

Т.Л. СМЕРНОВА

ПЛАЦЕНТА. ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ**Ключевые слова:** плацента, биогенные амины.

Многообразие функций плаценты связано с ее структурой на этапах имплантации, плацентации (12 недель), фетализации (второй триместр беременности). В течение беременности в плаценте происходят тканевые перестройки. Важную роль при этом выполняет фактор некроза опухолей (TNF α). Данный фактор регулирует синтез и секрецию гормонов, простагландинов. Васкулогенез является центральным процессом в развитии плаценты. Нарушение секреции фактора роста эндотелия сосудов – VEGF в плаценте, экспрессии его рецептора sFlt-1 приводит к нарушению процессов ангиогенеза, плацентарной недостаточности. Люминесцирующие гранулярные макрофаги, синцитиотрофобласт, тучные и децидуальные клетки плаценты содержат биогенные амины: серотонин, катехоламины, гистамин.

T.L. SMIRNOVA

PLACENTA: STAGES OF DEVELOPMENT**Key words:** placenta, biogenic amines.

Functional variety of placenta is linked with its structure at different stages: implantation, placentation (12 weeks), fetalization (II the second term of pregnancy). During pregnancy placenta undergoes tissual rearrangement. TNF α plays an important part in this process. This factor regulates prostaglandin production and secretion. Vascularization is the central process in development of placenta. Abnormal secretion of factor of endothelium growth – VEGF in placenta, disfunction of expression of its receptor sFlt-1 causes disbalance in angiogenesis and placental insufficiency. There are biogenic amines: serotonin, catecholamine, histamine in luminescent granular macrophages, mast and decidual cells.

Нарушение функции плаценты – одна из основных причин перинатальной заболеваемости и смертности. Плацента является провизорным органом, формирующимся в процессе эмбриогенеза и развития плода в течение всей беременности, играет роль посредника между матерью и плодом и прекращает свое существование к концу родов. Многообразие функций плаценты связано с ее структурой на этапах имплантации, плацентации (12 нед.), фетализации (II триместр беременности). В системе мать–плацента–плод устанавливаются сложные взаимоотношения [2]. В связи с высокой частотой плацентарной недостаточности и необходимостью разработки методов профилактики и лечения ученые изучают этапы формирования сосудистой системы хориона и маточно-плацентарного кровообращения. Внимание зарубежных и отечественных исследователей привлекают структурно-функциональные особенности плаценты при осложнениях беременности.

Известно, что на ранних сроках из заднего конца первичной кишки зародыша образуется вырост – аллантоис, который подходит к ворсинчатой оболочке по той же ножке, которая соединяет амниотический пузырек с трофобластом. По аллантоису идут сосуды из тела зародыша к ворсинчатой оболочке. Каждый сосуд врастает в определенную ворсину хориона. С момента васкуляризации ворсин хориона развивается аллантоидное интенсивное кровообращение зародыша.

С 3-й недели развития эмбриона начинается период плацентации, который характеризуется развитием сосудов в ворсинах, проникновением трофобласта в

спонгиозный слой эндометрия и спиральные артерии. Просвет сосудов вскрывается, кровь матери изливается между ворсинами, формируется межворсинчатое пространство. С 8-й недели образуются структурные единицы плаценты – котиледоны. Клиническая картина плацентарной недостаточности, развивающаяся в III триместре беременности, является проявлением патологического процесса, сформировавшегося еще в период плацентации. Процессы плацентации охватывают 6-18 нед. гестации. При физиологическом течении беременности спиральные артерии подвергаются значительным морфологическим изменениям: их эндотелий, внутренняя эластическая мембрана и гладкомышечные клетки замещаются клетками трофобласта. Вначале перестройка происходит в децидуальном сегменте маточных артерий, затем инвазия трофобласта продолжается на сегмент маточных артерий, расположенных в миометрии. В результате перестройки спиральных сосудов происходит их значительное расширение, что обеспечивает адекватный приток крови к плоду. Отмечено, что при гестозе 30-50% маточных артерий не подвергается трансформации [7].

Внутриутробный плод окружен 3 оболочками: децидуальной, которая является материнской, так как образуется из слизистой оболочки матки, ворсинчатой и водной, которые считаются плодовыми.

Децидуальная оболочка – это измененный в связи с беременностью функциональный отдел слизистой оболочки матки. Функциональный слой разделяется на компактный и спонгиозный (губчатый). После имплантации железы слизистой оболочки матки наполняются секретом (железы беременности Опитца). Компактный и губчатый слой хорошо выделяются. Плодное яйцо внедряется только в компактный слой децидуального эндометрия и окружается им со всех сторон: decidua parietalis – выстилает полость матки; decidua capsularis – покрывает плодное яйцо со стороны полости матки; decidua basalis – часть децидуальной оболочки, расположенной между плодным яйцом и стенкой матки.

По мере роста плодного яйца decidua capsularis и decidua parietalis приближаются к друг другу. Decidua basalis утолщается, в ней развиваются сосуды, превращается в материнскую часть плаценты, в нее врастают ворсины. Образованию децидуальной оболочки способствует гистамин, выделяемый бластоцистой. Часть децидуальных клеток имеет костномозговое происхождение. Иммуногистохимические исследования нашей кафедры показывают, что децидуальные клетки являются NSE-позитивными. Это доказывает их нейроэндокринную функцию.

Амниотическая оболочка состоит из эпителия и соединительнотканых оболочек в несколько слоев. Амнион прилегает к гладкому хориону, выстилает плодную поверхность плаценты, переходит на пуповину и покрывает ее, сливается в области пупка с наружными покровами зародыша. Амнион и гладкий хорион участвуют в обеспечении состава околоплодных вод.

В формировании хориона различают 3 периода: предворсинчатый (7-8-й день развития эмбриона; период образования ворсин (13-50-е дни внутриутробного периода); период образования котиледонов (50-90-е дни эмбриогенеза).

Хорион развивается из трофобласта и мезобласта. Сосуды врастают к концу 1-го месяца из аллантоиса. На 2-м месяце беременности начинается атрофия вор-

син хориона, прилегающих к *decidua capsularis*, на 3-м месяце беременности ворсины в этой части исчезают, и хорион становится гладким. На стороне хориона, прилегающего к *decidua basalis*, ворсины разрастаются, хорион становится ветвистым. Эта часть хориона составляет плодовую часть плаценты.

Клетки цитотрофобласта сливаются, формируя многоядерный синцитиальные структуры с множеством удлинённых ядер, хорошо развитым эндцитозным аппаратом и множеством микроворсин на свободной поверхности. На ранних сроках беременности синцитий участвует в имплантации. Многоядерные синцитиальные структуры обеспечивают обменную функцию плаценты и продукцию плацентарных гормонов.

В месте, где ворсины хориона вступают в контакт с внеклеточным матриксом матки, популяция клеток трофобласта пролиферирует, формируя якорный тип трофобласта. Доказана продукция этими клетками эмбриональной изоформы фибронектина – трофоутеронектина, участвующего в фиксации плаценты к стенке матки. На конце якорных ворсин формируется вневорсинчатый трофобласт с инвазивными свойствами. Клетки вневорсинчатого трофобласта экспрессируют молекулы адгезии и синтезируют протеазы, разрушающие внеклеточный матрикс, что обеспечивает миграцию трофобласта через децидуальную оболочку, внедрение его в стенки спиральных маточных артерий и замещение эндотелиальных клеток. Клетки ворсинчатого трофобласта экспрессируют α_6 - и β_4 -субъединицы интегринов, незначительное количество β_1 -субъединиц интегрина и молекул гиалуроновой кислоты. Дефекты формирования якорных ворсин и замедление миграции трофобласта в строму матки и кровеносные сосуды приводят к развитию преэклампсии и неразвивающейся беременности.

Околоплодные воды в количестве 0,5-1,5 литра заполняют полость амниона. Образуются за счет: 1) секретиции эпителия амниона, 2) пропотевания жидкости из кровеносных сосудов матери. Воды удаляются через межклеточные каналы и поры в амнионе и гладком хорионе. Секретция и резорбция вод происходят очень интенсивно. В водах обнаруживаются моча плода, чешуйки эпидермиса, секрет сальных желез кожи, пушковые волосы. В составе вод белки, липиды, углеводы, калий, кальций, натрий, микроэлементы, мочевина, гормоны, лизоцим, молочная кислота, ферменты, окситоцин, простагландины, тканевой тромбопластин, антигены групп крови.

Плацента – орган, с помощью которого происходят дыхание, питание, транспорт продуктов обмена, синтез белков, гормонов. Плацента формируется из базальной части децидуальной оболочки и разросшихся ворсин ветвистого хориона. Сосуды в ворсинах делятся, в конечных ворсинах только петли капилляров. Площадь поверхности ворсин плаценты 14 м². Общая длина ворсин 50 км. Большинство ворсин «плавают» в крови матери, циркулирующей в межворсинчатом пространстве. Поверхность ворсин покрыта синцитиотрофобластом, поверхность которого имеет микроворсинки для резорбции. Синцитий перерабатывает питательные вещества, синтезирует белки, содержит ферменты. Цитотрофобласт образует сплошной слой в I половине беременности, во II половине беременности ворсины утрачивают цитотрофобласт. В центре ворсины проходят плодовые капилляры. В области соприкосновения синцитиотро-

фобласта с decidua basalis образуется зона коагуляционного некроза Нитабух. Якорные (закрепляющие) ворсины срастаются с decidua basalis.

Материнская часть плаценты представляет собой утолщенную часть децидуальной оболочки. В ней образуются углубления, в которые погружаются ворсины. В углублениях циркулирует материнская кровь. Между углублениями образуются выступы (перегородки), к которым прикрепляются якорные ворсины. В перегородках проходят спиральные маточные артерии. Минутный объем кровотока в матке 800 мл/мин. Скорость кровотока замедленная. Венозная кровь из межворсинчатых пространств отводится через краевой синус плаценты и вены матки. Материнская кровь в области маточно-плацентарной площадки не свертывается и не смешивается с кровью плода, притекающей по сосудам ворсин.

Пуповина – образуется из аллантаоиса, несущего сосуды от зародыша к хориону и проходящего через брюшную ножку. В составе пуповины 2 артерии с венозной кровью плода, 1 вена с артериальной кровью. Сосуды окружены студенистым веществом. Прикрепление пуповины к плаценте центральное, боковое, краевое, оболочечное. Длина пуповины соответствует длине плода 50-52 см, диаметр 1,5 см, имеет 20-25 витков.

Аллантаоисный и желточный протоки атрофируются со стороны плацентарного ложа. Остатки аллантаоиса и желточного протока могут служить материалом для образования истинных кист пуповины.

На ранних сроках онтогенеза пуповина содержит 2 артерии и 2 вены, парные желточные артерии и вены, петли кишечника (физиологическая пупочная грыжа). На 3-м месяце беременности петли кишечника перемещаются в брюшную полость плода, а от физиологической грыжи остается мелкий дивертикул в брюшине. В процессе развития 2 вены пуповины сливаются.

Нарушение имплантации приводит к самопроизвольному аборт, предлежанию плаценты, приращению плаценты, оболочечному прикреплению пуповины. Нарушение формирования плаценты приводит к плацентарной недостаточности, развитию единственной артерии пуповины. К структурно-функциональным нарушениям плаценты приводят осложнения беременности и экстрагенитальные заболевания матери.

Развитие плаценты включает в себя рост и дифференцировку кровообращения плода, увеличение массы плаценты и плода, старение плаценты, сопровождающееся уменьшением площади поверхности за счет отложения кальцинатов и выпадения фибрина.

Большую роль в функционировании плаценты играет трофобласт. Клетки трофобласта покрывают поверхность свободных и якорных ворсин, поверхность хориальной пластинки и септ. Мононуклеарные стволовые клетки являются предшественниками клеток цитотрофобласта и синцитиотрофобласта. На поверхности ворсин клетки цитотрофобласта сливаются, что приводит к формированию многоядерных синцитиальных структур. В синцитиотрофобласте развит эндцитозный аппарат, а на поверхности много микроворсин.

На ранних стадиях беременности синцитиотрофобласт участвует в имплантации. На поздних сроках беременности синцитиотрофобласт осуществляет обменную функцию плаценты и продуцирует гормоны плаценты: хориони-

ческий гонадотропин, плацентарный лактоген, лептин, инсулиноподобный фактор (INSL4). Kilani с соавт. [8] установили, что при задержке внутриутробного развития плода и плацентарной недостаточности фактор- α некроза опухолей (ФНО- α) стимулировал апоптоз в ворсинчатом трофобласте.

В участках контакта ворсин хориона с внеклеточным матриксом матки формируется якорный тип трофобласта [1]. Фиксация плаценты обеспечивается фибронектином – трофоутеронектином. Дифференцировка связана с изменением экспрессии молекул адгезии и биосинтезом протеаз, разрушающих внеклеточные элементы. При этом клетки трофобласта мигрируют через децидуальную оболочку (*decidua basalis*), внедряются в стенки спиральных артерий и замещают эндотелиальные клетки (псевдоваскулогенез). Клетки трофобласта ворсин хориона экспрессируют много интегринов, но мало молекул гиалуроновой кислоты. При дифференцировке во вневорсинчатый трофобласт клетки утрачивают $\alpha\beta 4$ -интегрины, в них повышается экспрессия $\alpha 1$ -, $\alpha 3$ -, $\alpha 5$ - и $\beta 1$ -субъединиц интегрин, в частности $\alpha 5$ - и $\beta 1$ -субъединиц интегрин, являющихся рецепторами фибронектина ($\alpha 5\beta 1$) и витронектина ($\alpha V\beta 3/\beta 5$).

Растет количество HLA-G. Ворсинчатый хорион прекращает продукцию желатиназы MMP-2 при превращении во вневорсинчатый трофобласт. На данном этапе секретируется желатиназа MMP-9. Следует отметить, что в инвазии клеток трофобласта участвуют катепсины В и L, желатиназа MMP-9. Клетки вневорсинчатого трофобласта усиливают продукцию хорионического гонадотропина, синтезируют плацентарный лактоген, ингибитор активатора плазминогена 1.

Дефекты развития якорных ворсин и недостаточность миграции трофобласта в строму матки и кровеносные сосуды приводят к развитию таких осложнений беременности, как преэклампсия, гибели внутриутробного плода [3, 6].

В течение беременности в плаценте происходят тканевые перестройки. Важную роль при этом выполняет ФНО α . Данный фактор также регулирует синтез и секрецию гормонов, простагландинов.

Исследованиями нашей кафедры с применением люминесцентно-гистохимических методов Фалька–Хилларпа и Кросса, Евена. Роста установлено, что люминесцирующие гранулярные макрофаги, синцитиотрофобласт, тучные и децидуальные клетки плаценты содержат серотонин, катехоламины, гистамин [4]. Выявлено происхождение децидуальных клеток и макрофагов плаценты.

Хемокины обеспечивают функционирование плаценты. Клетки стромы эндометрия продуцируют хемокин RANTES, выработка которого стимулируется интерлейкином- 1β (ИЛ- 1β), фактором некроза опухолей α (ФНО α), интерфероном- γ (ИФН- γ). В период дифференцировки инвазии трофобласта в стенку матки увеличивается экспрессия данного хемокина. RANTES является регулятором функции лимфоцитов и мононуклеарных клеток, регулятором присутствия иммунных клеток в организме матери и плода. Цитотрофобласт секретирует моноцитарный воспалительный протеин MIP- 1α , который обеспечивает накопление в матке популяции клеток: моноцитов, CD56+, NK-клеток.

Успешная имплантация и нормальное развитие плаценты обеспечивают рядом молекулярных взаимодействий между восприимчивой маткой и зрелой бластоцистой. Обнаружено, что в предовуляционном фолликуле проду-

цируются интерлейкины ИЛ-1 β , ИЛ-6 и фактор некроза опухолей – ФНО α , которые способствуют разрыву фолликула. В цервикальной слизи перед овуляцией обнаружены ИЛ-1 β и ИЛ-10, участвующие в иммунных процессах при оплодотворении. Эндометрий и эмбрион на стадии бластоцисты продуцируют фактор, ингибирующий лейкемию (LIF), необходимый для имплантации. LIF ограничивает инвазивность клеток цитотрофобласта.

Васкулогенез является центральным процессом в развитии плаценты. От качества васкуляризации ворсин и функционирования кровеносных сосудов зависит течение беременности [5]. Нарушение секреции фактора роста эндотелия сосудов – VEGF в плаценте, нарушение экспрессии его рецептора sFlt-1 приводит к нарушению процессов ангиогенеза, плацентарной недостаточности. Дифференцировка мезенхимальных клеток-предшественников в гемангиобласты, их дальнейшая дифференцировка в эндотелиальные клетки плаценты находятся под контролем фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), фактора роста фибробластов (FGF) и их рецепторов (VEGF-R и FGFR). VEGF контролирует все этапы ангиогенеза в плаценте: влияет на деградацию базальной мембраны, фибрина и интерстициального матрикса эндотелиальных клеток, пролиферацию эндотелия, формирование новых капиллярных трубок и новой базальной мембраны.

Сигналом для начала родовой деятельности служит гиперпродукция цитокинов в лимфоцитарном пуле клеток децидуальной оболочки, синцитиотрофобласте ворсин. Запускаются повышение синтеза простагландинов E₂ плодными оболочками и начало первого периода родов.

Сведения о формировании и развитии плаценты, об особенностях ее морфологии могут стать основой для научных изысканий, направленных на улучшение состояния плода, снижение перинатальной заболеваемости и смертности.

Литература

1. Ломунова М.А. Клетки трофобласта плаценты человека: пути их созревания и взаимодействия с иммунной системой / М.А. Ломунова, В.Ю. Талаев // Иммунология. 2007. № 1. С. 50-58.
2. Радзинский В.Е. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности: Монография / В.Е. Радзинский, А.П. Милованов, И.М. Ордянец и др. М.: Медицинское информационное агентство, 2004. 393 с.
3. Рулева А.В. Роль биогенных аминов в формировании плацентарной недостаточности при гестозе: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.В. Рулева СПб.: НИИ акушерства и гинекологии РАМН, 2007. 25 с.
4. Сергеева В.Е. Биоаминсодержащие структуры плаценты при осложнениях беременности / В.Е. Сергеева, Т.Л. Смирнова // Морфология в теории и практике: Материалы Всероссийской конференции с международным участием, посвященной 85-летию со дня рождения Д.С. Гордон. Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 2008. С. 115-116.
5. Соколов Д.И. Экспрессия VEGF и рецептора VEGF-R3 эндотелиальными клетками плаценты в норме и при гестозе / Д.И. Соколов, А.В. Колобов, Л.В. Печерина и др. // Бюл. эксп. биол. и мед. 2008. Т.145, № 3. С. 321-325.
6. Солоницын А.Н. Клиническое значение маркеров ангиогенеза для определения тяжести гестоза: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.Н. Солоницын. М.: ММА, 2008. 24 с.
7. Granger J.P. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia linking placental ischemia with endothelial dysfunction / Granger J.P., Alexander B.T., Llinas M.T. et al // Hypertension. 2001. V.38, № 2. P. 718-22.

8. *Kilani R.T.* Endogenous tumor factor α mediates enhanced apoptosis of cultured villous trophoblasts from intrauterine growth-restricted placentae / *Kilani R.T., Mackova M., Davidge S.T. et al.* // Reproduction. 2007. V. 133, № 1. P. 257-264.

СМИРНОВА ТАТЬЯНА ЛЬВОВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (tismr@mail.ru).

SMIRNOVA TATJANA LVOVNA – candidate of medical sciences, associative professor of obstetrics and gynaecology department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary.
