Placenta Creta: The Role of Decidua and Extravillous Trophoblast. *Placenta.* 29: 639-645.
90. Thompson O, Ogbah C, Nnochiri A, Sumithran E, Spencer K. (2015). First trimester maternal serum biochemical markers of aneuploidy in pregnancies with abnormally invasive placentation. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 122(10): 1370-1376.
91. Tul N, Tul N, Pušenjak S, Osredkar J, Spencer K, Novak-Antolič Ž. (2003). Predicting complications of pregnancy with first-trimester maternal serum free- β hCG, PAPP-A and inhibin-A. *Prenatal Diagnosis.* 23(12): 990-996.
92. Waller DK, Lustig LS, Smith AH, Hook EB. (1993). Alpha-fetoprotein: a biomarker for pregnancy outcome. *Epidemiology.* 4(5): 471-476.
93. Wang R, Liu W, Zhao J, Liu L, Li S, Duan Y, Huo Y. (2023). Overexpressed LAMC2 promotes trophoblast over-invasion through the PI3K/Akt/MMP2/9 pathway in placenta accreta spectrum. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 49: 548-559.
94. Wang R, Zhao J, Liu C, Li S, Liu W, Cao Q. (2023). Decreased AGGF1 facilitates the progression of placenta accreta spectrum via mediating the P53 signaling pathway under the regulation of miR-1296-5p. *Reprod. Biol.* 23: 100735.
95. Xie L, Sadovsky Y. (2016). The function of miR-519d in cell migration, invasion, and proliferation suggests a role in early placentation. *Placenta.* 48: 34-37.
96. Ye J, Zhang J, Mikolajczyk R, Torloni MR, Gulmezoglu AM, Betran AP. (2016). Association between rates of caesarean section and maternal and neonatal mortality in the 21st century: A worldwide population-based ecological study with longitudinal data. *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* 123: 745-753.
97. Zhang F, Gu M, Chen P, Wan S, Zhou Q, Lu Y, Li L. (2022). Distinguishing placenta accreta from placenta previa via maternal plasma levels of sFlt-1 and PLGF and the sFlt-1/PLGF ratio. *Placenta.* 124: 48-54.
98. Zhang T, Wang S. (2022). Potential Serum Biomarkers in Prenatal Diagnosis of Placenta Accreta Spectrum. *Front. Med.* 9: 860186.
99. Zheng W, Zhang H, Ma J, Dou R, Zhao X et al. (2022). Validation of a scoring system for prediction of obstetric complications in placenta accreta spectrum disorders. *J. Matern.-Fetal Neonatal Med.* 35: 4149-4155.
100. Zhou J, Li J, Yan P, Ye YH, Peng W, Wang S, Wang XT. (2014). Maternal plasma levels of cell-free β -HCG mRNA as a prenatal diagnostic indicator of placenta accrete. *Placenta.* 35: 691-695.
101. Zhu JY, Pang ZJ, Yu YH. (2012). Regulation of trophoblast invasion: the role of matrix metalloproteinases. *Reviews in Obstetrics & Gynecology.* 5(3-4): e137-e143.
102. Zelop C, Nadel A, Frigoletto FD Jr, Pauker S, MacMillan M, Benacerraf BR. (1992). Placenta accreta/percreta/increta: a cause of elevated maternal serum alpha-fetoprotein. *Obstetrics and Gynecology.* 80(4): 693-694.

Відомості про авторів:

Геревич Надія Василівна – к.мед.н., доц. каф. акушерства, гінекології та неонатології ПО НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, просп. В. Лобановського, 2; тел.: +38 (044) 331-36-90. <https://orcid.org/0000-0002-1750-135X>.

Гичка Сергій Григорович – д.мед.н., проф., зав. каф. патологічної анатомії. Адреса: м. Київ, вул. Мечникова, 5; тел.: +38 (044) 234-43-34. <https://orcid.org/0000-0002-6821-0085>.

Вापелюк Сергій Миколайович – лікар-патологоанатом КНП «Перинатальний центр м. Києва». Адреса: м. Київ, вул. Предславинська, 9; тел.: +38 (044) 275-80-77. <https://orcid.org/0009-0001-9648-4593>.

Білий Володимир Ігорович – лікар-акушер-гінеколог КНП «Перинатальний центр м. Києва». Адреса: м. Київ, вул. Предславинська, 9; тел.: +38 (044) 252-87-48. <https://orcid.org/0000-0002-4808-2039>.

Говсєв Дмитро Олександрович – д.мед.н., проф., директор КНП «Перинатальний центр м. Києва». Адреса: м. Київ, вул. Предславинська, 9; +38 (044) 275-80-77. <https://orcid.org/0000-0001-9669-0218>.

Стаття надійшла до редакції 17.12.2024 р.; прийнята до друку 26.02.2025 р.