

© Ю. А. Николаева<sup>1</sup>,  
Т. В. Кузнецова<sup>2</sup>, В. С. Баранов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский  
государственный университет:  
медицинский факультет, кафедра  
акушерства и гинекологии;

<sup>2</sup> НИИ акушерства и гинекологии  
им. Д. О. Отта РАМН,  
Санкт-Петербург

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ПРОЛИФЕРАТИВНОГО СТАТУСА ЦИТОТРОФОБЛАСТА С УРОВНЕМ ХОРИОНИЧЕСКОГО ГОНАДОТРОПИНА И ПАТОЛОГИЕЙ РАЗВИТИЯ ПЛАЦЕНТЫ

■ В представленном обзоре рассмотрены механизмы формирования плацентарной недостаточности при нарушении развития хориона. Отмечена зависимость между увеличением концентрации хорионического гонадотропина (ХГ) и повышением пролиферативной активности клеток цитотрофобласта, что свидетельствует в пользу сопряженности этих процессов. Цитотрофобласт является камбиальным слоем синцитиотрофобласта и совместно с ним обеспечивает гормональную функцию плаценты. Высокий митотический индекс в клетках цитотрофобласта и уровень ХГ в сыворотке крови беременной можно рассматривать как предвестников плацентарной недостаточности, что позволяет своевременно рекомендовать проведение профилактики этого наиболее частого акушерского осложнения.

■ **Ключевые слова:** митотический индекс; пролиферативная активность; цитотрофобласт; синцитиотрофобласт; хорионический гонадотропин; плацентарная недостаточность

### Введение

Ворсинчатый хорион является основным звеном, формирующим единую функциональную систему мать — плацента — плод, которая обеспечивает развитие плода и уровень адаптивных процессов при координации функций организмов матери и плода. Современные морфологические, морфометрические, гистохимические, электронно-микроскопические и другие методы исследования позволяют выявлять изменения структурных элементов хориального эпителия в течение всего периода эмбриогенеза как при нормальном, так и при патологическом течении беременности, в том числе при плацентарной недостаточности (ПН).

ПН принято разделять на первичную и вторичную [10]. Первичной называют ПН, возникающую в связи с нарушением развития плаценты. Она возникает при формировании плаценты в период имплантации и плацентации под влиянием различных генетических, эндокринных, инфекционных факторов, приводящих к анатомическим нарушениям строения, прикрепления и расположения плаценты, а также к дефектам васкуляризации и нарушению дифференцировки ворсин хориона. Вторичная ПН, как правило, развивается на фоне уже сформировавшейся плаценты под влиянием экзогенных по отношению к плоду и плаценте факторов. Эта форма чаще наблюдается во второй половине беременности и является хроническим ее осложнением, при котором существенно изменяются практически все функции плаценты. В ряде случаев первичная ПН может переходить во вторичную. Однако в экспериментальных исследованиях была доказана возможность морфологической репарации и функциональной реабилитации плаценты даже после значительных нарушений в период плацентации. Если при этом состояние плаценты совместимо с выживанием плода, то скрытые дефекты плаценты могут в дальнейшем явиться предпосылкой для более раннего возникновения и тяжелого течения ПН под влиянием различных неблагоприятных факторов.

### Развитие и строение плаценты

Хорион, возникающий из трофобласта, внезародышевой эктодермы и внезародышевой мезодермы, является основной внешней оболочкой зародыша. Уже при дроблении зиготы человека возникают неравнозначные по морфофункциональным характеристикам бластомеры, которые дают начало эмбриобласту и трофобласту. Первый из них состоит из крупных бластомеров, которые первоначально медленно делятся и сохраняют групповое расположение, формируя зародышевый узелок. Находящиеся снаружи от эмбриобласта более мелкие бластомеры дают начало трофобласту [18]. В процессе переме-

щения по маточной трубе в результате всасывания жидкости зародыш принимает форму пузырька — бластоцисты. Трофобласт в виде одного слоя клеток окружает полость (бластоцель), а на одном из полюсов такого шаровидного зародыша к трофобласту (**ТБ**) изнутри прилегает группа клеток эмбриобласта — зародышевый узелок [13].

Клетки трофобласта (трофэктодермы) начинают активно синтезировать гормон — хориальный гонадотропин, а также различные лизирующие ферменты. Эти клетки, приобретая инвазивные свойства, обеспечивают гистiotрофное питание зародыша и процесс имплантации [13, 18].

К моменту имплантации (5–7-й день) трофобласт состоит из двух типов клеток — цитотрофобласта (**ЦТБ**), окружающего зародыш и образующего первичные ворсины в области имплантационного поля, и синцитиотрофобласта (**СТБ**), который формирует их наружный слой и представляет собой симпласт [28, 47, 66]. Для эмбриогенеза человека характерно очень раннее обособление провизорных органов. Уже во время имплантации возникает внезародышевая мезодерма, выстилающая полость бластоцисты и участвующая в образовании хориона. Многочисленные ворсинки хориона покрывают поверхность плодного яйца и глубоко проникают в толщу стенки матки, разрушая сосуды эндометрия. Это ведет к появлению лакун с материнской кровью, в которых плавают трофобластические тяжи, образующие первичные ворсинки. С их появлением зародыш называют плодным пузырем. На 13–14-й день формируются вторичные ворсины, при этом цитотрофобластические выросты заполняются мезенхимой, происходящей из внезародышевой мезодермы [10, 52, 66]. Вращание в трофобластические тяжи внезародышевой мезодермы приводит к образованию вторичных ворсин. Клетки наружного слоя трофобласта образуют синцитий, а внутренний слой представлен камбиальными клетками цитотрофобласта (клетки Лангханса). Именно эти клетки, длительное время сохраняющие митотическую активность, используются для цитогенетического анализа при необходимости кариотипировать зародыш.

Третичные ворсины, образующиеся к 5–7-й неделе, характеризуются наличием кровеносных сосудов [52]. Васкуляризация ворсин не происходит одновременно и равномерно по всей поверхности хориона. В физиологических условиях процессу ангиогенеза сопутствует или обуславливает его снижение темпа роста и дифференциации эпителия трофобласта ворсин. Эти процессы обладают значительной индивидуальностью и протекают от 6-й до 14-й недели [2]. Дифференцировка хориального эпителия заканчивается на 6–7-й неделе, что по времени соответствует ре-

дукции желтого тела и переходу на аллантаоисное кровообращение [28]. Клетки Лангханса достигают своей максимальной функциональной активности в 8–12 недель развития [4].

По мере развития ворсины хориона приобретают ветвящуюся структуру. Начиная с 9–10-й недели беременности, происходит интенсивное превращение ЦТБ в синцитий. Развитие хориального эпителия ворсины зависит от ее васкуляризации: там, где в строме много сосудов, ворсины почти всегда покрыты синцитием. ЦТБ по мере развития сосудов исчезает, сохраняясь лишь в бессосудистых участках. Именно в этот период возникают ветви ворсин, а также островки трофобласта, отпочковывающиеся от периферического синцития в невакуляризованных участках. В дальнейшем часть островков исчезает, оставшиеся сливаются и дают начало плацентарным перегородкам.

Затем (в 11–12 недель) происходит постепенное истончение цитотрофобластического слоя, появляются значительных размеров участки, представленные только синцитием. Слой Лангханса состоит только из одного ряда митотически делящихся клеток. В ряде ворсин имеются лишь отдельные клетки Лангханса [4]. Далее все процессы направлены на удовлетворение возросших потребностей плода в кислороде и питательных веществах.

Во второй половине беременности происходит истончение плацентарного барьера, что делает возможным максимально сблизить русла кровообращения матери и плода [33]. Этот процесс обусловлен исчезновением клеток ЦТБ, которые служат источником образования синцития, уменьшением количества клеточных элементов стромы ворсин и перемещением капилляров к периферии [19].

Признаки старения плаценты появляются в разное время, чаще в начале III триместра беременности. Они проявляются в задержке роста плаценты по отношению к росту плода, в уменьшении функционально активной поверхности плаценты, уменьшении емкости межворсинчатого пространства. Начиная со второй половины беременности, отложения фибриноидных масс становятся все более мощными и в последнем триместре образуют толстый слой, делающий невозможным рост новых ворсин из хориальной пластинки [7].

Таким образом, пролиферация клеток цитотрофобласта варьирует в зависимости от срока беременности, что, очевидно, связано с особенностями функций хориона и плаценты. С начала второго триместра до конца беременности митотическая активность клеток цитотрофобласта постепенно снижается [70], что сопровождается постепенным истончением цитотрофобластического слоя [39].

### Хорионический гонадотропин, факторы, влияющие на его синтез

В конце I триместра беременности завершается формирование плаценты, и она начинает выполнять все присущие ей многообразные функции [13]. Одной из важных функций является активный синтез белков, специфичных для хориального эпителия, в частности, хорионического гонадотропина (ХГ) и трофобластического  $\beta$ -гонадотропина (ТБГ), максимальная концентрация которых обнаруживается на 10–12-й неделе [11, 37, 46]. В сыворотке крови беременной ХГ начинает определяться на 3–5-й день после имплантации плодного яйца. Затем его уровень в крови увеличивается каждые 2 дня, в среднем, в 2 раза и достигает максимального значения к 8–10-й неделе, после чего концентрация ХГ в сыворотке крови беременной снижается и на протяжении второго триместра держится на невысоком уровне [17, 19, 20]. Наличие специфических, присущих только ХГ, биологических эффектов, можно объяснить способностью  $\beta$ -ХГ проникать непосредственно в цитоплазму клеток-мишеней, что не характерно для других гонадотропинов [17, 32].

ХГ был открыт в 1927 году. Молекула ХГ секретируется клетками хориона в ходе его нормального развития и при трофобластических заболеваниях, клетками опухолей различного происхождения и лимфоидной ткани, а также в небольших количествах клетками печени, толстой кишки, гипофиза. Ряд исследователей полагает, что ХГ секретируется также и в синцитиотрофобласте с 8–11-го дня после оплодотворения яйцеклетки [2, 14, 27, 71].

Молекула ХГ представляет собой гликопротеид с молекулярной массой 36–40 кДа и состоит из двух субъединиц ( $\alpha$  и  $\beta$ ) — мономеров, связанных между собой нековалентной связью [17]. ХГ относится к тому же семейству гликопротеиновых гормонов, что и лютеинизирующий (ЛГ), фолликулостимулирующий (ФСГ) и тиреотропный (ТТГ) гормоны, продуцируемые передней долей гипофиза. Все они являются димерными белками. Общая у всех четырех гормонов  $\alpha$ -субъединица, кодируемая одним геном, состоит из 92 аминокислот и содержит два N-связанных углеводных комплекса;  $\beta$ -субъединица у всех гормонов разная и содержит от 114 до 145 аминокислотных остатков, связанных с углеводными радикалами [23]. Аминокислотные последовательности  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепей кодируются разными генами. Последовательность первых 114 аминокислот  $\beta$ -субъединицы ХГ гомологична ЛГ на 85 %, ФСГ — на 36 %, ТТГ — на 46 %. Высокая гомология между ЛГ и ХГ определяет общность их биологической функции, так как они взаимодействуют с одним

рецептором [17]. Образование  $\beta$ -цепей является лимитирующим фактором в синтезе ХГ [49].

Свободные субъединицы обнаруживаются либо вследствие независимой регуляции синтеза субъединиц, либо их несостоявшейся ассоциации. Катаболизм молекулы ХГ — это другой путь поступления свободной  $\beta$ -субъединицы в кровоток матери. Деградация ХГ начинается с одиночного расщепления между 47 и 48 аминокислотами этой субъединицы [49]. Это приводит к резкой потере функциональной активности и стабильности ХГ в плазме крови (с 13 до 22 часов) [49]. ХГ с расщепленной  $\beta$ -субъединицей не способен взаимодействовать с рецепторами ЛГ/ХГ клеток желтого тела и стимулировать продукцию прогестерона и, возможно, выступает в роли антагониста нативного гормона [49]. Расщепление ХГ связывают с плацентарными макрофагами, лейкоцитарная эластаза которых чувствительна к определенному строению длинной цепи петли  $\beta$ -ХГ: последовательность гидрофильных аминокислот сменяется последовательностью гидрофобных [59].

В течение беременности наблюдается диссоциация биологической активности и антигенных свойств гормона. Иммуногенность ХГ определяется белковым компонентом молекулы и практически не меняется в течение всей беременности, тогда как биологическая активность гормона снижается с увеличением срока. Изменения концентрации гормона в течение беременности отражают его основную функцию — поддержание продукции прогестерона желтым телом до того, как плацента не возьмет эту функцию на себя. В результате, если в ранние сроки беременности преобладают формы с высокой биологической активностью, то со второго триместра наблюдается повышенное содержание иммунореактивных форм, практически не обладающих биологической активностью [14, 17].

В экспериментах *in vitro* было показано, что синтез и секреция ХГ при беременности зависит от многих факторов [50]. Так, гонадотропин-рилизинг гормон (ГТ-РГ), эстрадиол и активин стимулируют продукцию ХГ. Прогестерон, ингибин, эпидермальный фактор роста и трансформирующий фактор роста  $\beta$  ингибируют секрецию ХГ. Эти факторы характеризуются аутокринным или паракринным действием. Многие из них выявляются в плаценте, где они образуют сложную многокомпонентную систему и участвуют во взаимной регуляции продукции друг друга. Так, ингибин и активин способствуют освобождению ГТ-РГ и прогестерона, которые, в свою очередь, влияют на продукцию ХГ [36]. Так как рецепторы ХГ сходны с рецепторами ГТ-РГ, последний является одним из потенциальных паракринных регуляторов ХГ в трофобласте [36, 53, 61].

Пик уровня ХГ в сыворотке крови матери совпадает по времени с началом функционирования эндокринной системы плода, в том числе с началом стероидогенеза в его надпочечниках. Посредством накопления холестерина в ткани надпочечников и непосредственного угнетения биосинтеза кортикостероидов ХГ способствует снижению уровня кортизона в крови матери. Также, по некоторым данным, ХГ может тормозить сократительную активность матки [17].

ХГ обладает выраженным иммуномодулирующим действием. Ему отводится роль иммунопротектора плода при беременности [38, 73]. Максимального уровня ХГ в сыворотке крови беременных достигает в момент экспрессии антигенов главного комплекса гистосовместимости на поверхностях клеток плода. Распознавание этих антигенов иммунной системой матери неизбежно привело бы к развитию иммунного отторжения. В эксперименте на мышах было показано, что введение беременным животным антител против ХГ в 100 % случаев приводит к прерыванию беременности [38]. Считается, что иммунорегулирующее действие ХГ прямо зависит от его концентрации. Известно, что ХГ угнетает реакцию бласт-трансформации в культуре лимфоцитов, подавляет образование антителопродуцирующих клеток и поликлональный синтез иммуноглобулинов классов А, G, М. ХГ активирует Т-супрессоры и угнетает процессы кооперации и антиген-зависимой дифференцировки лимфоцитов, что ведет к иммунологической толерантности [38, 73].

Уровень ХГ в сыворотке крови женщины зависит от срока беременности, но варьирует у разных пациенток в сопоставимые сроки беременности под влиянием ряда факторов. Например, снижение концентрации гормона наблюдается при повышении массы тела беременной [20], с увеличением возраста женщин, у курящих пациенток [42, 72, 74], с увеличением числа беременностей, самопроизвольных и медицинских аборт, а также у женщин, перенесших воспалительные заболевания гениталий. Наличие хронической экстрагенитальной инфекции (хронический пиелонефрит, хронический тонзиллит) может сочетаться со снижением концентрации ХГ в крови матери. Снижение уровня гормона в сыворотке крови женщины связывают с ОРВИ в I триместре беременности, объясняя это действием инфекционных агентов на продукцию гормонов трофобластом. Более высокий уровень ХГ отмечают у женщин, страдающих инсулинзависимым сахарным диабетом, жительниц афро-карибского региона [67, 74]. При нарушениях репродуктивной функции в анамнезе (первичное и вторичное бесплодие) уровень ХГ в сыворотке крови женщин при беременности

часто повышен. При наличии двойни описано повышение уровней ХГ,  $\alpha$ -ХГ,  $\beta$ -ХГ соответственно в 1,84, 1,66 и 1,9 раза относительно нормальных их значений при одноплодной беременности [67, 74, 76]. Угроза прерывания настоящей беременности в I триместре чаще отмечается у женщин с повышенным уровнем ХГ, однако данный феномен может быть результатом не столько самой угрозы выкидыша, сколько проводимой гормональной терапии. Резус-сенсibilизация при настоящей беременности может сочетаться с повышенным уровнем ХГ в сыворотке крови беременной [17, 76]. Описано повышение уровня ХГ у беременных, в крови которых обнаруживался волчаночный коагулянт [43]. Показана значимая прямая корреляция между уровнем материнского сывороточного ХГ и массой плаценты, однако не выявлено подобной зависимости для массы плода [61].

### **Хорионический гонадотропин и пролиферативная активность**

Продукция ХГ является сложным процессом, который зависит от срока беременности, определяется специфическими генами и регулируется множеством различных факторов, включая гормоны и факторы роста.

Поражает скорость развития трофобласта. Он образуется на 4–5-й день развития плодного яйца, а на 5–6-й день клетки трофобласта начинают синтезировать ХГ. Следовательно, за 1–2 дня из ряда малодифференцированных клеток трофобласта, на фоне высокой митотической активности его клеток, превращается в специализированный орган, готовый выполнять свои функции. Клетки трофобласта, приобретающие инвазивные свойства, утрачивают способность делиться митозом и переходят в цикл эндоредупликации [16]. Таким образом, пик пролиферативной активности клеток ЦТБ на 11–12-й неделе можно объяснить высокой метаболической активностью и большой скоростью дифференцировки ЦТБ в синцитий. Увеличение числа митотически делящихся клеток в этот период сопровождается максимальным синтезом ХГ [12].

В литературе имеются многочисленные сведения о взаимосвязи между секрецией ХГ, дифференцировкой и пролиферацией трофобласта. Исследованию особенностей синтеза ХГ и его субъединиц клетками хориона посвящена обширная литература [30, 65, 75]. Наиболее интенсивный синтез большинства плацентарных и фетальных белков многие специалисты связывают с периодами активной клеточной пролиферации и тканевого роста. Считают, например, что продукция ХГ достаточно однозначно отражает пролиферацию цито- и синцитиотрофобласта и «общую активность» плаценты [75].

Известно, что ХГ играет важную роль в процессах пролиферации цитотрофобласта и его дифференцировки в синцитиотрофобласт. В свою очередь, для нормальной продукции ХГЧ необходим пул клеток цитотрофобласта. При физиологически протекающей беременности снижение митотического индекса в клетках цитотрофобласта коррелирует с уменьшением концентрации ХГ в сыворотке крови беременных. Активной пролиферации цитотрофобласта в первом триместре соответствует значительное увеличение уровня  $\beta$ -ХГ в сыворотке крови матери [63].

При исследовании данного процесса *in vitro* на изолированных клетках цитотрофобласта показана некоторая дискордантность в индукции  $\alpha$ - и  $\beta$ -ХГ, в связи с чем предполагается, что продукция  $\beta$ -ХГ в большей степени зависит от образования синцития [36]. Однако данные литературы в отношении зависимости синтеза ХГ от дифференцировки трофобласта неоднозначны. Одни авторы указывают на низкую продукцию ХГ цитотрофобластом и значительное повышение образования гормона при его дифференцировке в синцитиотрофобласт [36]. По данным других исследователей, цитотрофобласт вырабатывает избыточное количество ХГ до 6 недель беременности, что подтверждается высокой концентрацией гормона в культурах клеток хориона в I триместре [53]. С другой стороны, в экспериментах *in vitro* показано, что дифференцировка цитотрофобласта в синцитиотрофобласт зависит от содержания ХГ. Низкие концентрации ХГ способствуют агрегации клеток синцития и экспрессии ХГ-рецепторов, тогда как высокие дозы гормона оказывают обратное действие. Считается, что ХГ может участвовать в регуляции собственного синтеза за счет усиления процесса дифференцировки цитотрофобласта посредством взаимодействия с ХГ/ЛГ-рецепторами [36, 53].

В норме все соматические клетки человека имеют ограниченную пролиферативную способность. Клетки опухоли имеют бесконечную продолжительность жизни. По активности теломераз клетки плаценты ближе всего к опухолевым [41, 64]. Клетки ЦТБ способны к делению на протяжении всей беременности. Методами электронной микроскопии, а также цитофотометрии было показано, что ядра клеток ЦТБ содержат диплоидное, триплоидное и тетраплоидное количество ДНК, то есть являются активными в плане репликации ДНК. Ядра СТБ, напротив, практически всегда диплоидны. Источником новых ядер в СТБ являются клетки ЦТБ, которые после синтеза ДНК и митотического деления инкорпорируются в состав симпласта [13]. При повышенном апоптозе в условиях гипоксии плацентарный барьер истончается [58], соответственно, способность к делению необходима клет-

кам ЦТБ для поддержания слоя СТБ. Так же, как и при развитии опухоли, при беременности изменен иммунологический ответ организма. Атипичные клетки не распознаются организмом, как и не отторгается зародыш, являясь, по существу, «полуаллотрансплантатом» для матери [35]. Недавние исследования свидетельствуют, что ХГ, наряду с другими иммуносупрессирующими агентами, играет важную роль в снижении иммунитета при инвазии трофобластом стенки матки. Как и у многих опухолевых клеток, у клеток трофобласта низкий уровень антигенов класса HLA-1 [32, 45, 68]. Еще одна общая особенность клеток опухоли и плаценты — хорошо выраженная многоступенчатая васкуляризация. Таким образом, плацента по своим характеристикам роста во многом сходна с опухолевидными клетками.

Характеристикой интенсивности пролиферативных процессов в любой ткани является митотический индекс (МИ) — показатель митотической активности ткани, представляющий собой долю делящихся клеток в исследуемой совокупности. Во многих исследованиях в области онкологии получены доказательства его большого прогностического значения для оценки степени развития опухолевого процесса [29, 31]. Установлена корреляция между величиной МИ и злокачественностью опухоли, то есть высокая митотическая активность атипичных клеток говорит о более низкой стадии дифференцировки опухоли. Динамику изменения МИ при лечении используют в онкологии как критерий эффективности проводимой терапии. На разных этапах дифференцировки в различных тканях МИ будет варьировать, имея наивысший уровень в пуле стволовых клеток. Например, клетки базального слоя кожи, то есть клетки с низкой дифференцировкой, обладают более выраженной полипотентностью, по сравнению с поверхностно расположенными слоями. Наличие таких клеток необходимо для нормального процесса регенерации кожи. Соответственно, при повреждении ткани пролиферативная активность менее дифференцированных клеток увеличивается, что является компенсаторной реакцией на повреждение.

В экспериментальных работах установлено, что практически одновременно с появлением ХГ отмечается высокая митотическая активность клеток трофобласта и собственно зародыща. После резекции поджелудочной железы у собак и введения ХГ отмечали увеличение количества митозов в ацинарных клетках этого органа [26]. У мышей к концу первой недели беременности, когда ХГ уже регистрируется в крови беременных самок, начинает интенсивно пролиферировать эпителий молочных желез. Митотическая активность эпителиальных

клеток молочных желез возрастает в 2 раза по сравнению с величиной ее у небеременных самок [21]. Введение ХГ интактным крысам [25], а также крысам с алкогольным поражением печени и неоперированным крысам с циррозом печени [6], приводит к достоверному увеличению двухъядерных гепатоцитов на тест-площадь препарата печени в сравнении с контрольными животными с такой же патологией, не получавших ХГ. Подсчет количества двухъядерных (митотически делящихся) гепатоцитов у крыс с хроническим гепатитом и у облученных животных [25] на препаратах изолированных гепатоцитов также показал увеличение их количества под влиянием ХГ по сравнению с контролем. По-видимому, ХГ стимулирует образование двухъядерных гепатоцитов, играющих существенную роль в регенерации печени.

Большое значение в восстановлении структуры и функции органов придает гипертрофии клеток и полиплоидизации их ядер, которую наряду с пролиферацией считают составной частью процесса регенерации. Кроме того, гипертрофия является одной из стадий клеточного цикла, когда в цитоплазме интенсифицируется синтез белка и размеры клеток увеличиваются. На модели хронического гепатита крыс выявлена способность ХГ усиливать гипертрофию гепатоцитов и полиплоидизацию их ядер на определенной стадии регенерационного процесса в патологически измененной печени [6, 25].

Концентрация ХГ играет критическую роль в дифференцировке трофобласта, контролируя его пролиферативный потенциал [69]. «Неадекватное» вторжение цитотрофобласта также играет свою роль в патогенезе преэклампсии, которая в развитых странах занимает пятое место в структуре смертности [44, 45]. При агрессивном врастании трофобласта нарушается процесс васкулогенеза. Недоразвитые артерии мелкого калибра постоянно находятся в состоянии спазма, что увеличивает сосудистое сопротивление. Это, в свою очередь, приводит к неспособности плаценты отвечать на повышение потребности эмбриона в кислороде [5, 44].

### **Факторы, влияющие на пролиферацию цитотрофобласта**

Нарушение компенсаторно-приспособительных реакций на молекулярном, клеточном, тканевом уровнях приводит к ПН [1, 4, 5, 27]. Острая ПН характеризуется сосудистыми нарушениями материнской и плодовой части. Хроническая недостаточность возникает при длительном напряжении компенсаторных реакций и сопровождается нарушениями питательной и гормональной функций. В плаценте встречаются участки незре-

лых ворсин с буйной пролиферацией ЦТБ и атрофией синцития [7]. На ранних сроках развития происходит торможение миграции трофобласта и отсутствие трансформации мышечного слоя спиральных артерий, что приводит к их спазму, снижению межворсинкового кровотока и гипоксии [7]. Сохранение слоя Лангханса до конца беременности является важным диагностическим признаком при различных заболеваниях и патологиях течения беременности. Проллиферация клеток этого слоя возникает как реакция эпителия ворсин на хроническую ишемию плаценты материнского происхождения и может встречаться при действии различных факторов. Например, к группе социально-бытовых факторов относят возраст матери (моложе 18 и старше 35 лет), тяжелый физический труд, профессиональные вредности, курение, употребление алкоголя или наркотических средств, а также психоэмоциональные перегрузки. В группе экстрагенитальной патологии выделяют заболевания почек (хронический пиело- и гломерулонефрит), патологию сердечно-сосудистой системы (пороки сердца с недостаточностью кровообращения, артериальную гипертензию различного генеза), болезни дыхательной системы и системы крови. Отдельную группу составляют гинекологические заболевания (аномалии развития полового аппарата, миома матки и др.), а также отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (нарушение менструального цикла, бесплодие, невынашивание в анамнезе, преждевременные роды, гипотрофия плода и т. п.). К факторам риска ПН относятся акушерские и экстрагенитальные осложнения, развившиеся при данной беременности (в том числе неправильное расположение или прикрепление плаценты, угроза прерывания, гестоз и др.).

Итак, одной из характеристик пролиферативного статуса клеток является митотический индекс. Данная величина характеризует удельный вес фракций клеток, находящихся в митозе. Согласно литературным данным о максимуме синтеза ДНК клеток ЦТБ, в первом триместре митотический индекс должен быть максимальным, постепенно снижаясь с увеличением срока беременности при уменьшении слоя Лангханса до единичных клеток, встречающихся в конце беременности [9].

Ряд авторов указывает на значительные межиндивидуальные различия в показателях МИ, в связи с тем, что хориальные ворсины находятся на различных этапах дифференцировки. Митотическая активность зависит от времени суток, и в вечерне-ночное время в 2–3 раза превышает утренне-дневную [7, 27]. Низкий МИ цитотрофобласта может быть связан с особенностями клеточного цикла этих клеток.

Предпринимались неоднократные попытки выявить корреляцию между морфологическими особенностями ворсин хориона и величиной МИ клеток цитотрофобласта. В частности, сообщалось о прямой корреляции между степенью васкуляризации ворсин и митотической активностью [4]. Вместе с тем, большинство исследователей сходятся во мнении, что степень васкуляризации, наличие терминальных ворсин и другие особенности строения хориона не коррелируют с величиной МИ на «прямых» препаратах из ворсин хориона [16].

Предполагается, что процессы пролиферации и дифференциации цитотрофобласта могут зависеть от концентрации кислорода [27]. По крайней мере, культивирование ворсин хориона *in vitro* в атмосфере с высоким (5 %) содержанием CO<sub>2</sub> и низким (2 %) кислорода сопровождается увеличением митотической активности, тогда как 20%-е содержание кислорода приводит к остановке клеточных делений [48]. Подъем митотической активности в условиях гипоксии, возможно, обусловлен активизацией экспрессии в клетках цитотрофобласта циклина В, регулирующего вступление клеток в митоз [7, 27].

В исследовании влияния гипоксии на культуру трофобласта *in vitro* было выявлено, что при снижении напряжения кислорода в питательной среде, то есть в условиях ишемии, повышается продукция ХГ [75]. Следовательно, рано возникающие сосудистые повреждения плаценты, приводящие к ее ишемии, могут быть причиной усиления продукции ХГ гиперплазированным трофобластом [34, 55]. Продукция ХГ зависит от степени дифференцировки ЦТБ в синцитиотрофобласт, которая, вероятно, также зависит от снабжения его кислородом. Сниженная плацентарная перфузия стимулирует образование трофобласта и, следовательно, увеличение его объема [34]. С учетом зависимости секреции ХГ от множества различных факторов, предполагается, что повышение уровня ХГ является общим феноменом, который может быть связан, например, с неблагоприятным влиянием факторов роста, предупреждающим образование синцитиотрофобласта или способствующим его дегенерации [53].

По некоторым данным, к локальным регуляторам пролиферации и дифференцировки трофобласта в ранние сроки беременности относится инсулиноподобный фактор роста-1 (ИПФР-1) [56]. В 4–5 недель ИПФР-1 и его рецепторы обнаруживаются в ЦТБ. Активация этих рецепторов приводит к повышению пролиферативной активности ЦТБ, практически не влияя на процессы секреции гормонов. К 6–12-й неделе посредством рецепторов, появляющихся и в СТБ, ИПФР-1 стимулирует секрецию ХГ и ПЛГ [56].

Существуют экспериментальные данные об индуцирующем влиянии эпидермального фактора роста, колониестимулирующего фактора-1 и колониестимулирующего фактора гранулоцитарно-макрофагов, а также об угнетающем влиянии трансформирующего фактора роста β на дифференцировку трофобласта и секрецию синцитиальных гормонов [57, 69]. Некоторые авторы относят к локальным регуляторам дифференцировки трофобласта синцитин, обнаруживаемый при физиологической беременности на базальной мембране трофобласта и способствующий формированию СТБ [40]. Кроме того, в исследованиях *in vitro* было выявлено усиление процессов дифференцировки трофобласта под действием низких концентраций ХГ в среде и их угнетение в присутствии высоких концентраций ХГ [69].

### Патология развития плаценты в патогенезе плацентарной недостаточности

Поскольку внутриутробное развитие плода зависит, в основном, от плацентарного кровотока и связанной с ним доставки кислорода, основная роль в патогенезе ПН отводится патологии маточно-плацентарной перфузии, следствием которой является нарушение трансплацентарного транспорта кислорода и питательных веществ к плоду [1, 5, 10, 11, 60].

Циркуляторную недостаточность плаценты большинство авторов рассматривают как результат неадекватных морфологических и биохимических адаптационных процессов, обычно происходящих при физиологической беременности [36, 46, 51]. На материале ранних спонтанных выкидышей показано, что нарушение первого этапа эндovasкулярной миграции в первом триместре беременности сопровождается запаздыванием формирования маточно-плацентарного кровотока с образованием некротических изменений, вплоть до полного отграничения плацентарного ложа и гибели эмбриона [22, 51]. Нарушения второго этапа инвазии вневорсинчатого трофобласта приводят к неполному преобразованию спиральных артерий, что может являться одним из основных механизмов редукции маточно-плацентарной циркуляции с развитием гипоплазии плаценты и гипотрофии плода. При подобных изменениях часть спиральных артерий не трансформируется на протяжении всей своей длины, а в другой части преобразуются только децидуальные сегменты при неизменной структуре миометриальных, соответственно, сохраняя способность отвечать на вазоконстрикторные стимулы [8, 22, 38, 51, 60]. При исследовании биоптатов плацентарного ложа у женщин, плоды которых родились в состоянии асфиксии, полная

физиологическая трансформация спиральных артерий наблюдалась при легкой асфиксии лишь в 38,1 % случаев и при тяжелой — в 13,3 % [22, 28]. Различные акушерские осложнения и экстрагенитальные заболевания (например, спазм сосудов при гестозе, артериальной гипертензии), при которых происходит снижение притока крови в межворсинчатое пространство, также способствуют нарушению маточно-плацентарной перфузии. Замедление кровотока в межворсинчатом пространстве происходит и при нарушении оттока крови и лимфы, при повышенном тоне на фоне длительной угрозы, сердечно-сосудистой патологии с застойным синдромом. Повышение коагуляционных свойств крови беременной способствует снижению плацентарного кровотока и аномальной продукции вазоконстрикторных субстанций [24]. В условиях ишемии происходит активация системы перекисного окисления липидов с образованием свободных радикалов, высвобождением из активных нейтрофилов эластазы, что вызывает повреждение сосудов [40]. В стенке сосудов происходит отложение фибрина и возрастает число рецепторов, связывающих вазопрессорные вещества, происходит повышение их чувствительности, что усугубляет резистентность сосудов [54]. В ответ на антигенную стимуляцию поврежденными клетками эндотелия сосудов трофобласта происходит синтез антител с отложением иммунных комплексов под эндотелием сосудов и периваскулярной лимфоцитарной инфильтрацией, что, соответственно, усугубляет нарушение микроциркуляции [40, 54]. Кроме этого, под действием цитотоксических веществ повреждается поверхностная структура синцитиотрофобласта, что также ухудшает кровоток в межворсинчатом пространстве [7, 22]. В итоге развивающиеся нарушения вновь вызывают повреждения целостности эндотелия сосудов, замыкая этот «порочный круг».

Недостаточность синтетической функции плаценты на начальных этапах ее развития характеризуется гиперфункцией большинства ферментов, что рассматривается как один из компенсаторно-приспособительных механизмов, наряду с сохранением высокой пролиферативной активности ЦТБ. Гипопродукция секретируемых плацентой веществ в большинстве случаев говорит об истощении ее адаптационных возможностей [25]. К компенсаторно-приспособительным реакциям, выявляемым при морфологическом исследовании плаценты, относятся: дополнительный групповой рост терминальных ворсин, очаговая гиперплазия капилляров ворсин, увеличение количества синцитиальных почек и синцитиокапиллярных мембран. На гистохимическом уровне к ним от-

носят повышение активности метаболических ферментов и признаки повышения клеточного метаболизма [3, 15, 24].

Некоторые авторы считают повышение уровня ХГ в крови беременных неспецифическим феноменом, связанным с неблагоприятным действием факторов роста, предотвращающим образование синцитиотрофобласта или способствующим его дегенерации [53]. При сравнении предсказательного значения повышенного уровня ХГ в сыворотке крови матери во втором триместре беременности и аномальных показателей сосудистого сопротивления в маточных артериях в эти сроки отдельные исследователи обнаружили примерно одинаковую чувствительность и специфичность указанных тестов в плане прогноза гипотрофии плода и новорожденного [62]. Учитывая приведенные данные литературы, можно предположить, что повышенный уровень ХГ в сыворотке крови женщин является следствием нарушения созревания плаценты по типу ее отставания от гестационного срока. Вероятно, такая задержка созревания плаценты на этапе, соответствующем максимальной продукции ХГ, способствует высокому уровню его синтеза, с чем связано повышение уровня ХГ в сыворотке крови женщин во втором триместре беременности. Патология созревания плаценты, в свою очередь, служит морфологической основой для дальнейшего развития недостаточности ее функции, следствием чего является гипотрофия плода и невынашивание на поздних сроках беременности.

## Заключение

Повышение  $\beta$ -ХГ и ХГ, как и пролиферативной активности ЦТБ, зачастую является компенсаторной реакцией плаценты на возможные в ней нарушения, то есть их можно расценивать как маркеры ПН. При этом ранняя ПН может компенсироваться самостоятельно или по мере ее прогрессирования адаптационные механизмы истощаются и все функции плаценты снижаются. Недостаточное кровоснабжение межворсинчатого пространства и ишемия тканей плаценты способствуют реактивации герминативной зоны ЦТБ с усилением пролиферации и функциональной активности его клеток. Следовательно, одной из вероятных причин повышения уровня ХГ в крови беременных и замедления темпов его снижения с увеличением срока беременности, помимо нарушений созревания плаценты, может быть недостаточное кровоснабжение межворсинчатого пространства, обусловленное нарушениями маточно-плацентарной перфузии, способствующее повышенной синтетической активности трофобласта. Возможно, повышение уровня ХГ в крови

в скрининговые сроки беременности свидетельствует о нарушении гемодинамики в функциональной системе мать — плацента — плод. При этом формирование ПН происходит на ранних сроках беременности и может быть обусловлено нарушениями развития плаценты, в результате истощения компенсаторно-приспособительных реакций. Длительное поддержание нормального кровотока в артерии пуповины, несмотря на нарушения маточного кровотока и развитие гипотрофии плода, может быть результатом изменений ангиогенеза в процессе развития плаценты вследствие неадекватной инвазии трофобласта в спиральные артерии. Возникающие при этом недостаточность кровообращения и ишемия плаценты способствуют активации сосудистого эндотелиального фактора роста, поддерживающего способность ворсин плаценты к образованию большого числа ветвящихся сосудов, что характерно для ранних сроков физиологической беременности. С другой стороны, недостаточное напряжение кислорода в тканях плаценты препятствует активации плацентарного фактора роста, обеспечивающего продольный рост сосудов, необходимый для нормального образования терминальных ворсин. В результате таких изменений происходит недостаточное формирование полноценных сосудов терминальных ворсин, приводящее к снижению площади обменной поверхности наряду с увеличением общей массы плаценты. Повышение уровня ХГ в большей степени отражает нарушения созревания плаценты (преимущественно, с отставанием от гестационного срока). Однако нарушения созревания плаценты нередко сопровождаются нарушениями ангиогенеза и могут быть связаны с неполной инвазией трофобласта в спиральные артерии, что и служит причиной патологии маточно-плацентарного кровотока. С другой стороны, гипоксическо-ишемическое повреждение плаценты может способствовать нарушениям дифференцировки ТБ и созревания плаценты по типу диссоциированного развития. Указанные ранее закономерности взаимоотношений ЦТБ и СТБ имеют важное клиническое значение: нарушение пролиферации и дифференцировки клеток ЦТБ может привести к функциональной недостаточности плаценты, расстройствам трофики и дыхания плода.

Следует отметить также, что повышение выработки ХГ может быть приспособительной реакцией в ответ на наличие угрозы прерывания беременности. Концентрация ХГ в крови должна быть определена у всех беременных женщин в скрининговые сроки беременности (РАРР-А и свободная  $\beta$ -субъединица ХГ в 10–14 недель и АФП, ХГ в 15–18 недель) при форми-

ровании группы риска по рождению ребенка с хромосомной патологией. В случае отклонения биохимических маркеров от нормальных значений и повышенном риске хромосомных болезней (ХБ) пациентке должна быть предложена инвазивная пренатальная диагностика с целью кариотипирования плода. При риске ХБ ниже популяционного или при их исключении, беременной с измененной концентрацией маркерных сывороточных белков необходимо дальнейшее динамическое наблюдение, и, возможно, дополнительные исследования с целью своевременной диагностики ПН и исключения угрозы прерывания беременности. В качестве одного из таких методов может служить определение МИ клеток ЦТБ на препаратах из хориона или плаценты, используемых для пренатального кариотипирования. Дальнейшие специальные исследования с целью выявления факторов, влияющих на пролиферацию клеток плаценты и их секреторной функции, послужат основой для разработки мер профилактики ПН.

## Литература

1. Анастасьева В. Г. Синдром задержки внутриутробного развития плода: руководство для врачей и студентов медицинских ВУЗов / Анастасьева В. Г.; под ред. Н. В. Анастасьевой. — Новосибирск, 1996. — 162 с.
2. Баграмян Э. Р. Оценка эндокринной функции плаценты и фетоплацентарного комплекса (клиническая лекция) / Баграмян Э. Р. // Акуш. и гин. — 1988. — № 7. — С. 10–13.
3. Барков Л. А. Компенсаторно-приспособительные реакции в плаценте при нефропатии беременных и внутриутробная гипотрофия плода / Барков Л. А., Алещенко И. Е. // Акуш. и гин. — 1988. — № 6. — С. 32–35.
4. Барцева О. Б. Эффективность пренатальной цитогенетической диагностики в I и II триместрах беременности: автореф. дис. ... канд. биол. наук. — М., 1989. — 23 с.
5. Белокрыницкая Т. Е. Перинатальные осложнения: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика / Белокрыницкая Т. Е. — Чита: Поиск, 1999. — 46 с.
6. Бобылева Н. А. Регенерация цирротически измененной печени после многократных резекций в условиях стимуляции хориогиноном / Бобылева Н. А.; под ред. Б. П. Солопаева. — Горький: Изд-во ГМИ, 1985.
7. Брусиловский А. И. Особенности гистотопографии белков в тканях хориона и плаценты человека на разных этапах нормальной и патологической беременности / Брусиловский А. И., Барсуков Н. П. // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. — 1984. — № 11. — С. 39–42.
8. Войтенко Л. М. Контактномикроскопическое и гистохимическое исследование плаценты / Войтенко Л. М., Калашникова Е. П. // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. — 1976. — № 10. — С. 32–35.
9. Волкова О. В. Эмбриогенез человека и его регуляция / Волкова О. В., Тарабрин С. Б. — М., 1973. — 143 с.

10. Гармашева Н. Л. Патологические основы охраны внутриутробного развития человека / Гармашева Н. Л., Константинова Н. Н. — Л.: Медицина, 1985. — 160 с.
11. Генералов С. И. Морфологические изменения плаценты при токсикозах второй половины беременности / Генералов С. И. // Акуш. и гин. — 1982. — № 3. — С. 26–28.
12. Говорка Э. Плацента человека / Говорка Э. — Варшава, 1970. — 470 с.
13. Данилов Р. К. Общая и медицинская эмбриология: учебник для мед. ВУЗов / Р. К. Данилов, Т. Г. Боровая. — СПб.: СпецЛит, 2003. — 298 с.
14. Дубинина И. Г. Исследование альфа-фетопротейна для выявления групп с генетическим риском во время беременности / Дубинина И. Г. // Итоги науки и техники. Генетика человека. Том 7. — М., 1990.
15. Жемкова З. П. Клинико-морфологическая диагностика недостаточности плаценты / Жемкова З. П., Топчиева О. И. — Л.: Медицина, 1973. — 182 с.
16. Зыбина Т. Г. Умножение генома клеток вневорсиночного трофобласта в плаценте человека в ходе дифференцировки и инвазии в эндометрий и миометрий / Зыбина Т. Г., Франк Х.-Г., Бистерфельд Ш., Кауфман П. // Цитология. — 2004. — Т. 46, № 7. — С. 640–648.
17. Кеворков Н. Н. Гормоны репродукции и регуляции процессов иммунитета / Кеворков Н. Н., Шилов Ю. И., Ширшев С. В., Черешнев В. А. — Екатеринбург: Наука, 1993. — 172 с.
18. Кнорре А. Г. Краткий очерк эмбриологии человека / Кнорре А. Г. — Л.: Медгиз, 1959. — 225 с.
19. Кузнецова Т. В. Пренатальная диагностика в акушерстве: современное состояние, методы, перспективы: метод. пособие / Кузнецова Т. В., Вахарловский В. Г., Баранов В. С.; ред. Э. К. Айламазян. — СПб.: Изд-во Н-Л, 2002. — 64 с.
20. Кулаков В. И. Лабораторный мониторинг гестационного процесса / Кулаков В. И., Алексеева М. Л., Бахарев В. А., Фанченко Н. Д. // Проблемы репродукции. — 1995. — № 3. — С. 77–81.
21. Лагучев С. С. Физиологическая регенерация эпителия молочных желез и ее отношение к опухолевому росту / Лагучев С. С. // Сб. работ Ин-та экспер. биологии. — М., 1958. — С. 186–198.
22. Милованов А. П. Основные патогенетические механизмы хронической плацентарной недостаточности / Милованов А. П., Фокин Е. И., Рогова Е. В. // Архив патологии. — 1995. — Т. 57, № 4. — С. 11–15.
23. Розен В. Б. Основы эндокринологии / Розен В. Б. — М.: Изд-во МГУ, 1994. — 89 с.
24. Савельева Г. М. Плацентарная недостаточность / Савельева Г. М., Федорова М. В., Клименко П. А., Сичинава Л. Г. — М.: Медицина, 1991. — 272 с.
25. Солопаева И. М. Хорионический гонадотропин в биологии и медицине / Солопаева И. М. — Н. Новгород: Изд-во ННГУ, 2000.
26. Старшинова В. М. Особенности регенерации экзо- и эндокринного отделов резецированной поджелудочной железы щенков и собак различного возраста в условиях медикаментозной стимуляции / Старшинова В. М. // Возрастные закономерности регенерации и клеточного деления. — М., 1974. — С. 55–57.
27. Структурно-функциональные изменения плаценты под влиянием атмосферных загрязнений / Бонашевская [и др.] // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. — 1985. — № 2. — С. 72–75.
28. Федорова М. В. Плацентарная недостаточность / Федорова М. В. // Акуш. и гин. — 1997. — № 5. — С. 40–43.
29. Хасилев О. И. Морфологические изменения поверхностного желудочного эпителия при хроническом неатрофическом гастрите и возможности их коррекции фосфалюгелем / Хасилев О. И. // Украинский терапевтический журнал. — 2004. — № 1. — С. 81–84.
30. Хохлов П. П. Ассоциированный с беременностью белковый комплекс «PAPP-A/PROMBP». Физико-химические свойства, молекулярное строение и физиологическая роль / Хохлов П. П., Сельков С. А. // Ж. акуш. жен. болезн. — 2003. — Т. LII, Вып. 2. — С. 130–138.
31. Чернышова А. Л. Апудоциты при пролиферативных процессах эндометрия / Чернышова А. Л., Коломиец Л. А., Крицкая Н. Г., Суходоло И. В. // Бюллетень СО РАМН. — 2005. — № 3 (117). — С. 37–40.
32. Ширшев С. В. Роль гормонально-цитокиновых взаимодействий в формировании гуморального иммунного ответа / Ширшев С. В. // Успехи современной биологии. — 1995. — Т. 115. — С. 32–34.
33. Battaglia F. C. An introduction to fetal physiology / Battaglia F. C., Meschia G. — N.-Y.: ACADEMIC PRESS, 1986. — 257 p.
34. Beekhuis J. R. Maternal serum screening for fetal Down's syndrome and neural tube defects. A prospective study performed in the north of the Netherlands / Beekhuis J. R. — 1993. — 115 p.
35. Beer A. F. Host responses to intrauterine tissue, cellular and fetal allografts / Beer A. F., Billingham R. E. // J. Reprod Fertil Suppl. — 1974. — Vol. 21. — P. 59–88.
36. Biochemical markers of trisomy 21 and the pathophysiology of Down's syndrome pregnancies / Newby D. [et al.] // Prenat. Diagn. — 1997. — Vol. 17. — P. 941–951.
37. Bliithe D. L. The role of glycosylation in regulation the glycoprotein hormone free alpha-subunit combination in the extraembryonic coelomic fluid of early pregnancy / Bliithe D. L., Iles R. K. // Endocrinology. — 1995. — Vol. 136, N 3. — P. 903–910.
38. Blot P. Retard de croissance in utero. Diagnostic, etiologie, surveillance, decisions obstetricales / Blot P., Aujard Y. // Arch. Pediatr. — 1996. — Vol. 3, Suppl. 1. — P. 186–188.
39. Calton M. DNA content of placental nuclei / Calton M. // J. Cell Biology. — 1962. — Vol. 13, N 2. — P. 87–93.
40. Carrera J. Etiology and pathogenesis of intrauterine growth retardation / Carrera J., Devesa R., Salvador J. Ed.-in-Chief A. Kurjak // Textbook of Perinatal Medicine. A comprehensive guide to modern clinical perinatology. — N.-Y.: The Parthenon Publishing Group, 1998. — P. 1171–1185.
41. Chen R. J. Telomerase activity in gestational trophoblastic disease and placental tissue from early and late human pregnancies / Chen R. J., Chu C. T., Show S. N., Hsieh C. Y. // Hum. Reprod. — 2002. — Vol. 17. — P. 463–468.
42. Cigarette smoking and levels of maternal serum alpha-fetoprotein, unconjugated estriol and hCG: impact on Down's

- syndrome screening / Palomaki G. E. [et al.] // *Obstet. Gynecol.* — 1993. — Vol. 81. — P. 675–678.
43. *Clark F.* Elevated mid-trimester hCG and maternal lupus anticoagulant / Clark F., Dickinson J. E., Walters B. N., Marshall L. R. // *Prenat. Diagn.* — 1995. — Vol. 15. — P. 1035–1039.
44. Complete hydatidiform mole. A disease with a changing profile / Coucos G. [et al.] // *J. Reprod. Med.* — 1999. — Vol. 44. — P. 698–704.
45. *Cross J. S.* Trophoblast function in normal and pre-eclamptic pregnancy / Cross J. S. // *Fet. Mat. Med. Rev.* — 1996. — Vol. 8. — P. 57–66.
46. *Derick-Tan J. S.* The significance of alfa-feto-protein (AFP) and human chorionic gonadotropin (HGC) during first trimester of pregnancy / Derick-Tan J. S., Zenhfuss I., Taubert H. D. // *Geburtshilfe frauenheilkol.* — 1982. — Bd. 2., N 2, — P. 29–34.
47. *Faber J. J.* Placental physiology / Faber J. J., Thornnurg K. L. — N.-Y.: Raven Press, 1983.
48. *Genbacev O.* Regulation of human placental development by oxygen tension // Genbacev O., Zhou Y., Ludlou J. W., Fisher S. J. // *Science.* — 1977. — N 12. — P. 1669–1672.
49. *Goshen R.* What factors regulate hCG production in Down's syndrome pregnancies? / Goshen R. // *Mol. Hum. Reprod.* — 1999. — Vol. 5. — P. 893–894.
50. *Keith J. C.* The discovery of syncytin / Keith J. C., Pijnenborg J. R., Van Asshe F. A. // *The Perinatal Medicine of the New Millennium: Proceeding of the 5 World Congress of Perinatal Medicine.* — Barcelone, 2001. — P. 487–489.
51. *Khong T. Y.* The human placental bed in health and disease / Khong T. Y., Sawyer I. H. // *Reprod. Fertil. Dev.* — 1991. — Vol. 3. — P. 373–377.
52. *Kingdom J. C.* Oxygen and placental vascular development / Kingdom J. C., Kaufmann P. // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 1999. — Vol. 474. — P. 259–275.
53. *Knofler M.* Regulation of hCG during normal pregnancies and pregnancies affected by Down's syndrome / Knofler M. // *Mol. Hum. Reprod.* — 1999. — Vol. 5. — P. 895–896.
54. *Lin L. S.* Expression of human gonadotropin-releasing hormone receptor gene in the placenta and its functional relationship to human chorionic gonadotropin secretion / Lin L. S., Roberts V. J., Yen S. S. // *J. Clin. Endocrinol. metab.* — 1995. — Vol. 80. — P. 580–585.
55. Maternum serum testing for alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin in high risk pregnancies / Jauniaux E. [et al.] // *Prenat. Diagn.* — 1996. — Vol. 16. — P. 1129–1135.
56. *Mario T.* Insulin-like growth factor-I as a local regulator of proliferation and differentiated function of the human trophoblast in early pregnancy / Mario T. [et al.] // *Early Pregnancy.* — 1995. — Vol. 1. — P. 54–61.
57. *Morrish D. W.* Transforming growth factor  $\beta$ -1 inhibits placental differentiation and human chorionic gonadotropin and placental lactogen secretion / Morrish D. W., Bhardwaj D., Paras M. T. // *Endocrinology.* — 1991. — Vol. 19. — P. 22–26.
58. *Myatt L.* Role of placenta in preclampsia / Myatt L. // *Endocrine.* — 2002. — Vol. 19. — P. 103–111.
59. New protein fold revealed by 2.3 Å resolution crystal structure of nerve growth factor / McDonald N. Q. [et al.] // *Nature.* — 1991. — Vol. 354. — P. 411–414.
60. *Peeters L. H.* The effect of early maternal maladaptation li fetal growth / Peeters L. H. // *J. Perinat. Med.* — 1994. — Vol. 22. — P. 9–14.
61. Prediction of fetal growth based on maternal serum concentrations of human chorionic gonadotropin, human placental lactogen and estriol / Markestad T. [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* — 1997. — Vol. 76, Suppl. 165. — P. 50–55.
62. Prediction of smallness for gestational age by maternal serum human chorionic gonadotropin levels and by uterine artery Doppler study / Miyakoshi K. [et al.] // *Fetal. Diagn. Ther.* — 2001. — Vol. 16. — P. 42–46.
63. Proliferative activity in ectopic trophoblast tissue / Kleim M. [et al.] // *Hum. Reprod.* — 1995. — Vol. 10, N 9. — P. 2441–2444.
64. *Rama S.* Regulation of telomerase during human trophoblast differentiation: A role for TGF  $\beta$ 1 / Rama S., Suresh Y., Rao A. // *Mol. Cell. Endocrinol.* — 2001. — Vol. 182. — P. 233–248.
65. Regulation of gap functional communication during human trophoblast differentiation / Cronier L. [et al.] // *Microsc. Res. Tech.* — 1977. — Vol. 115, N 6. — P. 21–28.
66. *Rurak D. W.* Development and function of the placenta / Rurak D. W. // *Fetal growth and development* / Ed. by Harding R., Nocking A. D. — Cambridge: University press, 2001. — P. 17–43.
67. Screening of congenital disorders // Report of the European Study Group on Prenatal Diagnosis: Recommendations and protocols for prenatal diagnosis / Ed. by Carrera J. M., DiRenzo G. C. — Barcelona, 1993. — P. 12–26.
68. Selective loss of HLA-A or HLA-B antigen expression in colon carcinoma / Momburg F. [et al.] // *Immunol.* — 1989. — Vol. 142. — P. 352–358.
69. *Shi Q. J.* Novel role of human chorionic gonadotropin in differentiation of human cytotrophoblasts / Shi Q. J., Lie Z. M., Rao C. V., Lin J. // *Endocrinology.* — 1993. — Vol. 132. — P. 1387–1395.
70. *Tedde G.* Miotic index of the Langhans cells in the normal human placenta from the early stages of pregnancy to the term / Tedde G., Tedde P. // *Acta anat.* — 1978. — Vol. 100, N 1. — P. 114–119.
71. The  $\beta$ -subunit of human chorionic gonadotropin is encoded by multiple genes / Policastro P. [et al.] // *JBC.* — 1983. — Vol. 258. — P. 11492–11499.
72. The influence of smoking and parity on serum markers for Down's syndrome screening / Tislaric D. [et al.] // *Fetal. Diagn. Ther.* — 2002. — Vol. 17. — P. 17–21.
73. The heterogeneity of hCG:III. The occurrence, biological and immunological activities of nicked hCG / Cole L. A., Kardana A., Andrade-Gordon P. [et al.] // *Endocrinology.* — 1993. — Vol. 129. — P. 1559–1567.
74. *Wald N. J.* Prenatal screening of Down syndrome / Wald N. J., Kennard A. // *Principles and practice of medical genetics* / Eds. Rimobi D. L., Connor J. M., Pyeritz R. E. — Third edition. — N.-Y.: Churchill Livingstone, 1996. — P. 545–562.

75. Waston Human chorionic gonadotropin release and tissue viability in placental organ culture / Waston A. L., Palmer M. E., Burton V. G. // *Hum. Reprod.* — 1995. — Vol. 10, N 8. — P. 2159–2164.
76. *Wenstrom K. D.* Elevated second-trimester human chorionic gonadotropin levels in association with poor pregnancy outcome / Wenstrom K. D., Jwen J., Noots L. R., DuBard M. B. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1994. — Vol. 171. — P. 1038–1041.

THE ASSOCIATION OF CELL PROLIFERATIVE ACTIVITY  
IN HUMAN CYTOTROPHOBLAST, CHORIONIC  
GONADOTROPIN LEVEL AND PLACENTAL INSUFFICIENCY

Nikolaeva Yu. A., Kuznetzova T. V., Baranov V. S.

■ **Summary:** The review is focused on the mechanisms,

forming placental insufficiency, caused by chorion development abnormalities. The correlation between increase of human chorionic gonadotropin (HCG) concentration and increase of cell proliferative activity in cytotrophoblast is shown. Cytotrophoblast, being a cambial layer of a syncytiotrophoblast, together with the latter ensures the hormonal function of placenta. High mitotic index of cytotrophoblast cells as well as increased level of HCG in the serum of a pregnant woman, indicate the risk of consequent placental insufficiency development. This allows making opportunely measures to prevent the discussed obstetric disorder.

■ **Key words:** mitotic index; proliferative activity; cytotrophoblast; syncytiotrophoblast; chorionic gonadotropin; placental insufficiency