Российский вестник акушера-гинеколога
2021, Т. 21, №5, с. 22-29
https://doi.org/10.17116/rosakush20212105122

Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist
2021, vol. 21, №5, pp. 22-29
https://doi.org/10.17116/rosakush20212105122

Формирование плаценты человека и преэклампсия

© А.П. МЕЛЬНИКОВ, В.Д. КАЗАНЦЕВА

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Минздрава Московской области, Москва, Россия

Развитие плаценты человека изучено подробно, однако врачи-клиницисты уделяют недостаточно внимания этим процессам при использовании алгоритмов обследования и лечения пациенток с осложненным течением беременности. Правильные представления о ранних стадиях развития плацентации человека будут способствовать выработке рациональных методик обследования, точной диагностике, а также применению патогенетических подходов к лечению пациенток с отклонениями в течении гестационного процесса. Преэклампсия — одно из наиболее часто встречающихся и характерных проявлений нарушения процесса плацентации.

Ключевые слова: *сосудистые факторы, плацентация, беременность, преэклампсия.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Мельников А.П. — https://orcid.org/0000-0002-7426-9040
Казанцева В.Д. — https://orcid.org/0000-0002-4011-3195
Автор, ответственный за переписку: Казанцева В.Д. — e-mail: shapee08@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Мельников А.П., Казанцева В.Д. Формирование плаценты человека и преэклампсия. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2021;21(5):22–29. https://doi.org/10.17116/rosakush20212105122

Human placental development and preeclampsia

© A.P. MEL'NIKOV, V.D. KAZANTSEVA

Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia

The human placenta development has been studied in detail; however, clinicians pay insufficient attention to these processes when using algorithms for the examination and treatment of patients with complicated pregnancy. Relevant attitude towards the early stages of human placentation development will contribute to the rational examination methods, accurate diagnosis, as well as the use of pathogenesis approaches to the treatment of patients with deviations during the gestation. Preeclampsia is one of the most common and typical manifestations of placentation disorders.

Keywords: *vascular factors, placentation, pregnancy, preeclampsia.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Mel´nikov A.P. — https://orcid.org/0000-0002-7426-9040
Kazantseva V.D. — https://orcid.org/0000-0002-4011-3195
Corresponding author: Kazantseva V.D. — e-mail: shapee08@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Mel'nikov AP, Kazantseva VD. Human placental development and preeclampsia. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist = Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2021;21(5):22–29. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/rosakush20212105122

Введение

Одной из актуальных проблем современного акушерства является улучшение и предупреждение неблагоприятного исхода беременностей и родов при таких патологических состояниях, как преэклампсия (ПЭ), синдром задержки роста плода (СЗРП), преждевременные роды (ПР), поздний самопроизвольный выкидыш. Перечисленные состояния относятся к группе так называемых больших акушерских синдромов с патологической плацентацией на ранних этапах развития человеческого эмбриона [1]. Решение таких проблем невозможно без правильного современного представления о физиологическом и патологическом развитии плаценты человека и необходимо не только в рамках научных исследований, но для широкого круга практикующих врачей-клиницистов.

Цель обзора — обобщение современных данных о механизмах формирования плаценты, а также о каскаде изменений, приводящих к патологическому течению беременности и развитию неблагоприятных исходов.

В настоящее время доказано, что плацента не только обеспечивает внутриутробное питание плода, но и в значительной мере определяет здоровье человека в последу-

ющей жизни [2]. При беременности плацента формируется и развивается раньше, чем созревает плод.

Формирование плаценты

Вне беременности эндометрий подвергается фазам роста и отторжения в процессе менструального цикла. Ткань эндометрия состоит из краевого эпителия и подлежащего стромального слоя, содержащего эндометриальные железы и сосуды. Как краевой эпителий, так и подлежащая строма во время менструального цикла подвергаются структурным изменениям для ожидаемой имплантации бластоцисты и инвазии трофобласта. Децидуализация — это трансформация стромальных клеток эндометрия в специализированные децидуальные клетки, которая происходит под действием прогестерона в секреторную фазу менструального цикла; этот процесс возобновляется с новой силой на ранних стадиях беременности за счет паракринных влияний внедряющихся клеток трофобласта [3].

Кроме того, в эндометрии постоянно происходит ангиогенез, что позволяет поддерживать сосудистую сеть. Помимо эндометрия у человека во взрослом состоянии процесс ангиогенеза происходит в миокарде при недостаточности кровообращения в коронарном русле, при заживлении ран и в скелетных мышцах [4]. Разработана специальная лабораторная модель для изучения ангиогенеза, адгезии бластоцисты и инвазии ее в эндометрий [5].

Развитие органа — плаценты — начинается, когда мембраны зародыша формируют тесный стабильный контакт со слизистой оболочкой матки [6]. Зародыш частично внедряется в стенку матки на 7—8-й день после оплодотворения. Первый шаг имплантации называется «сопоставление» — процесс, при котором наружный слой трофобласта и внутренний слой экстраэмбриональной мезодермы вместе формируют хорион, который является предшественником плодных оболочек, включая плаценту. Клетки трофобласта играют важную роль, участвуя в процессах адгезии бластоцисты, инвазии ее в эндометрий, фиксации плаценты, гормональной секреции, модуляции децидуального ангиогенеза, ремоделировании маточных спиральных артерий (МСА). Внутренняя клеточная масса находится на внутренней поверхности трофобластического пузырька и обеспечивает зачатки эмбриона, пуповины, желточного мешка и амниона. Затем происходит инвазия, трофобласт мигрирует между клетками эндометрия, вызывая их некроз, или апоптоз. Бластоциста постепенно окружается эндометрием, происходит инкапсуляция.

Прелакунарная стадия. Клетки трофобласта — это клетки, доставляющие питательные вещества и формирующие защитный барьер между организмом матери и плодом, подразделяются на синцитиоцитотрофобласт (SCT), ворсинчатый цитотрофобласт (VCT), вневорсинчатый трофобласт (EVT).

SCT обладает высокополяризованным эпителиальным слоем, плотно покрытым микроворсинками, которые увеличивают его поверхность в 5—7 раз. Данный слой богат транспортными белками для передачи аминокислот и глюкозы; кроме того, SCT секретирует гормоны и белки в материнский кровоток для адаптации организма к физиологическим потребностям при беременности. Этот слой функционирует как иммунологический барьер и никогда не выделяет молекулы HLA. Циркулирующие иммунные клетки не воспринимают SCT как «чужого». SCT выделяет Fc-рецептор плода, который транспортирует материнские антитела IgG в плодовый кровоток.

Мононуклеарный VCT находится под SCT на базальной мембране. Эти кубической формы клетки с большим ядром к концу беременности покрывают лишь четверть поверхности ворсин, при этом только тонкий слой синцития отделяет большинство капилляров ворсин от материнского кровотока. Интерстициальный вневорсинчатый трофобласт (iEVT) мигрирует через децидуальную строму к МСА, а эндоваскулярный вневорсинчатый трофобласт (eEVT) движется по спиральным артериям против тока крови: iEVT образует муфты из клеток на артериях, что сопровождается потерей актина в гладкомышечных клетках в средней оболочке артерий и замещением аморфным эозинофильным содержимым, что известно как «фибриноидные» изменения; это ведет к потере сосудистой реактивности и превращению сосуда в полость с низким давлением [7]. В свою очередь eEVT формирует «пробку» из клеток, предотвращая проникновение крови в интерстициальное пространство до окончания I триместра беременности, когда полностью формируется гемохориальная циркуляция. Скопления клеток eEVT в спиральных артериях создают условия, при которых эмбрион до 10-й недели после оплодотворения находится в среде, бедной кислородом. При этом возникают метаболические последствия — энергия образуется путем анаэробного гликолиза, происходит накопление углеродных частиц для синтеза клеточных компонентов, имеется защита от повреждения формирующихся клеток свободными радикалами — в такой среде происходит органогенез эмбриона. После 10-й недели после оплодотворения постепенно исчезают клеточные скопления, начало циркуляции материнской крови совпадает с увеличением содержания кислорода с 2,5 до 8% [8]. На периферии ворсины исчезают, формируя chorion laeve. Заканчивается прелакунарная стадия.

Лакунарная стадия. С 8-го по 13-го день после оплодотворения в синцитиотрофобласте появляются вакуоли — лакуны. Эритроциты матери могут быть в лакунах, но их очень мало, ток в лакунах, как в венозной системе, связь с материнскими артериями отсутствует до конца I триместра.

Синцитиоцитотрофобласт окружает и вскрывает эндометриальные железы и содержимое желез поступает в лакуны. Секреты эндометриальных желез содержат набор факторов роста и цитокинов, включая эпидермальный фактор роста (epidermal growth factor, EGF), фактор, замедляющий лейкемию (leukemia inhibitory factor, LIF), фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), β-фактор, трансформирующий рост (Transforming growth factor β, TGF-β). Эти факторы играют важную роль в регуляции пролиферации трофобласта, его дифференцировке и инвазии на ранних стадиях беременности [9]. Пролиферацию стимулируют EGF, TGF-α, амфирегулин [10], миграцию и инвазию — IGF-II (инсулиноподобный фактор роста II), урокиназный активатор плазминогена, IGFBP-1 (протеин-1-связывающий инсулиноподобный фактор роста), эндотелин-1, простагландин E_2, хемокины CX-3CL1, CCL14, HGF [11].

Формирование оболочки цитотрофобласта на 14-й день после оплодотворения означает, что клетки цитотрофобласта смешиваются с тканями эндометрия, часть клеток становится вневорсинчатым трофобластом, который начинает трофобластную инвазию. Это ключевой момент имплантации и плацентации — адаптация материнских сосудов

к условиям беременности и закреплению плаценты. Внедряющиеся клетки доходят до внутренней трети миометрия, группируются и формируют многоядерные гигантские клетки.

Ранняя ворсинчатая стадия. С 13-го дня после оплодотворения начинается повышенная пролиферация цитотрофобласта. Первичные ворсины представляют собой ядро цитотрофобласта, покрытое синцитиотрофобластом, и их появление означает начало ворсинчатой стадии плацентации.

Строма микроворсины состоит из нитей актина, d-актинина и эзрина [6].

Лакунарная система трансформируется в межворсинчатое (интервиллезное) пространство. Еще через 2 дня мезенхимальные клетки экстраэмбрионального мезенхимного слоя хориальной пластины внедряются в первичные ворсины, превращая их во вторичные ворсины. На 18—20-й день после оплодотворения появляются первые фетальные капилляры в мезенхимальных ворсинах и первичной хориальной пластине. Они возникают из гемангиобластных клеток предшественников, находящихся в мезенхиме. Данные клетки дают начало гемопоэтическим стволовым клеткам, которые окружены ранним эндотелием и располагаются внутри примитивных капилляров. Появление капилляров в строме ворсин знаменует собой возникновение первых третичных ворсин. Плацентарная и фетальная циркуляция развиваются независимо, близкая связь между ними обнаруживается в начале 4-й недели после оплодотворения. Полноценная плодово-плацентарная циркуляция появляется в начале 6-й недели после оплодотворения но при этом сопротивление в системе высокое. Эффективный кровоток возникает в конце I триместра, когда количество эритроцитов с ядром резко падает. В I триместре межворсинчатое пространство заполнено плазмой, профильтрованной через межклеточные пространства сгустков клеток трофобласта, и секретом эндометриальных желез. Снижение активности желез может приводить к плохому росту плаценты и недостаточной инвазии трофобласта.

В питании зародыша различают 2 фазы — гистиотрофную и гемотрофную; их разделяет момент начала плацентарного кровообращения [6].

Децидуальная оболочка регулирует развитие плаценты и вовлекает в процесс все клеточные элементы эндометрия: железы, сосуды, клетки стромы и иммунные клетки. Железы становятся гиперсекреторными и подвергаются изменениям — так называемый феномен G. Arias-Stella [12]. Содержимое желез служит основным питательным компонентом в ранние сроки беременности, когда скопления клеток внутри сосудов позволяют только небольшой части крови просачиваться в интервиллезное пространство. Стромальные клетки эндометрия дают много факторов роста, которые стимулируют железы. Они секретируют белки базальной мембраны — фибронектин и ламинин [13]. Лейкоциты матки и другие иммунные клетки (маточные NK-клетки) составляют 70% иммунных клеток, 20% — макрофаги и 10% — Т-клетки [14]. Эти клетки поставляют иммуномодуляторные сигналы и рецепторы для клеток EVT. Утероглобин, который производится в секреторную фазу цикла, играет иммуномодуляторную роль: снижает инвазию трофобласта, замедляет хемотаксис нейтрофилов и моноцитов. Успешная EVT-трансформация 30—40 спиральных артерий глубоко в миометрии нужна для нормального роста и развития плода [6].

Другие клетки плаценты представлены фибробластами, иммунными и сосудистыми клетками, которые формируются из внезародышевой мезенхимы. Фибробласты формируют сеть каналов, в которых находятся плацентарные макрофаги — клетки Гофбауэра [цит. по 15]. Гигантские клетки плацентарного ложа — большие многоядерные клетки, производящие плацентарный лактоген, находятся глубоко в decidua basalis внутренней трети миометрия — границы инфильтрации iEVT клеток [16].

Базальная пластина состоит из экстравиллезных трофобластических клеток EVT, эндометриальных стромальных клеток, децидуальных клеток, маточно-плацентарных сосудов, материнских эндотелиальных клеток и эндометриальных желез, заключенных в фибриноид [17]. Отложения фибриноида формируют 3 слоя: под хориальной пластинкой (слой Ланханса), на поверхности базальной пластины (слой Pora) и слой Нитабуха в глубине плацентарно-маточной границы [6].

Фактически плацента человека считается гемохориальной с начала II триместра, до этого она принадлежит к децидуохориальному типу. У человека органогенез заканчивается на 8-й неделе после оплодотворения. В данный период имеется четкая связь между интервиллезным пространством и венами матки, открывающимися через цитотрофобластическую оболочку.

Образование истинной плаценты. Хорион frondosum существует до 8-й недели после оплодотворения, в дальнейшем поверхностный полюс, связанный с decidua capsularis, превращается в chorion laeve [18]. Остатки ворсинок на глубоком полюсе формируют собственно плаценту.

Начало материнского кровотока сопровождается трехкратным увеличением концентрации кислорода в интервиллезном пространстве, возникает окислительный стресс, сопровождающийся дегенерацией синцитиотрофобласта, регрессом капилляров в ворсинах плодовой части и активацией апоптотического каскада. Амнион возникает из границ верхнего слоя (epiblast) внутренней клеточной массы и растет на будущей дорзальной поверхности эмбриона до контакта с первичной хориальной пластинкой в конце 3-го месяца после оплодотворения. Первичный желточный мешок формируется из нижнего слоя (hypoblast) внутренней клеточной массы [19]. Вторичный желточный мешок состоит из двух эпителиальных слоев — внутреннего эндодермального и наружного мезодермального, разделенных мезенхимными клетками; это первичное место гемопоэза и васкулогенеза.

Первые маточно-плацентарные артерии появляются на 18—19-й день после оплодотворения [17]. С 19—21-го дня после оплодотворения термин «зародыш» заменяется термином «эмбрион». В строме ворсин появляется ангиогенез, формируются капилляры, но их просвет пустой, капиллярная сеть ворсин не связана с кровеносной системой эмбриона. Аллантоис с окружающими его сосудами продвигается к сформировавшейся капиллярной сети хориальной пластины и ворсинам плаценты. Слияние двух аллантоисных артерий и двух вен с капиллярной сетью хориальной пластинки начинается в конце 4-й недели после оплодотворения. К 32-му дню после оплодотворения устанавливается гемохориальный тип питания тканей эмбриона. Возникает первая волна инвазии цитотрофобласта — внутрисосудистая инвазия цитотрофобласта приводит к формированию «пробок». Магистральный кровоток возникает по мере формирования трех главных отделов кровообращения: 1) сердца и магистральных сосудов тела эмбриона; 2) желточного кровеносного сплетения и желточных артерии и вены, доставляющих клет-

ки крови в камеры сердца; 3) аллантоисно-плацентарного отдела, завершающего гемодинамическую связь эмбриона и плаценты [17].

Васкуло- и ангиогенез в системе мать—плацента—плод

Васкулогенез — образование сосудов de novo из клеток мезодермы во вторичном желточном мешке, а потом сосудов в ворсинах — начинается на 18—35-й день после оплодотворения.

Ангиогенез — рост существующих сосудов за счет формирования новых ветвей.

Молекулярная регуляция процессов осуществляется с помощью VEGF [17]. В семействе VEGF (факторов роста эндотелия сосудов) насчитывается 5 членов: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E. VEGF-A отвечает за дифференцировку мезенхимальных клеток в стволовые гемангиобласты. VEGF-C и VEGF-D, связываясь с рецептором VEGFR-3, участвуют в процессе лимфогенеза [20].

VEGF действует через два тирозинкиназных рецептора VEGFR-1-Flt-1 и VEGFR-2-Flk 1/KDR. Flt-1 присутствует в синцитиотрофобласте, цитотрофобласте, эндотелиальных клетках и макрофагах. Трофобласт производит эндогенный антагонист VEGF в форме растворимого рецептора sFlt1. Существует также плацентарный фактор роста (Placental Growth Factor, PlGF), который также влияет на ангиогенез и экспрессируется трофобластом. VEGF взаимодействует с Flt-1 и Flk-1, а PlGF — только с Flt-1. Экспрессия PlGF начинается со II триместра, когда развивается маточно-плацентарное кровообращение с ремоделированием спиральных артерий во «второй волне» инвазии в сроках 16—18 нед беременности. Экспрессия PlGF увеличивается при улучшении снабжения плаценты кислородом; PlGF влияет на дифференцировку NK-клеток в матке, которые увеличивают инвазию трофобласта в децидуальную ткань, усиливают пролиферацию клеток трофобласта, снижают апоптоз этих клеток [21]. При нормальном течении беременности в I триместре концентрация PlGF низкая, она растет с 11—12 нед, достигая максимума в 30 нед, после чего снижается. Минимальная нормальная концентрация — уровень 5-го перцентиля составляет 141 пг/мл в 30 нед и 23 пг/мл при доношенном сроке [22].

Фактор роста фибробластов 2-го типа — Fibroblast Growth Factor 2 (FGF2) может быть вовлечен в ремоделирование сосудов; он располагается в гладкомышечных клетках, окружающих сосуды.

FGF2 под действием VEGF заставляет клетку мезодермы формировать гемангиобласты, дающие основу образования сосудистых стенок и кровяных клеток. VEGF помимо плацентации и ангиогенеза вовлечен в обеспечение выживания клеток в сформированных сосудах органов и тканей и дает прямой сосудорасширяющий эффект, действуя через NO и простациклин.

Homeobox гены регулируют ангиогенез в других органах организма и частично в плаценте. Например, сигнал для экспрессии VEGF опосредуется через HOXB5 (Homeobox B5), который регулирует VEGFR [6].

В эмбриональном ангиогенезе участвуют ангиопоэтины: Ang 1-, Ang 2-, Ang 3-, Ang- 4, которые являются лигандами для сосудисто-эндотелиального рецептора тирозинкиназы (Tie 2), необходимого для активации сосудистой сети [23].

Молекула 1-го типа адгезии тромбоцитов к эндотелию (Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule 1 — PECAM-1) участвует в образовании сосудов, взаимодействуя с VEGFR 2 и кадхерином сосудистого эндотелия [24].

Основными гемопоэтическими цитокинами являются IL-3, IL-7, IL-11, все колониестимулирующие факторы (CSF) и факторы стволовых клеток [16]. С помощью васкулогенеза у плода образуется первичная сосудистая сеть — дорзальная аорта и кардинальные вены, путем ангиогенеза в организме матери образуются дополнительные сосуды [25]. Созревание и моделирование сосудистой сети регулируются PlGF и β1-фактором трансформации роста (TGF-β1) [6]. Последний участвует в ангиогенезе, связываясь с рецепторами 1-го и 2-го типов. Одним из ко-рецепторов TGF-β1 служит эндотелин, который экспрессируется в эндотелиальных клетках из синцитиотрофобласта. Кроме sFlt-1 существует еще один антиангиогенный фактор — растворимый эндоглин (soluble Endoglin, sEng). sEng (CD105) является клеточным поверхностным рецептором TGF-β. TGF-β1 и TGF-β3 ингибируют миграцию и инвазию трофобласта, а sEng опосредует эти эффекты [26]. До момента, когда сосудистая сеть примет окончательный вид, экспрессия VEGF побуждает задействовать notch-путь[1] (путь трансмембранного рецептора), способствующий васкулогенезу через экспрессию Ephrinb2 — эфринлиганды, которые связываются с EPH-рецепторами на пути, где задействована сигнализация с тирозинкиназой [27]. Экспрессия Ephrinb2 подавляет рост клеток, образующих венозные сосуды. Notch-путь также регулирует экспрессию EPHB4 — специфического гена, способствующего развитию венозных сосудов [28].

Резюмируя изложенное, следует отметить, что васкулогенез включает следующее: а) активацию клеток мезодермы посредством взаимодействия FGF2 и соответствующего рецептора; б) формирование гемангиобластов за счет взаимодействия VEGF с рецептором Flk 1 и FGF2; в) образование первичных сосудов под влиянием взаимодействия VEGF с рецептором 1-го типа и образования FLT1. Ангиогенез включает взаимодействие VEGF с рецепторами 1-го и 2-го типов с образованием FLT1. Клетки мезодермы под действием VEGF и рецепторов 1-го и 2-го типов становятся эндотелиальными и формируют ветви от существующих сосудов [29].

Дефекты плацентации

Нарушения процесса децидуализации в стромальных маточных клетках приводят к патологии плацентации: ПЭ, плацентарной недостаточности, потерям беременности [2].

Дефект инвазии трофобласта не приводит к транформации спиральных артерий. На инвазию EVT влияет место имплантации плаценты, где формируется децидуальная ткань: нижний сегмент матки, близко к шейке матки, рубец после кесарева сечения или миомэктомии со вскрытием полости матки. В этих случаях EVT проникает в миометрий и разрушает гладкомышечные клетки с замещением их фибриноидом, поскольку децидуальная ткань плохо может контролировать границы между плацентой и материнскими тканями [30].

Плохое функционирование экстравиллезного трофобласта — неполноценные инвазия и ремоделирование

[1]Англ. notch — метка, зарубка.

СМА — приводит к ПЭ и СЗРП, а неконтролируемая инвазия — к трофобластической болезни [31].

Когда интерстициальный вневорсинчатый трофобласт и эндоваскулярный вневорсинчатый трофобласт недостаточно трансформируют спиральные артерии, последние становятся узкими сосудами с сохранением возможности спазмироваться под действием биологически активных веществ. Этот феномен приводит к недостаточному снабжению кровью интервиллезного пространства.

В нормальном состоянии потеря эластических волокон в интиме и адвентиции обусловлены выделением металлопротеиназы-12 для деградации эластина [32]. Это приводит к тому, что узкие, пульсирующие сосуды с высоким сопротивлением потоку жидкости превращаются в широкие, несжимаемые, с низким сопротивлением сосуды, доставляющие материнскую кровь к плаценте для питания плода. Невозможность ремоделирования СМА формирует развитие СЗРП у плода и ПЭ у матери [33].

В то же время недостаточное накопление внутрисосудистых «пробок» из клеток EEVT связано с преждевременной циркуляцией крови в интервиллезном пространстве, окислительным стрессом, появлением свободных радикалов [6]. Если процесс регрессии chorion frondosum в chorion laEve нарушается, оболочки хориона могут отслоиться преждевременно, что вызовет отслойку плаценты или преждевременные роды [34].

ПЭ возникает при освобождении веществ из плохо перфузируемых участков плаценты в материнский кровоток, запуская дисфункцию эндотелия. Дефектную трансформацию спиральных артерий трудно диагностировать в начале беременности. По мере продвижения EVT вглубь возрастает экспрессия плазменного белка А, связанного с беременностью — pregnancy associated plasma protein (PAPP-A). Его исследование в I триместре беременности является эффективным тестом, с помощью которого оценивают вероятность развития осложнений гестации. Соотношение sFlt-1 и PlGF также увеличено у пациенток с последующим развитием ПЭ [35].

С целью прогнозирования ПЭ целесообразно исследование биомаркеров, отражающих функцию плаценты: мРНК, экзосома, свободной ДНК, белков и коротких некодируемых РНК [23]. При ПЭ достоверно уменьшается содержание трех белков: VEGF, PlGF и фоллистатина, при этом достоверно увеличивается содержание интерферона-гамма (IFNγ), интерлейкина-6 (IL-6), фактора, ингибирующего лейкемию (LIF), гепаринсвязывающего EGF-подобного фактора роста (HB-EGF), фактора роста гепатоцитов (HGF), С-Х-С-хемокина 10 (CXCL-10), лептина и фактора ВВ, происходящего из тромбоцитов (PDGF-BB) [36].

В развитии дефектной плацентации принимают участие факторы, блокирующие пролиферацию, миграцию и инвазию EVT-клеток децидуального происхождения: TGFβ, TNFα и декорин (DCN) [37].

DCN — маленький протеоглюкан с высоким содержимым лейцина, продуцируется децидуальной оболочкой и мезенхимальными клетками хорионических ворсин, регулирует содержание матрикса, включающего коллагеновый фибриллогенез и миогенный ингибиторный белок, модулирует клеточную адгезию, связывается с фибронектином или тромбоспондином [38]. DCN действует как лиганд-антагонист для множества рецепторов тирозинкиназы, ингибирует рост EVT-клеток и оказывает антипролиферативное антимиграционное действие. Его влияние на трофобласт заключается в сильной отрицательной регуляции миграции и инвазии трофобласта. Избыток экспрессии DCN в базальном слое decidua связан с возникновением ПЭ с учетом двойственного действия белка на трофобласт и эндотелиальные клетки. В трофобласте DCN вызывает формирование гипоинвазивного фенотипа и скудную дифференциацию внутри сосудов, что вместе с антиангиогенным действием на эндотелиальные клетки приводит к неполноценному ремоделированию СМА, а также к повышению выделения sFlt-1. Содержание DCN в крови матери может служить потенциальным маркером ПЭ [39].

Низкие уровни белка гликоделина связаны с невынашиванием беременности. Гликоделин А может подавлять цитотоксичность маточных NK-клеток, снижать секрецию IL-1, запускать Т-клеточный апоптоз, а кроме трофической гликоделин А обладает и регулирующей функцией [6].

Низкие уровни IGFBP-1 в ранние сроки беременности встречаются у женщин, у которых впоследствии развивается ПЭ, а повышенные уровни IGFBP-1 у пациенток с ПЭ имеют недецидуальное происхождение [40]. Сниженная инвазия трофобласта и повышенное сосудистое сопротивление при ПЭ обусловлены снижением уровня простагландина E_2, который является основным продуктом децидуальной клетки. Фактор роста гепатоцитов (HGF) оказывает стимулирующее действие на EVT-клетки, продукция HGF у пациенток с ПЭ снижена [41].

Концентрация sFlt-1 повышается в материнской плазме за 5 нед до начала клинических проявлений ПЭ. PlGF связывается с sFlt1, и это соотношение имеет практическое значение для прогнозирования развития и течения ПЭ при беременности у конкретной пациентки. PlGF образует с VEGF гетеродимер, который может обладать как про-, так и антиангиогенной активностью [42]. При ПЭ уровни PlGF в сыворотке крови и моче снижены как за счет понижения экспрессии PlGF, так и за счет связывания его с sFlt-1 [43]. Доказательством того, что PlGF служит показателем аномальной плацентации, является также снижение содержания этого белка у пациенток с СЗРП без ПЭ [44].

Изучение комбинации показателей sFlt1 и PlGF и ультразвукового исследования для выявления риска развития ПЭ целесообразны, особенно у пациенток с антифосфолипидным синдромом и системной красной волчанкой [45].

Заключение

1. Правильное функционирование эндометрия в секреторную фазу цикла является залогом нормального развития плаценты в случае оплодотворения: плацентация у человека в I триместре скорее децидуахориальная, чем гемохориальная.

2. Ворсины плаценты человека подразделяются на следующие: первичные — ядро цитотрофобласта, покрытое синцитиотрофобластом; вторичные — клетки экстраэмбрионального мезенхимального слоя хориальной пластинки внедряются в первичные ворсины; третичные — в строме ворсин появляются капилляры.

3. Магистральный кровоток между тканями эмбриона и сосудами матери возникает после формирования трех главных отделов кровообращения и их объединения: а) сердца и магистральных сосудов тела эмбриона; б) желточного кровеносного сплетения и его сосудов, доставляющих клетки крови к сердцу эмбриона; в) аллантоисно-плацентарной магистрали, связывающей эмбрион, плаценту.

4. Краткое изложение начальной фазы образования сосудов плаценты и эмбриона представляется следующим:

а) активация клеток мезодермы посредством взаимодействия FGF2 (фактора роста фибробластов) и его рецептора;

б) формирование гемангиобластов за счет взаимодействия фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) с рецептором Flk-1;

в) образование первичных сосудов при взаимодействии VEGF с рецептором 1-го типа VEGFR1 и образование Flt-1;

г) ангиогенез, который включает взаимодействие VEGF с рецепторами 1-го и 2-го типов VEGFR1 и VEGFR2 и образованием Flt-1. Действие этого комплекса на клетки мезодермы превращает их в эндотелиальные клетки, которые продолжают рост уже сформированных сосудов.

5. К проангиогенным факторам относятся VEGF, PlGF, простагландин E_2, HGF — фактор роста гепатоцитов.

К антиангиогенным факторам относятся sFlt-1 sEng — растворимый эндоглин, декорин.

6. Фазы раннего развития и хронология становления плаценты:

А. Прелакунарная (сопоставление, инвазия, инкапсуляция до 8-го дня после оплодотворения;

Б. Лакунарная — 8—13-й день после оплодотворения;

В. Ранняя ворсинчатая с 13-го дня после оплодотворения;

Г. Эмбриональный период с 19—21-го дня после оплодотворения;

Д. Становление гемохориального типа питания тканей эмбриона с 28—32-го дня после оплодотворения с формированием внутрисосудистых «пробок» из клеток внутрисосудистого цитотрофобласта — первая волна инвазии трофобласта;

Е. Гемохориальная плацентация — конец I триместра беременности, 12-й недели после оплодотворения;

Ж. Вторая волна инвазии цитотрофобласта 18—20-я неделя после оплодотворения.

7. Прогнозирование ПЭ как характерного и часто встречаемого проявления дефектной плацентации возможно по определению:

а) отношения sFlt-1/PlGF;

б) по уровню декорина в крови матери.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — А.П. Мельников

Сбор и обработка материала — В.Д. Казанцева, А.П. Мельников

Написание текста — В.Д. Казанцева, А.П. Мельников

Редактирование — А.П. Мельников, В.Д. Казанцева

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Participation of authors:

Concept and design of the study — A.P. Mel´nikov

Data collection and processing — V.D. Kazantseva, A.P. Mel´nikov

Text writing — V.D. Kazantseva, A.P. Mel´nikov

Editing — A.P. Mel´nikov, V.D. Kazantseva

Authors declare lack of the conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruysse L, Romero R. The «Great Obstetrical Syndromes» are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204:3:193-201. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.08.009
2. Garrido-Gomez T, Dominguez F, Quiñonero A, Diaz-Gimeno P, Kapidzic M, Gormley M, Ona K, Padilla-Iserte P, McMaster M, Genbacev O, Perales A, Fisher SJ, Simón C. Defective decidualization during and after severe preeclampsia reveals a possible maternal contribution to the etiology. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017;114(40):8468-8477. https://doi.org/10.1073/pnas.1706546114
3. Gellersen B, Brosens JJ. Cyclic decidualization of the human endometrium in reproductive health and failure. *Endocr Rev*. 2014;35:6:851-905. https://doi.org/10.1210/er.2014-1045
4. Chau K, Hennessy A, Makris A. Placental growth factor and pre-eclampsia. *J Hum Hypertens*. 2017;31:12:782-786. https://doi.org/10.1038/jhh.2017.61
5. Zambuto SG, Clancy KBH, Harley BAC. A gelatin hydrogel to study endometrial angiogenesis and trophoblast invasion. *Interface Focus*. 2019;9:5:20190016. https://doi.org/10.1098/rsfs.2019.0016
6. Benirschke K, Burton GJ, Baergen RN. Pathology of the human placenta. 6th ed. Heidelberg: Springer. 2012;941.
7. Pijnenborg R, Dixon G, Robertson WB, Brosens I. Trophoblastic invasion of human decidua from 8 to 18 weeks of pregnancy. *Placenta*. 1980;1:1:3-19. https://doi.org/10.1016/s0143-4004(80)80012-9
8. Jauniaux E, Watson AL, Hempstock J, Bao YP, Skepper JN, Burton GJ. Onset of maternal arterial blood flow and placental oxidative stress. A possible factor in human early pregnancy failure. *Am J Pathol*. 2000;157:6:2111-2122. https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)64849-3
9. Lee CQ, Gardner L, Turco M, Zhao N, Murray MJ, Coleman N, Rossant J, Hemberger M, Moffett A. What Is Trophoblast? A Combination of Criteria Define Human First-Trimester Trophoblast. *Stem Cell Reports*. 2016;6:2:257-272. https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2016.01.006
10. Lysiak JJ, Johnson GR, Lala PK. Localization of amphiregulin in the human placenta and decidua throughout gestation: role in trophoblast growth. *Placenta*. 1995;16:4:359-366. https://doi.org/10.1016/0143-4004(95)90093-4
11. Hannan NJ, Jones RL, White CA, Salamonsen LA. The chemokines, CX3CL1, CCL14, and CCL4, promote human trophoblast migration at the feto-maternal interface. *Biol Reprod*. 2006;74:5:896-904. https://doi.org/10.1095/biolreprod.105.045518
12. Arias-Stella J. Atypical endometrial changes associated with the presence of chorionic tissue. *AMA Arch Pathol*. 1954;58:2:112-128.
13. Aplin JD, Charlton AK, Ayad S. An immunohistochemical study of human endometrial extracellular matrix during the menstrual cycle and first trimester of pregnancy. *Cell Tissue Res*. 1988;253:1:231-240. https://doi.org/10.1007/BF00221758
14. Vento-Tormo R, Efremova M, Botting RA, Turco MY, Vento-Tormo M, Meyer KB, Park JE, Stephenson E, Polański K, Goncalves A, Gardner L, Holmqvist S, Henriksson J, Zou A, Sharkey AM, Millar B, Innes B, Wood L, Wilbrey-Clark A, Payne RP, Ivarsson MA, Lisgo S, Filby A, Rowitch DH, Bulmer JN, Wright GJ, Stub-

bington MJT, Haniffa M, Moffett A, Teichmann SA. Single-cell reconstruction of the early maternal-fetal interface in humans. *Nature*. 2018;563:7731:347-353. https://doi.org/10.1038/s41586-018-0698-6

15. Burton GJ. The fine structure of the human placental villus as revealed by scanning electron microscopy. *Scanning Microsc*. 1987;1:4:1811-1828.
16. al-Lamki RS, Skepper JN, Burton GJ. Are human placental bed giant cells merely aggregates of small mononuclear trophoblast cells? An ultrastructural and immunocytochemical study. *Hum Reprod*. 1999;14:2:496-504. https://doi.org/10.1093/humrep/14.2.496
17. Внутриутробное развитие человека. Руководство для врачей. Под ред. Милованова А.П., Савельева С.В. М.: МДВ; 2006. Prenatal human development. A guide for physicians. Ed. Milovanov A.P., Savel'ev S.V. M.: MDV; 2006. (In Russ.).
18. Roberts JM, Redman CW. Pre-eclampsia: more than pregnancy-induced hypertension [published correction appears in Lancet. 1993;342:8869:504]. *Lancet*. 1993;341:8858:1447-1451. https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)90889-o
19. Boss AL, Chamley LW, James JL. Placental formation in early pregnancy: how is the centre of the placenta made? *Hum Reprod Update*. 2018;24:6:750-760. https://doi.org/10.1093/humupd/dmy030
20. Shibuya M. Vascular endothelial growth factor and its receptor system: physiological functions in angiogenesis and pathological roles in various diseases. *J Biochem*. 2013;153:1:13-19. https://doi.org/10.1093/jb/mvs136
21. Hanna J, Goldman-Wohl D, Hamani Y, Avraham I, Greenfield C, Natanson-Yaron S, Prus D, Cohen-Daniel L, Arnon TI, Manaster I, Gazit R, Yutkin V, Benharroch D, Porgador A, Keshet E, Yagel S, Mandelboim O. Decidual NK cells regulate key developmental processes at the human fetal-maternal interface. *Nat Med*. 2006;12:9:1065-1074. https://doi.org/10.1038/nm1452
22. Saffer C, Olson G, Boggess KA, Beyerlein R, Eubank C, Sibai BM; NORMALS Study Group. Determination of placental growth factor (PlGF) levels in healthy pregnant women without signs or symptoms of preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2013;3:2:124-132. https://doi.org/10.1016/j.preghy.2013.01.004
23. Findley C, Mitchell R., Duscha BD, Annex BH, Kontos CD. Plasma levels of soluble Tie2 and vascular endothelial growth factor distinguish critical limb ischemia from intermittent claudication in patients with peripheral arterial disease. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:5:387-393. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.02.045
24. Thakoordeen S, Moodley J, Naicker T. Serum levels of platelet endothelial cell adhesion molecule-1 (PECAM-1) and soluble vascular endothelial growth factor receptor (sVEGFR)-1 and -2 in HIV associated preeclampsia. *Hypertens Pregn*. 2017;36:2:168-174. https://doi.org/10.1080/10641955.2017.1280049
25. Lala PK, Nandi P. Mechanisms of trophoblast migration, endometrial angiogenesis in preeclampsia: The role of decorin. *Cell Adh Migr*. 2016;10:1-2:111—125. https://doi.org/10.1080/19336918.2015.1106669
26. Caniggia I, Grisaru-Gravnosky S, Kuliszewsky M, Post M, Lye SJ. Inhibition of TGF-beta 3 restores the invasive capability of extravillous trophoblasts in preeclamptic pregnancies. *J Clin Invest*. 1999;103:12:1641-1650. https://doi.org/10.1172/JCI6380
27. Haider S, Meinhardt G, Saleh L, Fiala C, Pollheimer J, Knöfler M. Notch1 controls development of the extravillous trophoblast lineage in the human placenta. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016;113:48:7710-7719. https://doi.org/10.1073/pnas.1612335113
28. Red-Horse K, Kapidzic M, Zhou Y, Feng KT, Singh H, Fisher SJ. EPHB4 regulates chemokine-evoked trophoblast responses: a mechanism for incorporating the human placenta into the maternal circulation. *Development*. 2005;132:18:4097-4106. https://doi.org/10.1242/dev.01971
29. Langman's Medical Embryology, 13th. Ed T. W. Sadler Wolters Kluwer Philadelphia 2015, Ch. 6 Third to Eighth Weeks: the embryonic period 71-94;407.
30. Hannon T, Innes BA, Lash GE, Bulmer JN, Robson SC. Effects of local decidua on trophoblast invasion and spiral artery remodeling in focal placenta creta — an immunohistochemical study. *Placenta*. 2012;33:12:998-1004. https://doi.org/10.1016/j.placenta.2012.09.004
31. Burton GJ, Woods AW, Jauniaux E, Kingdom JC. Rheological and physiological consequences of conversion of the maternal spiral arteries for uteroplacental blood flow during human pregnancy. *Placenta*. 2009;30:6:473-482. https://doi.org/10.1016/j.placenta.2009.02.009
32. Harris LK, Smith SD, Keogh RJ, Jones RL, Baker PN, Knöfler M, Cartwright JE, Whitley GS, Aplin JD. Trophoblast- and vascular smooth muscle cell-derived MMP-12 mediates elastolysis during uterine spiral artery remodeling. *Am J Pathol*. 2010;177:4:2103-2115. https://doi.org/10.2353/ajpath.2010.100182
33. Wang A, Rana S, Karumanchi SA. Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis. *Physiology (Bethesda)*. 2009;24:147-158. https://doi.org/10.1152/physiol.00043.2008
34. Burton Graham J, Redman Christopher W, RobertsJames M, Moffett Ashley. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications. *BMJ*. 2019;366:12381. https://doi.org/10.1136/bmj.l2381
35. Gaccioli F, Aye ILMH, Sovio U, Charnock-Jones DS, Smith GCS. Screening for fetal growth restriction using fetal biometry combined with maternal biomarkers. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218:2S:725-737. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.12.002
36. Charkiewicz K, Jasinska E, Goscik J, Koc-Zorawska E, Zorawski M, Kuc P, Raba G, Kluz T, Kalinka J, Sakowicz A, Laudanski P. Angiogenic factor screening in women with mild preeclampsia — New and significant proteins in plasma. Cytokine. *Elsevier*. 2018;106:125-130. https://doi.org/10.1016/j.cyto.2017.10.020.
37. Soares MJ, Varberg KM, Iqbal K. Hemochorial placentation: development, function, and adaptations. *Biol Reprod*. 2018;99:1:196-211. https://doi.org/10.1093/biolre/ioy049
38. Lysiak JJ, Hunt J, Pringle GA, Lala PK. Localization of transforming growth factor beta and its natural inhibitor decorin in the human placenta and decidua throughout gestation. *Placenta*. 1995;16:3:221-231. https://doi.org/10.1016/0143-4004(95)90110-8
39. Siddiqui MF, Nandi P, Girish GV, Nygard K, Eastabrook G, de Vrijer B, Han VK, Lala PK. Decorin over-expression by decidual cells in preeclampsia: a potential blood biomarker. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(3):361.e1-361.e15. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.03.020
40. Gratton RJ, Asano H, Han VK. The regional expression of insulin-like growth factor II (IGF-II) and insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) in the placentae of women with pre-eclampsia. *Placenta*. 2002;23:4:303-310. https://doi.org/10.1053/plac.2001.0780
41. Chen CP. Placental villous mesenchymal cells trigger trophoblast invasion. *Cell Adh Migr*. 2014;8:2:94-97. https://doi.org/10.4161/cam.28347
42. Lassen U, Chinot OL, McBain C, Mau-Sørensen M, Larsen VA, Barrie M, Roth P, Krieter O, Wang K, Habben K, Tessier J, Lahr A, Weller M. Phase 1 dose-escalation study of the antiplacental

growth factor monoclonal antibody RO5323441 combined with bevacizumab in patients with recurrent glioblastoma. *Neuro Oncol*. 2015;17:7:1007-1015. https://doi.org/10.1093/neuonc/nov019

43. Saito S, Nakashima A. A review of the mechanism for poor placentation in early-onset preeclampsia: the role of autophagy in trophoblast invasion and vascular remodeling. *J Reprod Immunol*. 2014;101-102:80-88. https://doi.org/10.1016/j.jri.2013.06.002
44. Mercé LT, Barco MJ, Alcázar JL, Sabatel R, Troyano J. Intervillous and uteroplacental circulation in normal early pregnancy and early pregnancy loss assessed by 3-dimensional power Doppler angiography. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;200:3:315.e1-315.e3158. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.10.020
45. Poon LC, Syngelaki A, Akolekar R, Lai J, Nicolaides KH. Combined screening for preeclampsia and small for gestational age at 11—13 weeks. *Fetal Diagn Ther*. 2013;33:1:16-27. https://doi.org/10.1159/000341712

Поступила 18.01.2021
Received 18.01.2021
Принята к печати 19.02.2021
Accepted 19.02.2021