ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
«ΒΑΣΙΚΕΣ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΕΣ ΕΠΙΣΤΗΜΕΣ (ΒΒΕ)»
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ (ΜΔΕ)

ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ ΣΤΟΝ ΠΛΑΚΟΥΝΤΑ ΚΑΙ Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΟΥ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ ΤΗΣ ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑΣ: ΣΥΓΧΡΟΝΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

ΔΗΜΗΤΡΑ ΧΑΡΙΚΛΕΙΑ ΖΑΦΕΙΡΙΟΥ

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ: ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ ΜΠΑΡΜΠΟΥΤΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2026

Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα «Βασικές Βιοϊατρικές Επιστήμες (ΒΒΕ)» Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης (ΜΔΕ)

Ονοματεπώνυμο: Δήμητρα Χαρίκλεια Ζαφειρίου

Τίτλος διπλωματικής εργασίας: «Οξειδωτικό στρες στον πλακούντα και η συμβολή του στην παθογένεση της προεκλαμψίας: Σύγχρονα δεδομένα και μοριακοί μηχανισμοί»¨

Diploma Thesis Title: "Oxidative Stress in the Placenta and Its Contribution to the Pathogenesis of Preeclampsia: Current Evidence and Molecular Mechanisms"

Ημερομηνία παρουσίασης : 14/10/2026

Επιβλέπουσα καθηγήτρια: Αλεξάνδρα Μπαρμπούτη, Επίκουρη Καθηγήτρια Ανατομίας-Ιστολογίας- Εμβρυολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Τριμελής εξεταστική επιτροπή: Αλεξάνδρα Μπαρμπούτη, Επίκουρη Καθηγήτρια Ανατομίας-Ιστολογίας- Εμβρυολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων
Πατρώνα Βεζυράκη, Ομότιμη Καθηγήτρια Φυσιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων
Βασιλική Γαλάνη, Ομότιμη Καθηγήτρια Ανατομίας-Ιστολογίας- Εμβρυολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Στους γονείς μου, Νίκο & Βασιλική…

ΠΡΟΛΟΓΟΣ -ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την ολοκλήρωση της μεταπτυχιακής διπλωματικής μου εργασίας, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες σε όλους όσους συνέβαλλαν στην εκπόνησή της.

Ευχαριστώ θερμά την Επιβλέπουσα-Επίκουρη καθηγήτρια μου Αλεξάνδρα Μπαρμπούτη για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε εξ' αρχής, αναθέτοντάς μου το συγκεκριμένο θέμα, την επιστημονική της καθοδήγηση, τις υποδείξεις της, την επιμονή της, το αμείωτο της ενδιαφέρον , την συμπαράστασή της, την συνεχή της υποστήριξη και το αμείωτο ενδιαφέρον που έδειξε από την αρχή μέχρι το τέλος.

Επίσης, ευχαριστώ την Ομότιμη Καθηγήτρια Φυσιολογίας Πατρώνα Βεζυράκη και την Ομότιμη Καθηγήτρια Ανατομίας-Ιστολογίας- Εμβρυολογίας Βασιλική Γαλάνη για τις εποικοδομητικές τους υποδείξεις και την πολύτιμη συμβολή τους στην ολοκλήρωση αυτής της εργασίας, ως μέλη της τριμελούς επιτροπής.

Τέλος, θα ήθελα εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στην οικογένειά μου και σε όλους όσους με στήριξαν αλλά και τη συμπαράσταση και την κατανόησή τους, καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. Εισαγωγή 1

2. Ορισμός και τύποι Προεκλαμψίας 3

3. Πλακούντας: Δομή, ανάπτυξη και φυσιολογικές λειτουργίες.....4

3.1 Ανάπτυξη του πλακούντα 6

3.2 Μηχανισμοί ανάπτυξης του πλακούντα 16

3.3 Πλακουντική μεμβράνη και κυκλοφορία 21

3.4 Μηχανισμοί μεταφοράς μέσω της πλακουντικής μεμβράνης 24

4. Από τη φυσιολογική πλακουντοποίηση στην παθοφυσιολογία της προεκλαμψίας 26

5. Οξειδωτικό στρες και προεκλαμψία 29

5.1 Έννοια του οξειδωτικού στρες 31

5.2 Πηγές παραγωγής δραστικών μορφών οξυγόνου στον πλακούντα 34

5.3 Αντιοξειδωτικοί μηχανισμοί 35

5.4 Μοριακοί μηχανισμοί οξειδωτικού στρες 36

5.5 Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία 44

6. Συζήτηση 59

Περίληψη 52

Βιβλιογραφία 56

1. Εισαγωγή

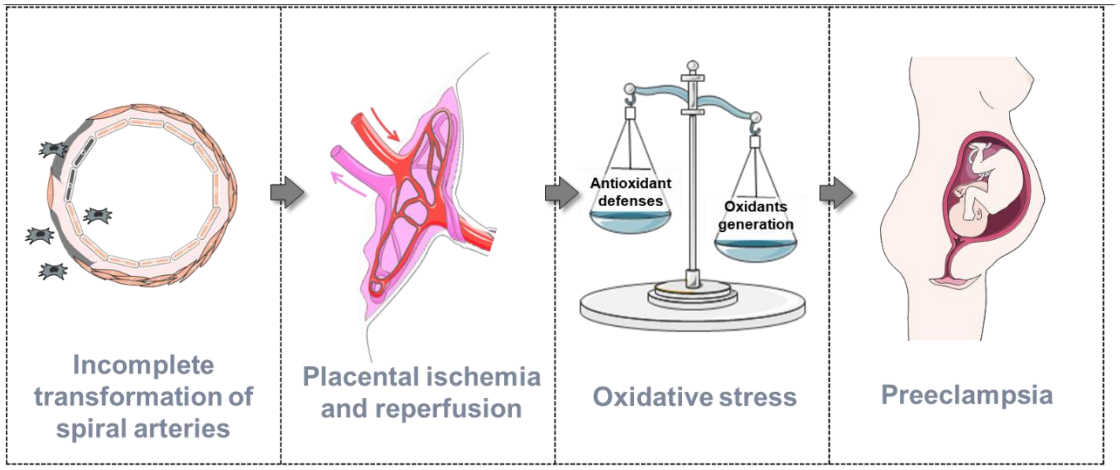
Η προεκλαμψία αποτελεί μια σύνθετη υπερτασική διαταραχή, ειδική της ανθρώπινης κύησης, και συγκαταλέγεται στις κυριότερες αιτίες μητρικής και εμβρυϊκής νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως. Κλινικά, χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση νεοεμφανιζόμενης αρτηριακής υπέρτασης μετά την 20ή εβδομάδα της κύησης, συχνά σε συνδυασμό με πρωτεϊνουρία. Στις σοβαρότερες μορφές της, μπορεί να συνοδεύεται από δυσλειτουργία πολλαπλών οργάνων, όπως του ήπατος, των νεφρών, του κεντρικού νευρικού συστήματος και του αιμοποιητικού συστήματος. Η νόσος επηρεάζει περίπου το 2–8% των κυήσεων παγκοσμίως, γεγονός που αναδεικνύει τη σημαντική επιβάρυνση που προκαλεί στη δημόσια υγεία.

Η παθογένεση της προεκλαμψίας είναι πολυπαραγοντική και δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί. Ωστόσο, είναι ευρέως αποδεκτό ότι καθοριστικό ρόλο διαδραματίζει η παθολογική ανάπτυξη του πλακούντα κατά τα πρώιμα στάδια της κύησης, και συγκεκριμένα, η ανεπαρκής διείσδυση των εξωλαχνικών τροφοβλαστικών κυττάρων και η ατελής αναδιαμόρφωση των μητρικών ελικοειδών αρτηριών (Σχήμα 1). Η διαταραχή αυτή προκαλεί επαναλαμβανόμενα επεισόδια ισχαιμίας και επαναιμάτωσης στο περιβάλλον του πλακούντα, με επακόλουθο την αυξημένη παραγωγή δραστικών ειδών και την πρόκληση οξειδωτικού στρες. Το οξειδωτικό στρες προκύπτει όταν διαταράσσεται η ισορροπία μεταξύ της παραγωγής οξειδωτικών παραγόντων και της ικανότητας των αντιοξειδωτικών μηχανισμών να τους εξουδετερώσουν. Στην προεκλαμψία, η διαταραχή της οξειδοαναγωγικής ομοιόστασης συμβάλλει στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, τη συστηματική φλεγμονώδη απόκριση και τη ατελή αναδιαμόρφωση των αγγείων, τα οποία αποτελούν βασικά χαρακτηριστικά της νόσου. Επιπλέον, το οξειδωτικό στρες προκαλεί βλάβες στα λιπίδια, τις πρωτεΐνες, το DNA, επιδεινώνοντας τη δυσλειτουργία του πλακούντα και επηρεάζοντας αρνητικά την εμβρυϊκή ανάπτυξη.

Η παρούσα διπλωματική εργασία εξετάζει τον ρόλο του οξειδωτικού στρες στον πλακούντα και τη συμβολή του στην παθογένεση της προεκλαμψίας, εστιάζοντας στους μοριακούς και κυτταρικούς μηχανισμούς που οδηγούν στην ανάπτυξή του. Αρχικά, παρουσιάζονται συνοπτικά η φυσιολογική ανάπτυξη και οι λειτουργίες του

πλακούντα, καθώς και οι διαταραχές της πλακουντοποίησης που χαρακτηρίζουν την προεκλαμψία. Στη συνέχεια, ανασκοπούνται οι βασικές πηγές παραγωγής δραστικών ειδών στον πλακούντα, όπως τα μιτοχόνδρια, η NADPH οξειδάση, η οξειδάση της ξανθίνης και η συνθετάση του μονοξειδίου του αζώτου, καθώς και οι μοριακοί μηχανισμοί που οδηγούν στην αυξημένη παραγωγή τους κατά τη βλάβη ισχαιμίας–επαναιμάτωσης. Επιπλέον, παρουσιάζονται τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις του οξειδωτικού στρες στην παθογένεση της προεκλαμψίας, καθώς και οι σημαντικότεροι βιοδείκτες οξειδωτικής βλάβης που έχουν μελετηθεί σε γυναίκες με τη νόσο.

Η κατανόηση των μηχανισμών που συνδέουν τη διαταραγμένη πλακουντιακή λειτουργία με το οξειδωτικό στρες αναμένεται να συμβάλει στην καλύτερη κατανόηση της παθογένεσης της προεκλαμψίας και να υποστηρίξει την ανάπτυξη νέων διαγνωστικών και θεραπευτικών προσεγγίσεων, καθώς και στρατηγικών για την πρόληψη και την έγκαιρη αντιμετώπισή της.



Σχήμα 1. Σχηματική απεικόνιση του ρόλου του οξειδωτικού στρες στην παθογένεση της προεκλαμψίας. Η ανεπαρκής αναδιαμόρφωση των ελικοειδών αρτηριών οδηγεί σε επαναλαμβανόμενα επεισόδια πλακουντιακής ισχαιμίας–επαναιμάτωσης, τα οποία προκαλούν αυξημένη παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου. Η διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ οξειδωτικών και αντιοξειδωτικών μηχανισμών οδηγεί σε οξειδωτικό στρες, συμβάλλοντας στη δυσλειτουργία του πλακούντα και στην ανάπτυξη της προεκλαμψίας.

2. Ορισμός και τύποι προεκλαμψίας

Ο τρέχων ορισμός της προεκλαμψίας από τη Διεθνή Εταιρεία για τη Μελέτη της Υπέρτασης στην Κύηση (International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy) περιλαμβάνει τη νεοεμφανιζόμενη υπέρταση (συστολική αρτηριακή πίεση ≥140 mmHg και/ή διαστολική ≥90 mmHg) μετά την 20η εβδομάδα κύησης, η οποία συνοδεύεται από ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα χαρακτηριστικά: πρωτεϊνουρία, άλλη μητρική οργανική δυσλειτουργία (συμπεριλαμβανομένης της ηπατικής, νεφρικής και νευρολογικής), αιματολογική συμμετοχή και/ή δυσλειτουργία της μητροπλακουντιακής μονάδας, όπως περιορισμός της εμβρυϊκής ανάπτυξης και/ή παθολογικά ευρήματα στο Doppler υπερηχογράφημα της μητροπλακουντιακής αιματικής ροής (Σχήμα 2) [Brown et al,2018].

Έχουν αναγνωριστεί πολυάριθμοι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση προεκλαμψίας, όπως η χρόνια υπέρταση, τα αυτοάνοσα νοσήματα (π.χ. ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος), η χρόνια νεφρική νόσος, η πρωτοτοκία, ιστορικό ενδομήτριου εμβρυϊκού θανάτου, ο προϋπάρχων σακχαρώδης διαβήτης, ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος και η προχωρημένη μητρική ηλικία [Brown et al., 2018; Erez, 2021; Burton et al., 2019]. Επιπλέον, υπάρχουν ενδείξεις που υποδηλώνουν ότι οι μεταβολές του εντερικού μικροβιώματος ενδέχεται να εμπλέκονται στην παθογένεση της προεκλαμψίας [Zambella et al,2024].



Σχήμα 2. Επιπλοκές που σχετίζονται με την προεκλαμψία. Η προεκλαμψία αποτελεί μία από τις σημαντικότερες επιπλοκές της κύησης, επηρεάζοντας περίπου το 2–8% των κυήσεων παγκοσμίως, και συνιστώντας σημαντική αιτία μητρικής και περιγεννητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Χαρακτηρίζεται από νεοεμφανιζόμενη αρτηριακή υπέρταση μετά την 20ή εβδομάδα της κύησης, με ή χωρίς πρωτεϊνουρία, η οποία συνοδεύεται από μητρική δυσλειτουργία ενός ή περισσότερων οργάνων και/ή περιορισμό της εμβρυϊκής ανάπτυξης.

Διακρίνονται δύο κύριοι υπότυποι προεκλαμψίας: η προεκλαμψία πρώιμης έναρξης και η προεκλαμψία όψιμης έναρξης. Το όριο διάκρισης μεταξύ των δύο υποτύπων έχει οριστεί πριν ή μετά τις 34 εβδομάδες κύησης [Redman et al,2022; Burton et al,2019]. Η προεκλαμψία πρώιμης έναρξης αποδίδεται κυρίως σε ελαττωματική πλακουντοποίηση, συμπεριλαμβανομένης της ανεπαρκούς αναδιαμόρφωσης των σπειροειδών αρτηριών κατά τα πρώιμα στάδια της κύησης [Redman et al,2022; Burton et al, 2019]. Αντίθετα, η προεκλαμψία όψιμης έναρξης, η οποία αντιπροσωπεύει περίπου το 80% των περιπτώσεων, θεωρείται ότι σχετίζεται με αυξανόμενη δυσαρμονία μεταξύ των μεταβολικών απαιτήσεων του εμβρύου και του πλακούντα και της ικανότητας της μητρικής κυκλοφορίας να ανταποκριθεί, σε συνδυασμό με μητρική γενετική προδιάθεση για καρδιαγγειακή νόσο [Burton et al,2019].

Και οι δύο υπότυποι της προεκλαμψίας προκαλούν στρες στη συγκυτιοτροφοβλάστη, όπως οξειδωτικό στρες, στρες του ενδοπλασματικού δικτύου (endoplasmic reticulum, ER) και μιτοχονδριακό στρες. Υπό αυτές τις συνθήκες, οι συγκυτιοτροφοβλάστη απελευθερώνει στη μητρική κυκλοφορία διαλυτούς παράγοντες, όπως προφλεγμονώδεις και αντιαγγειογενετικούς μεσολαβητές, οι οποίοι πυροδοτούν συστηματική φλεγμονώδη απόκριση, οδηγώντας στην κλινική εκδήλωση της προεκλαμψίας [Brown et al,2018; Ives et al,2020; Redman et al,2022; Jung et al,2022; Burton et al,2019].

3. Πλακούντας: Δομή, μηχανισμοί ανάπτυξης και φυσιολογικές λειτουργίες κατά την κύηση

Η ανθρώπινη αναπαραγωγή αποτελεί μια ιδιαίτερα πολύπλοκη βιολογική διεργασία, η οποία αρχίζει με τη σύλληψη και περιλαμβάνει μια σειρά αυστηρά ρυθμιζόμενων γεγονότων που οδηγούν στη γέννηση ενός νέου ατόμου. Καθ’ όλη τη διάρκεια της

κύησης, η ανάπτυξη του εμβρύου υποστηρίζεται και εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη λειτουργία του πλακούντα. Η ονομασία «πλακούντας» προέρχεται από την αρχαιοελληνική λέξη πλακοῦς. Ο πλακοῦς σύμφωνα με ιστορικές πηγές, αποτελούσε είδος άρτου ή γλυκίσματος που οι αρχαίοι Έλληνες χρησιμοποιούσαν, μεταξύ άλλων, ως προσφορά προς τους θεούς και το σχήμα του θυμίζει το σχήμα του ώριμου πλακούντα.

Ο πλακούντας διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη και επιβίωση του εμβρύου [Burton and Jauniaux, 2015], καθώς:

i. Μεταφέρει οξυγόνο και απαραίτητα θρεπτικά συστατικά από τη μητέρα προς το έμβρυο, ενώ απομακρύνει τα προϊόντα του μεταβολισμού από το έμβρυο προς τη μητέρα.

ii. Λειτουργεί ως επιλεκτικός φραγμός, προστατεύοντας το έμβρυο από ορισμένους παθογόνους μικροοργανισμούς, φάρμακα και δυνητικά επιβλαβείς ουσίες.

iii. Επιτρέπει τη μεταφορά μητρικών αντισωμάτων, παρέχοντας στο έμβρυο ένα βαθμό παθητικής ανοσίας.

iv. Ενεργεί ως ενδοκρινής αδένας, εκκρίνοντας ορμόνες απαραίτητες για τη φυσιολογική ανάπτυξη του εμβρύου και τη διατήρηση της κύησης.

v. Παράγει ουσίες που χρησιμεύουν ως πηγή ενέργειας ή ως πρόδρομα μόρια για τη σύνθεση ορμονών.

vi. Συμβάλλει στην αποτροπή της ανοσολογικής απόρριψης του ημι-αλλογενούς εμβρύου από το ανοσοποιητικό σύστημα της μητέρας.

Η ανάπτυξη του πλακούντα αρχίζει με την εμφύτευση της βλαστοκύστης στο ενδομήτριο. Ο ώριμος πλακούντας αποτελείται από δύο διακριτά τμήματα: το εμβρυϊκό, το οποίο προέρχεται από το λαχνωτό χόριο, και το μητρικό, το οποίο προέρχεται από τον βασικό φθαρτό. Στις επόμενες ενότητες περιγράφονται συνοπτικά τα στάδια ανάπτυξης του πλακούντα, από την εμφύτευση της βλαστοκύστης έως τον σχηματισμό του ώριμου πλακούντα.

3.1 Η αρχή της ανάπτυξης του πλακούντα

3.1.1 Γονιμοποίηση και σχηματισμός του ζυγώτη, του μοριδίου και της βλαστοκύστης

Η δημιουργία του ανθρώπινου οργανισμού ξεκινά με τη γονιμοποίηση του ωαρίου (θηλυκός γαμέτης) από το σπερματοζωάριο (αρσενικός γαμέτης), γεγονός που οδηγεί στο σχηματισμό του ζυγώτη (Εικόνα 3). Από τον ζυγώτη προκύπτει το έμβρυο, καθώς και οι εξωεμβρυϊκοί υμένες – το άμνιο, το χόριο, η αλλαντοΐδα και το ομφαλικό κυστίδιο – οι οποίοι συμβάλλουν στη στήριξη και ανάπτυξή του. Επιπλέον, σχηματίζονται ο ομφάλιος λώρος και το εμβρυϊκό τμήμα του πλακούντα [Moore K. et al., 2019].

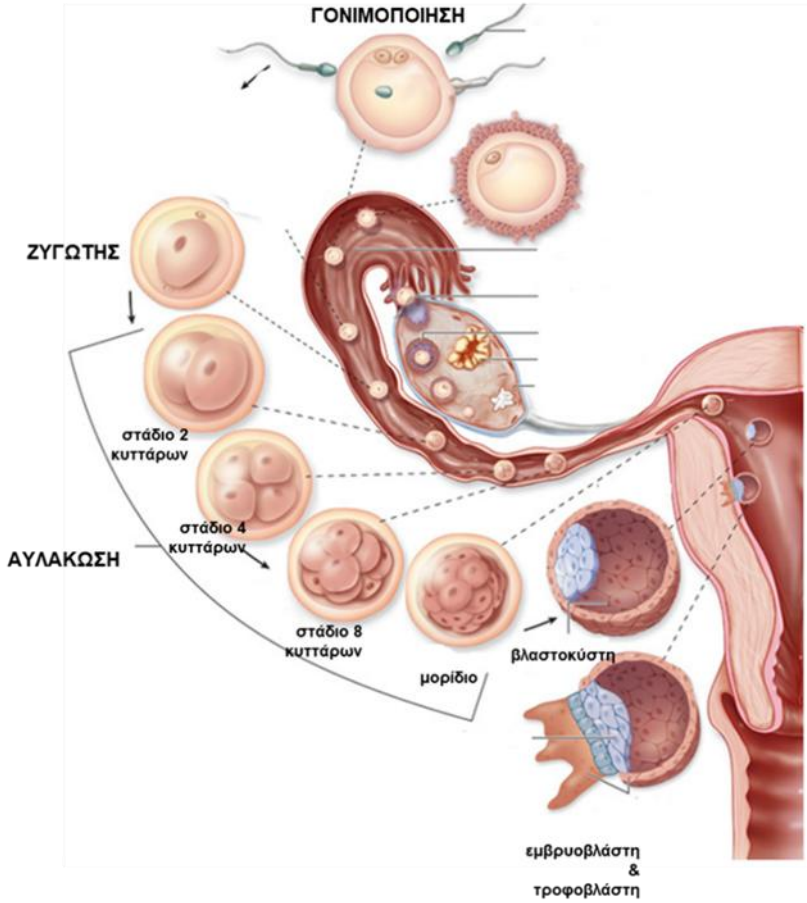


Εικόνα 3. Ηλεκτρονική μικρογραφία σάρωσης που δείχνει σπερματοζωάριο να διεισδύει σε ωοκύτταρο.

Η γονιμοποίηση πραγματοποιείται στη λήκυθο, το ευρύτερο τμήμα του ωαγωγού που βρίσκεται κοντά στην ωοθήκη (Εικόνα 4). Πολύ σύντομα μετά τον σχηματισμό του, ο ζυγώτης αρχίζει να υποβάλλεται σε μιτωτικές διαιρέσεις. Οι διαιρέσεις αυτές, γνωστές ως αυλάκωση, δεν συνοδεύονται από αύξηση του συνολικού όγκου του κυττάρου, με αποτέλεσμα ο αρχικά ευμεγέθης ζυγώτης να διασπάται σε μικρότερα θυγατρικά κύτταρα, τα βλαστομερίδια. Η διαδικασία της αυλάκωσης λαμβάνει χώρα μέσα στον ωαγωγό (ή σάλπιγγα), καθώς ο ζυγώτης μετακινείται προς τη μήτρα. Περίπου την τρίτη ημέρα μετά τη γονιμοποίηση, τα βλαστομερίδια

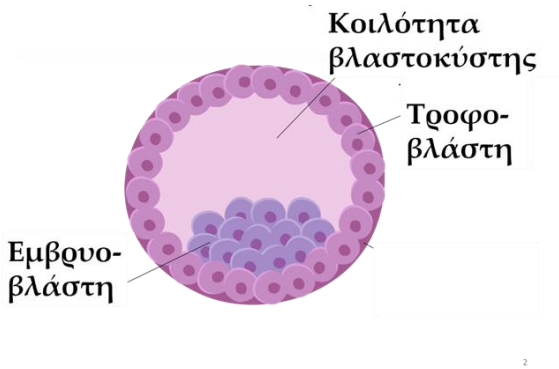
προσκολλώνται στενά μεταξύ τους σχηματίζοντας το μορίδιο, το οποίο στη συνέχεια μεταφέρεται στη μήτρα (Εικόνα 4).

Περίπου την τέταρτη ημέρα μετά τη γονιμοποίηση, στο εσωτερικό του μοριδίου δημιουργείται μια κοιλότητα, καθώς υγρό από τη μήτρα συγκεντρώνεται ανάμεσα στα κεντρικά βλαστομερίδια (Εικόνα 4). Με τον σχηματισμό αυτής της κοιλότητας, το μορίδιο μετατρέπεται σε βλαστοκύστη, ενώ η νέα κοιλότητα ονομάζεται κοιλότητα της βλαστοκύστης.



Εικόνα 4. Ο ζυγώτης προκύπτει από τη γονιμοποίηση του ωαρίου από το σπερματοζωάριο και, μέσω της διαδικασίας της αυλάκωσης, υποδιαιρείται διαδοχικά σε δύο, τέσσερα, οκτώ κ.ο.κ. μικρότερα κύτταρα, τα βλαστομερίδια. Περίπου την τρίτη ημέρα μετά τη γονιμοποίηση σχηματίζεται το μορίδιο, το οποίο μετακινείται προς τη μήτρα. Στη συνέχεια, το μορίδιο εξελίσσεται σε βλαστοκύστη, αποτελούμενη από την εμβρυοβλάστη και την τροφοβλάστη. Προς το τέλος της πρώτης εβδομάδας, η βλαστοκύστη προσκολλάται στο ενδομήτριο, σηματοδοτώντας την έναρξη της εμφύτευσης.

Τα κύτταρα της βλαστοκύστης διαχωρίζονται σε δύο τμήματα: η ομάδα των κεντρικά εντοπισμένων βλαστομεριδίων, από τα οποία θα προκύψει το έμβρυο, ονομάζεται εμβρυοβλάστη, ενώ η ομάδα των κυττάρων που σχηματίζουν το εξωτερικό τοίχωμα της βλαστοκύστης, και από τα οποία θα αναπτυχθεί η εμβρυϊκή μοίρα του πλακούντα, ονομάζεται τροφοβλάστη (Εικόνα 4, Εικόνα 5).



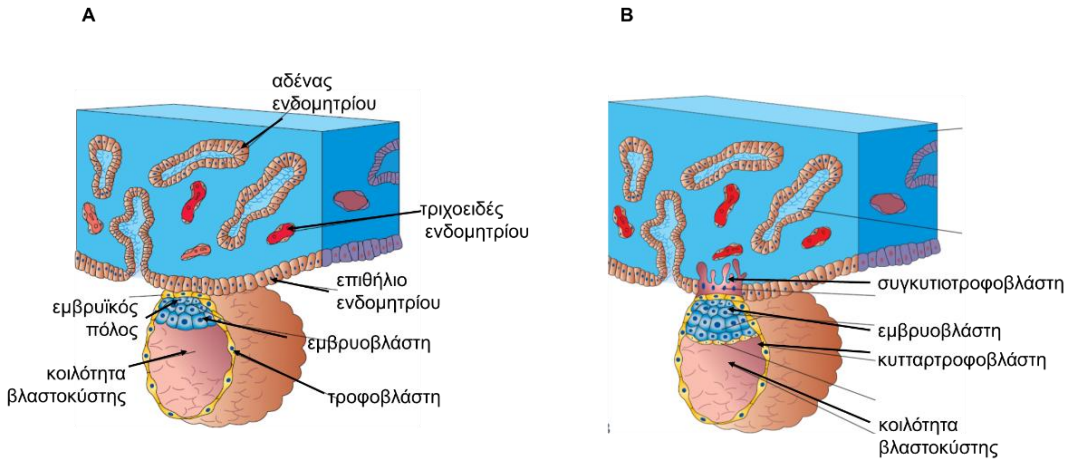
Εικόνα 5. Η βλαστοκύστη σχηματίζεται περίπου τέσσερις ημέρες μετά τη γονιμοποίηση, όταν στο εσωτερικό του μοριδίου δημιουργείται μια κοιλότητα που περιέχει υγρό. Τα κύτταρα της βλαστοκύστης διαχωρίζονται σε δύο τμήματα, την εμβρυοβλάστη και την τροφοβλάστη. Από την εμβρυοβλάστη θα προκύψει το έμβρυο, ενώ από την τροφοβλάστη θα αναπτυχθεί η εμβρυϊκή μοίρα του πλακούντα.

3.1.2. Εμφύτευση της βλαστοκύστης στο ενδομήτριο

Στο στάδιο της βλαστοκύστης ξεκινά η εμφύτευση στο ενδομήτριο, δηλαδή στον εσωτερικό χιτώνα της μήτρας. Περίπου την πέμπτη ημέρα μετά τη γονιμοποίηση, η διαφανής ζώνη —το γλυκοπρωτεϊνικό περίβλημα που περιβάλλει τη βλαστοκύστη— εκφυλίζεται, γεγονός που επιτρέπει την αλληλεπίδραση της βλαστοκύστης με το ενδομήτριο [Moore K. et al,2019].

Κατά την έκτη ημέρα, η βλαστοκύστη προσκολλάται στο επιθήλιο του ενδομητρίου, συνήθως από την πλευρά του εμβρυϊκού πόλου (Εικόνα 4A). Την έβδομη ημέρα, η επαφή με το ενδομήτριο διεγείρει τον πολλαπλασιασμό της τροφοβλάστης στο σημείο του εμβρυϊκού πόλου. Ορισμένα από τα πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα χάνουν τις κυτταρικές τους μεμβράνες και συγχωνεύονται, σχηματίζοντας μία μάζα

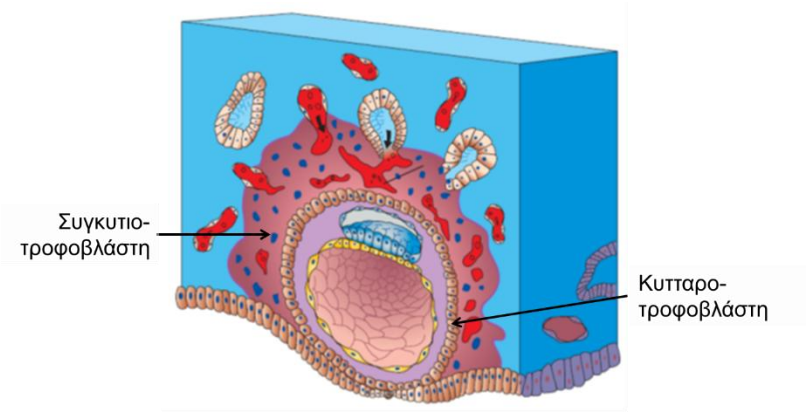
κυτταροπλάσματος με πολυάριθμους διασκορπισμένους πυρήνες, γνωστή ως συγκυτιοτροφοβλάστη (Εικόνα 6). Αντίθετα, τα κύτταρα που περιβάλλουν το τοίχωμα της βλαστοκύστης διατηρούν τις κυτταρικές τους μεμβράνες και ονομάζονται κυτταροτροφοβλάστες (Εικόνα 6). Η κυτταροτροφοβλάστη, η οποία είναι μιτωτικώς ενεργή, παράγει νέα κύτταρα που μεταναστεύουν προς τη συγκυτιοτροφοβλάστη, με αποτέλεσμα ο όγκος της τελευταίας να αυξάνεται σταδιακά καθώς ενσωματώνονται σε αυτή κύτταρα που προέρχονται από την κυτταροτροφοβλάστη.



Εικόνα 6. Εμφύτευση της βλαστοκύστης στο ενδομήτριο.

(Α) Περίπου την έκτη ημέρα, η βλαστοκύστη προσκολλάται στο επιθήλιο του ενδομητρίου, συνήθως από την πλευρά όπου βρίσκεται ο εμβρυϊκός πόλος. (Β) Την έβδομη ημέρα, η τροφοβλάστη αρχίζει να διαφοροποιείται σε κυτταροτροφοβλάστη και συγκυτιοτροφοβλάστη, με τη συγκυτιοτροφοβλάστη να εισχωρεί σταδιακά στο ενδομήτριο.

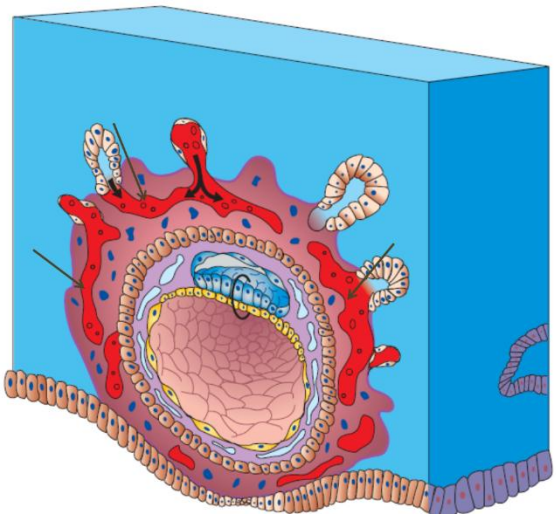
Η διαδικασία της εμφύτευσης συνεχίζει να εξελίσσεται και περίπου τη δέκατη ημέρα η βλαστοκύστη έχει πλέον βυθιστεί πλήρως κάτω από το επιθήλιο του ενδομητρίου. Με την ολοκλήρωση της εμφύτευσης, η κυτταροτροφοβλάστη σχηματίζει την εσωτερική στιβάδα, αποτελούμενη από μονοπύρηνα κύτταρα, ενώ η συγκυτιοτροφοβλάστη η οποία προέρχεται από τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων της κυτταροτροφοβλάστης διαμορφώνει την εξωτερική στιβάδα (Εικόνα 7).



Εικόνα 7. Τη δέκατη ημέρα ολοκληρώνεται η εμφύτευση της βλαστοκύστης στο ενδομήτριο. Η κυτταροτροφοβλάστη σχηματίζει την εσωτερική στιβάδα, η οποία αποτελείται από μονοπύρηνα κύτταρα, ενώ η συγκυτιοτροφοβλάστη που προέρχεται από τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων της κυτταροτροφοβλάστης διαμορφώνει την εξωτερική, περιφερειακή στιβάδα.

3.1.3. Διάπλαση του μεσολάχνιου χώρου του πλακούντα

Καθώς ολοκληρώνεται η εμφύτευση, στο εσωτερικό της συγκυτιοτροφοβλάστης αναπτύσσεται ένα δίκτυο κοιλοτήτων, το οποίο περιέχει κυρίως συστατικά προερχόμενα από τα επιθηλιακά κύτταρα του καλυπτικού επιθηλίου του ενδομητρίου, τα στρωματικά φθαρτικά κύτταρα και τους ενδομητρικούς αδένες. Το περιεχόμενο αυτού του δικτύου, που αποτελεί την αρχική μορφή του μεσολάχνιου χώρου του πλακούντα, μεταφέρεται στο πρώιμο έμβρυο και ενισχύει την ανάπτυξή του μέσω ιστοτροφικής διατροφής [Huppertz, 2020]. Σε μεταγενέστερα στάδια ανάπτυξης, ο μεσολάχνιος χώρος γεμίζει με μητρικό αίμα, το οποίο περιλούει τις χοριακές λάχνες του πλακούντα οι οποίες περιέχουν εμβρυϊκά αγγεία και τότε ξεκινά η ανταλλαγή αερίων και θρεπτικών ουσιών μεταξύ του μητρικού και του εμβρυϊκού αίματος, διαδικασία γνωστή ως αιμοτροφική διατροφή [Huppertz, 2020].



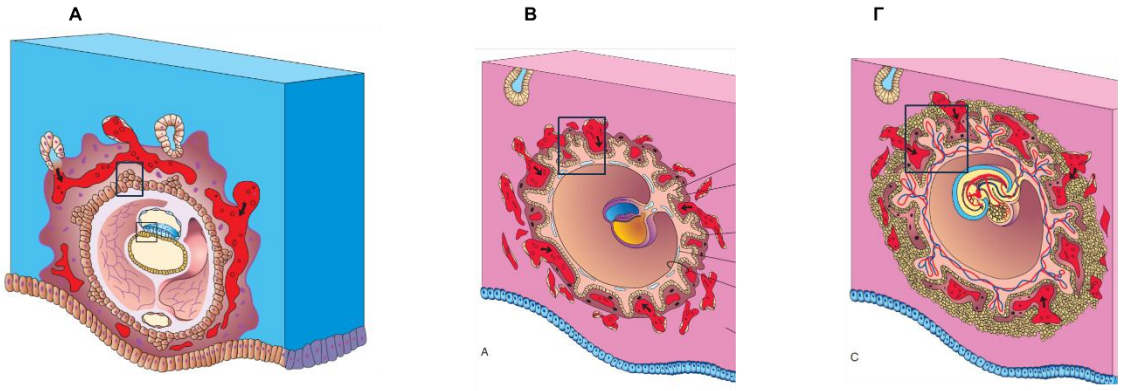
Εικόνα 8. Η αρχική διαμόρφωση του μεσολάχνιου χώρου του πλακούντα λαμβάνει χώρα κατά τη δεύτερη εβδομάδα ανάπτυξης, στο εσωτερικό της συγκυτιοτροφοβλάστης.

3.1.4. Το χόριο, ο σχηματισμός των χοριακών λαχνών και η διάπλαση της εμβρυϊκής μοίρας του πλακούντα.

Όταν ολοκληρωθεί η εμφύτευση, το τοίχωμα του κυήματος αποτελείται από τρεις στιβάδες: τη συγκυτιοτροφοβλάστη, την κυτταροτροφοβλάστη και το εξωεμβρυϊκό σωματικό μεσόδερμα. Οι στιβάδες αυτές συγκροτούν το χόριο [Moore K. et al,2019]. Προς το τέλος της δεύτερης εβδομάδας, στο χόριο αρχίζουν να αναπτύσσονται οι πρωτογενείς χοριακές λάχνες, οι οποίες σχηματίζονται όταν κύτταρα της κυτταροτροφοβλάστης πολλαπλασιάζονται τοπικά και δημιουργούν προσεκβολές που διεισδύουν στη συγκυτιοτροφοβλάστη (Εικόνα 9).

Κατά την τρίτη εβδομάδα, οι πρωτογενείς λάχνες μετατρέπονται σε δευτερογενείς με την εμφάνιση ενός κεντρικού πυρήνα μεσεγχυματικού ιστού στο εσωτερικό τους (Εικόνα 9). Στη συνέχεια, μεσεγχυματικά κύτταρα μέσα στις δευτερογενείς λάχνες διαφοροποιούνται σε τριχοειδή αγγεία που περιέχουν εμβρυϊκό αίμα, με αποτέλεσμα τη δημιουργία των τριτογενών χοριακών λαχνών (Εικόνα 9).

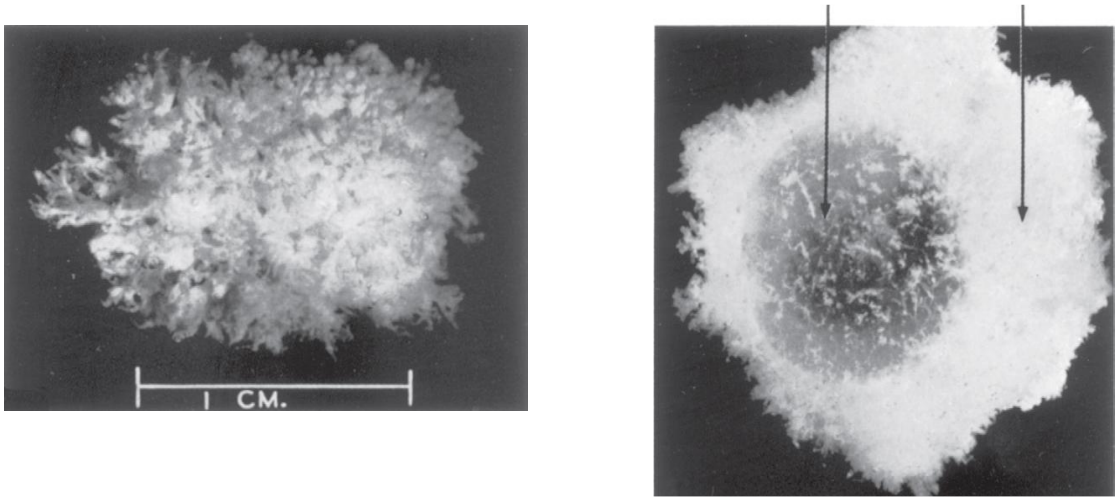
Παράλληλα, έχει ήδη σχηματιστεί η αρχέγονη καρδιά, η οποία έχει συνδεθεί με αγγεία που αναπτύχθηκαν τόσο στο σώμα του εμβρύου όσο και σε εξωεμβρυϊκές δομές (Εικόνα 9). Στο ομφαλικό κυστίδιο έχουν επίσης αρχίσει να παράγονται τα πρώτα αιμοποιητικά κύτταρα του εμβρύου. Στο τέλος της τρίτης εβδομάδας ή στις αρχές της τέταρτης, η αρχέγονη καρδιά ξεκινά να πάλλεται και το αίμα να κυκλοφορεί στο πρώιμο καρδιαγγειακό σύστημα.



Εικόνα 9. Σχηματισμός των χοριακών λαχνών του πλακούντα. (Α) Οι πρωτογενείς χοριακές λάχνες εμφανίζονται κατά τη δεύτερη εβδομάδα ανάπτυξης και, κατά την τρίτη εβδομάδα, εξελίσσονται διαδοχικά σε (Β) δευτερογενείς και στη συνέχεια (Γ) σε τριτογενείς λάχνες.

Μέχρι την όγδοη εβδομάδα κύησης, οι χοριακές λάχνες καλύπτουν πλήρως την επιφάνεια του χορίου (Εικόνα 10Α). Μετά την όγδοη εβδομάδα, οι λάχνες συμπιέζονται, η αιμάτωσή τους μειώνεται και εκφυλίζονται προς την πλευρά του θυλακοειδούς φθαρτού δηλαδή του τμήματος του κυοφόρου ενδομητρίου που καλύπτει το κύημα σχηματίζοντας ένα σχετικά ανάγγειο τμήμα, γνωστό ως λείο χόριο (Εικόνα 10Β). Αντίθετα, οι χοριακές λάχνες πολλαπλασιάζονται και επιμηκύνονται προς την πλευρά του βασικού φθαρτού, σχηματίζοντας το λαχνωτό χόριο, το οποίο αποτελεί το τμήμα του χορίου από το οποίο προέρχεται η εμβρυϊκή μοίρα του πλακούντα (Εικόνα 11).

A **B**

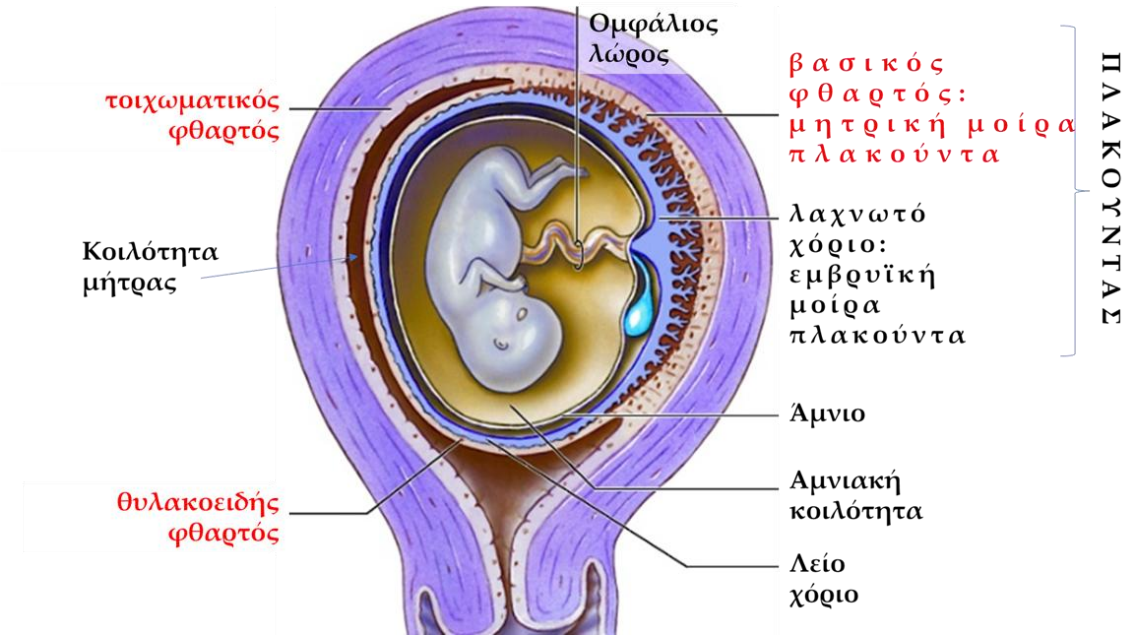


Εικόνα 10. Χοριακός σάκος ανθρώπινου εμβρύου 21 ημερών και 8 εβδομάδων.

Α. Χοριακός σάκος ανθρώπινου εμβρύου 21 ημερών: ολόκληρη η επιφάνεια του σάκου καλύπτεται από χοριακές λάχνες.. Β. Χοριακός σάκος ανθρώπινου εμβρύου 8 εβδομάδων: καθώς το έμβρυο αρχίζει να προβάλλει στον αυλό της μήτρας, οι λάχνες που συνδέονται με τον θυλακοειδή φθαρτό εκφυλίζονται, σχηματίζοντας το λείο χόριο. Αντίθετα, οι λάχνες στο τμήμα του χορίου που συνδέεται με τον βασικό φθαρτό διατηρούνται, σχηματίζοντας το λαχνωτό χόριο, το οποίο αποτελεί την εμβρυϊκή μοίρα του πλακούντα.

3.1.5. Ο Φθαρτός και η Φθαρτοποίηση του Ενδομητρίου

Ο φθαρτός είναι το κυοφόρο ενδομήτριο [Mori et al, 2016;Okada et al, 2018]. Μακροσκοπικά διακρίνονται τρεις επιμέρους περιοχές: ο βασικός, ο θυλακοειδής και ο τοιχωματικός φθαρτός. Ο βασικός φθαρτός αντιστοιχεί στο τμήμα του ενδομητρίου που βρίσκεται κάτω από τη θέση εμφύτευσης και αποτελεί τη μητρική μοίρα του πλακούντα (Εικόνα 11). Ο θυλακοειδής φθαρτός είναι η περιοχή του ενδομητρίου που περιβάλλει και καλύπτει το κύημα, ενώ ο τοιχωματικός φθαρτός περιλαμβάνει το υπόλοιπο κυοφόρο ενδομήτριο (Εικόνα 11).



Εικόνα 11. Ο πλακούντας αποτελεί ένα εμβρυομητρικό όργανο, το οποίο συγκροτείται από δύο μοίρες: την εμβρυϊκή, που προέρχεται από το λαχνωτό χόριο, και τη μητρική, που προέρχεται από τον βασικό φθαρτό.

Μικροσκοπικά, ο φθαρτός διαφοροποιείται σημαντικά σε σχέση με το μη-κυοφόρο ενδομήτριο, παρουσιάζοντας χαρακτηριστικές κυτταρικές και ιστικές μεταβολές. Το σύνολο αυτών των αλλαγών είναι γνωστό ως φθαρτική αντίδραση ή φθαρτοποίηση. Πρόκειται για μια σύνθετη διαδικασία που περιλαμβάνει τροποποιήσεις στα αγγεία, στα αδένια, στους ινοβλάστες, στα ανοσοκύτταρα, καθώς και στην οργάνωση της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας.

Η φθαρτοποίηση είναι απαραίτητη τόσο για τη ρύθμιση της εισβολής της εξωλαχνικής τροφοβλάστης στο ενδομήτριο όσο και για την ορθή ανάπτυξη του πλακούντα. Παράλληλα, εξασφαλίζει θρεπτική υποστήριξη στο αναπτυσσόμενο έμβρυο και συμβάλλει καθοριστικά στην ανοσολογική του προστασία, αποτρέποντας την απόρριψή του από το μητρικό ανοσοποιητικό σύστημα. Η διαδικασία αυτή ρυθμίζεται από πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις κυτοκινών, μορίων προσκόλλησης και ορμονών, με την προγεστερόνη —που εκκρίνεται αρχικά από το ωχρό σωμάτιο και αργότερα από τον πλακούντα— να αποτελεί βασικό ρυθμιστικό παράγοντα. Οι βασικές μικροσκοπικές αλλαγές του φθαρτού σε σύγκριση με το μη-κυοφόρο ενδομήτριο περιλαμβάνουν:

i) μετασχηματισμό των ινοβλαστών, οι οποίοι διογκώνονται λόγω συσσώρευσης γλυκογόνου και λιπιδίων,

ii) αύξηση της αγγείωσης του στρώματος, και

iii) μεταβολές στον αριθμό των ανοσοκυττάρων.

Ο φθαρτός αποτελείται από ποικιλία δομών — όπως αδένες και αγγεία— και κυτταρικούς τύπους όπως επιθηλιακά κύτταρα αδενίων, ινοβλάστες, ενδοθηλιακά κύτταρα και ανοσοκύτταρα.

Τα επιθηλιακά κύτταρα των αδένων εμφανίζουν έντονη συσσώρευση γλυκογόνου, γεγονός που διευρύνει τον αυλό τους και οδηγεί σε χαρακτηριστική ελικοειδή μορφολογία. Σε ορισμένους αδένες, καθώς και στο επιφανειακό επιθήλιο, παρατηρείται διάβρωση λόγω της αρχικής διήθησης από τη συγκυτιοτροφοβλάστη και στη συνέχεια από τις εξωλαχνικές τροφοβλάστες. Η διάβρωση αυτή, σε συνδυασμό με την απελευθέρωση των αδενικών εκκρίσεων, αποτελεί τη βάση της ιστοτροφικής διατροφής του εμβρύου κατά τα πρώιμα στάδια της κύησης. Οι εκκρίσεις αυτές, πλούσιες σε υδατάνθρακες, λιπίδια και μιτογόνους αυξητικούς παράγοντες, διοχετεύονται στον μεσολάχνιο χώρο του πλακούντα.

Κατά τα αρχικά στάδια της κύησης, η χαμηλή συγκέντρωση οξυγόνου στον αναπτυσσόμενο πλακούντα ευνοεί τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων της λαχνικής κυτταροτροφοβλάστης, τα οποία μαζί με κύτταρα του κυτταροτροφοβλαστικού ελύτρου διαφοροποιούνται σε εξωλαχνικές τροφοβλάστες που εισβάλλουν στο φθαρτό.

Οι ινοβλάστες του φθαρτού μετατρέπονται σε φθαρτικά κύτταρα, τα οποία παρουσιάζουν διογκωμένο κυτταρόπλασμα με πλούσιο γλυκογόνο και λιπίδια. Μεταξύ των εκκρίσεών τους περιλαμβάνονται οι πρωτεϊνικές ορμόνες PRL (προλακτίνη) και IGFBP-1, που θεωρείται ότι συμβάλλουν τόσο στη φθαρτοποίηση όσο και στη ρύθμιση της εισβολής των τροφοβλαστικών κυττάρων.

Τα ανοσοκύτταρα του φθαρτού, όπως λεμφοκύτταρα και μακροφάγα, διαδραματίζουν διττό ρόλο:

i) προσφέρουν άμυνα έναντι παθογόνων. και

ii) συμβάλλουν στη δημιουργία ανοσοανεκτικού περιβάλλοντος, επιτρέποντας την επιβίωση του εμβρύου, το οποίο αποτελεί ημι-αλλομόσχευμα.

Τέλος, τα αγγεία του φθαρτού δέχονται διείσδυση από εξωλαχνικές τροφοβλάστες. Η διαδικασία αρχίζει από τις φλέβες και τα λεμφικά αγγεία και, περίπου στα μέσα του πρώτου τριμήνου, επεκτείνεται στις ελικοειδείς αρτηρίες, οι οποίες υφίστανται σημαντική αναδόμηση. Η ανακατασκευή αυτή σταθεροποιεί τη διάμετρο των αρτηριών και εξασφαλίζει σταθερή ροή μητρικού αρτηριακού αίματος προς το έμβρυο, γεγονός κρίσιμο για την ομαλή εξέλιξη της κύησης.

3.2. Μηχανισμοί ανάπτυξης του πλακούντα

Η εμβρυϊκή μοίρα του πλακούντα αποτελεί μια έντονα διηθητική δομή: εισχωρεί στο ενδομήτριο και στα αγγεία της μήτρας, δημιουργώντας την επιφάνεια ανταλλαγής αερίων και θρεπτικών ουσιών μεταξύ του μητρικού και του εμβρυϊκού αίματος. Κατά την έναρξη της εμφύτευσης της βλαστοκύστης, η συγκυτιοτροφοβλάστη διηθεί το επιθήλιο του ενδομητρίου και τους ενδομητρικούς αδένες. [Huppertz, 2020]. (Εικόνα 12)

Καθώς προχωρεί η εμφύτευση, τη διείσδυση στο φθαρτό αναλαμβάνει ο πληθυσμός της εξωλαχνικής τροφοβλάστης (extravillous trophoblasts – EVT). Τα εξωλαχνικά τροφοβλαστικά κύτταρα προέρχονται από τη διαφοροποίηση κυτταροτροφοβλαστών που εντοπίζονται:

(α) στις τριτογενείς χοριακές λάχνες αγκυροβολίας, και

(β) στο κυτταροτροφοβλαστικό έλυτρο

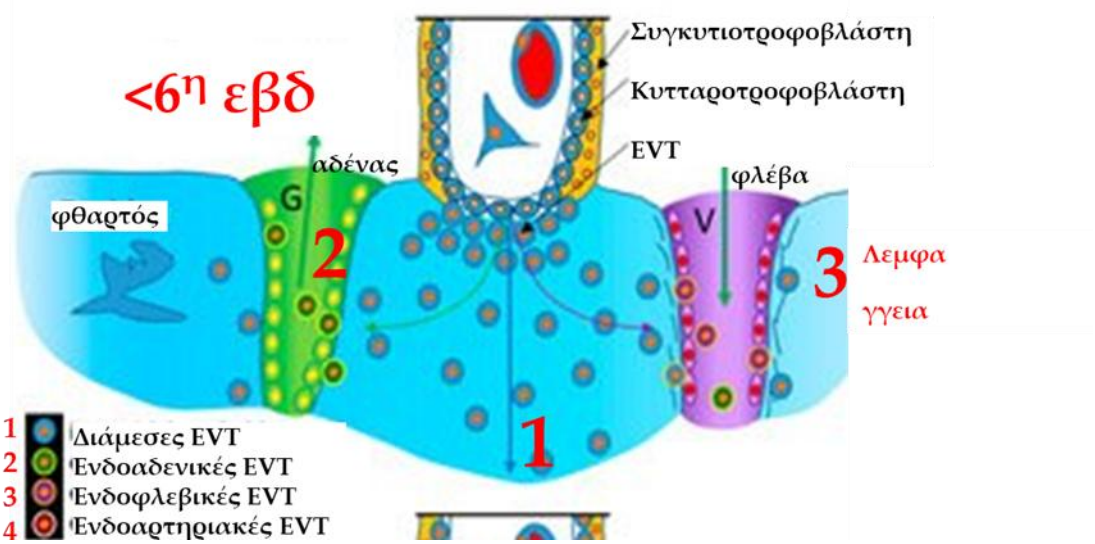
Αρχικά εισβάλλουν στο διάμεσο στρώμα του φθαρτού και εν συνεχεία διεισδύουν στο επιθήλιο των ενδομητρικών αδένων. Προοδευτικά, προωθούνται βαθμιαία στις φλέβες και στα λεμφικά αγγεία της μήτρας. Τέλος, περί το μέσον του πρώτου τριμήνου, διηθούν τις ελικοειδείς αρτηρίες της μήτρας, προκαλώντας τη χαρακτηριστική αναδιαμόρφωσή τους [Huppertz, 2020].



Εικόνα 12. Η εμβρυϊκή μοίρα του πλακούντα. Η συγκυτιοτροφοβλάστη (βέλος) διηθεί έναν αδένα του ενδομητρίου (αστερίσκος). Τα προϊόντα των επιθηλιακών κυττάρων των αδένων διοχετεύονται προς το έμβρυο, συμβάλλοντας στη θρέψη του κατά τα αρχικά στάδια της κύησης.

Η διείσδυση των εξωλαχνικών τροφοβλαστών στα επιθηλιακά κύτταρα των ενδομητρικών αδένων ανοίγει τους αυλούς των αδένων προς τον αναπτυσσόμενο μεσολάχνιο χώρο του πλακούντα (Εικόνα 13). Μέσω αυτής της επικοινωνίας, οι αδένες εκκρίνουν υγρά πλούσια σε υδατάνθρακες και λιπίδια στον μεσολάχνιο χώρο. Τα συστατικά αυτά μεταφέρονται μέσω των χοριακών λαχνών στο έμβρυο,

εξασφαλίζοντας την θρέψη του εμβρύου κατά το πρώτο τρίμηνο της ανάπτυξης. Αυτός ο τύπος διατροφής του εμβρύου είναι γνωστός ως ιστοτροφική διατροφή Huppertz, 2020]. Ταυτόχρονα, τα υπόλοιπα εκκρίματα και υγρά του μεσολάχνιου χώρου απομακρύνονται μέσω των φλεβών του φθαρτού, οι οποίες έχουν ήδη συνδεθεί με το μεσολάχνιο χώρο μέσω της διήθησής τους από τις εξωλαχνικές τροφοβλάστες Huppertz, 2020].



Εικόνα 13. Η διείσδυση των EVT κυττάρων στους αδένες και τα αγγεία του κυοφόρου ενδομητρίου. Τα EVT κύτταρα εισχωρούν αρχικά στο στρώμα του ενδομητρίου (1) και στη συνέχεια διεισδύουν στους αδένες (2) και στις φλέβες του ενδομητρίου (3), δημιουργώντας επικοινωνία με τον αναπτυσσόμενο μεσολάχνιο χώρο. Η διείσδυση των ενδοαδενικών EVT οδηγεί στη διάνοιξη των αυλών των αδένων, επιτρέποντας τη ροή θρεπτικών ουσιών —προερχόμενων από την αποδόμηση των επιθηλιακών κυττάρων και τις εκκρίσεις των αδένων ("γάλα της μήτρας")— προς τον μεσολάχνιο χώρο και στη συνέχεια προς το έμβρυο. Παράλληλα, η διείσδυση των ενδοφλεβικών EVT στις φλέβες του φθαρτού επιτρέπει την απομάκρυνση παραπροϊόντων και υγρών από τον μεσολάχνιο χώρο προς τις μητρικές φλέβες.

Περί το μέσον του πρώτου τριμήνου, οι εξωλαχνικές τροφοβλάστες διηθούν τις ελικοειδείς αρτηρίες. Με τη διείσδυσή τους σε αυτά τα αγγεία,

(α) αναδιαμορφώνουν το αγγειακό τοίχωμα, και

(β) σχηματίζουν ενδοαυλικά πώματα, εμποδίζοντας προσωρινά τη ροή του μητρικού αρτηριακού αίματος στον πλακούντα.

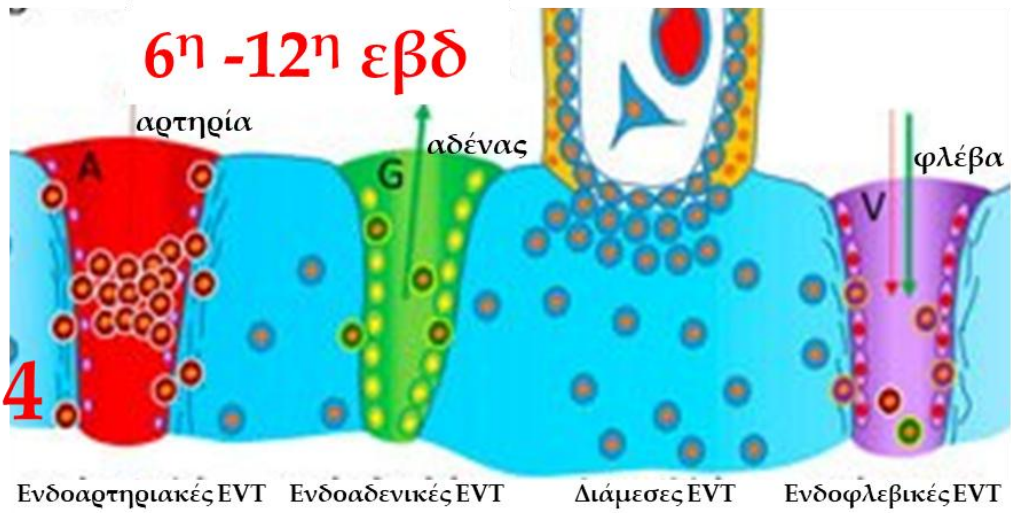
Στο στάδιο αυτό, στον μεσολάχνιο χώρο διεισδύει μόνο το πλάσμα του μητρικού αίματος και μερικά πολύ μικρά σωματίδια (μέγεθος αιμοπεταλίων) που μπορούν να περάσουν μέσα από τα πώματα.

Περί τα μέσα του πρώτου τριμήνου, τα EVT κύτταρα διηθούν τις ελικοειδείς αρτηρίες της μήτρας. Με τη διείσδυσή τους στα αγγεία αυτά, τα EVT κύτταρα:

i) προκαλούν αναδιαμόρφωση των αγγειακών τοιχωμάτων, και

ii) σχηματίζουν πώματα στους αυλούς τους, οδηγώντας σε παρεμπόδιση της ροής του μητρικού αρτηριακού αίματος προς τον πλακούντα.

Στο στάδιο αυτό, η μεταφορά προς τον μεσολάχνιο χώρο περιορίζεται στο πλάσμα του μητρικού αρτηριακού αίματος και σε ελάχιστα μικροσωματίδια μεγέθους αιμοπεταλίων, τα οποία είναι ικανά να περάσουν μέσα από τα πώματα των EVT (Εικόνα 14) [Huppertz,2020].

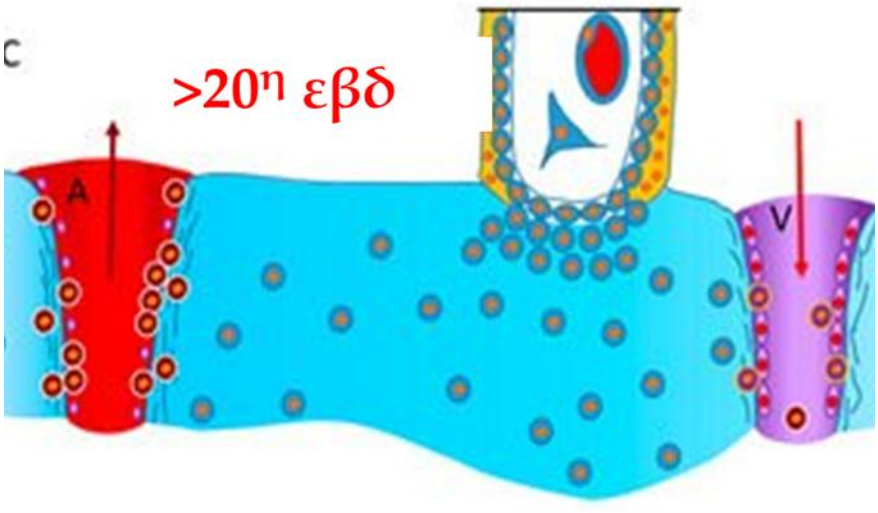


Εικόνα 14. Διείσδυση των EVT κυττάρων στις ελικοειδείς αρτηρίες.

Στα μέσα του πρώτου τριμήνου, τα ενδοαρτηριακά EVT κύτταρα εισβάλλουν στις ελικοειδείς αρτηρίες της μήτρας (4) και σχηματίζουν πώματα που αποφράσσουν τον αυλό τους. Ως αποτέλεσμα, μόνο το πλάσμα και πολύ μικρά σωματίδια, μεγέθους αιμοπεταλίων, μπορούν να διέλθουν μέσω των πωμάτων

προς τον μεσολάχνιο χώρο του πλακούντα. Παράλληλα, τα EVT κύτταρα αναδιαμορφώνουν τη δομή των αρτηριών, αντικαθιστώντας το ενδοθήλιο και τον μέσο χιτώνα και εναποθέτοντας άμορφη ινιδοειδή ουσία. Η διαδικασία αυτή οδηγεί σε προοδευτική πάχυνση και ακαμψία του αρτηριακού τοιχώματος, με συνέπεια οι αρτηρίες να χάνουν την ελαστικότητά τους και η διάμετρός τους να παραμένει σταθερή, χωρίς αγγειοδραστικές διακυμάνσεις.

Στη συνέχεια, τα πώματα—που αποτελούνται από EVT κύτταρα εντός του αυλού των ελικοειδών αρτηριών—σταδιακά αποδομούνται, επιτρέποντας την είσοδο μητρικού αρτηριακού αίματος στον μεσολάχνιο χώρο. Η διαδικασία αυτή σηματοδοτεί την έναρξη της αιμοτροφικής διατροφής του εμβρύου, η οποία εγκαθίσταται πλήρως από το δεύτερο τρίμηνο της κύησης. Παράλληλα, τα EVT κύτταρα επιφέρουν εκτεταμένη αναδιαμόρφωση στο τοίχωμα των ελικοειδών αρτηριών, με αποτέλεσμα η διάμετρός τους να διατηρείται σταθερή. Αυτή η σταθεροποίηση εξασφαλίζει μια συνεχόμενη και ομοιόμορφη ροή μητρικού αρτηριακού αίματος προς τον πλακούντα και συνεπώς στο έμβρυο, γεγονός κρίσιμο για την ομαλή εξέλιξη της κύησης (Εικόνα 15) [Huppertz, 2020].



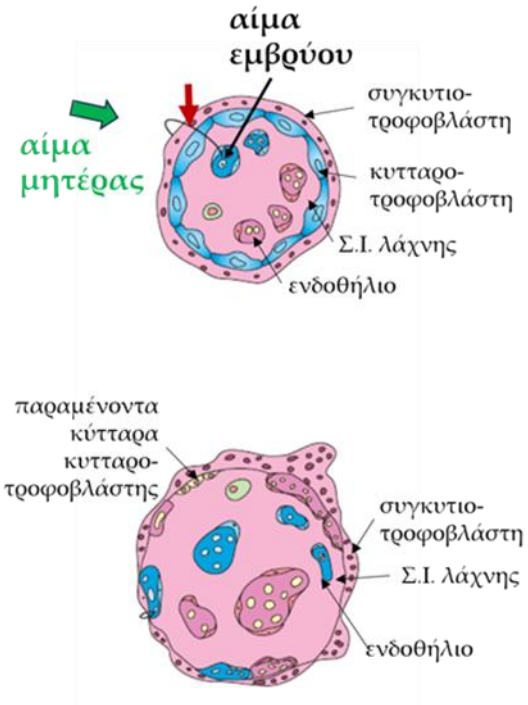
Εικόνα 15. Στα μέσα του δεύτερου τριμήνου, τα αρτηριακά πώματα διασπώνται προοδευτικά, επιτρέποντας την πλήρη εγκαθίδρυση της ροής του μητρικού αρτηριακού αίματος προς τον μεσολάχνιο χώρο.

3.3 Η πλακουντιακή μεμβράνη και η πλακουντιακή κυκλοφορία

Η εμβρυϊκή και η μητρική κυκλοφορία στον πλακούντα παραμένουν διακριτές μεταξύ τους και χωρίζονται από την πλακουντιακή μεμβράνη. Στις διακλαδιζόμενες χοριακές λάχνες, το εμβρυϊκό αίμα βρίσκεται σε στενή γειτνίαση με το μητρικό, χωρίς όμως να αναμειγνύονται υπό φυσιολογικές συνθήκες. Η ανταλλαγή αερίων και ουσιών πραγματοποιείται μέσω της πλακουντιακής μεμβράνης, η οποία αποτελείται από το σύνολο των εξωεμβρυϊκών ιστών που παρεμβάλλονται ανάμεσα στο εμβρυϊκό και το μητρικό αίμα.

3.3.1 Η πλακουντιακή μεμβράνη

Η πλακουντιακή μεμβράνη αποτελείται από τους εξωεμβρυϊκούς ιστούς μέσω των οποίων πραγματοποιείται η ανταλλαγή ουσιών και αερίων ανάμεσα στο αίμα της μητέρας και του εμβρύου. Η δομή της πλακουντιακής μεμβράνης μεταβάλλεται ανάλογα με το στάδιο της κύησης (Εικόνα 16).



Εικόνα 16. Η πλακουντιακή μεμβράνη αποτελεί το σύνολο των εξωεμβρυϊκών ιστών μέσω των οποίων πραγματοποιείται η ανταλλαγή ουσιών και αερίων ανάμεσα στο αίμα της μητέρας και του εμβρύου, και

η δομή της μεταβάλλεται ανάλογα με το στάδιο της κύησης. Στην πάνω εικόνα φαίνεται η πλακουντιακή μεμβράνη έως την εικοστή εβδομάδα κύησης, ενώ στην κάτω εικόνα εμφανίζεται μετά την εικοστή εβδομάδα.

Έως την εικοστή εβδομάδα της κύησης, η πλακουντιακή μεμβράνη αποτελείται από τέσσερις στιβάδες: τη συγκυτιοτροφοβλάστη, την κυτταροτροφοβλάστη, τον συνδετικό ιστό της λάχνης και το ενδοθήλιο των εμβρυϊκών τριχοειδών της λάχνης (Εικόνα 16).

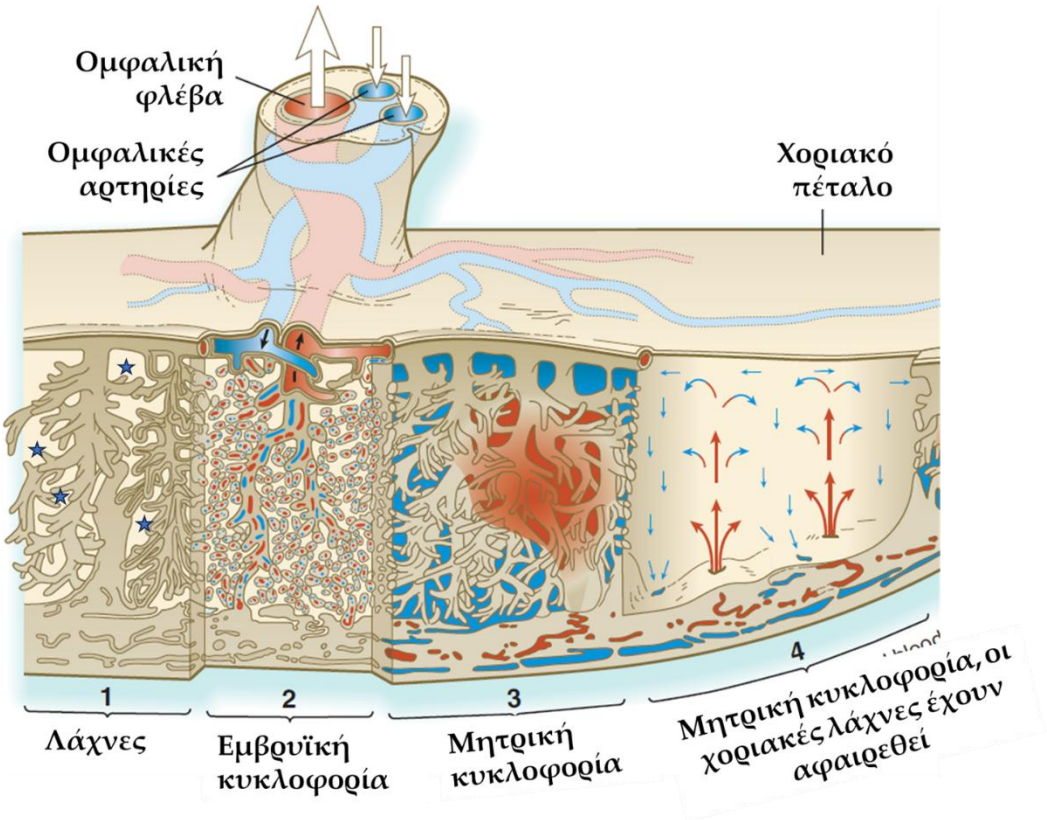
Μετά την εικοστή εβδομάδα, η κυτταροτροφοβλάστη λεπταίνει και σε πολλές περιοχές εξαφανίζεται, με αποτέλεσμα η πλακουντιακή μεμβράνη να αποτελείται στις περισσότερες περιοχές από τρεις στιβάδες: τη συγκυτιοτροφοβλάστη, τον συνδετικό ιστό της λάχνης και το ενδοθήλιο των εμβρυϊκών τριχοειδών. Επιπλέον, σε ορισμένες περιοχές, η συγκυτιοτροφοβλάστη έρχεται σε άμεση επαφή με το ενδοθήλιο των εμβρυϊκών τριχοειδών, με αποτέλεσμα η μεμβράνη να περιορίζεται σε δύο στιβάδες: τη συγκυτιοτροφοβλάστη και το ενδοθήλιο των εμβρυϊκών τριχοειδών (Εικόνα 16).

3.3.2 Η εμβρυϊκή κυκλοφορία του πλακούντα (εμβρυοπλακουντική)

Το φτωχό σε οξυγόνο αίμα του εμβρύου απομακρύνεται από το έμβρυο μέσω των δύο ομφαλικών αρτηριών του ομφάλιου λώρου. Οι ομφαλικές αρτηρίες διακλαδίζονται στο σημείο πρόσφυσης του ομφάλιου λώρου στον πλακούντα σε χοριακές αρτηρίες, οι οποίες διασπείρονται στο χοριακό πέταλο. Οι χοριακές αρτηρίες εισέρχονται στις χοριακές λάχνες, σχηματίζοντας ένα εκτεταμένο αρτηριο-τριχοειδο-φλεβικό δίκτυο. Στα τοιχώματα των χοριακών λαχνών, το εμβρυϊκό αίμα έρχεται σε στενή επαφή με το μητρικό αίμα, επιτρέποντας την ανταλλαγή ουσιών και αερίων. Στη συνέχεια, το πλούσιο σε οξυγόνο και θρεπτικά συστατικά αίμα οδηγείται στις χοριακές φλέβες του πλακούντα, οι οποίες στη θέση πρόσφυσης του ομφάλιου λώρου συμβάλλουν στην ομφαλική φλέβα. Η ομφαλική φλέβα επαναφέρει το οξυγονωμένο αίμα στο έμβρυο (Εικόνα 17).

3.3.3 Η μητρική κυκλοφορία του πλακούντα (μητροπλακούντια)

Το πλούσιο σε οξυγόνο μητρικό αίμα εισέρχεται στο μεσολάχνιο χώρο του πλακούντα μέσω περίπου 80–100 ελικοειδών αρτηριών του βασικού φθαρτού του ενδομητρίου, διεισδύοντας διαμέσου των χασμάτων του κυτταροτροφοβλαστικού ελύτρου. Στον μεσολάχνιο χώρο, το μητρικό αίμα περιλούει τις λάχνες, επιτρέποντας την ανταλλαγή ουσιών και αερίων με το εμβρυϊκό αίμα. Ο μεσολάχνιος χώρος περιέχει περίπου 150 ml αίματος, το οποίο ανανεώνεται 3–4 φορές ανά λεπτό. Το πτωχό σε οξυγόνο αίμα εγκαταλείπει τον πλακούντα μέσω των φλεβών του ενδομητρίου και επιστρέφει στη μητρική κυκλοφορία (Εικόνα 17).



Εικόνα 17. Η εμβρυϊκή και η μητρική κυκλοφορία του πλακούντα.

3.4 Μηχανισμοί Μεταφοράς διαμέσου της Πλακουντιακής Μεμβράνης

Η εκτεταμένη επιφάνεια της πλακουντιακής μεμβράνης διευκολύνει την ανταλλαγή ουσιών και αερίων μεταξύ του εμβρυϊκού και του μητρικού αίματος. Η επιφάνεια του πλακούντα ανέρχεται σε περίπου 5 τετραγωνικά μέτρα την εικοστή όγδοη εβδομάδα κύησης και φτάνει τα 11 τετραγωνικά μέτρα κατά τον τοκετό. Η μεταφορά ουσιών μέσω της πλακουντιακής μεμβράνης πραγματοποιείται κυρίως μέσω των ακόλουθων μηχανισμών:

i. Απλή διάχυση

Η απλή διάχυση είναι η μεταφορά ενός αερίου ή μιας διαλυμένης ουσίας από περιοχές υψηλής συγκέντρωσης σε περιοχές χαμηλής συγκέντρωσης, χωρίς κατανάλωση ενέργειας. Με αυτόν τον μηχανισμό, το αίμα του εμβρύου προσλαμβάνει οξυγόνο από το μητρικό αίμα και αποβάλλει διοξείδιο του άνθρακα. Σημαντικό είναι ότι δεν υπάρχει ανάμειξη του εμβρυϊκού και του μητρικού αίματος λόγω της παρουσίας του πλακουντιακού φραγμού. Επιπλέον, μέσω της απλής διάχυσης μεταφέρονται ουσίες μικρού μοριακού βάρους, όπως το νερό, οι περισσότεροι (αν και όχι όλοι) ηλεκτρολύτες, αντισώματα και πολλά φάρμακα [Burton and Fowden, 2015].

ii. Υποβοηθούμενη διάχυση

Στην υποβοηθούμενη διάχυση, η μεταφορά ουσιών πραγματοποιείται με τη βοήθεια ειδικών συστημάτων μεταφοράς στην πλακουντιακή μεμβράνη των τροφοβλαστικών κυττάρων. Ο μηχανισμός αυτός διευκολύνει κυρίως λιποδιαλυτά μόρια, τα οποία διαλύονται στη μεμβράνη, καθώς και ουσίες της μεταφοράς των οποίων η ρύθμιση εξαρτάται από ορμονικούς μηχανισμούς, όπως η γλυκόζη, η οποία μεταφέρεται υπό την επίδραση της ινσουλίνης [Illsley, 2000].

iii. Ενεργητική μεταφορά

Στην ενεργητική μεταφορά, ουσίες κινούνται αντίθετα προς την κλίση συγκέντρωσης, από περιοχές χαμηλής σε περιοχές υψηλής συγκέντρωσης, με την παρεμβολή ενεργών συστημάτων μεταφοράς και κατανάλωση ενέργειας (ATP). Μέσω αυτού του

μηχανισμού μεταφέρονται κυρίως αμινοξέα και υδατοδιαλυτές βιταμίνες στα κύτταρα της τροφοβλάστης. Η ενεργός μεταφορά επιβεβαιώνεται από την παρουσία υψηλών συγκεντρώσεων συγκεκριμένων ενώσεων στο έμβρυο, οι οποίες βρίσκονται σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις στη μητέρα [Cleal and Lewis, 2008].

iv. Πινοκυττάρωση

Η πινοκυττάρωση αποτελεί μορφή ενδοκύτωσης, κατά την οποία υλικό από το εξωκυττάριο υγρό εισάγεται στα κύτταρα υπό μορφή κυστιδίων. Μέσω αυτού του μηχανισμού μεταφέρονται ενώσεις με μεγάλο μοριακό βάρος που δεν μπορούν να περάσουν απευθείας τον πλακουντιακό φραγμό. Η πρόσληψη και μεταφορά αυτών των ουσιών γίνεται διαμέσου του κυτταροπλάσματος της τροφοβλάστης και των ενδολάχνιων τριχοειδών, απ' όπου εισέρχονται στην εμβρυϊκή κυκλοφορία. Με αυτόν τον τρόπο μεταφέρονται λίπη, αντισώματα και ακόμη και ιοί. Ο μηχανισμός αυτός παίζει σημαντικό ρόλο στη μεταφορά ενεργών ανοσολογικών υλικών, ενώ τυχόν ρήξεις στη μεμβράνη του πλακούντα μπορούν να επιτρέψουν τη διέλευση ολόκληρων κυττάρων [Simister, 2003].

4. Από τη φυσιολογική πλακουντοποίηση στην παθοφυσιολογία της προεκλαμψίας

Η κατανόηση της παθοφυσιολογίας της προεκλαμψίας προϋποθέτει τη γνώση της φυσιολογικής ανάπτυξης του πλακούντα. Ο πλακούντας αποτελεί ένα δυναμικό εμβρυομητρικό όργανο, το οποίο όχι μόνο εξασφαλίζει την ανταλλαγή θρεπτικών ουσιών και μεταβολικών προϊόντων μεταξύ μητέρας και εμβρύου, αλλά επιτελεί και κρίσιμο ανοσορυθμιστικό ρόλο. Ειδικότερα, η ικανότητά του να επιτρέπει την επιβίωση του ημι-αλλογενούς εμβρύου υποδηλώνει την ύπαρξη εξειδικευμένων μηχανισμών ανοσολογικής ανοχής, οι οποίοι, ωστόσο, δεν έχουν πλήρως αποσαφηνιστεί.

Η τροφοβλάστη, από την οποία προέρχεται ο πλακούντας, εκφράζει μόρια όπως το HLA-G, τα οποία θεωρείται ότι συμβάλλουν στην καταστολή της ενεργοποίησης των Τ-λεμφοκυττάρων και των κυττάρων φυσικών φονέων (NK) στο ενδομήτριο. Παρά ταύτα, η ακριβής συμβολή των μορίων αυτών στην ανοσολογική ανοχή παραμένει αντικείμενο έρευνας, καθώς φαίνεται ότι εμπλέκονται πολλές και αλληλεπιδρώντες σηματοδοτικές οδούς [Huppertz, 2020; Burton et al., 2017; Burton et al., 2019].

Ο πλακούντας προέρχεται κυρίως από την τροφοβλάστη, η οποία αναπτύσσεται κατά τον σχηματισμό της βλαστοκύστης την πρώτη εβδομάδα της ανάπτυξης και σύντομα μετά τον σχηματισμό της διαφοροποιείται σε δύο κύριους υποπληθυσμούς:

(α) Την λαχνική τροφοβλάστη, η οποία διαφοροποιείται στην κυτταροτροφοβλάστη και την πολυπύρηνη συγκυτιοτροφοβλάστη. Η τελευταία προκύπτει από τη σύντηξη των κυτταροτροφοβλαστών και σχηματίζει το εξωτερικό περίβλημα όλων των πλακουντιακών λαχνών.

(β) Την εξωλαχνική τροφοβλάστη (extravillous trophoblasts, EVT), που προέρχεται από τη λαχνική κυτταροτροφοβλάστη και διηθεί το ενδομήτριο, φτάνοντας έως το εσωτερικό τριτημόριο του μυομητρίου [Burton et al., 2021; Huppertz, 2020; Burton et al., 2019].

Οι εξωλαχνικές τροφοβλάστες σχηματίζονται στα σημεία όπου οι τριτογενείς λάχνες αγκυροβολίας έρχονται σε επαφή με το ενδομήτριο. Στα σημεία αυτά απουσιάζει η κάλυψη από συγκυτιοτροφοβλάστη, και η υποκείμενη λαχνική κυτταροτροφοβλάστη πολλαπλασιάζεται και διαφοροποιείται σε εξωλαχνική

τροφοβλάστη μέσω μερικής επιθηλιο-μεσεγχυματικής μετάβασης (epithelial–mesenchymal transition, EMT), κατά την οποία τα επιθηλιακά κύτταρα αποκτούν διηθητικές ιδιότητες και μερικώς μεσεγχυματικό φαινότυπο [Burton et al., 2021; Huppertz, 2020; Burton et al., 2019; Dasilva-Arnold et al., 2015]. Οι εξωλαχνικές τροφοβλάστες διηθούν το ενδομήτριο μέσω εκκρινόμενων μεταλλοπρωτεϊνασών της θεμέλιας ουσίας [Burton et al., 2019].

Ο Huppertz [Huppertz, 2020] συνοψίζει τις κύριες οδούς διήθησης των εξωλαχνικών τροφοβλαστών προς τους ενδομητρικούς αδένες, τις φλέβες, τα λεμφαγγεία και τις ελικοειδείς αρτηρίες της μήτρας. Συνοπτικά:

- Πριν από την 6η εβδομάδα της κύησης, η πρώιμη διήθηση της συγκυτιοτροφοβλάστης και των εξωλαχνικών τροφοβλαστών, έχει ως αποτέλεσμα την διάνοιξη των μητρικών αδένων και φλεβών προς τον μεσολάχνιο χώρο του πλακούντα.
- Την περίοδο αυτή, η διάνοιξη των μητρικών αδένων από την ενδοαδενική εξωλαχνική τροφοβλάστη επιτρέπει τη ροή του λεγόμενου «μητρικού γάλακτος» — ενός μίγματος κυτταρικών εκκρίσεων και κυτταρικών υπολειμμάτων — προς τον μεσολάχνιο χώρο του πλακούντα, εξασφαλίζοντας την λεγόμενη ιστοτροφική διατροφή.
- Κατά το πρώτο τρίμηνο, οι ενδοαρτηριακές εξωλαχνικές τροφοβλάστες εισβάλλουν στις μητρικές ελικοειδείς αρτηρίες, μετασχηματίζουν τα τοιχώματά τους και αποφράσσουν παροδικά τον αυλό με πώματα, περιορίζοντας τη ροή μητρικού αίματος προς τον μεσολάχνιο χώρο.
- Στην αρχή του δεύτερου τριμήνου, τα τροφοβλαστικά αρτηριακά πώματα αποδομούνται σταδιακά και εγκαθίσταται η λεγόμενη αιμοτροφική διατροφή, σηματοδοτώντας την πλήρη ροή μητρικού αίματος προς τον πλακούντα [Huppertz, 2020].

Το παραπάνω μοντέλο φυσιολογικής ανάπτυξης διαταράσσεται στην προεκλαμψία, καθώς η τροφοβλαστική διαφοροποίηση είναι ελλαττωματική [Natenzon et al., 2022; Farah et al., 2020]. Συγκριτικές μελέτες εξωλαχνικών τροφοβλαστών από φυσιολογικούς πλακούντες και πλακούντες με προεκλαμψία έχουν αναδείξει μεταβολές στο προφίλ γονιδιακής έκφρασης, συμπεριλαμβανομένων μειωμένης EMT

με αποτέλεσμα τη διατήρηση περισσότερο επιθηλιακού φαινοτύπου στις εξωλαχνικές τροφοβλάστες. Το εύρημα αυτό υποδηλώνει μειωμένη διηθητική ικανότητα των εξωλαχνικών τροφοβλαστών, που οδηγεί σε ελαττωματική πλακουντοποίηση [Natenzon et al., 2022].

Η μακροσκοπική και μικροσκοπική μορφολογία του πλακούντα μεταβάλλεται σημαντικά στην προεκλαμψία. Μακροσκοπικά, παρατηρούνται αλλοιώσεις που αντανακλούν κυρίως μειωμένη αιμάτωση [Gusella et al., 2024; Redman et al., 2022; Burton et al., 2019]. Οι αλλοιώσεις αυτές δεν είναι ειδικές για το σύνδρομο, αλλά το εύρος και η βαρύτητά τους είναι μεγαλύτερα στην πρώιμη συγκριτικά με την όψιμη προεκλαμψία [Burton et al., 2019]. Σε μικροσκοπικό επίπεδο, έχουν περιγραφεί διάφορα ιστολογικά χαρακτηριστικά, όπως υποπλασία των περιφερικών λαχνών, καθώς και αρτηριοπάθεια, η οποία αντανακλά ανεπαρκή αναδιαμόρφωση των ελικοειδών αρτηριών [Gusella et al., 2024]. Η αρτηριοπάθεια περιλαμβάνει οξεία αθηρωμάτωση, η οποία χαρακτηρίζεται από ινιδοειδή νέκρωση του αρτηριακού τοιχώματος και παρουσία πυκνού, ηωσινόφιλου υλικού υποενδοθηλιακά, το οποίο συχνά περιέχει αφρώδη μακροφάγα. Επιπλέον, παρατηρείται ελλιπής ή απούσα τροφοβλαστική διήθηση των ελικοειδών αρτηριών και αρτηριακή θρόμβωση [Gusella et al., 2024].

5. Το οξειδωτικό στρες στην παθογένεση της προεκλαμψίας

Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι η πρώιμη προεκλαμψία σχετίζεται με ελαττωματική πλακουντοποίηση, η οποία αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης οξειδωτικού στρες [Negre-Salvayre et al., 2022; Yung et al., 2019; Cui et al., 2006; Cristodoro et al., 2024; Fantone et al., 2021]. Η φυσιολογική πλακουντοποίηση αποτελεί μια ιδιαίτερα πολύπλοκη και αυστηρά ρυθμιζόμενη διαδικασία, η οποία περιλαμβάνει, μεταξύ άλλων, τον συντονισμένο μεταναστευτικό και διηθητικό ρόλο των εξωλαχνικών τροφοβλαστών στο στρώμα της μήτρας, τους αδένες και τις αγγειακές της δομές [Natenzon et al., 2022; Farah et al., 2020]. Η διήθηση των ελικοειδών αρτηριών οδηγεί στην αντικατάσταση του ενδοθηλίου τους και εκτεταμένη αποδόμηση του μυοελαστικού χιτώνα, ο οποίος αντικαθίσταται από άμορφο ινωδοειδές υλικό (Εικόνα 18). Μέσω αυτής της διαδικασίας, οι ελικοειδείς αρτηρίες μετατρέπονται σε αγγεία ευρείας διαμέτρου και χαμηλής αντίστασης, εξασφαλίζοντας επαρκή και σταθερή αιμάτωση του πλακούντα.

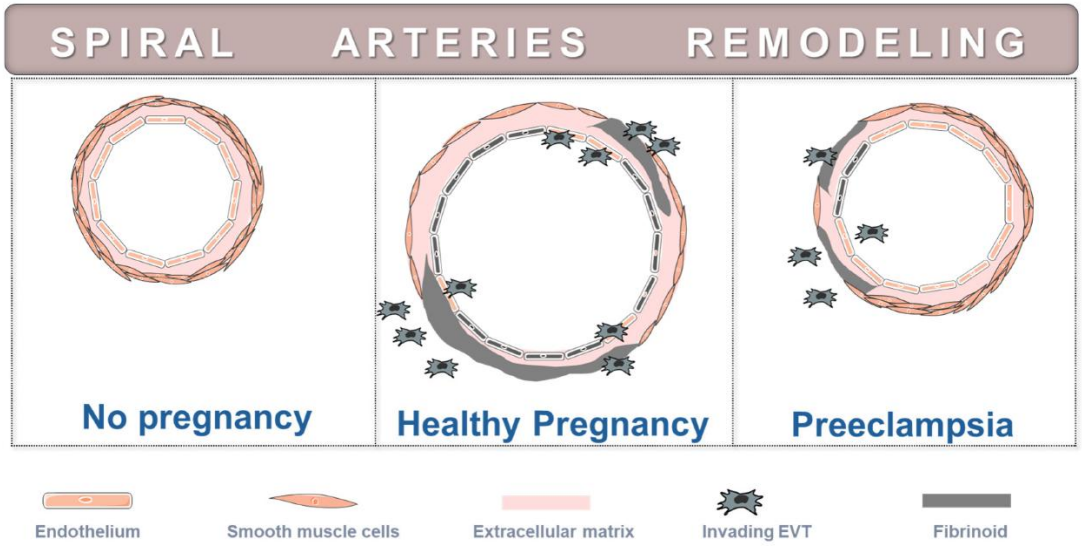
Στην προεκλαμψία, ωστόσο, οι εξωλαχνικές τροφοβλάστες εμφανίζουν μειωμένη διηθητική ικανότητα και αποτυγχάνουν να επιτύχουν τον επαρκή μετασχηματισμό των ελικοειδών αρτηριών. Ο ατελής αυτός μετασχηματισμός χαρακτηρίζεται από την διατήρηση των λείων μυϊκών κυττάρων, την ανεπαρκή τροφοβλαστική διήθηση και την περιορισμένη εναπόθεσης ινωδοειδούς υλικού. Ως συνέπεια, η αιμάτωση του μεσολάχνιου χώρου καθίσταται διαλείπουσα και ασταθής, οδηγώντας σε επαναλαμβανόμενα επεισόδια υποξίας και επαναοξυγόνωσης. [Burton et al,2021; Redman et al,2022; Burton et al,2009; Burton et al,2019; Natenzon et al,2022; Farah et al,2020; Burton and Jauniaux,2004; Jauniaux et al,2003; Jauniaux et al,2000].

Τα επαναλαμβανόμενα αυτά επεισόδια δημιουργούν συνθήκες ισχαιμίας–επαναιμάτωσης, οι οποίες αποτελούν βασικό μηχανισμό αυξημένης παραγωγής δραστικών μορφών οξυγόνου (ΔΜΟ) [Yung et al., 2019; Burton et al., 2009; Burton et al., 2017; Burton et al., 2019; Burton and Jauniaux, 2004]. Οι ΔΜΟ περιλαμβάνουν ελεύθερες ρίζες όπως το ανιόν σουπεροξειδίου ($O_2^{\bullet -}$) και τη ρίζα υδροξυλίου ($HO^{\bullet}$), καθώς και μη ελεύθερες ρίζες όπως το υπεροξείδιο του υδρογόνου (H_2O_2), οι οποίες προκύπτουν από μερική αναγωγή του O_2 και παρουσιάζουν υψηλότερη δραστικότητα

από το ίδιο το O_2 [Sies et al., 2022; Sies et al., 2024; Sies and Jones, 2020]. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η $HO^{\bullet}$ η οποία σχηματίζεται μέσω της αντίδρασης Fenton (αντίδραση που καταλύεται από Fe^{2+}), και η οποία αποτελεί έναν από τους ισχυρότερους οξειδωτικούς παράγοντες που παράγονται *in vivo* [Galaris et al., 2019].

Η υπερπαραγωγή και συσσώρευση αυτών των ιδιαίτερα δραστικών μορίων προκαλεί οξειδωτική βλάβη στα βιολογικά μακρομόρια, οδηγώντας σε μια κατάσταση που είναι γνωστή ως οξειδωτικού στρες. Το οξειδωτικό στρες έχει συσχετισθεί με την έναρξη και εξέλιξη πολλών νοσημάτων, συμπεριλαμβανομένης της προεκλαμψίας. Τα τελευταία τριάντα χρόνια, το οξειδωτικό στρες έχει προσελκύσει έντονο ερευνητικό ενδιαφέρον ως βασικό φαινόμενο στην παθογένεση της προεκλαμψίας, αν και οι υποκείμενοι μηχανισμοί παραμένουν υπό διερεύνηση.

Στην παρούσα ενότητα επιχειρείται μια συνοπτική αλλά κριτική προσέγγιση της έννοιας του οξειδωτικού στρες. Αρχικά παρουσιάζονται οι βασικές αρχές που διέπουν την παραγωγή και τη δράση των ΔΜΟ, ενώ στη συνέχεια αναλύονται τα δεδομένα που συνδέουν τη βλάβη ισχαιμίας–επαναιμάτωσης με την παραγωγή τους. Τέλος, εξετάζονται τα διαθέσιμα στοιχεία που υποστηρίζουν τη συμμετοχή του οξειδωτικού στρες στην έναρξη και εξέλιξη της προεκλαμψίας.



Εικόνα 18. Σχηματική απεικόνιση της αναδιαμόρφωσης των ελικοειδών αρτηριών του φθαρτού στη φυσιολογική κύηση και στην προεκλαμψία.

Πριν από την αναδιαμόρφωση, οι ελικοειδείς αρτηρίες χαρακτηρίζονται από ακέραιο ενδοθήλιο, οργανωμένη εξωκυττάρια θεμέλια ουσία και σαφώς διακριτό στρώμα αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων. Κατά τη φυσιολογική κύηση, οι EVT μεταναστεύουν και διηθούν τις αρτηρίες του φθαρτού,

οδηγώντας στον εκτεταμένο μετασχηματισμό τους σε αγγεία υψηλής ροής και χαμηλής αντίστασης, με επακόλουθη αύξηση της αιματικής παροχής προς τον μεσολάχνιο χώρο. Η διαδικασία αυτή περιλαμβάνει την αντικατάσταση του ενδοθηλίου και την εκτεταμένη αποδόμηση του μυοελαστικού χιτώνα, ο οποίος αντικαθίσταται από ινωδοειδές υλικό. Αντίθετα, στην προεκλαμψία, η διήθηση των EVT είναι ανεπαρκής, με αποτέλεσμα την ατελή αναδιαμόρφωση των αρτηριών και τη διατήρηση χαρακτηριστικών υψηλής αγγειακής αντίστασης, γεγονός που συμβάλλει στη μειωμένη και διαλείπουσα αιμάτωση του πλακούντα.

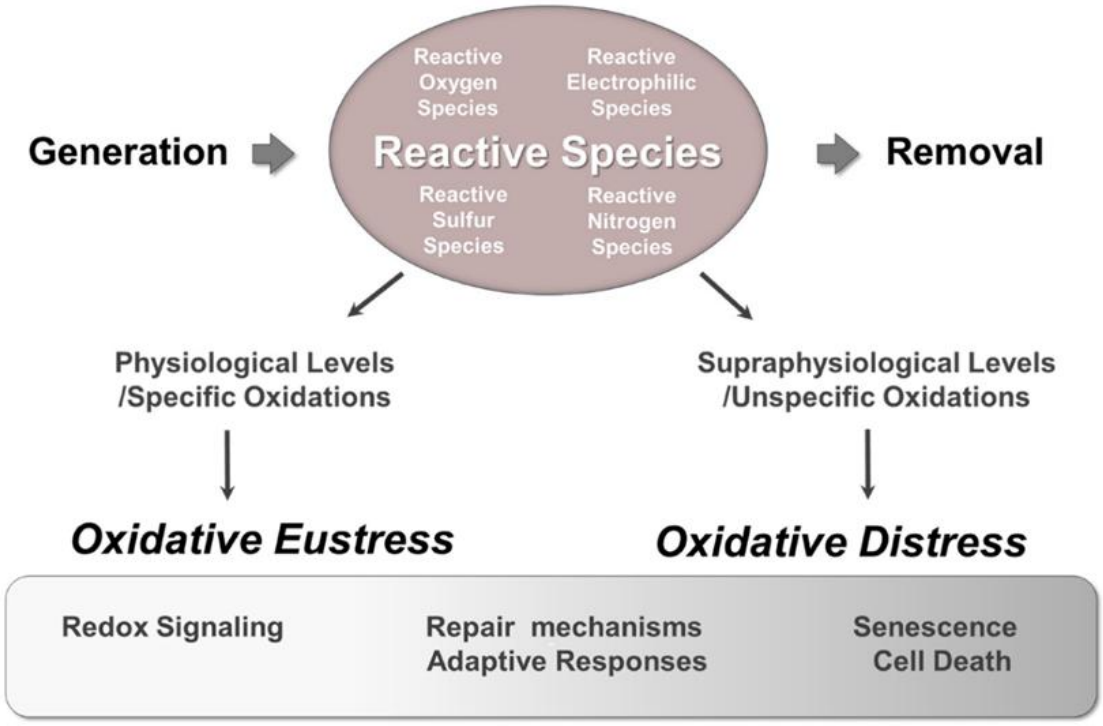
5.1. Δραστικά είδη και οξειδοαναγωγική ισορροπία: οξειδωτικό eustress και οξειδωτικό distress

Οξειδοαναγωγικές αντιδράσεις, ονομάζονται οι αντιδράσεις που περιλαμβάνουν τη μεταφορά ηλεκτρονίων μεταξύ χημικών ειδών. Στις αντιδράσεις αυτές, το είδος που χάνει ηλεκτρόνια οξειδώνεται, ενώ εκείνο που προσλαμβάνει ηλεκτρόνια ανάγεται. Οι οξειδοαναγωγικές αντιδράσεις είναι θεμελιώδεις για τη ζωή, καθώς συνδέονται άμεσα με την παραγωγή χημικής ενέργειας στα κύτταρα και τη ρύθμιση ενός ευρέος φάσματος κυτταρικών διεργασιών [Sies et al., 2024; Walsh et al., 2018].

Στο πλαίσιο αυτών των διεργασιών, διάφορα δραστικά χημικά είδη - όπως οι δραστικές μορφές οξυγόνου (ROS), οι δραστικές μορφές αζώτου (RNS), οι δραστικές μορφές θείου (RSS) και τα δραστικά ηλεκτρονιόφιλα, (RES) - παράγονται φυσιολογικά στους αερόβιους οργανισμούς μέσω οξειδοαναγωγικών αντιδράσεων (Εικόνα 19) [Sies and Jones, 2020; Radi, 2018; Lennicke and Cochemé, 2021; Parvez et al., 2018; Cirino et al., 2018; Lundberg and Weitzberg, 2022]. Ωστόσο, ο όρος «δραστικός» είναι σχετικός, καθώς τα δραστικά είδη περιλαμβάνουν ένα ετερογενές σύνολο μορίων — ελεύθερων ριζών και μη ελεύθερων ριζών — με σημαντικές διαφοροποιήσεις ως προς τη χημική τους δραστικότητα και τη βιολογική τους επίδραση. Ορισμένα από αυτά είναι σχετικά χαμηλής δραστικότητας και οξειδώνουν περιορισμένο αριθμό κυτταρικών μορίων, ενώ άλλα είναι ιδιαίτερα δραστικά και μπορούν να οξειδώσουν ανεξέλεγκτα τα κυτταρικά συστατικά.

Τα κύτταρα αποκρίνονται σε αυτά τα δραστικά είδη με διαφορετικούς τρόπους, ανάλογα με τη φύση, τη συγκέντρωση και τη διάρκεια της έκθεσης, καθώς επίσης και ανάλογα με την ικανότητά τους να αντιμετωπίζουν τα οξειδωτικά στα οποία εκτίθενται [Sies et al., 2022; Sies et al., 2024; Sies and Jones, 2020]. Για να αποτραπεί η

οξειδωτική βλάβη στα βασικά μακρομόρια, πολλαπλά αμυντικά συστήματα συνεργάζονται ώστε να διατηρείται μια λεπτή ισορροπία μεταξύ παραγωγής και απομάκρυνσης των δραστικών ειδών. Όταν τα δραστικά είδη βρίσκονται σε φυσιολογικές συγκεντρώσεις και στοχεύουν συγκεκριμένα μόρια, δεν είναι επιβλαβή. Αντίθετα, επιτελούν σημαντικούς φυσιολογικούς ρόλους ως σηματοδοτικά μόρια**,** ρυθμίζοντας ζωτικές κυτταρικές διεργασίες όπως ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός και η διαφοροποίηση. Επιπλέον, ήπιες μεταβολές στην οξειδοαναγωγική ισορροπία μπορούν να ενεργοποιήσουν μηχανισμούς επιδιόρθωσης ή να ενισχύσουν τις αναγωγικές άμυνες των κυττάρων, ενισχύοντας την ικανότητα προσαρμογής των κυττάρων σε οξειδωτικές προκλήσεις. Αντίθετα, όταν η παραγωγή των δραστικών ειδών υπερβεί την ικανότητα των κυτταρικών αντιοξειδωτικών μηχανισμών να τα απομακρύνει, διαταράσσεται η οξειδοαναγωγική ομοιόσταση καθώς η συσσώρευση των δραστικών ειδών οδηγεί σε εκτεταμένη οξειδωτική βλάβη των κυτταρικών μακρομορίων. Υψηλά επίπεδα οξειδωτικών μπορούν να προάγουν την κυτταρική γήρανση (senescence) ή να ενεργοποιήσουν διαφορετικές μορφές κυτταρικού θανάτου, όπως η απόπτωση, η σιδηρόπτωση, η νεκρόπτωση και η πυρόπτωση.



Εικόνα 19. Ο διττός ρόλος των δραστικών ειδών στους αερόβιους οργανισμούς.

Ο σχηματισμός ποικίλων δραστικών ειδών αποτελεί αναπόφευκτη συνέπεια του αερόβιου μεταβολισμού. Στα είδη αυτά συμπεριλαμβάνονται οι δραστικές μορφές οξυγόνου (ROS) (π.χ. ανιόν του

σουπεροξειδίου ($O_2^{\bullet-}$), υπεροξείδιο του υδρογόνου (H_2O_2), ρίζα υδροξυλίου (HO•), ρίζα αλκοξυλίου (RO•)), οι δραστικές μορφές αζώτου (RNS) (π.χ. μονοξείδιο του αζώτου (•NO), υπεροξυνιτρώδες ($ONOO^-$)), οι δραστικές μορφές θείου (RSS) (π.χ. υδρόθειο (H_2S)) και τα δραστικά ηλεκτρονιόφιλα (RES) (π.χ. 4-υδροξυ-2-νονενάλη (4-HNE), μαλονδιαλδεΰδη (MDA), 4-οξο-2-νονενάλη (ONE)),. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, τα κύτταρα διαθέτουν ένα σύνθετο και πολυεπίπεδο δίκτυο αντιοξειδωτικών και επιδιορθωτικών μηχανισμών, το οποίο περιορίζει ή εξουδετερώνει τα δραστικά είδη, διατηρώντας μια δυναμική οξειδοαναγωγική ισορροπία. Ωστόσο, η ισορροπία αυτή δεν είναι στατική, αλλά εξαρτάται από τη συνεχή αλληλεπίδραση μεταξύ παραγωγής και απομάκρυνσης των δραστικών ειδών. Στο πλαίσιο αυτό, τα δραστικά είδη επιτελούν διττό ρόλο στους αερόβιους οργανισμούς: είναι ωφέλιμα όταν περιορίζονται σε φυσιολογικά επίπεδα (oxidative eustress), ενώ καθίστανται επιβλαβή όταν τα επίπεδά τους υπερβαίνουν ένα ορισμένο όριο (oxidative distress). Επιπλέον, μπορούν να ενεργοποιούν μηχανισμούς επιδιόρθωσης ή να επάγουν προσαρμοστικές κυτταρικές αποκρίσεις.

Συνεπώς, τα δραστικά είδη λειτουργούν ως πλειοτροπικοί παράγοντες, ή με άλλα λόγια μπορεί να έχουν είτε φυσιολογικές είτε παθοφυσιολογικές συνέπειες. Για τον λόγο αυτό έχουν εισαχθεί οι όροι «οξειδωτικό eustress» και «οξειδωτικό distress», προκειμένου να διακριθούν οι ωφέλιμες από τις επιβλαβείς επιδράσεις των οξειδωτικών παραγόντων στους αερόβιους οργανισμούς. Ο όρος οξειδωτικό eustress αναφέρεται στου ωφέλιμους ρόλους των οξειδωτικών που συμμετέχουν σε φυσιολογικές κυτταρικές διεργασίες, ενώ ο όρος οξειδωτικό distress περιγράφει τις επιβλαβείς επιδράσεις που προκύπτουν από υπερβολική συγκέντρωση οξειδωτικών [Sies et al., 2017]. Παρά τη χρησιμότητα της διάκρισης μεταξύ eustress και distress, θα πρέπει να σημειωθεί ότι τα όρια μεταξύ των δύο καταστάσεων δεν είναι σαφώς καθορισμένα και ενδέχεται να μεταβάλλονται ανάλογα με τον κυτταρικό τύπο, το μικροπεριβάλλον και τις συνθήκες έκθεσης.

Συνεπώς, τα δραστικά είδη επιτελούν διττό ρόλο στους αερόβιους οργανισμούς: είναι ωφέλιμα όταν διατηρούνται σε φυσιολογικά επίπεδα συμβάλλοντας στη ρύθμιση της κυτταρικής σηματοδότησης αλλά καθίστανται επιβλαβή όταν υπερβαίνουν τα φυσιολογικά όρια, οδηγώντας σε οξειδωτική βλάβη και παθοφυσιολογικές καταστάσεις.

5.2. Ισχαιμία–επαναιμάτωση ως αιτιοπαθογενετικός παράγοντας της προεκλαμψίας

Η ισχαιμία ορίζεται ως η μείωση ή πλήρης διακοπή της αιματικής ροής προς συγκεκριμένες περιοχές ιστών ή ολόκληρα όργανα. Η ανεπαρκής αιμάτωση έχει ως αποτέλεσμα τη μειωμένη παροχή οξυγόνου (υποξία ή, σε σοβαρές περιπτώσεις,

ανοξία), καθώς και τη μειωμένη διαθεσιμότητα θρεπτικών συστατικών που απαιτούνται για τη διατήρηση του κυτταρικού μεταβολισμού. Παράλληλα, η περιορισμένη απομάκρυνση των μεταβολικών παραπροϊόντων οδηγεί στη συσσώρευσή τους στους ισχαιμικούς ιστούς, προκαλώντας διαταραχές της κυτταρικής ομοιόστασης και, εφόσον η κατάσταση παραταθεί, κυτταρική βλάβη ή νέκρωση.

Τα κύτταρα μπορούν να ανταπεξέλθουν σε βραχυχρόνιες διακοπές της αιματικής ροής χωρίς σημαντική απώλεια της λειτουργικότητας ή της βιωσιμότητάς τους. Ωστόσο, η παρατεταμένη ισχαιμία οδηγεί σε προοδευτική και συχνά μη αναστρέψιμη κυτταρική βλάβη. Κατά συνέπεια, η έγκαιρη αποκατάσταση της αιματικής ροής θεωρείται κρίσιμη για τη διάσωση του ισχαιμικού ιστού και την επιβίωση του οργανισμού.

Παραδόξως, έχει καταδειχθεί ότι η αποκατάσταση της αιματικής ροής σε ιστούς που έχουν προηγουμένως υποστεί ισχαιμία μπορεί, αντί να περιορίσει τη βλάβη, να προκαλέσει περαιτέρω ιστική βλάβη και να ενισχύσει τη δυσλειτουργία των οργάνων μέσω της ενεργοποίησης πολύπλοκων φλεγμονωδών και οξειδωτικών μηχανισμών. Το φαινόμενο αυτό, γνωστό ως βλάβη από ισχαιμία–επαναιμάτωση (ischemia–reperfusion injury), αναγνωρίζεται πλέον ως σημαντικός παράγοντας που συμβάλλει στη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα σε ένα ευρύ φάσμα παθολογικών καταστάσεων [Eltzschig and Eckle, 2011; Kalogeris et al., 2017; Granger and Kvietys, 2015; Galaris et al., 2006].

Πέραν της τοπικής ιστικής βλάβης, σε σοβαρές περιπτώσεις, η ισχαιμία–επαναιμάτωση ενός οργάνου μπορεί να προκαλέσει την ενεργοποίηση συστηματικών φλεγμονωδών και οξειδωτικών αποκρίσεων, οι οποίες οδηγούν σε βλάβη απομακρυσμένων οργάνων και, τελικά, στην ανάπτυξη συνδρόμου πολλαπλής οργανικής δυσλειτουργίας (multiple organ dysfunction syndrome, MODS). Το εύρημα αυτό υπογραμμίζει ότι η ισχαιμία–επαναιμάτωση δεν αποτελεί αποκλειστικά ένα τοπικό φαινόμενο, αλλά μια σύνθετη συστηματική παθοφυσιολογική διαδικασία με σημαντικές επιπτώσεις στη λειτουργία ολόκληρου του οργανισμού.

Στο πλαίσιο της προεκλαμψίας, έχει ευρέως προταθεί ότι η αποτυχία της φυσιολογικής αναδιαμόρφωσης των ελικοειδών αρτηριών της μητροπλακουντιακής κυκλοφορίας οδηγεί σε διαλείπουσα αιμάτωση του μεσολάχνιου χώρου [Sies et al2017;Eltzschig and Eckle,201; Kalogeris et al,2017; Granger and Kvietys,2015]. Οι

συνθήκες αυτές προσομοιάζουν το πρότυπο ισχαιμίας–επαναιμάτωσης και θεωρείται ότι συμβάλλουν καθοριστικά στην αυξημένη παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου και στην επακόλουθη οξειδωτική βλάβη.

Παρά τη σημαντική συσσώρευση δεδομένων, η ακριβής συμβολή της βλάβης από ισχαιμία–επαναιμάτωση στην παθογένεση της προεκλαμψίας παραμένει αντικείμενο διερεύνησης. Αν και προτείνεται ως κεντρικός μηχανισμός, είναι πιθανό να αποτελεί μέρος ενός ευρύτερου και πολυπαραγοντικού παθοφυσιολογικού πλαισίου, στο οποίο συνυπάρχουν αγγειακοί, ανοσολογικοί, μεταβολικοί ή και άλλοι παράγοντες [Dimitriadis et al., 2023; Burton et al., 2009; Hung et al., 2001; Jauniaux et al., 2009; Hung and Burton, 2006].

5.3 Ο ρόλος των Δραστικών Μορφών Οξυγόνου στη βλάβη μετά από ισχαιμία και επαναιμάτωση

Πολλοί μηχανισμοί έχουν προταθεί για τη συμβολή τους στην παθογένεση της βλάβης από ισχαιμία–επαναιμάτωση. Ωστόσο, ολοένα και περισσότερα επιστημονικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η αιφνίδια αύξηση της παραγωγής δραστικών μορφών οξυγόνου, η οποία προκαλείται από την επαναφορά του οξυγόνου σε ισχαιμικούς ιστούς, αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους παράγοντες που συμβάλλουν στην ανάπτυξη αυτής της βλάβης. Η άποψη αυτή υποστηρίζεται κυρίως από άμεσες μετρήσεις ελευθέρων ριζών, καθώς και από την ανίχνευση δεικτών οξειδωτικής βλάβης σε μετα-ισχαιμικούς ιστούς. Επιπλέον, η χορήγηση παραγόντων που περιορίζουν την πρώιμη «έκρηξη» παραγωγής δραστικών μορφών οξυγόνου κατά τα αρχικά στάδια της επαναιμάτωσης, καθώς και θεραπευτικών παρεμβάσεων που ενισχύουν την εξουδετέρωσή τους (scavenging), έχει αποδειχθεί σε πειραματικά μοντέλα ισχαιμίας–επαναιμάτωσης ότι μειώνει την έκταση και τη σοβαρότητα της ιστικής βλάβης.

Οι ελεύθερες ρίζες είναι συνήθως βραχύβιες και εξαιρετικά δραστικές, γεγονός που καθιστά δύσκολη τη μέτρησή τους. Η μοναδική μέθοδος που μπορεί να ανιχνεύσει άμεσα και ειδικά τις ελεύθερες ρίζες είναι ο ηλεκτρονικός παραμαγνητικός συντονισμός (Electron Spin Resonance, ESR). Σε διάφορα όργανα που έχουν υποστεί ισχαιμία και επαναιμάτωση, η μέθοδος αυτή έχει δείξει ότι τα επίπεδα του $O_2^{\bullet-}$ αυξάνονται μέσα σε δευτερόλεπτα ή σε λεπτά μετά την επανεισαγωγή οξυγόνου [Raedschelders et al., 2012; Kono et al., 2006]. Το παραγόμενο $O_2^{\bullet-}$ μπορεί στη

συνέχεια να μετατραπεί σε άλλες δραστικές μορφές [Raedschelders et al,2012; Zweierl et al,1994].

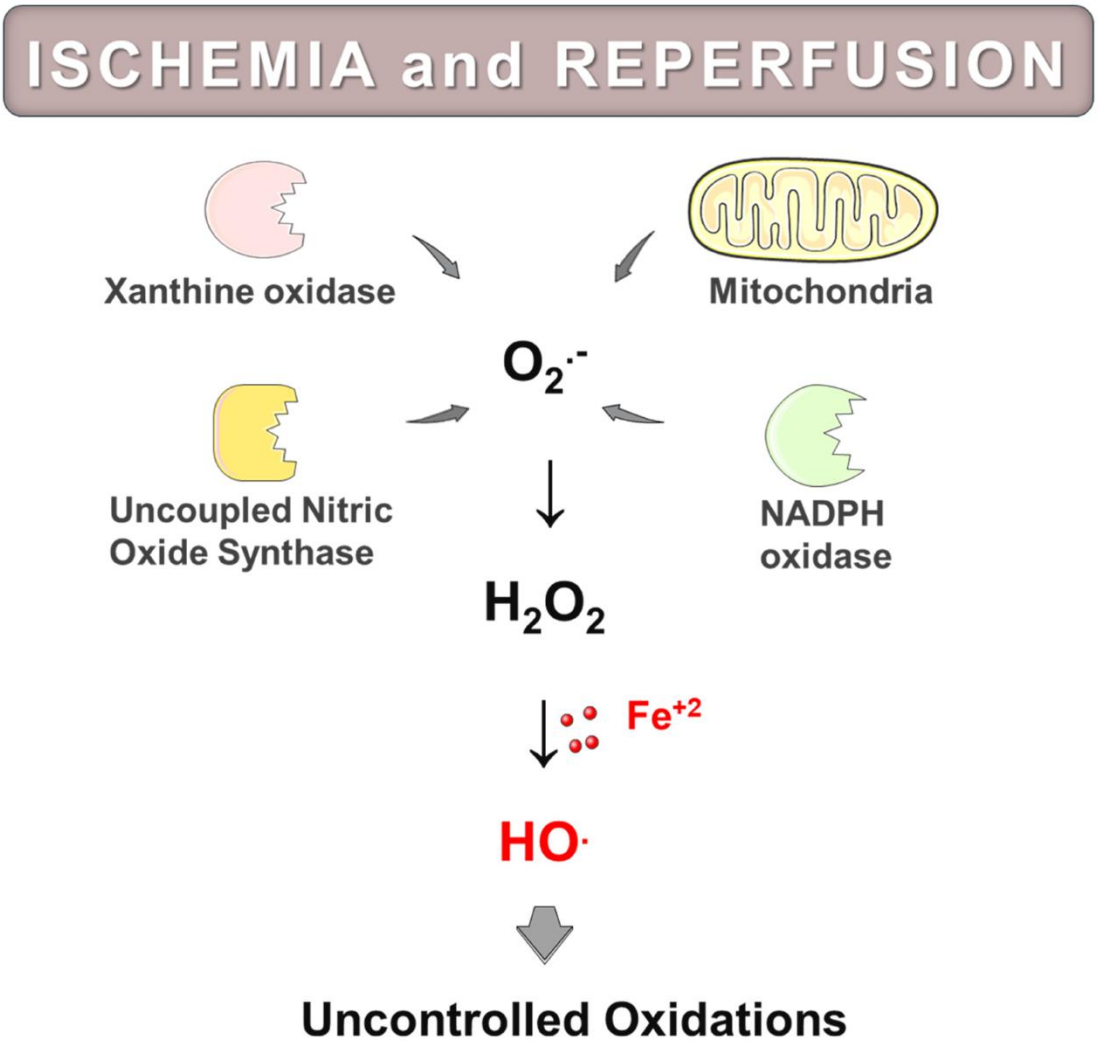
Μια εναλλακτική προσέγγιση για τη μέτρηση αυτών των δραστικών ειδών, αντί της άμεσης ανίχνευσής τους, είναι η αξιολόγηση της βλάβης που προκαλούν (των κυτταρικών τους «αποτυπωμάτων»). Αυξημένη οξειδωτική βλάβη στο DNA, στα λιπίδια και στις πρωτεΐνες παρατηρούνται συχνά σε μετα-ισχαιμικούς ιστούς [Burke et al, 2002; Biasi et al,1995]. Επιπλέον έμμεσες ενδείξεις που υποστηρίζουν τον ρόλο του οξειδωτικού στρες στη διαδικασία αυτή προέρχονται από μελέτες που αναφέρουν τις προστατευτικές επιδράσεις διαφόρων αντιοξειδωτικών παραγόντων όταν χορηγούνται πριν ή κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας και της επαναιμάτωσης [Galaris et al,2006].

Πρόσφατα, αποδείχθηκε ότι ο συνδυασμός σιδηροδεσμευτικών φαρμάκων, διαπερατών και μη διαπερατών από την κυτταρική μεμβράνη, παρέχει σημαντική προστασία έναντι της βλάβης από ισχαιμία και επαναιμάτωση. Η προσέγγιση αυτή φαίνεται ότι εξουδετερώνει τον ενδοκυττάριο ελεύθερο σίδηρο, αποτρέποντας έτσι τον σχηματισμό δραστικών ελευθέρων ριζών μέσω της αντίδρασης Fenton και μειώνοντας την επακόλουθη ιστική βλάβη [Mantelou et al,2022;]. Τέλος, μελέτες σε ζωικά μοντέλα που είτε στερούνται είτε υπερεκφράζουν ένζυμα απομάκρυνσης των δραστικών μορφών οξυγόνου ενισχύουν περαιτέρω την άποψη ότι οι δραστικές μορφές οξυγόνου διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στη βλάβη από ισχαιμία και επαναιμάτωση [Kinouchi et al,1991; Ishibashi et al,1999].

5.4. Πηγές και βιοχημικοί μηχανισμοί παραγωγής δραστικών μορφών οξυγόνου σε μετα-ισχαιμικούς Ιστούς.

Τις τελευταίες δεκαετίες, μεγάλος αριθμός ερευνητικών μελετών εστιάζονται στη διαλεύκανση των μηχανισμών που οδηγούν σε υπερβολική παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου κατά την επαναφορά του οξυγόνου σε ιστούς ή όργανα που είχαν προηγουμένως υποστεί ισχαιμία. Παρόλο που έχουν προταθεί πολλαπλές κυτταρικές πηγές παραγωγής δραστικών μορφών οξυγόνου, τα μιτοχόνδρια, η οξειδάση της ξανθίνης (xanthine oxidase, XO), οι NADPH οξειδάσες (NADPH oxidases, NOX) και η αποσυζευγμένη συνθετάση του μονοξειδίου του αζώτου (uncoupled nitric oxide synthase, NOS) θεωρούνται σήμερα μεταξύ των σημαντικότερων και καλύτερα

τεκμηριωμένων μηχανισμών που συμβάλλουν στην οξειδωτική βλάβη κατά την ισχαιμία–επαναιμάτωση (Εικόνα 20).



Εικόνα 20. Πηγές παραγωγής δραστικών μορφών οξυγόνου σε μετα-ισχαιμικούς ιστούς. Οι κυριότερες κυτταρικές πηγές παραγωγής δραστικών μορφών οξυγόνου σε μετα-ισχαιμικούς ιστούς θεωρούνται τα μιτοχόνδρια, η οξειδάση της ξανθίνης (xanthine oxidase, XO), οι NADPH οξειδάσες (NADPH oxidases, NOX) και η αποσυζευγμένη συνθετάση του NO (uncoupled NO synthase, NOS).Το παραγόμενο $O_2^{\bullet -}$ μπορεί να μετατραπεί σε άλλες δραστικές μορφές οξυγόνου, όπως το H_2O_2, το οποίο με τη σειρά του παράγει HO• μέσω αντίδρασης που καταλύεται από Fe^{2+} (αντίδραση Fenton). Το HO• αποτελεί τον πιο ισχυρό οξειδωτικό παράγοντα που παράγεται *in vivo* και προκαλεί μη ειδικές οξειδώσεις σε όλα τα βιολογικά μόρια.

Οξειδάση της ξανθίνης

Η οξειδάση της ξανθίνης (xanthine oxidase, XO) είναι ένα ένζυμο που εκφράζεται σε πολλούς ιστούς και καταλύει την οξείδωση της υποξανθίνης σε ξανθίνη και της ξανθίνης σε ουρικό οξύ, με παράλληλη παραγωγή $O_2^{\bullet -}$ μέσω της αναγωγής του μοριακού οξυγόνου. Κατά τη διάρκεια παρατεταμένης ισχαιμίας, η αφυδρογονάση της

ξανθίνης (xanthine dehydrogenase, XD) υφίσταται πρωτεολυτική τροποποίηση ή οξειδωτική μετατροπή σε ΧΟ, ενώ επιπλέον η υποξανθίνη συσσωρεύεται λόγω της αυξημένης αποδόμησης του ATP και της μειωμένης απομάκρυνσής της από τους ισχαιμικούς ιστούς.

Με την αποκατάσταση της αιματικής ροής και την επαναφορά του οξυγόνου κατά την επαναιμάτωση, η ΧΟ χρησιμοποιεί τη συσσωρευμένη υποξανθίνη και το διαθέσιμο οξυγόνο για την παραγωγή αυξημένων ποσοτήτων $O_2^{\bullet -}$. Το $O_2^{\bullet -}$ μπορεί στη συνέχεια να οδηγήσει στον σχηματισμό άλλων δραστικών μορφών οξυγόνου, όπως το H_2O_2. Παρουσία ιόντων δισθενούς σιδήρου (Fe^{2+}), το H_2O_2 συμμετέχει στην αντίδραση Fenton, μέσω της οποίας σχηματίζεται η ιδιαίτερα δραστική HO• που συμβάλλει στην ιστική βλάβη κατά την επαναιμάτωση [Kalogeris et al., 2017; Granger and Kvietys, 2015; Galaris et al., 2006].

Επιπλέον, η ΧΟ έχει συσχετιστεί με την πρόκληση συστηματικών επιδράσεων, συμπεριλαμβανομένης της ανάπτυξης συνδρόμου πολλαπλής οργανικής δυσλειτουργίας. Αυξημένα επίπεδα ΧΟ έχουν ανιχνευθεί στο πλάσμα μετά από ισχαιμία–επαναιμάτωση διαφόρων οργάνων, υποδηλώνοντας ότι η κυκλοφορούσα οξειδάση της ξανθίνης μπορεί να συμβάλλει στην οξειδωτική βλάβη ιστών που εντοπίζονται σε απόσταση από την αρχικά ισχαιμική περιοχή [Kalogeris et al., 2017; Granger and Kvietys, 2015; Galaris et al., 2006].

Αξιοσημείωτο είναι ότι ορισμένες μελέτες υποδεικνύουν πως οι δραστικές μορφές οξυγόνου που παράγονται από την ΧΟ ενδέχεται να συμβάλλουν στην βλάβη ισχαιμίας-επαναιμάτωσης κυρίως μέσω της ενεργοποίησης και προσέλκυσης ουδετερόφιλων, παρά μέσω άμεσης οξειδωτικής βλάβης που προκαλεί στα κυτταρικά συστατικά [Meneshian and Bulkley, 2002; Vega et al., 2000; Matsumura et al., 1998; Otamiri, 1989].

Ωστόσο, ο ακριβής ρόλος της ΧΟ στην πρόκληση του οξειδωτικού στρες κατά την ισχαιμία–επαναιμάτωση παραμένει αντικείμενο συζήτησης. Ενώ πολλές μελέτες έχουν αναφέρει προστατευτική δράση μετά από φαρμακολογική αναστολή ή απενεργοποίηση του ενζύμου πριν από την ισχαιμία και την επαναιμάτωση, άλλες υποδεικνύουν ότι η συμβολή της ΧΟ στη συνολική παραγωγή $O_2^{\bullet -}$ μπορεί να είναι περιορισμένη [Downey et al., 1987; Kennedy et al., 1989; Eddy et al., 1987]. Στο πλαίσιο της προεκλαμψίας, οι αυξημένες συγκεντρώσεις ουρικού οξέος που παρατηρούνται συχνά στις ασθενείς υποδηλώνουν πιθανή ενεργοποίηση της οδού της

ΧΟ και συμμετοχή της στην αυξημένη παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου και στην οξειδωτική βλάβη που χαρακτηρίζει τη νόσο [Many et al., 1996].

NADPH οξειδάσες

Η οικογένεια των NADPH οξειδασών (NADPH oxidases, NOX) έχει προταθεί ότι αποτελεί σημαντικό μεσολαβητή της βλάβης από ισχαιμία–επαναιμάτωση σε διάφορους ιστούς [Lambeth et al., 2008; Kleikers et al., 2012; Kahles and Brandes, 2013]. Μελέτες σε διαφορετικά πειραματικά μοντέλα ισχαιμίας–επαναιμάτωσης έχουν καταδείξει αυξημένη έκφραση και δραστικότητα διαφόρων ισομορφών NOX. Επιπλέον, η φαρμακολογική ή γενετική αναστολή της δραστικότητας των NOX έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου και περιορίζει την έκταση της ιστικής βλάβης μετά από ισχαιμία–επαναιμάτωση. Η NOX2, η κύρια ισομορφή που εκφράζεται στα φαγοκύτταρα και ιδιαίτερα στα ουδετερόφιλα, αποτελεί σημαντική πηγή παραγωγής $O_2^{\bullet -}$ κατά την ενεργοποίηση της φλεγμονώδους απόκρισης [Bedard and Krause, 2007].

Η ισχαιμία–επαναιμάτωση προκαλεί την απελευθέρωση δραστικών μορφών οξυγόνου και προφλεγμονωδών μεσολαβητών, οι οποίοι προάγουν την προσκόλληση και προσέλκυση ουδετερόφιλων στο ενδοθήλιο των αγγείων του τραυματισμένου ιστού. Η διαδικασία αυτή ακολουθείται από τη διαπίδυση και τη μετανάστευση των ουδετερόφιλων στον ιστό [Filippi, 2019], τα οποία μετά την ενεργοποίησή τους, παράγουν μεγάλες ποσότητες δραστικών μορφών οξυγόνου μέσω της NOX2, σε μια διαδικασία γνωστή ως οξειδωτική ή αναπνευστική έκρηξη (oxidative/respiratory burst). Η NOX2 μεταφέρει ηλεκτρόνια από το NADPH στο μοριακό οξυγόνο, οδηγώντας στον σχηματισμό $O_2^{\bullet -}$, το οποίο στη συνέχεια μετατρέπεται σε H_2O_2. Στα ουδετερόφιλα, το H_2O_2 αποτελεί υπόστρωμα για τη μυελοϋπεροξειδάση (MPO), η οποία καταλύει τον σχηματισμό υποχλωριώδους οξέος (HOCl), ενός ισχυρού οξειδωτικού μορίου. Παράλληλα, παρουσία ιόντων δισθενούς σιδήρου, το H_2O_2 μέσω της αντίδρασης Fenton οδηγήσει στον σχηματισμό της $HO^{\bullet}$. Αν και τα μόρια αυτά αποτελούν βασικά συστατικά της αντιμικροβιακής δράσης των ουδετερόφιλων, η υπερβολική παραγωγή τους μπορεί να προκαλέσει βλάβη σε γειτονικά κύτταρα και ιστούς, συμβάλλοντας στην ιστική καταστροφή.

Άλλες ισομορφές των NOX που εκφράζονται σε μη φαγοκυτταρικά κύτταρα, όπως οι ινοβλάστες, τα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα, παράγουν χαμηλότερα επίπεδα $O_2^{\bullet -}$ και συμμετέχουν κυρίως στη ρύθμιση

σηματοδοτικών μονοπατιών που εξαρτώνται από τις δραστικές μορφές οξυγόνου [Bedard and Krause, 2007]. Ωστόσο, κατά την ισχαιμία–επαναιμάτωση, η έκφραση και η δραστικότητα ορισμένων NOX ισομορφών μπορεί να αυξηθούν υπό την επίδραση προφλεγμονωδών μεσολαβητών, οδηγώντας σε ενισχυμένη παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου και οξειδωτική βλάβη στους μετα-ισχαιμικούς ιστούς [Granger and Kvietys, 2015].

Στην προεκλαμψία, ο ακριβής ρόλος των NOX στην παθογένεση του οξειδωτικού στρες παραμένει υπό διερεύνηση. Παρόλο που αρκετές μελέτες έχουν αναφέρει αυξημένη έκφραση ή/και δραστικότητα συγκεκριμένων NOX ισομορφών σε ενδοθηλιακά κύτταρα ή πλακουντιακούς ιστούς γυναικών με προεκλαμψία, άλλες μελέτες δεν έχουν εντοπίσει σημαντικές διαφορές μεταξύ φυσιολογικών και προεκλαμπτικών πλακούντων. Οι αντικρουόμενες αυτές παρατηρήσεις υποδηλώνουν ότι η συμβολή των NOX στην προεκλαμψία πιθανόν εξαρτάται από την ισομορφή, τον κυτταρικό τύπο, το στάδιο της νόσου και το μικροπεριβάλλον του πλακούντα, αναδεικνύοντας την ανάγκη για περαιτέρω διερεύνηση [Cui, 2006; Myatt and Cui, 2004; Chen et al., 2017; Matsubara and Sato, 2001; Raijmakers et al., 2004; Lim et al., 2015].

Συνθετάση μονοξειδίου του αζώτου

Οι συνθετάσες του μονοξειδίου του αζώτου (nitric oxide synthases, NOS) αποτελούν οικογένεια ενζύμων υπεύθυνων για τη σύνθεση του μονοξειδίου του αζώτου (˙NO), μιας βραχύβιας δραστικής μορφής αζώτου (reactive nitrogen species, RNS) με σημαντικό ρόλο σε πολλές φυσιολογικές διεργασίες, όπως η αγγειοδιαστολή, η νευροδιαβίβαση, η ρύθμιση της λειτουργίας των αιμοπεταλίων και η ανοσολογική απόκριση [Lundberg and Weitzberg, 2022]. Στα θηλαστικά έχουν χαρακτηριστεί τρεις κύριες ισομορφές της NOS: η νευρωνική (neuronal NOS, nNOS), η ενδοθηλιακή (endothelial NOS, eNOS) και η επαγώγιμη (inducible NOS, iNOS).

Η επαγώγιμη NOS επάγεται κυρίως σε κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, όπως τα μακροφάγα, και παράγει μεγάλες ποσότητες ˙NO για παρατεταμένα χρονικά διαστήματα. Η αυξημένη παραγωγή ˙NO και άλλων δραστικών μορφών αζώτου συμβάλλει στην αντιμικροβιακή δράση του ανοσοποιητικού συστήματος μέσω της δημιουργίας ισχυρά δραστικών οξειδωτικών μορίων. Αντίθετα, η ενδοθηλιακή NOS και η νευρωνική NOS παράγουν μικρότερες ποσότητες ˙NO, οι

οποίες συμμετέχουν κυρίως σε σηματοδοτικές διεργασίες που ρυθμίζουν την αγγειακή ομοιόσταση και τη νευρωνική λειτουργία αντίστοιχα.

Τα ένζυμα NOS παρουσιάζουν τη μοναδική ιδιότητα να μεταβάλλουν τη δραστικότητά τους υπό συνθήκες οξειδωτικού στρες και να παράγουν $O_2^{\bullet-}$ αντί για ˙NO. Το φαινόμενο αυτό, γνωστό ως αποσύζευξη της NOS (NOS uncoupling), οδηγεί σε μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα του ˙NO και ενίσχυση του οξειδωτικού στρες μέσω αυξημένης παραγωγής δραστικών μορφών οξυγόνου. Σε μοριακό επίπεδο, η αποσύζευξη της NOS προκαλείται κυρίως από την οξείδωση του απαραίτητου συμπαράγοντα τετραϋδροβιοπτερίνη (BH_4), την ανεπάρκεια του υποστρώματος L-αργινίνη, καθώς και από οξειδωτικές μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις του ενζύμου.

Η αποσύζευξη της NOS, και ιδιαίτερα της eNOS, έχει παρατηρηθεί σε πειραματικά μοντέλα αλλά και σε ασθενείς που υφίστανται ισχαιμία–επαναιμάτωση. Η διαδικασία αυτή αυξάνει την παραγωγή $O_2^{\bullet-}$, ενώ παράλληλα μειώνει τη διαθεσιμότητα του αγγειοπροστατευτικού ˙NO, συμβάλλοντας στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και στην επιδείνωση της οξειδωτικής βλάβης στους ιστούς κατά την επαναιμάτωση [Roe and Ren, 2012].

Στο πλαίσιο της προεκλαμψίας, έχουν αναφερθεί μειωμένα επίπεδα L-αργινίνης σε προεκλαμπτικούς πλακούντες σε σύγκριση με φυσιολογικούς μάρτυρες, γεγονός που υποδηλώνει ότι η αποσύζευξη της ενδοθηλιακής NOS μπορεί να αποτελεί σημαντικό μηχανισμό παραγωγής $O_2^{\bullet-}$ και ενίσχυσης του οξειδωτικού στρες στη νόσο [Kim et al., 2006; Tashie et al., 2020].

Πρόσφατα, οι Guerby και συν. ανέφεραν αυξημένα επίπεδα S-γλουταθειονυλίωσης της ενδοθηλιακής NOS σε προεκλαμπτικούς πλακούντες [Guerby et al., 2019]. Η S-γλουταθειονυλίωση αποτελεί μια αναστρέψιμη μετα-μεταφραστική τροποποίηση, κατά την οποία η γλουταθειόνη συνδέεται ομοιοπολικά με κατάλοιπα κυστεΐνης πρωτεϊνών, διαδικασία που ενισχύεται υπό συνθήκες αυξημένου οξειδωτικού ή νιτρωτικού στρες. Στην περίπτωση της ενδοθηλιακής NOS, η τροποποίηση αυτή έχει συσχετιστεί με διαταραχή της ενζυμικής λειτουργίας και προαγωγή της αποσύζευξης, οδηγώντας σε μετατόπιση της παραγωγής από ˙NO προς $O_2^{\bullet-}$.

Επιπλέον, η ίδια ερευνητική ομάδα έδειξε ότι σε προεκλαμπτικούς πλακούντες η ενδοθηλιακή NOS υφίσταται τροποποίηση από την 4-oxo-2-νονενάλη (ONE), μια δραστική αλδεΰδη που παράγεται κατά την υπεροξείδωση των λιπιδίων [Guerby et al., 2019]. Η τροποποίηση αυτή προκαλεί μείωση της παραγωγής ˙NO σε ανθρώπινες

τροφοβλαστικές κυτταρικές σειρές, υποδηλώνοντας λειτουργική απώλεια της ενδοθηλιακής NOS και πιθανή συμβολή της στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που χαρακτηρίζει την προεκλαμψία.

Μιτοχόνδρια

Αν και ένζυμα όπως η XO, οι NOX και οι NOS συμβάλλουν στην παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου κατά την ισχαιμία–επαναιμάτωση, η συνολική συμβολή τους θεωρείται μικρότερη σε σύγκριση με εκείνη των μιτοχονδρίων, και επιπλέον η ενεργοποίησή τους εμφανίζεται κυρίως σε μεταγενέστερα στάδια της βλάβης [Pell et al., 2016]. Η παρατήρηση αυτή δεν προκαλεί έκπληξη, καθώς τα μιτοχόνδρια αποτελούν την κυριότερη ενδοκυττάρια πηγή παραγωγής δραστικών μορφών οξυγόνου τόσο υπό φυσιολογικές όσο και υπό παθολογικές συνθήκες.

Το μεγαλύτερο μέρος του οξυγόνου που καταναλώνεται από τα κύτταρα χρησιμοποιείται στο τελικό στάδιο της μιτοχονδριακής αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων, όπου η κυτοχρωμική οξειδάση c (σύμπλοκο IV) καταλύει την αναγωγή (με τέσσερα ηλεκτρόνια) του μοριακού οξυγόνου (O_2) προς νερό. Το ένζυμο αυτό συγκρατεί σταθερά τα ενδιάμεσα προϊόντα της αναγωγής του οξυγόνου έως την πλήρη μετατροπή τους σε H_2O και, ως εκ τούτου, υπό φυσιολογικές συνθήκες δεν συμβάλλει ουσιαστικά στην παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου.

Αντίθετα, τα προγενέστερα συστατικά της αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων, κυρίως τα σύμπλοκα I και III και, υπό ορισμένες συνθήκες, το σύμπλοκο II, αποτελούν τις κύριες μιτοχονδριακές πηγές παραγωγής $O_2^{\bullet-}$, από το οποίο προκύπτουν στη συνέχεια άλλες δραστικές μορφές οξυγόνου [Brand, 2016; Bleier et al., 2015]. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, οι δραστικές μορφές οξυγόνου που παράγονται στα μιτοχόνδρια συμμετέχουν στη ρύθμιση της κυτταρικής σηματοδότησης και της ομοιόστασης. Ωστόσο, κατά την ισχαιμία–επαναιμάτωση η παραγωγή τους αυξάνεται σημαντικά, οδηγώντας σε κυτταρικές βλάβες και οξειδωτικό στρες.

Κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας, η έλλειψη οξυγόνου ως τελικού δέκτη ηλεκτρονίων προκαλεί συσσώρευση ανηγμένων μορίων στην αναπνευστική αλυσίδα. Για πολλά χρόνια επικρατούσε η άποψη ότι η αυξημένη παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου κατά την επαναιμάτωση οφειλόταν κυρίως στη μη ειδική διαρροή ηλεκτρονίων από τα ανηγμένα συστατικά της αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων,

θεωρώντας ότι η βλάβη από ισχαιμία–επαναιμάτωση αποτελεί το αποτέλεσμα μιας τυχαίας αλληλουχίας επιβλαβών γεγονότων [Hausenloy and Yellon, 2013; Murphy and Steenbergen, 2008]. Σήμερα, η αντίληψη αυτή έχει σε μεγάλο βαθμό αναθεωρηθεί. Σύγχρονες μελέτες υποδεικνύουν ότι η αυξημένη παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου κατά την επαναιμάτωση αποτελεί συνέπεια ενός καλά οργανωμένου και εξελικτικά διατηρημένου μεταβολικού μηχανισμού. Συγκεκριμένα, ο Murphy και οι συνεργάτες του έδειξαν ότι κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας παρατηρείται σημαντική συσσώρευση ηλεκτρικού οξέος, ενός βασικού ενδιάμεσου του κύκλου του κιτρικού οξέος (κύκλος του Krebs), η οποία οφείλεται κυρίως στην αντίστροφη λειτουργία της αφυδρογονάσης του ηλεκτρικού οξέος (σύμπλοκο ΙΙ), που καταλύει την αναγωγή του φουμαρικού οξέος προς ηλεκτρικό οξύ [Murphy and Steenbergen, 2008; Chouchani et al., 2016]. Κατά τα πρώτα λεπτά της επαναιμάτωσης, το συσσωρευμένο ηλεκτρικό οξύ οξειδώνεται ταχύτατα από το σύμπλοκο ΙΙ, προκαλώντας ανάστροφη μεταφορά ηλεκτρονίων (reverse electron transport, RET) προς το σύμπλοκο Ι. Η διαδικασία αυτή οδηγεί σε μια απότομη παραγωγή $O_2^{\bullet-}$, το οποίο μετατρέπεται σε άλλες δραστικές μορφές οξυγόνου και πυροδοτεί την οξειδωτική βλάβη που χαρακτηρίζει την ισχαιμία–επαναιμάτωση [Sorby-Adams et al., 2014]. Σήμερα, ο μηχανισμός αυτός θεωρείται μία από τις σημαντικότερες, και πιθανώς την κυρίαρχη, πηγή παραγωγής μιτοχονδριακών δραστικών μορφών οξυγόνου κατά τα πρώτα στάδια της επαναιμάτωσης [Murphy, 2009].

Τα ευρήματα αυτά αποκτούν ιδιαίτερη σημασία στο πλαίσιο της προεκλαμψίας, όπου ολοένα και περισσότερα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία αποτελεί βασικό χαρακτηριστικό της νόσου. Πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι, ανάλογα με τη βαρύτητα της προεκλαμψίας, παρατηρείται συσσώρευση δυσλειτουργικών μιτοχονδρίων στον πλακούντα [Holland et al., 2018]. Επιπλέον, σε υγιείς τελειόμηνους πλακούντες που εκτέθηκαν *in vitro* σε υποξία και επαναοξυγόνωση καταγράφηκε αύξηση της μιτοχονδριακής αναπνοής και της συγκέντρωσης H_2O_2, γεγονός που υποδηλώνει ότι η ισχαιμία–επαναιμάτωση διαταράσσει τη λειτουργία της αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων, οδηγώντας σε αυξημένη παραγωγή μιτοχονδριακών δραστικών μορφών οξυγόνου [Holland et al., 2018].

Σε άλλη μελέτη, η ηλεκτρονική μικροσκοπία διέλευσης αποκάλυψε εκφυλιστικές και αποπτωτικές αλλοιώσεις στα μιτοχόνδρια που απομονώθηκαν από προεκλαμπτικούς πλακούντες σε σύγκριση με φυσιολογικούς μάρτυρες [Shi et al.,

2013]. Παράλληλα, συγκριτική πρωτεωμική ανάλυση ανέδειξε διαφοροποιημένη έκφραση 26 μιτοχονδριακών πρωτεϊνών, οι οποίες εμπλέκονται σε κρίσιμες βιολογικές διεργασίες, όπως η απόπτωση, η β-οξείδωση των λιπαρών οξέων, η λειτουργία της αναπνευστικής αλυσίδας, η παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου, ο κύκλος του Krebs, και η απόκριση στο οξειδωτικό στρες [Shi et al., 2013].

Επιπλέον, πρόσφατη μελέτη παρείχε ισχυρές ενδείξεις ότι τα μιτοχόνδρια προεκλαμπτικών πλακούντων εμφανίζουν συσσώρευση μη αναδιπλωμένων ή λανθασμένα αναδιπλωμένων πρωτεϊνών, σε συνδυασμό με διαταραγμένη οξειδωτική φωσφορυλίωση, γεγονός που υποδηλώνει σοβαρή μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και αυξημένη παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου [Yung et al., 2019]. Συνολικά, τα διαθέσιμα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία αποτελεί βασικό μηχανισμό ενίσχυσης του οξειδωτικού στρες στην προεκλαμψία, συμβάλλοντας τόσο στην πλακουντιακή βλάβη όσο και στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που χαρακτηρίζει τη νόσο.

5.5 Βλαπτικές επιδράσεις του οξειδωτικού στρες στην προεκλαμψία

Πολυάριθμες μελέτες έχουν ταυτοποιήσει βιοδείκτες οξειδωτικού στρες, όπως προϊόντα οξειδωτικής βλάβης, οξειδωτικές τροποποιήσεις και προϊόντα προσθήκης (adducts), οι οποίοι αντανακλούν τις αντιδράσεις των δραστικών ειδών με βιολογικά μακρομόρια σε γυναίκες με προεκλαμψία.

Μεταξύ των σημαντικότερων μοριακών στόχων των δραστικών μορφών οξυγόνου συγκαταλέγεται το DNA, το οποίο μπορεί να υποστεί ποικίλες μορφές οξειδωτικής βλάβης, όπως θραύσεις μονής ή διπλής αλυσίδας, δημιουργία απουρικών/απυριμιδινικών (AP) θέσεων και οξειδωτικές τροποποιήσεις των αζωτούχων βάσεων [Murphy et al., 2022].

Η γουανίνη αποτελεί τη νουκλεοτιδική βάση με τη μεγαλύτερη ευαισθησία στην οξείδωση, λόγω του χαμηλού δυναμικού οξείδωσής της. Ένα από τα κυριότερα προϊόντα της οξειδωτικής τροποποίησής της είναι η 8-υδροξυ-2′-δεοξυγουανοσίνη (8-hydroxy-2′-deoxyguanosine, 8-OHdG), η οποία χρησιμοποιείται ευρέως ως αξιόπιστος βιοδείκτης οξειδωτικής βλάβης του DNA. Η συσσώρευση της 8-OHdG αντικατοπτρίζει την αυξημένη έκθεση των κυττάρων σε δραστικές μορφές οξυγόνου

και έχει συσχετισθεί με γονιδιωματική αστάθεια, διαταραχή της κυτταρικής λειτουργίας και ενεργοποίηση μηχανισμών απόπτωσης.

Ανοσοϊστοχημικές αναλύσεις πλακούντων από κυήσεις με προεκλαμψία έχουν δείξει ότι το ποσοστό των πυρήνων των συγκυτιοτροφοβλαστικών κυττάρων που εμφανίζουν θετικότητα για την 8-OHdG είναι σημαντικά αυξημένο σε σύγκριση με πλακούντες φυσιολογικών κυήσεων, γεγονός που υποδηλώνει αυξημένη οξειδωτική προσβολή του DNA και ενισχύει την άποψη ότι το οξειδωτικό στρες αποτελεί κεντρικό μηχανισμό στην παθογένεση της προεκλαμψίας [Scaife et al., 2021; Cindrova-Davies et al., 2018; Kimura et al., 2013; Fujimaki et al., 2011]. Επιπλέον, η ανοσοαντιδραστικότητα για την 8-OHdG βρέθηκε σημαντικά αυξημένη σε πλακούντες από γυναίκες με πρώιμη με σύγκριση με γυναίκες με όψιμη προεκλαμψία εύρημα που υποδηλώνει ότι η έκταση της οξειδωτικής βλάβης του DNA σχετίζεται με τη βαρύτητα της νόσου [Kimura et al., 2013].

Ένας ακόμη σημαντικός στόχος των δραστικών ειδών είναι οι αλυσίδες πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (PUFAs) στα λιπίδια [Murphy et al,2022]. Η οξείδωση των PUFAs οδηγεί στη δημιουργία μεγάλης ποικιλίας προϊόντων λιπιδικής υπεροξείδωσης, συμπεριλαμβανομένων των δραστικών καρβονυλικών ενώσεων όπως τα MDA, HNE και ONE. Οι ενώσεις αυτές παρουσιάζουν έντονες ηλεκτροφιλικές ιδιότητες, επιτρέποντάς τους να αντιδρούν με πολυάριθμες πυρηνόφιλες θέσεις στις πρωτεΐνες. Η αντίδραση αυτή οδηγεί στον σχηματισμό προϊόντων προσθήκης που προοδευτικά διαταράσσουν τη λειτουργία των πρωτεϊνών [Esterbauer et al, 1991; Forman et al, 2008; Negre-Salvayre et al, 2008]. Οι δραστικές καρβονυλικές ενώσεις που σχηματίζονται κατά τη λιπιδική υπεροξείδωση, μαζί με τα πρωτεϊνικά τους προϊόντα προσθήκης (protein adducts), συσσωρεύονται σε νόσους που σχετίζονται με οξειδωτικό στρες και στη γήρανση, καθιστώντας τα ευρέως χρησιμοποιούμενους δείκτες οξειδωτικού στρες [Benedetti et al, 1980]. Σε προεκλαμπτικές κυήσεις, τόσο τα επίπεδα MDA στο πλάσμα όσο και στον πλακούντα έχουν βρεθεί σημαντικά αυξημένα σε σύγκριση με φυσιολογικές κυήσεις [Madazli et al, 2002; Afrose et al, 2022; Sahay et al, 2015; Aydin et al, 2004; Kaur et al, 2008]. Επιπλέον, μελέτες ανοσοφθορισμού και συνεστιακής μικροσκοπίας έχουν αναδείξει έντονη συσσώρευση HNE-, ακρολεΐνης- και ONE-πρωτεϊνικών προϊόντων προσθήκης σε πλακούντες προεκλαμπτικών κυήσεων, ενώ τα επίπεδά τους ήταν χαμηλά σε πλακούντες από φυσιολογικές κυήσεις [Guerby et al, 2019]. Επιπρόσθετα, η πλακουντιακή

ενδοθηλιακή NOS τροποποιείται από το ONE σε γυναίκες με προεκλαμψία. Η τροποποίηση αυτή μετατοπίζει την ενζυμική δραστηριότητα της ενδοθηλιακής NOS από παραγωγή •NO σε παραγωγή $O_2•^-$ (φαινόμενο γνωστό ως αποσύζευξη της NOS), όπως καταδείχθηκε σε πειράματα σε ανθρώπινες τροφοβλαστικές κυτταρικές σειρές [Guerby et al, 2019]. Επιπλέον, μελέτες συνεστιακής απεικόνισης έδειξαν την παρουσία HNE-προϊόντων προσθήκης στην SIRT1 σε πλακούντες από γυναίκες με προεκλαμψία, ενώ τέτοιες τροποποιήσεις δεν παρατηρήθηκαν σε πλακούντες φυσιολογικών κυήσεων [Tasta et al, 2021]. Δεδομένου ότι η SIRT1 είναι αποακετυλάση πρωτεϊνών, η καρβονυλίωσή της αναμένεται να μειώνει την ενζυμική της δραστηριότητα, γεγονός που συμφωνεί με τη συσσώρευση ακετυλιωμένων πρωτεϊνών σε ομογενοποιήματα πλακούντα από προεκλαμπτικές κυήσεις [Tasta et al, 2021].

Εκτός από τα καρβονυλο-πρωτεϊνικά προϊόντα προσθήκης, προϊόντα προχωρημένης οξείδωσης πρωτεϊνών (advanced oxidation protein products), τα οποία αποτελούν οξειδωμένες συσσωματωμένες πρωτεΐνες, συσσωρεύονται επίσης στο πλάσμα σε διάφορες νόσους που σχετίζονται με οξειδωτικό στρες και στη γήρανση [Witko-Sarsat et al,1996].

Στο πλαίσιο της προεκλαμψίας, υπάρχουν ενδείξεις ότι γυναίκες με υψηλά επίπεδα αυτών των προϊόντων στο πλάσμα έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου [Karacay et al,2010], ενώ τα επίπεδά τους τείνουν να αυξάνονται με τη βαρύτητα της νόσου [Huang et al,2013]. Παρ' όλα αυτά, ο ακριβής ρόλος των προϊόντων αυτών δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί, καθώς υπάρχουν αντικρουόμενα δεδομένα στη βιβλιογραφία [Noyan et al,2006].

Επιπλέον, πρωτεΐνες που υφίστανται S-γλουταθειονυλίωση συσσωρεύονται όταν η οξειδοαναγωγική ισορροπία μετατοπίζεται υπέρ των δραστικών ειδών οξυγόνου ή αζώτου. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν υψηλά επίπεδα S-γλουταθειονυλίωσης για το ένζυμο ενδοθηλιακή NOS σε γυναίκες με προεκλαμψία [Guerby et al, 2019]. Η τροποποίηση αυτή αποτελεί μία από τις κύριες αιτίες αποσύζευξης της NOS. Η μετατόπιση της ενζυμικής δραστηριότητας της ενδοθηλιακής NOS προς την παραγωγή $O_2•^-$ επιδεινώνει τη βλάβη των ιστών, αυξάνοντας τον σχηματισμό δραστικών μορφών οξυγόνου και αδρανοποιώντας το ˙NO στους πλακούντες προεκλαμψίας. Είναι πιθανό

ότι η S-γλουταθειονυλίωση της ενδοθηλιακής NOS λειτουργεί τόσο ως αιτία όσο και ως συνέπεια της αυξημένης παραγωγής δραστικών ειδών στη νόσο αυτή.

Οι διαταραχές της οξειδοαναγωγικής ισορροπίας μπορεί να οδηγήσουν σε συσσώρευση μη αναδιπλωμένων ή λανθασμένα αναδιπλωμένων πρωτεϊνών, διαταράσσοντας την κυτταρική ομοιόσταση. Για την αντιμετώπιση αυτών των καταστάσεων, τα κύτταρα έχουν αναπτύξει πολύπλοκα μονοπάτια απόκρισης στο στρες, γνωστά ως αποκρίσεις μη αναδιπλωμένων πρωτεϊνών (unfolded protein response, UPR). Τα μονοπάτια αυτά απαντώνται σε όλα τα κυτταρικά διαμερίσματα που είναι ικανά για πρωτεϊνοσύνθεση και καθορίζουν αν τα κύτταρα θα επαναφέρουν την ομοιόσταση ή θα ενεργοποιήσουν προγράμματα κυτταρικού θανάτου [Lindholm et al,2017]. Πρόσφατες έρευνες έχουν προσφέρει μοριακές ενδείξεις ενεργοποίησης των μηχανισμών UPR του ενδοπλασματικού δικτύου (ER) και των μιτοχονδρίων σε πλακούντες από περιπτώσεις πρώιμης προεκλαμψίας, υποδηλώνοντας πιθανή συσσώρευση μη ή λανθασμένα αναδιπλωμένων πρωτεϊνών σε αυτά τα οργανίδια [Yung et al,2014;Yung et al,2019]. Αξιοσημείωτο είναι ότι η ενεργοποίηση αυτών των μονοπατιών εντοπίζεται κυρίως στην συγκυτιοτροφοβλάστη και στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Παρόμοια ευρήματα έχουν παρατηρηθεί σε *in vitro* κυτταρικά μοντέλα που μιμούνται ισχαιμία ακολουθούμενη από επαναιμάτωση. Διακυμάνσεις στα επίπεδα O_2 (υποξία και επαναοξυγόνωση) σε κυτταρικές σειρές τύπου τροφοβλάστη αναπαράγουν με αξιοσημείωτη συνέπεια τα μονοπάτια σηματοδότησης UPR του ER και των μιτοχονδρίων που παρατηρούνται σε πλακούντες προεκλαμψίας [Yung et al,2014]. Επιπλέον, η ενεργοποίηση των μιτοχονδριακών UPR οδηγεί σε διαταραχή της μιτοχονδριακής λειτουργίας, αυξάνοντας τον κίνδυνο περαιτέρω παραγωγής δραστικών μορφών οξυγόνου [Yung et al,2014;Yung et al,2019]. Υπάρχουν επίσης ενδείξεις πιθανών αλληλεπιδράσεων μεταξύ των μονοπατιών UPR του ER και των μιτοχονδρίων στην πρώιμης έναρξης προεκλαμψία [Yung et al,2019].

Τα μιτοχόνδρια και το ενδοπλασματικό δίκτυο (ER) επικοινωνούν και συντονίζουν τις λειτουργίες τους μέσω περιοχών επαφής των μεμβρανών, γνωστών ως μεμβράνες του ER που σχετίζονται με τα μιτοχόνδρια (mitochondria-associated ER membranes, MAMs) [Prinz et al,2020]. Η δομή των MAMs διατηρείται μέσω μοριακών γεφυρών (πρωτεϊνικών συνδέσεων), οι οποίες, μεταξύ άλλων σημαντικών ρόλων, ρυθμίζουν τη σηματοδότηση οξειδοαναγωγικών διεργασιών μεταξύ αυτών των οργανιδίων [Resende et al,2022]. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η υδατοπορίνη 11

(aquaporin 11, AQP11), μια υπεροξυπορίνη που εντοπίζεται στο ER και συσσωρεύεται εν μέρει στα MAMs [Bestetti et al,2020], μεταφέρει H_2O_2 από τα μιτοχόνδρια στο ER [Sorrentino et al,2022]. Δεδομένης της σύζευξης της λειτουργίας μιτοχονδρίων και ER μέσω των MAMs, το οξειδωτικό στρες, το μιτοχονδριακό στρες και το στρες του ER είναι στενά αλληλένδετα, και είναι απίθανο κάποιο από αυτά να εμφανίζεται μεμονωμένα [Resende et al,2022;Senft and Ronai,2015;Galluzzi et al,2012;Yoboue et al,2018]. Προφανώς, η οξειδοαναγωγική αλληλεπίδραση μεταξύ αυτών των οργανιδίων καθορίζει το επίπεδο του οξειδωτικού στρες και τις παθοφυσιολογικές του συνέπειες στην προεκλαμψία.

6. Συζήτηση

Η προεκλαμψία αποτελεί μία από τις σημαντικότερες επιπλοκές της ανθρώπινης κύησης. Η παθογένεσή της είναι πολυπαραγοντική και παρά την εντατική ερευνητική προσπάθεια, οι υποκείμενοι μοριακοί μηχανισμοί και η ακριβής αλληλουχία των γεγονότων που συμμετέχουν στην εκδήλωση της νόσου δεν έχουν ακόμη πλήρως αποσαφηνιστεί. Ωστόσο, νεότερα δεδομένα υποστηρίζουν ότι καθοριστικό ρόλο στην εμφάνιση της νόσου διαδραματίζει η παθολογική ανάπτυξη του πλακούντα κατά τα πρώιμα στάδια της κύησης και, ειδικότερα, η ανεπαρκής διήθηση των εξωλαχνικών τροφοβλαστικών κυττάρων και η ελλιπής αναδιαμόρφωση των μητρικών ελικοειδών αρτηριών. Η διαταραχή αυτή μπορεί να οδηγήσει σε επαναλαμβανόμενα επεισόδια ισχαιμίας και επαναιμάτωσης στον πλακούντα, με επακόλουθο την αυξημένη παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου και την πρόκληση οξειδωτικού στρες.

Η αυξημένη παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου στην προεκλαμψία τεκμηριώνεται από την παρουσία μιας σειράς μοριακών δεικτών οξειδωτικής βλάβης. Η 8-υδροξυ-2′-δεοξυγουανοσίνη (8-OHdG) αποτελεί χαρακτηριστικό δείκτη οξειδωτικής βλάβης του DNA και εμφανίζεται αυξημένη σε πλακούντες από προεκλαμπτικές κυήσεις. Παράλληλα, η αυξημένη λιπιδική υπεροξείδωση, όπως αντικατοπτρίζεται από τα αυξημένα επίπεδα μαλονδιαλδεΰδης (MDA) και τη συσσώρευση δραστικών καρβονυλικών ενώσεων, όπως η 4-HNE και η ONE, οδηγεί σε εκτεταμένες τροποποιήσεις πρωτεϊνών. Επιπλέον, τα προϊόντα προχωρημένης οξείδωσης πρωτεϊνών (AOPPs), καθώς και οι S-γλουταθειονυλιωμένες πρωτεΐνες, ιδιαίτερα η ενδοθηλιακή συνθετάση του μονοξειδίου του αζώτου (eNOS), αποτελούν ενδείξεις διαταραχής της οξειδοαναγωγικής ισορροπίας.

Συνολικά, οι δείκτες αυτοί υποστηρίζουν ότι το οξειδωτικό στρες αποτελεί σημαντική μοριακή διεργασία στην παθογένεση της προεκλαμψίας και δεν αποτελεί απλώς ένα δευτερογενές φαινόμενο που συνοδεύει την εξέλιξη της νόσου.

Οι κύριες πηγές παραγωγής δραστικών μορφών οξυγόνου στον προεκλαμπτικό πλακούντα περιλαμβάνουν τα μιτοχόνδρια, τις NADPH οξειδάσες (NOX), την οξειδάση της ξανθίνης (XO) και την αποσυζευγμένη ενδοθηλιακή NOS. Οι NOX αποτελούν σημαντικές ενζυμικές πηγές δραστικών μορφών οξυγόνου και η αυξημένη ενεργοποίησή τους στην προεκλαμψία επηρεάζεται από υποξία, φλεγμονώδεις

κυτταροκίνες και αγγειοδραστικούς παράγοντες. Αντίστοιχα, η ενεργοποίηση της XO κατά την ισχαιμία–επαναιμάτωση συμβάλλει στην ενίσχυση του οξειδωτικού φορτίου μέσω της παραγωγής ανιόντος του σουπεροξειδίου κατά την επαναφορά του οξυγόνου. Επιπλέον, η αποσύζευξη της ενδοθηλιακής NOS, λόγω μειωμένης διαθεσιμότητας BH_4 ή L-αργινίνης, μετατρέπει ένα φυσιολογικά αγγειοπροστατευτικό ένζυμο σε πηγή παραγωγής ανιόντος του σουπεροξειδίου, μειώνοντας παράλληλα τη βιοδιαθεσιμότητα του NO και ενισχύοντας την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία.

Ωστόσο, σε αντίθεση με τις παραπάνω οδούς, οι οποίες φαίνεται να ενισχύουν το οξειδωτικό φορτίο κυρίως σε μεταγενέστερα στάδια της βλάβης, τα μιτοχόνδρια θεωρούνται σήμερα ο βασικός εκκινητής της παραγωγής δραστικών μορφών οξυγόνο κατά τα πρώτα λεπτά της επαναιμάτωσης. Η κλασική αντίληψη ότι η παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου κατά την ισχαιμία–επαναιμάτωση οφείλεται κυρίως σε μη ειδική διαρροή ηλεκτρονίων από την αναπνευστική αλυσίδα έχει αναθεωρηθεί σημαντικά. Σύγχρονες μελέτες έχουν δείξει ότι κατά την ισχαιμία παρατηρείται σημαντική συσσώρευση ηλεκτρικού οξέος, κυρίως λόγω της αντίστροφης λειτουργίας της αφυδρογονάσης του ηλεκτρικού οξέος (σύμπλοκο II), η οποία καταλύει τη μετατροπή φουμαρικού οξέος σε ηλεκτρικό οξύ.

Κατά τα πρώτα στάδια της επαναιμάτωσης, η ταχεία οξείδωση του συσσωρευμένου ηλεκτρικού οξέος από το σύμπλοκο II προκαλεί μαζική εισροή ηλεκτρονίων στην αναπνευστική αλυσίδα. Η υπερβολική αυτή ροή ηλεκτρονίων οδηγεί σε ανάστροφη μεταφορά ηλεκτρονίων (reverse electron transport, RET) προς το σύμπλοκο I, με αποτέλεσμα την απότομη παραγωγή $O_2^{\bullet -}$ στη μιτοχονδριακή μεμβράνη. Ο μηχανισμός RET θεωρείται σήμερα ένας από τους σημαντικότερους, και πιθανώς ο κυρίαρχος, μηχανισμός παραγωγής μιτοχονδριακών δραστικών μορφών οξυγόνου κατά την πρώιμη επαναιμάτωση.

Η σημασία του μηχανισμού αυτού στην προεκλαμψία είναι ιδιαίτερα σημαντική, καθώς ο πλακούντας χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενους κύκλους υποξίας και επανοξυγόνωσης, οι οποίοι δημιουργούν τις κατάλληλες συνθήκες για ενεργοποίηση του RET. Η παρατεταμένη ενεργοποίηση αυτού του μηχανισμού μπορεί να οδηγήσει σε μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, οξειδωτική βλάβη λιπιδίων, πρωτεϊνών και DNA, καθώς και απελευθέρωση παραγόντων που ενισχύουν τη φλεγμονώδη απόκριση και τη μητρική ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Επιπλέον, η μιτοχονδριακή

παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου μπορεί να δημιουργήσει έναν φαύλο κύκλο, όπου η οξειδωτική βλάβη επιδεινώνει τη λειτουργία της αναπνευστικής αλυσίδας, οδηγώντας σε περαιτέρω αύξηση της παραγωγής αυτών των δραστικών ειδών.

Συνεπώς, τα διαθέσιμα δεδομένα υποστηρίζουν ένα μοντέλο στο οποίο η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και ειδικότερα η ενεργοποίηση του RET αποτελούν έναν πιθανό μοριακό σύνδεσμο μεταξύ της πλακουντιακής ισχαιμίας–επαναιμάτωσης και της υπερπαραγωγής δραστικών μορφών οξυγόνου. στην προεκλαμψία. Η κατανόηση αυτών των μηχανισμών ανοίγει νέες προοπτικές για την ανάπτυξη στοχευμένων θεραπευτικών στρατηγικών που θα αποσκοπούν κυρίως στην πρόληψη των αρχικών γεγονότων που οδηγούν στη μιτοχονδριακή οξειδωτική δυσλειτουργία, και όχι στην απομάκρυνση των δραστικών μορφών οξυγόνου αφού αυτές σχηματισθούν. Στο πλαίσιο αυτό, η ρύθμιση της μιτοχονδριακής λειτουργίας και ιδιαίτερα ο περιορισμός της υπερβολικής ενεργοποίησης του reverse electron transport (RET) κατά την επαναιμάτωση αποτελεί μια ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα προσέγγιση. Παράλληλα, η ενίσχυση των ενδογενών συστημάτων οξειδοαναγωγικού ελέγχου και η αποκατάσταση της μιτοχονδριακής ομοιόστασης ενδέχεται να αποτελέσουν πιο αποτελεσματικές στρατηγικές σε σχέση με τη μη ειδική χορήγηση αντιοξειδωτικών.

Περίληψη

Η προεκλαμψία αποτελεί μία από τις σοβαρότερες υπερτασικές διαταραχές της κύησης και εξακολουθεί να συγκαταλέγεται μεταξύ των κυριότερων αιτιών μητρικής, εμβρυϊκής και περιγεννητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως. Παρά τη σημαντική πρόοδο που έχει σημειωθεί στην κατανόηση της νόσου, η παθογένεσή της παραμένει πολύπλοκη και πολυπαραγοντική. Σύγχρονα ερευνητικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η ελαττωματική πλακουντοποίηση και η επακόλουθη ανάπτυξη οξειδωτικού στρες στον πλακούντα αποτελούν κεντρικούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που συμβάλλουν στην εμφάνιση και εξέλιξη της νόσου.

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η συστηματική ανασκόπηση της σύγχρονης βιβλιογραφίας σχετικά με τον ρόλο του οξειδωτικού στρες στον πλακούντα και τη συμβολή του στην παθογένεση της προεκλαμψίας, με ιδιαίτερη έμφαση στους κυτταρικούς και μοριακούς μηχανισμούς που εμπλέκονται. Αρχικά παρουσιάζονται η φυσιολογική ανάπτυξη, η μορφολογία και οι λειτουργίες του πλακούντα, καθώς και οι μηχανισμοί της φυσιολογικής πλακουντοποίησης. Στη συνέχεια αναλύονται οι διαταραχές της τροφοβλαστικής διήθησης και της αναδιαμόρφωσης των ελικοειδών αρτηριών της μήτρας, που οδηγούν σε πλακουντιακή υποάρδευση, επεισόδια ισχαιμίας–επαναιμάτωσης και αυξημένη παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου.

Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στις κυριότερες πηγές παραγωγής δραστικών μορφών οξυγόνου στον πλακούντα, κυρίως των μιτοχονδρίων, αλλά και της NADPH οξειδάσης, της οξειδάσης της ξανθίνης και της δυσλειτουργίας της συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου, ενώ παράλληλα, παρουσιάζονται τα νεότερα δεδομένα σχετικά με τους βιοδείκτες οξειδωτικής βλάβης και τη δυνητική διαγνωστική και προγνωστική τους αξία.

Συμπερασματικά, η διεθνής βιβλιογραφία υποστηρίζει ότι το οξειδωτικό στρες αποτελεί θεμελιώδη παθοφυσιολογικό μηχανισμό που συνδέει τη διαταραγμένη πλακουντιακή ανάπτυξη με την προεκλαμψία. Η περαιτέρω διερεύνηση των μοριακών μηχανισμών που διέπουν τις διεργασίες αυτές αναμένεται να συμβάλει στην ανακάλυψη νέων αξιόπιστων βιοδεικτών, στην ανάπτυξη στοχευμένων θεραπευτικών παρεμβάσεων και στη βελτίωση των στρατηγικών πρόληψης και έγκαιρης

αντιμετώπισης της νόσου, με τελικό στόχο τη βελτίωση της μητρικής και περιγεννητικής έκβασης.

Λέξεις-κλειδιά: προεκλαμψία, πλακούντας, οξειδωτικό στρες, δραστικές μορφές οξυγόνου, πλακουντοποίηση, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, μιτοχονδριακή δυσλειτουργία

Summary

Preeclampsia is one of the most severe hypertensive disorders of pregnancy and remains a leading cause of maternal, fetal, and perinatal morbidity and mortality worldwide. Despite significant advances in understanding the disease, its pathogenesis remains complex and multifactorial. Current evidence suggests that impaired placentation and the subsequent development of oxidative stress within the placenta constitute key pathophysiological mechanisms contributing to the onset and progression of the disease.

The aim of the present thesis is to provide a comprehensive review of the current literature regarding the role of oxidative stress in the placenta and its contribution to the pathogenesis of preeclampsia, with particular emphasis on the cellular and molecular mechanisms involved. Initially, the normal development, morphology, and physiological functions of the placenta are presented, together with the mechanisms underlying normal placentation. Subsequently, the abnormalities in trophoblast invasion and remodeling of the maternal spiral arteries are discussed, as these alterations lead to placental hypoperfusion, ischemia–reperfusion injury, and increased production of reactive oxygen species (ROS).

Particular emphasis is placed on the major sources of reactive oxygen species within the placenta, particularly mitochondria, as well as other potential sources, including NADPH oxidases, xanthine oxidase, and dysfunctional endothelial nitric oxide synthase. In addition, recent evidence concerning biomarkers of oxidative damage and their potential diagnostic and prognostic value are presented.

In conclusion, the current literature supports the concept that oxidative stress represents a fundamental pathophysiological mechanism linking abnormal placental development with preeclampsia. Further investigation of the molecular mechanisms involved is expected to facilitate the identification of novel reliable biomarkers, the development of targeted therapeutic interventions, and the improvement of preventive and early management strategies, ultimately contributing to better maternal and perinatal outcomes.

Keywords: preeclampsia; placenta; oxidative stress; reactive oxygen species; placentation; endothelial dysfunction; mitochondrial dysfunction; antioxidant defense mechanisms.

Βιβλιογραφία

- Aydin, S.; Benian, A.; Madazli, R.; Uludağ, S.; Uzun, H.; Kaya, S. Plasma Malondialdehyde, Superoxide Dismutase, SE-Selectin, Fibronectin, Endothelin-1 and Nitric Oxide Levels in Women with Preeclampsia. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2004, 113, 21–25.
- Afrose, D.; Chen, H.; Ranashinghe, A.; Liu, C.-c.; Henessy, A.; Hansbro, P.M.; McClements, L. The Diagnostic Potential of Oxidative Stress Biomarkers for Preeclampsia: Systematic Review and Meta-Analysis. Biol. Sex Differ. 2022, 13, 26.
- Brown M.A., Magee L.A., Kenny L.C., Karumanchi S.A., McCarthy F.P., Saito S., Hall D.R., Warren C.E., Adoyi G., Ishaku S. Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. Hypertension. 2018;72:24–43.
- Burton G.J., Cindrova-Davies T., Yung H.W., Jauniaux E. Oxygen and Development of the Human Placenta. Reproduction. 2021;161:F53–F65.
- Burton G.J., Redman C.W., Roberts J.M., Moffett A. Pre-Eclampsia: Pathophysiology and Clinical Implications. BMJ. 2019;366:l2381.
- Burton, G.J.; Yung, H.W.; Cindrova-Davies, T.; Charnock-Jones, D.S. Placental Endoplasmic Reticulum Stress and Oxidative Stress in the Pathophysiology of Unexplained Intrauterine Growth Restriction and Early Onset Preeclampsia. Placenta 2009, 30, 43–48.
- Burton, G.J.; Redman, C.W.; Roberts, J.M.; Moffett, A. Pre-Eclampsia: Pathophysiology and Clinical Implications. BMJ 2019, 366, l2381.
- Burton, G.J.; Jauniaux, E. Placental Oxidative Stress: From Miscarriage to Preeclampsia. J. Soc. Gynecol. Investig. 2004, 11, 342–352.
- Burton, G.J.; Yung, H.W.; Murray, A.J. Mitochondrial—Endoplasmic Reticulum Interactions in the Trophoblast: Stress and Senescence. Placenta 2017, 52, 146–155.
- Burton, G.J.; Jauniaux, E. The Cytotrophoblastic Shell and Complications of Pregnancy. Placenta 2017, 60, 134–139.
- Burton, G.J.; Woods, A.W.; Jauniaux, E.; Kingdom, J.C.P. Rheological and Physiological Consequences of Conversion of the Maternal Spiral Arteries for Uteroplacental Blood Flow during Human Pregnancy. Placenta 2009, 30, 473–482.
- Burke, A.; Fitzgerald, G.A.; Lucey, M.R. A prospective analysis of oxidative stress and liver transplantation. Transplantation 2002, 74, 217–221.

- Biasi, F.; Bosco, M.; Lanfranco, G.; Massano, G.; Donadio, P.P.; Vaj, M.; Andorno, E.; Rizzeti, M.; Salizzoni, M.; Poli, G. Oxidative damage in human liver transplantation. Free Radic. Biol. Med. 1995, 19, 311–317.
- Bedard, K.; Krause, K.-H. The NOX Family of ROS-Generating NADPH Oxidases: Physiology and Pathophysiology. Physiol. Rev. 2007, 87, 245–313.
- Brand, M.D. Mitochondrial Generation of Superoxide and Hydrogen Peroxide as the Source of Mitochondrial Redox Signaling. Free Radic. Biol. Med. 2016, 100, 14–31.
- Bleier, L.; Wittig, I.; Heide, H.; Steger, M.; Brandt, U.; Dröse, S. Generator-Specific Targets of Mitochondrial Reactive Oxygen Species. Free Radic. Biol. Med. 2015, 78, 1–10.
- Benedetti, A.; Comportia, M.; Esterbauerb, H. Identification of 4-hydroxynonenal as a cytotoxic product originating from the peroxidation of liver microsomal lipids. Biochim. Biophys. Acta. 1980, 620, 281–296.
- Bestetti, S.; Galli, M.; Sorrentino, I.; Pinton, P.; Rimessi, A.; Sitia, R.; Medraño-Fernandez, I. Human Aquaporin-11 Guarantees Efficient Transport of H2O2 across the Endoplasmic Reticulum Membrane. Redox Biol. 2020, 28, 101326.
- Barbouti, A.; Goulas, V. Dietary Antioxidants in the Mediterranean Diet. Antioxidants 2021, 10, 1213.
- Barbouti, A.; Lagopati, N.; Veroutis, D.; Goulas, V.; Evangelou, K.; Kanavaros, P.; Gorgoulis, V.G.; Galaris, D. Implication of Dietary Iron-Chelating Bioactive Compounds in Molecular Mechanisms of Oxidative Stress-Induced Cell Ageing. Antioxidants 2021, 10, 491.
- Barbouti, A.; Briasoulis, E.; Galaris, D. Protective Effects of Olive Oil Components Against Hydrogen Peroxide-Induced DNA Damage. In Olives and Olive Oil in Health and Disease Prevention; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2010; pp. 1103–1109.
- Barbouti, A.; Amorgianiotis, C.; Kolettas, E.; Kanavaros, P.; Galaris, D. Hydrogen Peroxide Inhibits Caspase-Dependent Apoptosis by Inactivating Procaspase-9 in an Iron-Dependent Manner. Free. Radic. Biol. Med. 2007, 43, 1377–1387.
- Barbouti, A.; Doulias, P.-T.; Nousis, L.; Tenopoulou, M.; Galaris, D. DNA Damage and Apoptosis in Hydrogen Peroxide-Exposed Jurkat Cells: Bolus Addition versus Continuous Generation of H2O2. Free. Radic. Biol. Med. 2002, 33, 691–702.
- Barbouti, A.; Doulias, P.-T.; Zhu, B.-Z.; Frei, B.; Galaris, D. Intracellular Iron, but Not Copper, Plays a Critical Role in Hydrogen Peroxide-Induced DNA Damage. Free. Radic. Biol. Med. 2001, 31, 490–498.
- Burton GJ, Jauniaux E. What is the placenta? Am J Obstet Gynecol. 2015 Oct;213(4 Suppl):S6.e1, S6-8.

- Burton GJ, Fowden AL. The placenta: a multifaceted, transient organ. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2015 Mar 5;370(1663):20140066.
- Cleal JK, Lewis RM. The mechanisms and regulation of placental amino acid transport to the human foetus. J Neuroendocrinol. 2008 Apr;20(4):419-26.
- Cui, X.L.; Brockman, D.; Campos, B.; Myatt, L. Expression of NADPH Oxidase Isoform 1 (Nox1) in Human Placenta: Involvement in Preeclampsia. Placenta 2006, 27, 422–431.
- Cristodoro, M.; Messa, M.; Tossetta, G.; Marzioni, D.; Dell'Avanzo, M.; Inversetti, A.; Di Simone, N. First Trimester Placental Biomarkers for Pregnancy Outcomes. Int. J. Mol. Sci. 2024, 25, 6136.
- Cirino, G.; Szabo, C.; Papapetropoulos, A. Physiological roles of hydrogen sulfide in mammalian cells, tissues, and organs. Physiol. Rev. 2023, 103, 31–276.
- Chen, J.; Gao, Q.; Jiang, L.; Feng, X.; Zhu, X.; Fan, X.; Mao, C.; Xu, Z. The NOX2-Derived Reactive Oxygen Species Damaged Endothelial Nitric Oxide System via Suppressed BKCa/SKCa in Preeclampsia. Hypertens. Res. 2017, 40, 457–464.
- Chouchani, E.T.; Pell, V.R.; James, A.M.; Work, L.M.; Saeb-Parsy, K.; Frezza, C.; Krieg, T.; Murphy, M.P. A Unifying Mechanism for Mitochondrial Superoxide Production during Ischemia-Reperfusion Injury. Cell Metab. 2016, 23, 254–263.
- Cindrova-Davies, T.; Fogarty, N.M.E.; Jones, C.J.P.; Kingdom, J.; Burton, G.J. Evidence of Oxidative Stress-Induced Senescence in Mature, Post-Mature and Pathological Human Placentas. Placenta 2018, 68, 15–22.
- Dimitriadis E., Rolnik D.L., Zhou W., Estrada-Gutierrez G., Koga K., Francisco R.P.V., Whitehead C., Hyett J., da Silva Costa F., Nicolaides K., et al. Pre-Eclampsia. Nat. Rev. Dis. Primers. 2023;9:8.
- Dasilva-Arnold, S.; James, J.L.; Al-Khan, A.; Zamudio, S.; Illsley, N.P. Differentiation of First Trimester Cytotrophoblast to Extravillous Trophoblast Involves an Epithelial-Mesenchymal Transition. Placenta 2015, 36, 1412–1418.
- Downey, J.M.; Miura, T.; Eddy, L.J.; Chambers, D.E.; Mellert, T.; Hearse, D.J.; Yellon, D.M.; Downey, M.; Miura, T.; Eddy, L.J.; et al. Xanthine oxidase is not a source of free radicals in the ischemic rabbit heart. J. Mol. Cell. Cardiol. 1987, 19, 1053–1060.
- Erez O., Romero R., Jung E., Chaemsaithong P., Bosco M., Suksai M., Gotsch F. Preeclampsia and Eclampsia: The Conceptual Evolution of a Syndrome. Am. J. Obstet. Gynecol. 2022;226:S786–S803.
- Eltzschig, H.K.; Eckle, T. Ischemia and Reperfusion-from Mechanism to Translation. Nat. Med. 2011, 17, 1391–1401.

- Eddy, L.; Stewart, J.; Jones, H.; Engerson, T.; McCord, J.; Downey, J. Free Radical-Producing Enzyme, Xanthine Oxidase, Is Undetectable in Human Hearts. Am. J. Physiol. 1987, 253, H709–H711.
- Esterbauer, H.; Schaur, R.J.; Zollner, H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. Free Radic. Biol. Med. 1991, 11, 81–128.
- Fantone, S.; Giannubilo, S.R.; Marzioni, D.; Tossetta, G. HTRA Family Proteins in Pregnancy Outcome. Tissue Cell 2021, 72, 101549.
- Farah, O.; Nguyen, C.; Tekkatte, C.; Parast, M.M. Trophoblast Lineage-Specific Differentiation and Associated Alterations in Preeclampsia and Fetal Growth Restriction. Placenta 2020, 102, 4–9.
- Filippi, M.D. Neutrophil Transendothelial Migration: Updates and New Perspectives. Blood 2019, 133, 2149–2158.
- Fujimaki, A.; Watanabe, K.; Mori, T.; Kimura, C.; Shinohara, K.; Wakatsuki, A. Placental Oxidative DNA Damage and Its Repair in Preeclamptic Women with Fetal Growth Restriction. Placenta 2011, 32, 367–372.
- Forman, H.J.; Fukuto, J.M.; Miller, T.; Zhang, H.; Rinna, A.; Levy, S. The Chemistry of Cell Signaling by Reactive Oxygen and Nitrogen Species and 4-Hydroxynonenal. Arch. Biochem. Biophys. 2008, 477, 183–195.
- Galaris, D.; Barbouti, A.; Pantopoulos, K. Iron Homeostasis and Oxidative Stress: An Intimate Relationship. Biochim. Biophys. Acta (BBA)-Mol. Cell Res. 2019, 1866, 118535.
- Galaris, D.; Barbouti, A.; Korantzopoulos, P. Oxidative Stress in Hepatic Ischemia-Reperfusion Injury: The Role of Antioxidants and Iron Chelating Compounds. Curr. Pharm. Des. 2006, 12, 2875–2890.
- Gusella, A.; Martignoni, G.; Giacometti, C. Behind the Curtain of Abnormal Placentation in Pre-Eclampsia: From Molecular Mechanisms to Histological Hallmarks. Int. J. Mol. Sci. 2024, 25, 7886.
- Granger, D.N.; Kvietys, P.R. Reperfusion Injury and Reactive Oxygen Species: The Evolution of a Concept. Redox Biol. 2015, 6, 524–551.
- Guerby, P.; Swiader, A.; Augé, N.; Parant, O.; Vayssière, C.; Uchida, K.; Salvayre, R.; Negre-Salvayre, A. High Glutathionylation of Placental Endothelial Nitric Oxide Synthase in Preeclampsia. Redox Biol. 2019, 22, 101126.
- Guerby, P.; Swiader, A.; Tasta, O.; Pont, F.; Rodriguez, F.; Parant, O.; Vayssière, C.; Shibata, T.; Uchida, K.; Salvayre, R.; et al. Modification of Endothelial Nitric Oxide

Synthase by 4-Oxo-2(E)-Nonenal(ONE) in Preeclamptic Placentas. Free Radic. Biol. Med. 2019, 141, 416–425.

- Galluzzi, L.; Kepp, O.; Trojel-Hansen, C.; Kroemer, G. Mitochondrial Control of Cellular Life, Stress, and Death. Circ. Res. 2012, 111, 1198–1207.
- Huppertz, B. Traditional and New Routes of Trophoblast Invasion and Their Implications for Pregnancy Diseases. Int. J. Mol. Sci. 2020, 21, 289.
- Hung, T.-H.; Skepper, J.N.; Burton, G.J. In Vitro Ischemia-Reperfusion Injury in Term Human Placenta as a Model for Oxidative Stress in Pathological Pregnancies. Am. J. Pathol. 2001, 159, 1031–1043.
- Hung, T.H.; Burton, G.J. Hypoxia and Reoxygenation: A Possible Mechanism for Placental Oxidative Stress in Preeclampsia. Taiwan J. Obstet. Gynecol. 2006, 45, 189–200.
- Hausenloy, D.J.; Yellon, D.M. Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury: A Neglected Therapeutic Target. J. Clin. Investig. 2013, 123, 92–100.
- Holland, O.J.; Cuffe, J.S.M.; Dekker Nitert, M.; Callaway, L.; Kwan Cheung, K.A.; Radenkovic, F.; Perkins, A.V. Placental Mitochondrial Adaptations in Preeclampsia Associated with Progression to Term Delivery. Cell Death Dis. 2018, 9, 1150.
- Huang, Q.T.; Zhong, M.; Tian, J.W.; Hou, F.F. Higher Plasma AOPP Is Associated with Increased Proteinuria Excretion and Decreased Glomerular Filtration Rate in Pre-Eclamptic Women. Pregnancy Hypertens. 2013, 3, 16–20.
- Ives C.W., Sinkey R., Rajapreyar I., Tita A.T.N., Oparil S. Preeclampsia—Pathophysiology and Clinical Presentations. J. Am. Coll. Cardiol. 2020;76:1690–1702.
- Ishibashi, N.; Weisbrot-Lefkowitz, M.; Reuhl, K.; Inouye, M.; Mirochnitchenko, O. Modulation of Chemokine Expression during Ischemia/Reperfusion in Transgenic Mice Overproducing Human Glutathione Peroxidases. J. Immunol. 1999, 163, 5666–5677.
- Illsley NP, DaSilva-Arnold SC, Zamudio S, Alvarez M, Al-Khan A. Trophoblast invasion: Lessons from abnormally invasive placenta (placenta accreta). Placenta. 2020 Dec;102:61-66.
- Jung E., Romero R., Yeo L., Gomez-Lopez N., Chaemsaithong P., Jaovisidha A., Gotsch F., Erez O. The Etiology of Preeclampsia. Am. J. Obstet. Gynecol. 2022;226:S844–S866.
- Jauniaux, E.; Hempstock, J.; Greenwold, N.; Burton, G.J. Trophoblastic Oxidative Stress in Relation to Temporal and Regional Differences in Maternal Placental Blood Flow in Normal and Abnormal Early Pregnancies. Am. J. Pathol. 2003, 162, 115–125.

- Jauniaux, E.; Pahal, G.; Gervy, C.; Gulbis, B. Blood Biochemistry and Endocrinology in the Human Fetus between 11 and 17 Weeks of Gestation. Reprod. Biomed. Online 2000, 1, 38–44.
- Jauniaux, E.; Poston, L.; Burton, G.J. Placental-Related Diseases of Pregnancy: Involvement of Oxidative Stress and Implications in Human Evolution. Hum. Reprod. Update 2006, 12, 747–755.
- Kalogeris, T.; Baines, C.P.; Krenz, M.; Korthuis, R.J. Ischemia/Reperfusion. Compr. Physiol. 2017, 7, 113–170.
- Kono, H.; Woods, C.G.; Maki, A.; Connor, H.D.; Mason, R.P.; Rusyn, I.; Fujii, H. Electron Spin Resonance and Spin Trapping Technique Provide Direct Evidence That Edaravone Prevents Acute Ischemia-Reperfusion Injury of the Liver by Limiting Free Radical-Mediated Tissue Damage. Free Radic. Res. 2006, 40, 579–588.
- Kinouchi, H.; Epsteintt, C.J.; Mizui, T.; Carlsont, E.; Chen, S.F.; Chan, P.H. Attenuation of focal cerebral ischemic injury in transgenic mice overexpressing CuZn superoxide dismutase. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1991, 88, 11158–11162.
- Kleikers, P.W.M.; Wingler, K.; Hermans, J.J.R.; Diebold, I.; Altenhöfer, S.; Radermacher, K.A.; Janssen, B.; Görlach, A.; Schmidt, H.H.H.W. NADPH Oxidases as a Source of Oxidative Stress and Molecular Target in Ischemia/Reperfusion Injury. J. Mol. Med. 2012, 90, 1391–1406.
- Kahles, T.; Brandes, R.P. Which NADPH Oxidase Isoform Is Relevant for Ischemic Stroke? The Case for Nox 2. Antioxid. Redox. Signal. 2013, 18, 1400–1417.
- Kennedy, T.P.; Rao, N.V.; Hopkins, C.; Pennington, L.; Tolley, E.; Hoidal, J.R. Role of Reactive Oxygen Species in Reperfusion Injury of the Rabbit Lung. J. Clin. Investig. 1989, 83, 1326–1335.
- Kim, Y.J.; Park, H.S.; Lee, H.Y.; Ha, E.H.; Suh, S.H.; Oh, S.K.; Yoo, H.S. Reduced L-Arginine Level and Decreased Placental ENOS Activity in Preeclampsia. Placenta 2006, 27, 438–444.
- Kimura, C.; Watanabe, K.; Iwasaki, A.; Mori, T.; Matsushita, H.; Shinohara, K.; Wakatsuki, A. The Severity of Hypoxic Changes and Oxidative DNA Damage in the Placenta of Early-Onset Preeclamptic Women and Fetal Growth Restriction. J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2013, 26, 491–496.
- Karacay, Ö.; Sepici-Dincel, A.; Karcaaltincaba, D.; Sahin, D.; Yalvaç, S.; Akyol, M.; Kandemir, Ö.; Altan, N. A Quantitative Evaluation of Total Antioxidant Status and Oxidative Stress Markers in Preeclampsia and Gestational Diabetic Patients in 24-36 Weeks of Gestation. Diabetes Res. Clin. Pract. 2010, 89, 231–238.

- Kaur, G.; Mishra, S.; Sehgal, A.; Prasad, R. Alterations in Lipid Peroxidation and Antioxidant Status in Pregnancy with Preeclampsia. Mol. Cell. Biochem. 2008, 313, 37–44.
- Lennicke, C.; Cochemé, H.M. Redox Metabolism: ROS as Specific Molecular Regulators of Cell Signaling and Function. Mol. Cell. 2021, 81, 3691–3707.
- Lundberg, J.O.; Weitzberg, E. Nitric Oxide Signaling in Health and Disease. Cell 2022, 185, 2853–2878.
- Lim, R.; Acharya, R.; Delpachitra, P.; Hobson, S.; Sobey, C.G.; Drummond, G.R.; Wallace, E.M. Activin and NADPH-Oxidase in Preeclampsia: Insights from in Vitro and Murine Studies. Am. J. Obstet. Gynecol. 2015, 212, 86.e1–86.e12.
- Lambeth, J.D.; Krause, K.H.; Clark, R.A. NOX Enzymes as Novel Targets for Drug Development. Semin. Immunopathol. 2008, 30, 339–363.
- Lindholm, D.; Korhonen, L.; Eriksson, O.; Kυks, S. Recent Insights into the Role of Unfolded Protein Response in ER Stress in Health and Disease. Front. Cell. Dev. Biol. 2017, 5, 48.
- Mantelou, A.G.; Barbouti, A.; Goussia, A.; Zacharioudaki, A.; Papoudou-Bai, A.; Vlachou, C.; Kokkoris, S.; Papalois, A.; Galaris, D.; Glantzounis, G.K. Combined Administration of Membrane-Permeable and Impermeable Iron-Chelating Drugs Attenuates Ischemia/Reperfusion-Induced Hepatic Injury. Free Radic. Biol. Med. 2022, 193, 227–237.
- Meneshian, A.; Bulkley, G.B. The Physiology of Endothelial Xanthine Oxidase: From Urate Catabolism to Reperfusion Injury to Inflammatory Signal Transduction. Microcirculation 2002, 9, 161–175.
- Many, A.; Hubel, C.A.; Roberts, J.M. Hyperuricemia and xanthine oxidase in preeclampsia, revisited. Am. J. Obstet. Gynecol. 1996, 174, 288–291.
- Myatt, L.; Cui, X. Oxidative Stress in the Placenta. Histochem. Cell Biol. 2004, 122, 369–382.
- Matsubara, S.; Sato, I. Enzyme Histochemically Detectable NAD(P)H Oxidase in Human Placental Trophoblasts: Normal, Preeclamptic, and Fetal Growth Restriction-Complicated Pregnancy. Histochem. Cell Biol. 2001, 116, 1–7.
- Matsumura, F.; Yamaguchi, Y.; Goto, M.; Ichiguchi, O.; Akizuki, E.; Matsuda, T.; Okabe, K.; Liang, J.; Ohshiro, H.; Iwamoto, T.; et al. Xanthine oxidase inhibition attenuates kupffer cell production of neutrophil chemoattractant following ischemia-reperfusion in rat liver. Hepatology 1998, 28, 1578–1587.
- Murphy, E.; Steenbergen, C. Mechanisms underlying acute protection from cardiac ischemia-reperfusion injury. Physiol. Rev. 2008, 88, 581–609.

- Murphy, M.P. How Mitochondria Produce Reactive Oxygen Species. Biochem. J. 2009, 417, 1–13.
- Murphy, M.P.; Bayir, H.; Belousov, V.; Chang, C.J.; Davies, K.J.A.; Davies, M.J.; Dick, T.P.; Finkel, T.; Forman, H.J.; Janssen-Heininger, Y.; et al. Guidelines for Measuring Reactive Oxygen Species and Oxidative Damage in Cells and in Vivo. Nat. Metab. 2022, 4, 651–662.
- Madazli, R.; Benian, A.; Aydin, S.; Uzun, H.; Tolun, N. The Plasma and Placental Levels of Malondialdehyde, Glutathione and Superoxide Dismutase in Pre-Eclampsia. J. Obstet. Gynaecol. 2002, 22, 477–480.
- Moore, K. L., Persaud, T. V. N., & Torchia, M. G. (2019). Εμβρυολογία του Ανθρώπου: Από τη Σύλληψη έως τη Γέννηση - Κλινική Προσέγγιση (1η Ελλ. Έκδ.). Broken Hill Publishers.
- Mori M., Bogdan A., Balassa T., Csabai T., Szekeres-Bartho J. (2016). The decidua-the maternal bed embracing the embryo-maintains the pregnancy. Semin. Immunopathol. 38, 635–649.
- Negre-Salvayre, A.; Swiader, A.; Salvayre, R.; Guerby, P. Oxidative Stress, Lipid Peroxidation and Premature Placental Senescence in Preeclampsia. Arch. Biochem. Biophys. 2022, 730, 109416.
- Natenzon, A.; McFadden, P.; DaSilva-Arnold, S.C.; Zamudio, S.; Illsley, N.P. Diminished Trophoblast Differentiation in Early Onset Preeclampsia. Placenta 2022, 120, 25–31.
- Negre-Salvayre, A.; Coatrieux, C.; Ingueneau, C.; Salvayre, R. Advanced Lipid Peroxidation End Products in Oxidative Damage to Proteins. Potential Role in Diseases and Therapeutic Prospects for the Inhibitors. Br. J. Pharmacol. 2008, 153, 6–20.
- Noyan, T.; Güler, A.; Şekeroğlu, M.R.; Kamaci, M. Serum Advanced Oxidation Protein Products, Myeloperoxidase and Ascorbic Acid in Pre-Eclampsia and Eclampsia. Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol. 2006, 46, 486–491.
- Nousis, L.; Kanavaros, P.; Barbouti, A. Oxidative Stress-Induced Cellular Senescence: Is Labile Iron the Connecting Link? Antioxidants 2023, 12, 1250.
- Otamiri, T. Oxygen Radicals, Lipid Peroxidation, and Neutrophil Infiltration after Small-Intestinal Ischemia and Reperfusion. Surgery 1989, 10, 593–597.
- Okada H, Tsuzuki T, Murata H. Decidualization of the human endometrium. Reprod Med Biol. 2018 Feb 1;17(3):220-227.
- Parvez, S.; Long, M.J.C.; Poganik, J.R.; Aye, Y. Redox Signaling by Reactive Electrophiles and Oxidants. Chem. Rev. 2018, 118, 8798–8888.

- Pell, V.R.; Chouchani, E.T.; Murphy, M.P.; Brookes, P.S.; Krieg, T. Moving Forwards by Blocking Back-Flow the Yin and Yang of MI Therapy. Circ. Res. 2016, 118, 898–906.
- Prinz, W.A.; Toulmay, A.; Balla, T. The Functional Universe of Membrane Contact Sites. Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 2020, 21, 7–24.
- Redman C.W.G., Staff A.C., Roberts J.M. Syncytiotrophoblast Stress in Preeclampsia: The Convergence Point for Multiple Pathways. Am. J. Obstet. Gynecol. 2022;226:S907–S927.
- Radi, R. Oxygen Radicals, Nitric Oxide, and Peroxynitrite: Redox Pathways in Molecular Medicine. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2018, 115, 5839–5848.
- Raedschelders, K.; Ansley, D.M.; Chen, D.D.Y. The Cellular and Molecular Origin of Reactive Oxygen Species Generation during Myocardial Ischemia and Reperfusion. Pharmacol. Ther. 2012, 133, 230–255.
- Raijmakers, M.T.M.; Peters, W.H.M.; Steegers, E.A.P.; Poston, L. NAD(P)H Oxidase Associated Superoxide Production in Human Placenta from Normotensive and Pre-Eclamptic Women. Placenta 2004, 25 (Suppl. A), S85–S89.
- Roe, N.D.; Ren, J. Nitric Oxide Synthase Uncoupling: A Therapeutic Target in Cardiovascular Diseases. Vascul. Pharmacol. 2012, 57, 168–172.
- Resende, R.; Fernandes, T.; Pereira, A.; Marques, A.; Pereira, C. Endoplasmic Reticulum-Mitochondria Contacts Modulate Reactive Oxygen Species-Mediated Signaling and Oxidative Stress in Brain Disorders: The Key Role of Sigma-1 Receptor. Antiox. Red. Signal. 2022, 37, 758–780.
- Simister NE. Placental transport of immunoglobulin G. Vaccine. 2003 Jul 28;21(24):3365-9.
- Sies, H.; Belousov, V.V.; Chandel, N.S.; Davies, M.J.; Jones, D.P.; Mann, G.E.; Murphy, M.P.; Yamamoto, M.; Winterbourn, C. Defining Roles of Specific Reactive Oxygen Species (ROS) in Cell Biology and Physiology. Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 2022, 23, 499–515.
- Sies, H.; Mailloux, R.J.; Jakob, U. Fundamentals of Redox Regulation in Biology. Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 2024, 25, 701–719.
- Sies, H.; Jones, D.P. Reactive Oxygen Species (ROS) as Pleiotropic Physiological Signalling Agents. Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 2020, 21, 363–383.
- Sies, H.; Berndt, C.; Jones, D.P. Oxidative stress. Annu. Rev. Biochem. 2017, 6, 715–748.
- Sorby-Adams, A.; Prime, T.A.; Miljkovic, J.L.; Prag, H.A.; Krieg, T.; Murphy, M.P. A Model of Mitochondrial Superoxide Production during Ischaemia-Reperfusion Injury

for Therapeutic Development and Mechanistic Understanding. Redox Biol. 2024, 72, 103161.

- Shi, Z.; Long, W.; Zhao, C.; Guo, X.; Shen, R.; Ding, H. Comparative Proteomics Analysis Suggests That Placental Mitochondria Are Involved in the Development of Pre-Eclampsia. PLoS ONE 2013, 8, e64351.
- Scaife, P.J.; Simpson, A.; Kurlak, L.O.; Briggs, L.V.; Gardner, D.S.; Pipkin, F.B.; Jones, C.J.P.; Mistry, H.D. Increased Placental Cell Senescence and Oxidative Stress in Women with Pre-Eclampsia and Normotensive Post-Term Pregnancies. Int. J. Mol. Sci. 2021, 22, 7295.
- Sorrentino, I.; Galli, M.; Medraño-Fernandez, I.; Sitia, R. Transfer of H2O2 from Mitochondria to the Endoplasmic Reticulum via Aquaporin-11. Redox Biol. 2022, 55, 102410.
- Senft, D.; Ronai, Z.A. UPR, Autophagy, and Mitochondria Crosstalk Underlies the ER Stress Response. Trends Biochem. Sci. 2015, 40, 141–148.
- Sahay, A.S.; Sundrani, D.P.; Wagh, G.N.; Mehendale, S.S.; Joshi, S.R. Regional Differences in the Placental Levels of Oxidative Stress Markers in Pre-Eclampsia. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2015, 129, 213–218.
- Tashie, W.; Fondjo, L.A.; Owiredu, W.K.B.A.; Ephraim, R.K.D.; Asare, L.; Adu-Gyamfi, E.A.; Seidu, L. Altered Bioavailability of Nitric Oxide and L-Arginine Is a Key Determinant of Endothelial Dysfunction in Preeclampsia. BioMed Res. Int. 2020, 2020, 3251956.
- Tasta, O.; Swiader, A.; Grazide, M.H.; Rouahi, M.; Parant, O.; Vayssière, C.; Bujold, E.; Salvayre, R.; Guerby, P.; Negre-Salvayre, A. A Role for 4-Hydroxy-2-Nonenal in Premature Placental Senescence in Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction. Free Radic. Biol. Med. 2021, 164, 303–314.
- Tenopoulou, M.; Doulias, P.-T.; Barbouti, A.; Brunk, U.; Galaris, D. Role of Compartmentalized Redox-Active Iron in Hydrogen Peroxide-Induced DNA Damage and Apoptosis. Biochem. J. 2005, 387 Pt 3, 703–710.
- Vega, V.; Mardones, L.; Maldonado, M.; Nicovani, S.; Manríquez, V.; Roa, J.; Ward, P. Xanthine Oxidase Released from Reperfused Hind Limbs Mediate Kupffer Cell Activation, Neutrophil Sequestration, and Hepatic Oxidative Stress in Rats Subjected to Tourniquet Shock. Shock 2000, 14, 565–571.
- Walsh, C.T.; Tu, B.P.; Tang, Y. Eight kinetically stable but thermodynamically activated molecules that power cell metabolism. Chem. Rev. 2018, 118, 1460–1494.
- Witko-Sarsat, V.; Friedlander, M.; Capeillere-Blandin, C.; Nguyen-Khoa, T.; Nguyen, A.T.; Zingraff, J.; Jungers, P.; Descamps-Latscha, B. Advanced oxidation protein

products as a novel marker of oxidative stress in uremia. Kidney Int. 1996, 49, 1304–1313

- Yung, H.W.; Colleoni, F.; Dommett, E.; Cindrova-Davies, T.; Kingdom, J.; Murray, A.J.; Burton, G.J. Noncanonical Mitochondrial Unfolded Protein Response Impairs Placental Oxidative Phosphorylation in Early-Onset Preeclampsia. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2019, 116, 18109–18118.
- Yung, H.W.; Atkinson, D.; Campion-Smith, T.; Olovsson, M.; Charnock-Jones, D.S.; Burton, G.J. Differential Activation of Placental Unfolded Protein Response Pathways Implies Heterogeneity in Causation of Early- and Late-Onset Pre-Eclampsia. J. Pathol. 2014, 234, 262–276.
- Yoboue, E.D.; Sitia, R.; Simmen, T. Redox Crosstalk at Endoplasmic Reticulum (ER) Membrane Contact Sites (MCS) Uses Toxic Waste to Deliver Messages. Cell Death Dis. 2018, 9, 331.
- Zambella E., Peruffo B., Guarano A., Inversetti A., Di Simone N. The Hidden Relationship between Intestinal Microbiota and Immunological Modifications in Preeclampsia Pathogenesis. Int. J. Mol. Sci. 2024;25:10099.
- Zweierl, J.L.; Brodericko, R.; Kuppusamy, P.; Thompson-Gorman, S.; Luttyy, G.A. Determination of the Mechanism of Free Radical in Human Aortic Endothelial Cells Exposed to Anoxia and Reoxygenation. J. Biol. Chem. 1994, 269, 24156–24162.