



## ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ ПЕРЕНОШЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

© А.М. Буркитова<sup>1</sup>, В.О. Полякова<sup>2,3</sup>, В.М. Болотских<sup>2,3,4</sup>, И.М. Кветной<sup>2,3</sup><sup>1</sup> СПбГБУЗ «Родильный дом № 18», Санкт-Петербург;<sup>2</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург;<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург;<sup>4</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

Для цитирования: Буркитова А.М., Полякова В.О., Болотских В.М., Кветной И.М. Особенности строения плаценты при переносной беременности // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – Т. 68. – № 6. – С. 73–86. <https://doi.org/10.17816/JOWD68673-86>

Поступила: 07.10.2019

Одобрена: 18.11.2019

Принята: 12.12.2019

■ В обзоре рассмотрены вопросы формирования плаценты, а также особенности ее строения при доношенном сроке беременности и при переносной беременности. Проанализированы результаты различных морфологических и иммуногистохимических исследований, освещающих изменения в плаценте при переносной беременности и роль экспрессии иммуногистохимических маркеров, таких как CD34, NO-синтаза, коллаген.

■ **Ключевые слова:** переносная беременность; плацента; «старение» плаценты; котилендон; фибриноид; иммуногистохимия; CD34; NO-синтаза; коллаген.

## FEATURES OF THE PLACENTA STRUCTURE IN POST-TERM PREGNANCY

© А.М. Burkitova<sup>1</sup>, V.O. Polyakova<sup>2,3</sup>, V.M. Bolotskikh<sup>2,3,4</sup>, I.M. Kvetnoy<sup>2,3</sup><sup>1</sup> Maternity Hospital No. 18, Saint Petersburg, Russia;<sup>2</sup> The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia;<sup>3</sup> Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;<sup>4</sup> Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Burkitova AM, Polyakova VO, Bolotskikh VM, Kvetnoy IM. Features of the placenta structure in post-term pregnancy. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2019;68(6):73-86. <https://doi.org/10.17816/JOWD68673-86>

Received: October 7, 2019

Revised: November 18, 2019

Accepted: December 12, 2019

■ This review deals with the formation and structure of the placenta in the full-term gestational period and during post-term gestation. The results of various morphological and immunohistochemical studies are analyzed, highlighting changes in the placenta during post-term gestation and the role of expression of immunohistochemical markers, such as CD34, NO synthase, and collagen.

■ **Keywords:** post-term pregnancy; placenta; placenta “aging”; cotyledon; fibrinoid; immunohistochemistry; CD34; NO synthase; collagen.

## Актуальность

Переносная беременность представляет собой большой научный и практический интерес в акушерстве. Актуальность этой проблемы объясняется большим числом осложнений в родах, высокой перинатальной смертностью. Нарушения состояния плода при переносной беременности прежде всего связаны с изменениями в плаценте, что подтверждено многочисленными морфологическими исследованиями.

## Понятие о переносной беременности

В современном акушерстве различают такие понятия, как «истинно переносная беременность» и «продолговатая беременность» (физиологически удлиненная).

Истинно переносная беременность — беременность, которая продолжается более 42 нед. и обязательно заканчивается рождением ребенка с признаками переносности при наличии характерных патологических измене-

ний в плаценте (жировое перерождение плаценты, множественные кальцификаты плаценты, инфаркты плаценты и т. д.).

Пролонгированная (или физиологически удлиненная) беременность встречается в два раза чаще, чем истинно переношенная. Пролонгированная беременность — это беременность, которая продолжается более 42 нед. и заканчивается рождением доношенного, зрелого ребенка без признаков переношенности и при наличии патологических изменений в плаценте. Таким образом, окончательный диагноз переношенной беременности и запоздалых родов устанавливается совместно с неонатологом только после рождения ребенка, в зависимости от наличия у него признаков переношенности [1].

### Эволюция плацентарного барьера и варианты плацентации

По характеру строения и взаимоотношений между ворсинками хориона и тканями слизистой оболочки матки у млекопитающих выделяют четыре типа плаценты.

Эпителиохориальная (полуплацента). Ворсинки хориона входят в углубления (крипты) слизистой оболочки матки и лишь соприкасаются с ее эпителием. Питательные вещества и кислород для развивающегося зародыша поступают из маточного молочка, которое секретируют маточные железы слизистой оболочки матки. При родах ворсинки хориона вытягиваются из крипт и слизистая оболочка не разрушается. Такой тип плаценты характерен для некоторых сумчатых (с. барсук) и плацентарных млекопитающих (свинья, лошадь, верблюд, бегемот, дельфин, кит).

Десмохориальная (соединительнотканно-хориальная). Ворсинки хориона проникают в слизистую оболочку матки, разрушают эпителий и контактируют с рыхлой соединительной тканью эндометрия, располагаясь ближе к кровеносному руслу. При этом связь с материнским организмом тоже не очень тесная, как и при эпителиохориальной плаценте, но поверхность хориона при этом увеличивается. При родах на поверхности слизистой остаются участки без эпителия, которые впоследствии регенерируют. Этот тип плаценты встречается у жвачных парнокопытных животных (корова, овца).

Эндотелиохориальная (вазохориальная). Ворсинки хориона разрушают эпителий, рыхлую соединительную ткань слизистой оболочки матки, прорастают в стенку сосудов матери

и контактируют с их внутренней стенкой — эндотелием. При таком типе плаценты зародыш лучше обеспечен питательными веществами и кислородом, но при этом величина плаценты значительно уменьшается. При родах часть тканей стенки матки отторгается и возникает небольшое кровотечение. Впоследствии слизистая оболочка матки быстро регенерирует. Такой тип плаценты характерен для хищных млекопитающих (кошачьи, псовые, кунцеобразные) и ластоногих (тюлени, моржи).

Гемохориальная (*haima* — кровь). Ворсинки хориона проходят через эпителий матки, полностью разрушают стенки кровеносных сосудов (на их месте в дальнейшем образуются кровяные лакуны) и омываются кровью матери. Питание зародыша происходит путем осмоса (через стенку ворсинок хориона) из крови матери. При родах разрушается вся отпадающая оболочка слизистой матки и возникает сильное кровотечение. Регенерация длительная, так как дефект стенки матки значительный. Различают два вида гемохориальной плаценты — ворсинковую и лабиринтную. Ворсинковая: ворсинки хориона сильно ветвятся, что приводит к значительному увеличению его поверхности. Такой вид плаценты у приматов и человека. Лабиринтная: контакт трофобласта с кровью матери достигается за счет возникновения разветвленных впячиваний трофобласта, которые сливаются в сложный лабиринт каналов. Этот вид плаценты характерен для насекомоядных млекопитающих (крот, выхухоль), рукокрылых (летучие мыши), грызунов (крыса, бобер), зайцеобразных (кролик) [2].

В зависимости от формы и характера распределения ворсинок хориона различают четыре типа плаценты.

Диффузный: почти вся поверхность плодного пузыря равномерно (диффузно) покрыта ворсинками. Хорион всей своей поверхностью прилегает к стенке матки (у свиньи).

Котиледонный: ворсинки хориона собраны в группы — котиледоны. Между ними поверхность плодного пузыря не имеет ворсинок (у жвачных).

Поясный: хорион с разветвленными ворсинками имеет форму широкого пояса, который охватывает плодный пузырь (у хищных).

Дискоидальный: участок ворсинчатого хориона имеет форму диска (у павианов, человекообразных обезьян, человека).

Таким образом, в процессе эволюции становление плацентарного барьера шло по пути

наиболее тесного контакта между кровью матери и плода. Оптимальные условия в этом отношении характерны для гемохориального типа плаценты (приматы, грызуны), в которой кровотоки матери и плода наиболее сближены и разделены лишь эпителием плодовых капилляров, стромой и эпителиальным покровом ворсин (Э. Говорка). Гемохориальная плацента является самым совершенным видом плацентации, возникшим в процессе эволюции.

### Формирование хориона и плаценты

Плацента, будучи провизорным органом, формируется в процессе эмбриогенеза и развития плода, в течение всей беременности играет роль посредника между организмами матери и плода и заканчивает функционировать к концу родов. Многообразие функций плаценты тесно связано с ее структурой на разных этапах развития (имплантация, плацентация и фетализация), на каждом из которых строение органа совершенствуется в зависимости от потребностей растущего эмбриона и организма плода [2]. Процесс имплантации характеризуется формированием структур, осуществляющих тесный контакт материнских и зародышевых тканей. В нарушении процесса имплантации большую роль играют эндогенные факторы (хромосомные аномалии, первичные гормональные расстройства, фенотипические нарушения онтогенеза с развитием вторичной гормональной недостаточности).

В процессе формирования хориона выделяют три основных периода: предворсинчатый, образование ворсин и образование котиледона [3]. К концу I триместра беременности заканчивается период плацентации плодово-плацентарного и маточно-плацентарного кровообращения. Основной структурно-функциональной единицей сформированной плаценты становится котиледон, подробная характеристика строения и функций различных отделов которого (центральных, периферических, дистальных) способствует правильной оценке морфологических изменений в плаценте [4]. В первые 12 недель беременности в плаценте преобладают процессы гиперплазии, и дальнейшее увеличение ее массы происходит за счет процессов гипертрофии.

Второй триместр беременности характеризуется ростом и дифференцировкой плодового русла кровообращения («фетализация плаценты»). В этот период морфофункциональные превращения плаценты проявляются сближе-

нием материнского и плодового кровотоков и увеличением структур, участвующих во взаимодействии между ними и обеспечивающих плод кислородом и питательными веществами. Рост и дифференцировка плодового русла кровообращения сопровождаются увеличением количества терминальных ворсин хориона малого диаметра. Наблюдаются усиление пинцитарной активности эндотелиальных клеток, образование синцитиальных узелков.

При физиологической беременности в процессе созревания структурных элементов барьера толщина последнего заметно уменьшается, что связано с перемещением капилляров к периферии ворсин, в подцитотрофобластическую зону, с уменьшением количества клеточных элементов стромы и появлением безъядерных зон синцития с образованием синцитиокапиллярных мембран, являющихся специализированными участками газового обмена между матерью и плодом. Появление синцитиокапиллярных мембран, наблюдаемое с 32-й недели беременности, служит признаком зрелости плаценты.

### Строение плаценты

Плод с плацентой соединяет шнуровидное образование — пуповина (пупочный канатик), в которой проходят две артерии и одна вена. По артериям от плода к плаценте течет венозная кровь, по вене к плоду поступает артериальная кровь. Сосуды пуповины окружены студенистой соединительной тканью (вартонов студень). При доношенной нормально развивающейся беременности длина пуповины составляет 50–55 см, а диаметр — 1–1,5 см (в плодовом отделе — до 2–2,5 см).

После 12-й недели начинается плодный (фетальный) период внутриутробного развития, который продолжается до окончания беременности и характеризуется дальнейшим развитием плода и плаценты. Снабжение плода необходимыми питательными веществами, кислородом и удаление продуктов обмена осуществляется через плаценту [5]. При нормальном развитии беременности наблюдается зависимость между ростом плода, его массой тела и размерами, толщиной, массой плаценты. До 16 недель беременности развитие плаценты опережает темпы роста плода. В случае смерти эмбриона (плода) происходит торможение роста и развития ворсин хориона и прогрессирование инволюционно-дистрофических процессов в плаценте. По достижении необходимой

зрелости в 38–40 недель беременности в плаценте прекращаются процессы образования новых сосудов и ворсин.

В плаценте различают две поверхности — внутреннюю, или плодовую, и наружную, или материнскую. На плодовой поверхности, покрытой водной оболочкой, проходят сосуды, радиально расходящиеся от пуповины. Основным структурным компонентом плаценты является ворсинчатое дерево.

Зрелая плацента представляет собой дискообразную структуру диаметром 15–20 см и толщиной 2,5–3,5 см. Ее масса достигает 500–600 г. Материнская поверхность плаценты, которая обращена в сторону стенки матки, шероховатая, образована структурами базальной части децидуальной оболочки [6]. Плодовая поверхность плаценты, которая обращена в сторону плода, покрыта амниотической оболочкой. Под ней видны сосуды, которые идут от места прикрепления пуповины к краю плаценты. Строение плодовой части плаценты представлено многочисленными ворсинами хориона, которые объединяются в структурные образования — котиледоны. Каждый котиледон образован стволовой ворсиной с разветвлениями, содержащими сосуды плода. В центральной части котиледона расположена полость, которая окружена множеством ворсин. В зрелой плаценте насчитывается от 30 до 50 котиледонов. Котиледон плаценты можно сравнить с деревом, в котором опорная ворсина первого порядка является его стволом, ворсины второго и третьего порядка — крупными и мелкими ветвями, промежуточные ворсины — маленькими ветками, а терминальные ворсины — листьями. Котиледоны отделены друг от друга перегородками (септами), исходящими из базальной пластины.

Межворсинчатое пространство с плодовой стороны образовано хориальной пластиной и прикрепленными к ней ворсинами, а с материнской — ограничено базальной пластиной, децидуальной оболочкой и отходящими от нее перегородками (септами). Большинство ворсин плаценты свободно погружены в межворсинчатое пространство и омываются материнской кровью. Различают также и якорные ворсины, которые фиксированы к базальной децидуальной оболочке и обеспечивают прикрепление плаценты к стенке матки [6].

Спиральные артерии, которые являются конечными ветвями маточной и яичниковой артерий, питающих беременную матку,

открываются в межворсинчатое пространство 120–150 устьями, обеспечивая постоянный приток материнской крови, богатой кислородом, в межворсинчатое пространство. За счет разницы давления, которое выше в материнском артериальном русле по сравнению с межворсинчатым пространством, кровь, насыщенная кислородом, из устьев спиральных артерий направляется через центр котиледона к ворсинкам, омывает их, достигает хориальной пластины и по разделительным септам возвращается в материнский кровоток через венозные устья. При этом кровоток матери и плода отделены друг от друга. Таким образом, кровь матери и плода не смешивается между собой.

### Плацента при переношенной беременности

Переношенная беременность представляет большую опасность для плода. По данным разных авторов, частота перенашивания беременности варьирует от 1,4 до 14 %, в среднем составляет 8 % [7]. Сущность этой патологии заключается в старении плаценты, резорбции и уменьшении количества околоплодных вод и признаков переношенности плода в связи с увеличением срока беременности свыше физиологического срока. Изменения в организме плода обусловлены зрелостью его органов и систем, повышенной чувствительностью центральной нервной системы к недостатку кислорода, что может приводить к гибели плода еще до наступления родов или с началом родовой деятельности. В связи с этим в структуре перинатальной смертности переношенная беременность занимает одно из первых мест.

Причины переношенной беременности широко освещены в литературе. Полагают, что на перенашивание влияют сложные нейрогуморальные факторы, которые нарушают сократительную функцию миометрия и тормозят своевременное развитие родовой деятельности [8]. Изменения в плаценте могут способствовать переношенной беременности, нельзя исключить, что они развиваются вторично вследствие продолжения беременности более положенного срока.

Масса плаценты при перенашивании увеличивается на 100–400 г по сравнению с нормой, плодово-плацентарный коэффициент составляет  $0,12 \pm 0,01$ .

Патогенез перенашивания беременности в большой степени определяется изменениями в плаценте [9]. Известно, что в конце доношенной беременности в плаценте развиваются



инволютивно-дистрофические процессы, которые генетически запрограммированы, так как срок внутриутробного развития человека ограничен. В отличие от всех других органов женского организма биологической особенностью плаценты является укороченный жизненный цикл, определенный периодом внутриутробного роста плода. В связи с чем на протяжении всего срока внутриутробного развития плода (280 дней) в плаценте можно наблюдать все стадии биологического развития: рост, зрелость, физиологическая инволюция, патологическое старение и прекращение функционирования. При доношенном зрелом плоде, готовом к внутриутробному существованию (37–40 нед.), в плаценте развиваются атрофические, склеротические и дистрофические процессы, сходные с изменениями, характерными для физиологического старения [10]. Снижается плодово-плацентарный коэффициент, отражающий соотношение массы плаценты и массы плода. За время развития беременности этот показатель снижается более чем в 70 раз: с 9,3 на сроке 8 нед. до 0,13 — в 40 нед.

К концу полной зрелости плода (38–40 нед.) плацента завершает рост и представляет собой ограниченную со всех сторон структуру. Тканевые пластины хориальной, базальной ткани, скрепленные по краю фибриноидной субстанцией, не позволяют повысить объем плаценты даже в случае компенсаторного увеличения (гиперплазии) терминальных ворсин.

К инволюционным процессам в конце доношенной, а далее и перенесенной беременности относятся циркуляторные, дистрофические, склеротические, гипопластические и атрофические изменения.

Циркуляторные расстройства заключаются в редукции плодово-плацентарного кровообращения. Возникают спазм и облитерация стволовых артерий, компенсируемые раскрытием артериовенозных анастомозов [11]. Постепенно уменьшается число функционирующих капилляров и конечных — терминальных ворсин.

Дистрофические изменения выражаются в обызвествлении — скоплении солей кальция в ткани плаценты, снижении общей площади ворсин. Средняя концентрация кальция в плацентарной ткани в I триместре беременности составляет 4 мг/г, во II — 3,65 мг/г, к 40-й неделе — 10,26 мг/г. При перенесенной беременности этот показатель может возрастать в 3 раза, но, главное, он полностью отража-

ет темпы минерализации костного скелета плода. Обызвествление плаценты служит показателем содержания кальция, поступившего из крови матери в кровяное русло ворсин хориона. По данным литературы, отсутствие известковых отложений в плаценте при доношенной беременности свидетельствует либо о ее недостоверно превышенном сроке, либо о недостаточном содержании кальция в материнской крови, следовательно, о недостаточной минерализации костей плода (новорожденного) [12].

Склеротические процессы в сосудах плаценты и плацентарного ложа включают утолщение сосудистых стенок, сужение и облитерацию просвета, тромбоз.

Гипопластические и атрофические изменения ворсин хориона (уменьшение их диаметра, уплотнение стромы, расширение стромальных каналов, истончение хориального эпителия и др., истончение плацентарного барьера) касаются прежде всего плодовой части плаценты и имеют определенное физиологическое значение для завершения внутриутробного срока развития плода и подготовки матери, плаценты и плода к родоразрешению.

Следствием физиологических изменений в плаценте (процесс естественной инволюции) является снижение внутривнутриплацентарного кровотока в краевых отделах плаценты со стороны плода. Пропорционально снижается кровообращение в межворсинчатом пространстве плаценты, направленное на ограничение дальнейшего роста плода [2].

Матка к сроку родов достигает предела растяжения в сочетании с максимальным увеличением интраамниотического гидродинамического давления. Для своевременного повышения сократительной активности матки и начала автоматизированной родовой деятельности в амнионе, хорионе и децидуальной оболочке последа запускаются дегенеративные изменения, в результате чего начинается каскадный синтез простагландинов плодового (ПГЕ<sub>2</sub>) и материнского (ПГФ<sub>2α</sub>) происхождения. Однако если по каким-то причинам родовая деятельность не развивается, начавшиеся физиологические инволюционно-дистрофические процессы в плаценте неуклонно в соответствии с заданной генетической программой прогрессируют (в первую очередь — с плодовой стороны) в старение. Скорость их может быть различной: медленной, быстрой, развиваться по параболе [9].

Эволюцией предусмотрено множество механизмов для защиты плода и сохранения его жизнедеятельности. Как правило, интенсивность защитно-приспособительных механизмов и их эффективность сохраняется в первые 1–2 нед. продолженной беременности.

В ответ на отсутствие родоразрешения при доношенной беременности и наличии плода в матке, то есть при перенашивании, в плаценте усиливаются защитно-приспособительные процессы, направленные на сохранение кровоснабжения плода:

- гиперплазия терминальных ворсин, сопровождающаяся увеличением числа функционирующих капилляров, расширением посткапиллярных венул;
- терминальный ангиоматоз (образование сосудистых клубочков, свидетельствующее об интенсивном процессе неоангиогенеза);
- гиперплазия капилляров хориона, компенсирующая на время снижение внутривенного центрального кровотока.

Степень выраженности этих изменений в значительной мере зависит от исходного состояния плаценты. Если перенашивание беременности происходит на фоне нарушения развития терминальных ворсин в связи с относительной незрелостью плаценты (наличие у матери сахарного диабета, изоиммунизации), пределы развития компенсаторно-приспособительных механизмов могут быть весьма ограничены. Если, напротив, отмечается преждевременное и диссоциированное созревание ворсин (гипертоническая болезнь, тяжелый гестоз), то резервные возможности плаценты быстро истощаются [9].

Морфологическая картина плаценты при перенашивании неоднородна. Чаще всего преобладают изменения, которые принято считать признаками «физиологического старения» плаценты, в других случаях, наоборот, присутствуют признаки незрелости ее структур.

Макроскопически плацента при переносимой беременности более тонкая, поверхность ее суховатая, границы между дольками стерты, нечеткие. Может наблюдаться меконияльное прокрашивание плаценты, оболочек и пуповины (следствие гипоксии плода). На поверхности плаценты видны белые инфаркты, кальцификации, участки жирового перерождения [13].

К числу микроскопических признаков старения относят фиброз стромы крупных и средних ворсин, коллагенизацию стромы терминальных ворсин с гибелью синцития и большим количе-

ством ворсин, лишенных эпителия, избыточное отложение фибрина вокруг таких ворсин, утолщение стенок сосудов крупных и средних ворсин, периваскулярный склероз, пролиферацию эндотелия с облитерацией просвета сосудов, повышенное выпадение солей кальция с отложением извести в виде глыбок и «пылевидных» скоплений, массивные поля фибриноида в межворсинчатом пространстве.

Перечисленные изменения нельзя считать специфическими для перенашивания. Они встречаются и при своевременных родах, а также при различной патологии, в первую очередь при поздних токсикозах беременных. Однако в отличие от поздних токсикозов при старении плаценты не выражены компенсаторно-приспособительные реакции на тканевом уровне. Кроме того, для старения плаценты нехарактерны обширные свежие инфаркты и тромбы в межворсинчатом пространстве. Отложение извести, сопровождающее токсикозы, выражено при старении еще в большей степени.

Незрелость плаценты при перенашивании беременности в одних случаях протекает по типу замедленного, в других — по типу диссоциированного созревания. Морфологические исследования, проведенные с целью количественной оценки степени зрелости и дегенеративных изменений синцитиотрофобласта, показали, что доля зрелого синцития при запоздалых родах уменьшается до  $67,7 \pm 0,98$  % по сравнению с контрольной группой ( $82,4 \pm 1,62$  %;  $p < 0,001$ ). Наряду с этим возрастает процентное содержание участков с преддегенеративными изменениями до  $17,2 \pm 1,47$  % (в контроле  $9,7 \pm 1,33$  %;  $p < 0,001$ ) [14].

В отличие от изосерологической несовместимости крови матери и плода при перенашивании беременности в плаценте с явлениями незрелости встречаются участки компенсаторной гиперплазии капилляров. Очаги компенсаторного роста ворсин с хорошей васкуляризацией, а местами с гиперплазией капилляров наблюдали при переносимой беременности в случаях рождения живых детей без признаков асфиксии. При асфиксии или перинатальной гибели плода и новорожденного компенсаторные процессы не были выражены, обнаруживались задержка васкуляризации и склеротические изменения стромы ворсин. При переносимой беременности свыше 42 нед. отмечали гиповаскуляризацию ворсин, малое количество плодовых сосудов, которые располагались преимущественно центрально [15].

В случаях антенатальной гибели плода при переносенной беременности описывают склероз, очаговый гиалиноз, фибриноидный некроз и обызвествление в децидуальной ткани, ветвистом хорионе и плодных оболочках. В децидуальной оболочке и гладком хорионе повышена инфильтрация лимфоидными и плазмочитарными элементами. Стенки сосудов ворсин утолщены, склерозированы, с явлениями гиалиноза, иногда фибриноидного некроза. Просвет сосудов сужен, облитерирован, содержит тромботические массы. Субэндотелиальные и субэпителиальные мембраны утолщены, деформированы, местами фрагментированы, дают резко положительную ШИК-реакцию. В склерозированной строме ворсин и стенке сосудов найдено большое количество нейтральных и деполимеризованных мукополисахаридов, а в терминальных ворсинах — высокополимерных форм [16].

Синцитиотрофобласт истончен, много «голых» ворсин, нефункционирующих синцитиальных узелков. В синцитии снижено содержание РНК, карбоксильных групп и в меньшей степени сульфгидрильных групп. Активность щелочной фосфатазы повышена, активность кислой фосфатазы неравномерная. Уменьшена активность сорбитолдегидрогеназы, цитохромоксидазы и НАД-Н. Изучение содержания ферментов в тканях плаценты показало, что количество щелочной фосфатазы в плаценте снижено в 2 раза (до  $22 \pm 1,3$  мг на 100 г ткани при  $53,24 \pm 5,7$  мг на 100 г ткани в норме). Выявлена высокая активность малат- и лактатдегидрогеназ, что свидетельствует о повышении степени патологических процессов. В пупочном канатике и в стенке сосудов пуповины отмечается склероз стромы. В соединительной студенистой ткани найдены очаги обызвествления [16].

Цитоплазматическая мембрана синцития имеет неравномерную толщину, местами разрушена. Эндоплазматическая сеть развита неравномерно и содержит небольшое количество рибосом, которые чаще располагаются свободно. Митохондрии округлой формы, с неравномерно просветленным матриксом, кристы нередко разрушены. Наблюдаются одиночные лизосомы. В большом количестве обнаружены фагосомы, выполненные зернистым осmioфильным материалом с фрагментами мембранных структур. Ядерные мембраны местами разрушены, отмечается выход глыбок хроматина в перинуклеарную зону. Базальная мембрана трофобласта утолщена, зернисто-хлопьевид-

ного характера, лишена слоистости и содержит отдельные липидные включения.

В строме ворсин хориона много набухших коллагеновых волокон, идущих в различных направлениях. Базальная мембрана капилляров неравномерной толщины, с бесструктурными участками. Клетки эндотелия светлые, содержат отдельные пиноцитарные пузырьки. Митохондрии немногочисленные, набухшие, со светлым матриксом, кристы плохо выражены. Хроматин грубозернистый, располагается в виде глыбок на внутренней поверхности ядерной оболочки [16].

Изменения структуры плодных оболочек сводятся к диффузному уплотнению соединительнотканых структур амниона и хориона и выраженной гидратации. Общая толщина соединительнотканной прослойки между амнионом и хорионом снижается до 30–40 мк (50–80 мк при своевременных родах), что свидетельствует об утрачивании соединительноткаными волокнами извилистости и рассматривается как выраженное «старение» ткани. Кроме того, наблюдаются дистрофические изменения цитоплазмы клеток и накопление гликогена [16].

Наименьшими компенсаторными возможностями при перенашиваемой беременности обладают плаценты с выраженными признаками «старения». Снижение важнейших функций плаценты и частое появление признаков хронической гипоксии плода в таких плацентах можно объяснить отсутствием компенсаторных реакций.

Вопрос о том, подвергается ли плацента старению, до сих пор остается предметом дискуссий. Существуют две основные концепции, описывающие функциональные и структурные изменения в плаценте в конце беременности. Согласно традиционным представлениям, сложившимся еще в начале XX в., инволютивные процессы, возникающие в плаценте в течение относительно короткого периода нормальной беременности, отражают ее «старение» как органа. Сторонники данной гипотезы считают, что по мере созревания плода и становления его собственных систем жизнеобеспечения снижается потребность в трофических, гормональных, газообменных, иммунных и выделительных функциях плаценты. В связи с этим соответствующие структуры подвергаются физиологической редукции, которая начинается после 32-й недели, но особенно выражена при сроке беременности свыше 42 недель и про-

является рядом атрофических, склеротических и дистрофических процессов, сходных с изменениями, возникающими при физиологическом старении органов. Эта точка зрения основана на результатах сопоставления клинических, структурных и функциональных данных и в ней не учитываются различия между временными изменениями этого органа и процессами «старения».

Согласно другой точке зрения к концу беременности в плаценте накапливаются различные структурные повреждения, которые можно оценить как патологические изменения [1].

Функциональная активность плаценты к концу беременности снижается, однако это не является показателем процесса старения. Некоторые исследователи выделяют в «стареющей» плаценте признаки дополнительного адаптивного созревания. Ряд структурных изменений, которые происходят в плаценте начиная с III триместра и особенно в конце беременности, получили название признаков «старения» плаценты. К ним относят отставание массы плаценты от роста плода, уменьшение функциональной активной поверхности хориона, а также уменьшение емкости межворсинчатого пространства. Проявлениям «старения» плаценты обычно считают и накопление фибриноида. Фибриноид является наиболее частой микроскопической находкой при исследовании плаценты. Взгляды разных авторов на его значение существенно отличаются: одни обращают внимание на возможность его выявления в «нормальных» плацентах, другие связывают его со «старением» последа, а третьи объясняют его появление самыми разнообразными патологическими процессами.

В настоящее время выделяют два варианта фибриноида: фибриноид фибринового типа и фибриноид матричного типа. Первый из них рассматривают как продукт свертываемости крови материнского и плодового происхождения [11].

Фибриноид матричного типа содержит единичные, окруженные матриксом трофобластические клетки и характеризуется позитивной иммуногистохимической реакцией с антителами к онкофетальному фибронектину, коллагену IV типа и ламинину. Фибриноид фибринового типа, по-видимому, участвует в построении межворсинчатого пространства, а также защищает поврежденный трофобласт, играя роль транспортного и иммунного барьера. Фибриноид матричного типа представляет

собой секреторный продукт вневорсинчатого трофобласта и, возможно, выполняет инвазивную функцию.

Результаты морфологических и гистохимических исследований плаценты при перенашивании свидетельствуют о снижении активности окислительно-восстановительных процессов, уменьшении содержания гликогена, функционально активных липидов, РНК, нейтральных гликозаминогликанов.

При дистрофических процессах увеличивается трансплацентарный переход белков «зоны беременности» через поврежденные клеточные мембраны и микроканалы плаценты, уровень этих белков повышается в сыворотке крови и снижается в тканях плаценты; снижается уровень термостабильной плацентарной щелочной фосфатазы, которая регулирует энергетический обмен, что также обуславливает функциональную недостаточность плаценты; снижается уровень трофобластического (3-глобулина и связанного с беременностью р2-глобулина), вследствие чего уменьшаются продукция эстрогенов и насыщение ими организма.

Все это подтверждает наличие плацентарной недостаточности, которая является ведущей патологией при переносимой беременности [17].

В настоящее время выяснено, что созревание и инволюцию плаценты контролируют сигнальные молекулы. Программа генетического развития плода и плаценты, включая инвазию, дифференцировку, рост и инволюцию плодовой части плаценты, моделируется с помощью кислорода, белков, внеклеточного матрикса, цитокинов, факторов роста, простагландинов и гормонов. Важную роль в процессе развития и инволюции ворсинчатого дерева играют факторы, регулирующие процесс васкуляризации и апоптоза (эндотелиальный фактор роста, факторы неоангиогенеза, экстрацеллюлярного матрикса и др.). При снижении процессов ангиогенеза, редукции кровотока активируются компоненты экстрацеллюлярного матрикса. Однако исследования плаценты на молекулярном уровне при переносимой беременности только начинаются [13].

### **Иммуногистохимические маркеры переносимой беременности**

В последние годы большое внимание уделяют диагностике переносимой беременности иммуногистохимическим методом. Одним



из таких маркеров является маркер CD34 — маркер ранней дифференцировки клеток — предшественников гемопоэза, эндотелиальных клеток. Доказана индуцирующая роль эндотелиальных молекул адгезии в процессе цитотрофобластической инвазии [2]. Однако до сих пор не до конца изучен вопрос, касающийся особенностей локализации маркеров плацентарной недостаточности CD34.

По литературным данным, для исследования препаратов плаценты от женщин с физиологической доношенной беременностью и оценки степени выраженности васкуляризации в опорных, промежуточных и терминальных ворсинах использован специальный иммуногистохимический маркер эндотелия CD34 [18]. Оказалось, что данный маркер визуализирует эндотелиальную выстилку сосудов всех типов: широких артериол и венул в составе опорных ворсин, второго и третьего порядка и промежуточных ветвей. В промежуточных и терминальных ветвях видно, что в 25–30 % ворсин выявляют так называемые синцитиокапиллярные мембраны. Ворсины характеризуются сближением, синцитиотрофобласт истончен и формирует самые тонкие участки плацентарного барьера, что обеспечивает максимальную диффузионную способность плаценты в конце беременности. Площадь экспрессии CD34 в плацентах родильниц с физиологическим течением беременности составляет  $7,8 \pm 0,009$  % [18].

Гистохимические исследования препаратов плаценты от женщин с пролонгированной беременностью показали, что CD34-иммуно-позитивными структурами являются хориальные ворсины: наблюдаются узкие просветы в сосудах опорных ворсин второго и третьего порядка, то есть развивается облитерационная ангиопатия. В промежуточных и терминальных ветвях (исходя из картины иммунораспространения маркера CD34) синцитиокапиллярных мембран меньше. Площадь экспрессии маркера CD34 достоверно меньше и составила  $2,3 \pm 0,005$  % ( $p < 0,05$ ) [2].

В препаратах плаценты при переносной беременности в результате исследования эндотелиальных клеток были обнаружены узкие просветы в сосудах опорных и промежуточных ворсин, в терминальных ворсинах при наличии достаточного количества узких капилляров, расположенных преимущественно в центре стромы. Синцитиокапиллярные мембраны не визуализируются, поскольку даже близко расположенные к эпителию ка-

пилляры отделялись от синцитиотрофобласта прослойкой мезенхимальных клеток. Площадь экспрессии CD34 значительно меньше площади экспрессии этого маркера в других клинических группах —  $1,2 \pm 0,008$  % ( $p < 0,05$ ) [1].

На всех препаратах плаценты родильниц отмечена экспрессия исследуемого маркера CD34, что совпадает с рядом проведенных ранее исследований [2].

Анализ микроскопического строения плаценты показал структурно-функциональные изменения этого органа при пролонгированной и истинно переносной беременностях. При физиологической беременности маркер позволяет визуализировать эндотелиальную выстилку сосудов всех типов: широких артериол и венул в составе опорных ворсин, ворсин второго и третьего порядка и промежуточных ветвей. В патологический процесс вовлечены все структурные компоненты плаценты: соединительная ткань, синцитиотрофобласт, сосуды. При пролонгированной беременности развивается облитерационная ангиопатия, уменьшается количество синцитиокапиллярных мембран. При переносной беременности просветы в сосудах опорных и промежуточных ворсин узкие, капилляры в терминальных ворсинах также узкие и расположены преимущественно в центре стромы ворсин. Следовательно, при переносной беременности возникают структурно-функциональные изменения, приводящие к плацентарной недостаточности [19].

В процессе дифференцировки клеток экспрессия CD34 снижается, площадь экспрессии маркера CD34 у женщин с физиологическим течением беременности значительно превышает площадь экспрессии этого маркера у женщин с пролонгированной и переносной беременностью. Полученные результаты указывают, что продолжительность и особенности течения беременности влияют на степень васкуляризации ворсинчатого хориона.

Иммуногистохимические изменения в локализации и экспрессии маркера эндотелиальной дисфункции CD34 свидетельствуют о выраженных патоморфологических нарушениях в плацентарном комплексе при пролонгированной и истинно переносной беременности [18].

В литературе представлены также данные об определении качественных и количественных параметров экспрессии фермента NO-синтазы в ворсинчатом хорионе как главного плацен-

тарного вазодилататора у женщин различных возрастных групп.

В основе клинической концепции «старения» плаценты лежат исследования переносимости беременности [20]. В связи с этим для изучения феномена «старения» плаценты были исследованы 14 плацент, полученных при переносимости беременности у женщин со сроком беременности 42 нед., и проведен сравнительный анализ экспрессии исследуемых маркеров в зрелой и переносимости плаценте [21]. Экспрессия пролактина, мелатонина, CD34, NO-синтазы, CD35, Mcl-1 и p53 была выявлена на всех препаратах при переносимости беременности. Все исследуемые маркеры были визуализированы в плаценте при переносимости беременности в тех же структурах ворсинчатого хориона, что и при срочной беременности. Статистический анализ данных не показал значимых отличий значений оптической плотности и площади экспрессии всех иммуногистохимических маркеров в плацентах при доношенной и переносимости беременности.

Таким образом, на основании количественного и качественного анализа экспрессии CD34, NO-синтазы не обнаружено отличий в степени экспрессии этих маркеров в ворсинчатом хорионе при доношенной и переносимости беременности, что свидетельствует о функциональной зрелости, а не «старении» плаценты. Полученные результаты расширяют представление о морфофункциональных изменениях плаценты в связи с возрастом беременной, что следует учитывать в акушерско-гинекологической практике для повышения эффективности терапевтических мероприятий.

Анализ исследований, посвященных влиянию возраста беременной на функциональную активность плаценты и изучению функционирования плаценты при переносимости беременности, позволяет предложить собственную гипотезу «старения» плаценты [21]. Согласно ей «старение» плаценты обусловлено в большей степени общим состоянием организма беременной, нежели сроком беременности, иными словами, «старение» плаценты, как и любого органа в организме беременной, происходит соответственно ее биологическому возрасту.

Этот тезис подтверждают многочисленные морфологические находки плацентологов у беременных пожилого возраста, о которых упоминалось выше: увеличенное содержание фи-

бриноида, истончение эпителиального покрова ворсин и другие, а также выявленное нами снижение экспрессии гормонов и биологически активных веществ в связи с увеличением возраста беременной. Наиболее низкие показатели исследуемых гормонов и биологически активных веществ зарегистрированы у женщин старше 40 лет, а самые высокие — у женщин нормального репродуктивного возраста. Снижение пролиферативной активности плаценты и увеличение клеток с запрограммированной клеточной гибелью также свидетельствуют о дегенеративных процессах в этом органе, прогрессивно возрастающих с увеличением возраста беременной. Таким образом, можно говорить о прямом влиянии возраста матери на степень васкуляризации ворсинчатого хориона [21].

Среди местных плацентарных вазодилататоров наибольшее значение имеет эндотелиальная NO-синтаза. Иммуногистохимические исследования показали, что синцитиотрофобласт, синцитиокапиллярные мембраны, эндотелий капилляров ворсин давали иммунопозитивную реакцию с антителами к эндотелиальной NO-синтазе.

Итак, возрастные процессы в плаценте проявляются комплексом изменений, захватывающих все структурные единицы плаценты: соединительную ткань и трофобласт, клеточные мембраны и систему кровообращения. Важнейшую роль в развитии возрастных изменений играет недостаточная васкуляризация плаценты [22].

Результаты исследования [21] свидетельствуют о сохранении функциональной зрелости плаценты при переносимости беременности. По-видимому, «старение» плаценты обусловлено в большей степени общим состоянием организма беременной, нежели сроком гестации, иными словами, «старение» плаценты, как и любого органа в организме беременной, происходит соответственно ее биологическому возрасту [21].

Авторы сообщают о структурных основах, определяющих функциональные изменения при плацентарной недостаточности [23]. Как известно, основным структурным коллагеном, образующим каркас плаценты, является коллаген I типа. Он экспрессируется в якорных и базальных частях ворсин: в парацентральных зонах — в самих ворсинах, преимущественно в их центральной части, а в периферических зонах котиледонов его экспрессия отсутствует.

В краевых зонах экспрессия коллагена I типа также происходит в центральной части ворсин, но в меньшей степени по сравнению с парацентральной зоной. Все это свидетельствует о недостаточной экспрессии коллагена в центральной части плаценты и о нестабильности ее структуры в этом участке. Там, где сеть коллагена не развита, нарушается развитие плаценты, жесткая коллагеновая структура плохо развита в центральной зоне и достаточно хорошо в ворсинчатом дереве парацентральных и краевых зон [23].

Коллаген III типа распределен в плаценте крайне неравномерно. Как в парацентральных, так и в краевых зонах обнаружены участки плаценты, где его экспрессия полностью отсутствовала. При помощи количественной микротонометрии показано, что присутствие коллагена III типа в различных участках плаценты может различаться в 2–4 раза, что говорит об адаптивной изменчивости морфологической структуры плаценты, которая связана с дифференциальной зональностью экспрессии коллагена III типа. Поскольку коллаген III типа характерен для эмбриональной кожи плода и стенок кровеносных сосудов, его распределение в плаценте нетипично и клинически коррелирует с рождением детей в состояниях асфиксии. В результате иммуногистохимических исследований, показывающих зависимость экспрессии коллагена III и IV типов и перинатального исхода, выявлены тенденции, связанные с экспрессией коллагена III типа, и определенные закономерности в отношении коллагена IV типа, который считается самым стабильным и однородно распределяющимся в ворсинах плаценты от центральной до краевой зоны. Он экспрессируется в стенках капилляров и сосудов, поэтому традиционно считается коллагеном сосудистого русла. Этот процесс происходит не только вокруг сосуда, расположенного внутри ворсины, но и в мезенхимальной стенке ворсин, что повышает эластическую прочность ворсин, однако при отсутствии коллагенов I и III типов уменьшает механическую стабильность котиледонов. Экспрессия коллагена IV типа связана с патогенетическими процессами в плаценте, что наиболее четко прослеживается в плацентах детей с неблагоприятным течением периода ранней неонатальной адаптации. Большое количество этого коллагена обнаружено в краевых очагах инволюции плаценты. В случае разрушения ворсинчатого дерева коллаген IV типа обнару-

живают в фибрине и разрушенных ворсинах. Таким образом, коллаген IV типа составляет основной компонент разрушенных участков плаценты, что, вероятно, позволяет ей сохранять эластичность.

С использованием моноклональных антител для выявления коллагенов I, III и IV типов в плаценте было показано, что сниженная или аномальная экспрессия коллагена I и III типов препятствует созданию жесткого плацентарного каркаса. У коллагена III типа отмечена максимальная топологическая вариабельность экспрессии: его синтез различается в центральной, парацентральной и краевой зонах ворсин плаценты в несколько раз. В некоторых участках плаценты коллаген III типа может отсутствовать. Коллаген IV типа обнаружен в краевых очагах инволюции плаценты. Заменяя структурообразующие коллагены I и III типов, он выступает в качестве индикатора компенсации. Наличие этого типа коллагена свидетельствует, что компенсаторные механизмы плода накануне родоразрешения находятся под угрозой срыва. Все это определяет тяжесть плацентарной недостаточности, влияя в конечном счете на исход беременности для плода и новорожденного [23].

В ходе литературного обзора становится очевидно, что тема переносимости беременности и морфология плаценты при переносимости беременности, а также иммуногистохимическое исследование плаценты остаются актуальным и не до конца изученным вопросом, что предполагает продолжение исследований.

## Литература

1. Акушерство: национальное руководство / под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 1200 с. [Akusherstvo: nacional'noe rukovodstvo. Ed. by E.K. Aylamazyan, V.I. Kulakov, V.E. Radzinskiy, G.M. Savel'eva. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. 1200 p. (In Russ.)]
2. Радзинский В.Е., Милованов А.П., Ордиянц И.М., и др. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности / под ред. В.Е. Радзинского, А.П. Милованова. – М.: Медицинское информационное агентство (МИА), 2004. – 393 с. [Radzinskii VE, Milovanov AP, Ordijanc IM, et al. Jekstrajembrional'nye i okoloplodnye struktury pri normal'noj i oslozhnennoj beremennosti. Ed. by V.E. Radzinskii, A.P. Milovanov. Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo (MIA); 2004. 393 p. (In Russ.)]
3. Бойчук Н.В., Улумбекова Э.Г., Чельшева Ю.А. Гистология. Эмбриология. Цитология. – 4-е изд. – М.: ГЭОТАР-

- Медиа, 2016. – 927 с. [Bojchuk NV, Ulumbekova JeG, Chelysheva JuA. Gistologija. Jembriologija. Citologija. 4<sup>th</sup> ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 927 p. (In Russ.)]
4. Benirschke K, Kaufmann P, Baergen RN. Pathology of the human placenta. Springer Nature Switzerland AG; 2006.
  5. Клиническое руководство по асфиксии плода и новорожденного / под ред. А.В. Михайлова, Р. Тунелл. – СПб.: Петрополис, 2001. – 144 с. [Klinicheskoe rukovodstvo po asfiksii ploda i novorozhdennogo. Ed. by A.V. Mikhailov, R. Tunell. Saint Petersburg: Petropolis; 2001. 144 p. (In Russ.)]
  6. Бодяжина В.И., Жмакин К.Н., Кирющенков А.П. Акушерство: учебник. – 4-е изд., перераб. и доп. – Курск: Курск; М.: Литера, 1998. – 495 с. [Bodyazhina VI, Zhmakin KN, Kiryushchenkov AP. Akusherstvo. Uchebnik. 4<sup>th</sup> ed. revised and updated. Kursk: Kursk; Moscow: Litera; 1998. 495 p. (In Russ.)]
  7. Чернуха Е.А. Переношенная и пролонгированная беременность: руководство для врачей. 2-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 207 с. [Chernukha EA. Perenoshennaya i prolongirovannaya beremennost': rukovodstvo dlja vrachei. 2<sup>nd</sup> ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. 207 p. (In Russ.)]
  8. Резниченко Г.И. Дифференциальная диагностика, тактика ведения и прогнозирование исхода родов при переношенной и пролонгированной беременности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Киев, 1999. – 21 с. [Reznichenko GI. Differentsial'naya diagnostika, taktika vedeniya i prognozirovanie iskhoda rodov pri perenoshennoi i prolongirovannoi beremennosti. [dissertation] Kiev; 1999. 21 p. (In Russ.)]
  9. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Тимохина Е.В., Рыбин М.В. Переношенная беременность. М.: Династия, 2006. – 145 с. [Strizhakov AN, Ignatko IV, Timohina EV, Rybin MV. Perenoshennaya beremennost'. Moscow: Dinastiya; 2006. 145 c. (In Russ.)]
  10. Материалы VI Российского форума «Мать и Дитя», Москва, 12–15 октября 2004 года. – М.: Меди Экспо, 2004. – 680 с. [Materials of the VI Russian forum "Mat' i Ditya", Moscow, 2004 October 12-15. Moscow: Medi Jekspo; 2004. 680 p. (In Russ.)]
  11. Милованов А.П. Патология системы мать – плацента – плод: руководство для врачей. – М.: Медицина, 1999. – 448 с. [Milovanov AP. Patologiya sistemy mat'-platsenta-plod: rukovodstvo dlya vrachei. Moscow: Meditsina; 1999. 448 p. (In Russ.)]
  12. Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г. Патология последа. – СПб.: Грааль, 2002. – 448 с. [Glukhovets BI, Glukhovets NG. Patologiya posleda. Saint Petersburg: Graal; 2002. 448 p. (In Russ.)]
  13. Сидорова И.С., Кулаков В.И., Макаров И.О. Руководство по акушерству. – М.: Медицина, 2006. – 1030 с. [Sidорова IS, Kulakov VI, Makarov IO. Rukovodstvo po akusherstvu. Moscow: Medicina; 2006. 1030 p. (In Russ.)]
  14. Федорова М.В., Калашникова Е.П. Плацента и ее роль при беременности. – М.: Медицина, 1986. – 256 с. [Fedорова MV, Kalashnikova EP. Platsenta i ee rol' pri beremennosti. Moscow: Medicina; 1986. 256 p. (In Russ.)]
  15. Федорова М.В., Милованов А.П., Смирнова Т.Л. Морфометрические различия плацент при пролонгированной и истинно переношенной беременности // Вестник Чувашского государственного педагогического университета им. И.Я. Яковлева. – 2012. – № 1–2. – С. 168–172. [Fedорова MV, Milovanov AP, Smirnova TL. Morfometricheskie razlichiya platsent pri prolongirovannoi i istinno perenoshennoi beremennosti. Vestnik Chuvashskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta im. I.Ya. Yakovleva. 2012;(1-2):168-172. (In Russ.)]
  16. Грищенко В.И., Яковцева А.Ф. Антенатальная гибель плода. – М.: Медицина, 1978. – 280 с. [Grishchenko VI, Yakovtseva AF. Antenatal'naya gibel' ploda. Moscow: Medicina; 1978. 280 p. (In Russ.)]
  17. Милованов А.П., Федорова М.В. Корреляционные связи морфологических и функциональных показателей плаценты и новорожденного при нормальной доношенной, пролонгированной и истинной переношенной беременности // Архив патологии. – 2011. – Т. 73 – № 3. – С. 50–53. [Milovanov AP, Fedорова MV. Correlations between placental morphological and functional parameters and neonatal status after normal full-term, prolonged pregnancy, and truly protracted pregnancy. Arkh Patol. 2011;73(3):50-53. (In Russ.)]
  18. Федорова М.В., Смирнова Т.Л. Иммуногистохимические различия плацент при пролонгированной и истинно переношенной беременности // Вестник Чувашского университета. – 2013. – № 3. – С. 560–563. [Fedорова MV, Smirnova TL. Immunohistochemical differences in the placentas of prolonged and the true post-term pregnancy. Vestnik Chuvashskogo universiteta. 2013;(3):560-563. (In Russ.)]
  19. Лукьянова Е.В., Волощук И.Н., Липман А.Д., и др. Роль нарушений формирования ворсинчатого дерева в патогенезе плацентарной недостаточности // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 2. – С. 5–7. [Lukyanova YeV, Voloshchuk IN, Lipman AD, et al. Role of impaired formation of the villous tree in the pathogenesis of placental insufficiency. Akush Ginekol (Mosk). 2009;(2):5-7. (In Russ.)]
  20. Fox H. Aging of the placenta. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 1997;77(3):F171-175. <https://doi.org/10.1136/fn.77.3.f171>.
  21. Лапина Е.А. Сигнальные молекулы как маркеры зрелости и старения плаценты у женщин разного возраста: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – СПб., 2004. – 23 с. [Lapina EA. Signal'nye molekuly kak markery zrelosti i stareniya platsenty u zhenshchin raznogo vozrasta. [dissertation] Saint Petersburg; 2004. 23 p. (In Russ.)]. Доступно по: <https://search.rsl.ru/ru/record/01002730464>. Ссылка активна на 13.07.2019.



22. Брусиловский А.И. Функциональная морфология плацентарного барьера человека. – Киев: Здоровье, 1976. – 135 с. [Brusilovskii A.I. Funktsional'naya morfologiya platsentarnogo bar'era cheloveka. Kiev: Zdorov'e; 1976. 135 p. (In Russ.)]
23. Новикова С.В., Савельев С.В. К вопросу о структурных основах, определяющих функциональные проявления плацентарной недостаточности // РМЖ. Мать и дитя. – 2014. – Т. 22. – № 14. – С. 1030–1033. [Novikova SV, Savel'ev SV. K voprosu o strukturnykh osnovakh, opredelyayushchikh funktsional'nye proyavleniya platsentarnoy nedostatochnosti. *RMZh. Mat' i ditya*. 2014;22(14):1030-1033. (In Russ.)]

#### ■ Информация об авторах (Information about the authors)

Айнора Мамыровна Буркитова — врач-акушер-гинеколог. СПбГБУЗ «Родильный дом № 18», Санкт-Петербург. E-mail: ainura777spb@mail.ru.

Виктория Олеговна Полякова — д-р биол. наук, профессор, профессор РАН, заведующая лабораторией клеточной биологии отдела патоморфологии. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург; профессор кафедры патологии медицинского факультета. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0001-8682-9909>. E-mail: vopol@yandex.ru.

Ainura M. Burkitova — MD. Maternity Hospital No. 18, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ainura777spb@mail.ru.

Victoria O. Polyakova — PhD, DSci (Biology), Professor, Professor of the Russian Academy of Sciences, the Head of the Laboratory of Cell Biology. The Department of Pathomorphology, the Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia; Professor. The Department of Pathology, Medical Faculty, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0001-8682-9909>. E-mail: vopol@yandex.ru.

*Вячеслав Михайлович Болотских* — д-р мед. наук, заместитель директора по лечебной работе. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург; доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург; доцент ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России, Санкт-Петербург. SPIN-код: 3143-5405. **E-mail:** docgin@yandex.ru.

*Игорь Моисеевич Кветной* — д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, руководитель отдела патоморфологии. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург; профессор кафедры патологии медицинского факультета. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург. **E-mail:** igor.kvetnoy@yandex.ru.

*Vyacheslav M. Bolotskikh* — MD, PhD, DSci (Medicine), Deputy Director for Clinical Care. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia; Associate Professor. The Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, Medical Faculty, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia; Associate Professor. Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. SPIN-code: 3143-5405. **E-mail:** docgin@yandex.ru.

*Igor M. Kvetnoy* — MD, PhD, DSci (Medicine), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, the Head of the Department of Pathomorphology. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia; Professor. The Department of Pathology, Medical Faculty, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** igor.kvetnoy@yandex.ru.