



Э.К. Айламазян<sup>1</sup>,  
Е.А. Лапина<sup>2</sup>, И.М. Кветной<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН, Санкт-Петербург;

<sup>2</sup>Институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, Санкт-Петербург

## «СТАРЕНИЕ» ПЛАЦЕНТЫ

■ Представлен анализ современных данных о структурно-функциональных изменениях в плаценте в конце беременности. Согласно традиционным представлениям, сложившимся еще в начале XX века, инволютивные процессы, возникающие в плаценте в течение относительно короткого периода нормальной беременности отражают ее «старение» как органа. Подробно рассмотрены структурно-функциональные изменения последа, традиционно описываемые как признаки «старения» плаценты: отложения фибриноида, образование кальцификатов, инфарктов плаценты и другие признаки. С другой стороны, представлены данные, свидетельствующие об активном росте и функциональной активности плаценты в конце беременности: образование терминальных ворсин и синцитиокапиллярных мембран, обеспечивающих максимальную площадь обмена между материнской и плодовой кровью, рост и регенерация ворсин. Эти признаки служат доказательством отсутствия в нормально развивающейся плаценте инволютивных процессов, а те из них, которые расцениваются как проявление «старения», на самом деле являются следствием патологических изменений, возникающих в плаценте при патологии беременности. Патологические состояния беременности, для которых характерно проявление признаков «старения» плаценты, описываются в данном обзоре. Анализируется участие биологически активных молекул в механизмах контроля плацентарного роста, дифференцировки и инволюции.

■ **Ключевые слова:** плацента, старение, трофобласт, терминальные ворсины, фибриноид.

В настоящее время предметом дискуссий остается вопрос: подвергается ли плацента старению или нет? Существуют две основные концепции, описывающие функциональные и структурные изменения в плаценте в конце беременности.

Согласно первой наиболее консервативной концепции, в процессе относительно короткого периода нормальной беременности происходит «старение» плаценты [30, 36, 37]. Признаки «старения» плаценты появляются в разное время, чаще в начале третьего триместра беременности. 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 происходит физиологическая редукция соответствующих структур, которая начинается после 32 недели, но особенно выражена при сроке беременности свыше 42 недель и проявляется рядом атрофических, склеротических и дистрофических процессов, сходных с изменениями, возникающими при физиологическом старении органов [2]. 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 точки зрения, к концу беременности в плаценте накапливаются различные структурные повреждения, которые можно оценить как патологические ее изменения. Функциональная активность плаценты к концу беременности снижается, однако это не является показателем процесса старения. Некоторые исследователи выделяют присутствие в «стареющей» плаценте признаков дополнительного адаптивного созревания [29].

### Плацентарный рост и функциональная активность плаценты в конце беременности

В течение девятого месяца беременности практически завершается формирование плаценты путем образования котиледонов и разделительных септ. Доминирующим типом ворсин становятся терминальные ворсины, которые составляют весомую часть ворсинчатого дерева на восьмом и девятом месяцах и частично сохраняются в течение последнего месяца гестации и составляют 45–50% всех ворсин, а в доношенной плаценте 20%. Это многочисленные «листья дерева», отходящие главным обра-

зом от промежуточных дифференцированных ветвей и стволых ворсин II и III порядка. В доношенной плаценте они покрыты преимущественно синцитиотрофобластом, но более 20% их поверхности занимают двухслойные участки с подлежащим цитотрофобластом.

Терминальные специализированные ворсинки активно формируются в последние недели беременности. Все капилляры терминальных ворсинок превращаются в широкие синусоиды, которые концентрируются под истонченными, безъядерными участками синцитиотрофобласта и образуют истинные синцитиокапиллярные мембраны или плацентарный барьер. Помимо изолированных ворсин встречаются гроздевидные их скопления, соединенные синцитиокапиллярными почками-мостиками [4].

Процессы созревания ворсинчатого дерева и функциональная дифференцировка трофобласта приводят к появлению преобладающих ворсинчатых форм, оптимально адаптированных к механизмам материнско-плодового обмена. Вышеперечисленные морфологические изменения значительно увеличивают площадь обмена между материнской и плодовой кровью [12, 15], что обеспечивает более активный обмен веществ [27].

Долгое время считалось, что плацентарный рост и синтез ДНК прекращаются к 36 недели беременности, и что любое увеличение размера плаценты происходит скорее за счет увеличения размера клеток, чем увеличения их числа [39]. Это суждение легко опровергается с помощью простых гистологических исследований, которые показали, что в центре плацентарных долей имеются области для устойчивого роста, представленные незрелыми промежуточными ворсинками. Более того, концентрация ДНК значительно выше во втором и третьем триместрах по сравнению с первым [18] и общее содержание плацентарной ДНК продолжает равномерно увеличиваться вплоть до 42 недели беременности [31]. Ауторадиографические и цитометрические исследования подтверждают продолжающийся синтез ДНК в плаценте [19, 22], а с помощью морфометрических методов показан устойчивый рост ворсинок, продолжающееся расширение ворсинчатой поверхности и прогрессивное разветвление ворсинчатого дерева [12, 23].

В течение последних недель беременности плацентарный рост замедляется, но не останавливается. Однако при неблагоприятных условиях, например, при тяжелой степени анемии у матери, плацента может продолжать увеличиваться в размерах. Как правило, увеличение плацентарного роста на поздних сроках беременности

сопровождается процессами старения, которые проявляются не только в плаценте, но и в других органах матери. Большое сходство плацента обнаруживает с печенью, так как именно печень формирует долго живущие постмитотические клетки и обладает сходным потенциалом для клеточной пролиферации и возможного роста [16].

Плацента обладает широким спектром компенсаторных реакций на всех уровнях структурной организации. Практически эти реакции направлены на активизацию многообразных плацентарных функций и главным образом на увеличение диффузной способности органа. Так, «старение» и дегенерация ворсин в нормально созревающей плаценте человека компенсируется посредством регенерации ворсинчатого дерева. Важно подчеркнуть, что в процессе регенерации эпителия ворсин участвуют только недифференцированные и промежуточные формы цитотрофобласта. Процессы регенерации эпителия тесно связаны с ростом новых терминальных ворсин и регулируются путем изменения градиента парциального давления кислорода [11]. Утрата способности к регенерации ворсин может вызвать хронические нарушения у плода, получающего питательные вещества за счет недостаточного количества терминальных ворсин [13].

Следует отметить, что активность ферментов, вовлеченных в синтез эстрогенов в ворсинчатом хорионе, на протяжении всей беременности не изменяется [26].

Таким образом, плацента к 10-му месяцу гестации представлена полностью сформированным в функциональном отношении органом; общая поверхность всех ворсин составляет огромную величину — 12,5 м<sup>2</sup> [11]. Наличие тонкого и протяженного плацентарного барьера в терминальных и особенно специализированных ворсинах, а также значительный объем межворсинчатого кровотока объясняют удивительный факт интенсивной прибавки массы плода при незначительном приросте массы плаценты в течение последнего месяца.

### Функциональная морфология «старения» плаценты

Ряд структурных преобразований, которые происходят в плаценте, начиная с третьего 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 [1].

К проявлениям «старения» плаценты обычно относят 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.

Уже в начале XX века предпринимались попытки изучить химический состав фибриноида и доказать его неоднородность. В связи с этим на протяжении многих лет использовали два термина: «фибрин» и «фибриноид». Впервые фибрин и фибриноид были выделены Гроссером в 1925–1927 годах из аморфных отложений плаценты. Фибрин рассматривался как преципитат фибриногена крови в тканевых жидкостях, а фибриноид — как сходная с фибрином субстанция гетерогенного происхождения [1].

Результаты многочисленных биохимических и иммуногистохимических исследований последних лет изменили ранее принятую терминологию. Термин «фибрин» использоваться перестал. Фибриноид стал подразделяться на два варианта: фибриноид фибринового типа (*fibrin type fibrinoid*) и фибриноид матричного типа (*matrix tipe fibrinoid*). Первый из них рассматривается как продукт свертываемости крови материнского и плодового происхождения. 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, выступая в роли транспортного и иммунного барьера. Фибриноид матричного типа является секреторным продуктом вневорсинчатого трофобласта и, возможно, выполняет инвазивную функцию [17].

Места отложения фибриноидов обоих типов несколько варьируются. В слое Ланганса, начальных сегментах створчатых ворсин и глубоких слоях базальной пластинки (слой Нитабуха) и клеточных островках наиболее часто выявляются оба типа фибриноида одновременно. Тонкие полоски, окружающие ворсины, в том числе створчатые, обычно представлены фибриноидом фибринового типа. Для фибриноида матричного типа наиболее характерны отложения в клеточных островках и в глубине клеточных колонок.

Фибриноиду приписывается множество функций. В первые месяцы развития плода это веще-

ство играет цементирующую роль для объединения различных клеток матери и плода, а также ему присуща роль адгезива для прикрепления к маточной стенке. В более поздний период, в основном до 20 недель беременности, развитые слои фибриноидного вещества образуют эффективную преграду против дальнейшего внедрения трофобласта. Кроме того, фибриноид принимает участие в регуляции вневорсинчатого кровообращения, в формировании плаценты при ее созревании и в материнско-фетальных транспортных процессах [1, 3, 7, 9].

Большинство исследователей рассматривают фибриноид как субстанцию, имеющую иммунологическое значение. Фибриноид на поверхности ворсин в местах соприкосновения материнской крови со структурами плаценты можно рассматривать как своеобразную антигенную ловушку, препятствующую массивному проникновению антигенов, в том числе вирусов к плоду. Возможно, что сиаловая кислота, входящая в состав фибриноида, способна маскировать фетальные гены и предотвратить их распознавание материнскими клетками, в том числе сенсибилизированными лимфоцитами. С другой стороны, фибриноид маскирует антигенные свойства зародыша [1].

К инволютивно-дистрофическим изменениям плаценты относятся также инфаркты, возникающие в результате тромбоза плодных сосудов. Термином «инфаркты» принято обозначать (особенно в клинической практике) все узелки на поверхности и в паренхиме плаценты величиной от простого зерна до куриного яйца. С точки зрения микроскопического строения и механизма возникновения между этими узелками имеются существенные различия, позволяющие разделить их в зависимости от происхождения на четыре группы: истинные инфаркты плаценты, межворсинчатые тромбы и гематомы, отложения фибрина и кистозную дегенерацию плацентарных перегородок [1]. Другие авторы считают, что описание инфарктов носит формально морфологический характер [9].

Кальцификация является общим признаком, свойственным плацентам человека. Особенности кальцификации плаценты человека сходны с процессами физиологической и патологической кальцификации в других тканях [35].

Обнаружение кальцификатов в плаценте является предметом дискуссий: одни авторы считают их предметом дегенерации децидуальной ткани, другие рассматривают их как кальциевое депо для плода, третьи как признак переносенной беременности. Существует мнение, что отложения солей кальция в плаценте отражает ост-

рые нарушения в обмене кальцием и витамином [5]. По мнению Говорка (1970) кальцификаты не имеют какого-либо клинического значения. Согласно традиционному представлению, на поздних сроках беременности, позже 32-й недели в хориальном эпителии откладывается известь в виде кристаллов, глыбок и бесформенных масс. Позже обызвествлению подвергаются плацентарные перегородки, хориальная пластинка, массы фибриноида, тромбы.

Таким образом, небольшие очаги или единичные мелкие кальцификаты постоянно выявляются в плаценте при нормальной беременности; они являются ультразвуковым признаком зрелости плаценты. Однако при перенесенной беременности, антенатальной гибели плода и многих неясных причинах обнаруживается патологическое обызвествление как проявление минеральной дистрофии [4].

Появление признаков старения в плаценте, как считают сторонники теории «старения» плаценты, несомненно, является результатом глубоких биологических изменений в трофобласте. Последний в конце беременности становится все больше морфологически и функционально малоактивной полупроницаемой оболочкой с постоянно уменьшающейся поверхностью [1]. Происходит сужение межворсинчатого пространства, уменьшение диаметра ворсин хориона, уплотнение стромы, истончение хориального эпителия, исчезновение клеток Кашенко—Гофбауэра и клеток Ланханса [2].

По поводу последнего критерия «старения» в литературе существуют противоречивые данные. Так, одни авторы считают, что характерным признаком физиологического «старения» плаценты является сохранение пролиферативного потенциала трофобласта, наличие отдельных камбиальных клеток Ланханса и незрелых промежуточных ворсин, которые определяются не только при доношенной (38–40 недель), но и при пролонгированной (40–42 недель) беременности [2]. По данным других авторов, сохранение слоя Ланханса до конца беременности при различных нарушениях в течении беременности является важным диагностическим признаком [1]. С помощью иммуногистохимических методов показано, что в третьем триместре беременности наблюдается увеличение апоптозного индекса в плаценте, прежде всего в трофобласте по сравнению с первым триместром [25, 33].

Атрофические изменения ворсин хориона имеют безусловное физиологическое значение, поскольку сопровождаются выраженным истончением плацентарного барьера (в среднем до 3–4 мкм) и тем самым в значительной мере снижают

напряженность обменных процессов между матерью и плодом. Следствием этого является редуция фетоплацентарного и маточно-плацентарного кровообращения, особенно выраженная в краевых отделах плаценты. Происходит спазм и облитерация стволочных артерий, раскрытие артерио-венозных анастомозов, уменьшение числа функционирующих капилляров в терминальных ворсинах хориона. Интенсивность обеспечения кровью плацентарного ложа заметно ослабевает на 10-м месяце беременности [4].

По мнению противников теории «старения» плаценты, все вышеперечисленные структурные преобразования могут лишь условно относиться к признакам «старения» плаценты. А.В. Цинзерлинг (1993) считает, что, по крайней мере, часть изменений плаценты из числа традиционно рассматриваемых как нормальные на самом деле являются проявлением патологических процессов, в частности, инфекционных. Так, присутствие фибриноида в интервиллезном пространстве свидетельствует также о нарушении свертываемости плацентарной крови, поскольку в норме кровь обладает сниженной свертываемостью.

По мнению А.П. Милованова, плацентарный фибриноид типичных локализаций является неотъемлемой структурной особенностью нормальной плаценты и формируется на протяжении всего ее развития. Это образование следует считать физиологической структурой, отражающей закономерную эволюцию плаценты и взаимодействие двух элементов (материнской крови и вневорсинчатого цитотрофобласта).

Морфологические изменения при «старении» плаценты не оказывают влияния на плод и на кровотоки в пупочной и маточной артериях, не вызывают высокого риска осложнения беременности, а также инфарктов плаценты и ее структурных аномалий [24]. Таким образом, на наш взгляд инволюционные процессы не следует относить к патологии, они возникают при достижении необходимого уровня структурно-функциональной зрелости плаценты. Такая «физиологическая инволюция» не оказывает неблагоприятного влияния на состояние плода.

### **Клиническая патология и функциональная морфология плаценты в конце беременности**

По мнению ряда авторов, преждевременное созревание плаценты по своей морфогенетической сущности обозначает ускорение созревания ворсин хориона, которые ранее обычного срока достигают состояния, характерного для доношенной беременности.

Преждевременное созревание ворсин относится к разряду неспецифических процессов, которые могут возникать при гестозах, невынашивании беременности и любых других обстоятельствах, сопровождающихся гипоксией [10]. Преждевременная дифференцировка терминальных ворсин, как правило, сопровождается избыточной пролиферацией ядер хориального синцития зрелых промежуточных и терминальных ворсин хориона, что ведет к появлению множественных синцитиальных узелков. При этом плацента выглядит старше своего гестационного возраста и, например, в 35–36 недель может соответствовать строению доношенной плаценты. Происходит увеличение числа типичных терминальных ворсин, которые в норме появляются с 32-й недели и их количество достигает максимума к 36-й неделе. Как правило, большинство из них содержит несколько узких капилляров в центре стромы; они не формируют истинных синцитиокапиллярных мембран, т. е. не соответствуют специализированному типу терминальных ворсин, которые образуются в течение последнего месяца беременности [4].

В качестве компенсаторных изменений в плацентах при гестозе происходит повышенная васкуляризация предсуществующих терминальных ворсин, что ведет к гиперплазии зрелого ворсинчатого дерева и тем самым повышает функциональную активность плаценты, обеспечивающую адекватную компенсацию имеющейся недостаточности маточно-плацентарного кровообращения [6].

Преждевременное созревание плаценты нередко расценивается в качестве компенсаторно-приспособительной реакции. Компенсаторно-приспособительные реакции нацелены на сохранение или даже на усиление функциональной активности плаценты, что в полной или частичной мере способствуют восстановлению нарушенного гомеостаза плода. Компенсаторно-приспособительные реакции плаценты имеют динамический характер, в связи с чем при устранении или ослаблении этиологического фактора могут подвергаться инволюционным изменениям.

Преждевременное «старение» плаценты связано с повышенным риском беременности, задержкой внутриутробного роста и низким весом плода. Созревание плаценты, соответствующее сроку беременности, является хорошим прогностическим признаком для развития плода [34].

Если бы плацента подвергалась процессам старения, то маловероятно, что она сохраняла бы способность нормально функционировать и поддерживать рост зародыша даже после 40-й недели созревания, что наблюдается при синдроме «перезрелого» младенца [16].

В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что пренатальная смертность при переносимой беременности не связана с какими-либо функциональными изменениями плаценты. Изучение плацент при переносимой беременности не выявило каких-либо крупных изменений плаценты, таких как инфаркты, кальцификация или массивные межворсинчатые отложения фибрина. Наиболее частое гистологическое отклонение, наблюдаемое при переносимой беременности, — слабая фетальная перфузия в плацентарных ворсинках. При этом сосуды плода в ворсинчатом хорионе не имеют каких-либо изменений. Слабая перфузия плаценты наблюдается при маловодии, так как кровь зародыша в данном случае поступает в плаценту менее активно [20].

Следует отметить, что патофизиология переносимой беременности до конца не изучена. Однако четко установлено, что любые патологические проявления у плода при переносимой беременности не связаны с плацентарной незрелостью или «старением» плаценты [16].

### **Сигнальные молекулы: контроль созревания и инволюции плаценты**

Сигнальные молекулярные механизмы созревания плаценты до конца не изучены. Экспериментальные исследования показали, что вся программа генетического развития плаценты, включая инвазию, дифференцировку, рост и старение плодовой части плаценты, может модулироваться с помощью различных факторов: кислорода, белков внутриклеточного матрикса, цитокинов, факторов роста, простагландинов, лейкотриенов и гормонов.

Слияние клеток цитотрофобласта и функциональная дифференцировка ворсинчатого трофобласта специфично регулируется глюкокортикоидами и хорионическим гонадотропином (ХГЧ). Эти гормоны также играют физиологическую роль в дифференцировке трофобласта. ХГЧ может быть очень важен на ранних сроках беременности, когда его продукция максимальна, в то время как эстриол, продуцируемый плацентой, и кортизол, секретируемый почками плода, могут быть вовлечены в поздние стадии созревания и «старения» трофобласта [26]. Согласно гипотезе, предложенной Cronier и соавт., продукция стероидных гормонов может влиять на морфологические и функциональные изменения трофобласта в период гестации, в частности, эстрадиол стимулирует образование синцития и секрецию ХГЧ. Эстрадиол также необходим для созревания трофобласта [14].

В процессы дифференцировки, созревания и «старения» плаценты вовлечено множество генов. Ген PL74/gdf15/MIC-1 и семейство цитокинов TGF- $\beta$  контролируют апоптоз и дифференцировку трофобласта. Развитие трофобласта определяется также генами PL48 серин-треонин протеин киназы, RBK-1, туникамицин-контролирующим геном, катепсин D-подобным геном (DAP-1) и генами, продукты которых вовлечены в процесс возникновения гипоксии (HRF-1,2,6,8 и HIF-1- $\alpha$ , HIF-1- $\beta$  и hepa-1). Слияние клеток цитотрофобласта индуцирует ген синцитин и ERF-3. Эндоглин, PlGF, TGF- $\beta$  3, IGF-II, IGFBP-1 и плацентарная IGFBP протеаза участвуют в регуляции пролиферации цитотрофобласта и его инвазии. Гомеозисные гены DLX4, HB24, MSX2 и MOX2 также играют роль в развитии эпителиально-мезенхимных отношений в плаценте. Транскрипционные факторы, такие как TEF-5, Hand 1, NEB, HASH-2 и два продукта гена EST играют регуляторную роль в развитии плаценты [28, 32].

Циклин E, активирующий циклинзависимую киназу-2, обычно экспрессируется в опухолевых тканях и отсутствует в нормальных тканях; он регулирует клеточную пролиферацию, дифференцировку и старение. Повышенная экспрессия циклина E может быть связана с процессами старения и неэффективной адаптацией плаценты [13].

Важная роль в процессе развития и инволюции ворсинчатого древа принадлежит различным факторам васкуляризации (эндотелиальные факторы, факторы капиллярного роста и др.). Утверждение о том, что гипоксия может стимулировать ангиогенез [38] и, следовательно, иметь значительную роль в плацентарном развитии, подтверждает концепцию об ускоренном плацентарном созревании, наблюдаемом в некоторых случаях преэклампсии. В плацентах с изменениями кровотока наблюдается раннее старение экстраклеточного матрикса (с преобладанием коллагена I типа в периваскулярном пространстве). В стареющей плаценте с помощью иммуногистохимических методов идентифицируются HLA-DR+ клетки, что говорит о нормальных взаимоотношениях между плодовыми антигенами и популяцией Т-клеток даже на поздних сроках беременности [21].

В заключение следует отметить, что механизмы, детерминирующие продолжительность жизни трофобласта плаценты, еще неизвестны, не смотря на то что одновременно эти же механизмы участвуют в определении срока родов. Современные достижения генетики развития позволяют согласиться с мнением исследовате-

лей, считавших еще в 20-х годах XX века, что продолжительность существования трофобласта генетически детерминирована.

Еще в середине XX столетия известный классик отечественной плацентологии А.И. Брусилловский писал: «...мы постепенно приближаемся к прочтению плаценты как визитной карточки плода...». Тщательный анализ современных молекулярно-биологических данных формирования и развития плаценты человека позволяет нам считать несостоятельной теорию «старения» плаценты и утверждать, что описанные морфофункциональные изменения плаценты в процессе беременности являются не следствием инволюции, а закономерными компенсаторными реакциями, направленными на обеспечение нормального роста и развития плода.

### Литература

1. *Говорка Э.* Плацента человека. — Варшава: Польское государственное медицинское издательство, 1970. — 470 с.
2. *Калашникова Е.П.* Клинико-морфологические аспекты плацентарной недостаточности // *Арх. пат.* — 1988. — В. 5. — С. 99-105.
3. *Калашникова Е.П.* Патологическая диагностика недостаточности плаценты при различных формах патологии матери // *Арх. пат.* — 1986. — № 9. — С. 14-20.
4. *Милованов А.П.* Патология системы мать-плацента-плод. — М.: Медицина, 1999. — 448 с.
5. *Михайлова Н.П.* Гистозиматические особенности плаценты в норме и при некоторой акушерской патологии. — Горький: Горьковский медицинский институт, 1977. — 73 с.
6. *Савельева Г.М., Федорова М.В., Клименко П.А., Сичинава Л.Г.* Плацентарная недостаточность. — М.: Медицина, 1991. — 276 с.
7. *Субботин М.Я., Донских Н.В., Брусилловский А.И., Новиков В.Д.* Плацента человека // Сборник научных статей: «Гистофизиология и гистопатология внезародышевых органов человека и млекопитающих». — Новосибирск, 1971. — С. 3-62.
8. *Цинзерлинг А.В.* Современные инфекции. Патологическая анатомия и вопросы патогенеза. — СПб.: Сотис, 1993. — 363 с.
9. *Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф.* Перинатальные инфекции. Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений: Практическое руководство. — СПб.: Элби СПб, 2002.
10. *Becker V.* Patologie der Austerfung der Placenta. In: Die Placenta des Menchen. Becker V., Shiebler Th.H., Kubli F. (eds.). — Stuttgart, 1981. — S. 266-281.
11. *Benirschke K., Kaufmann P.* // *Patology of the Human Placenta.* — 3rd ed. — New York: Springer-Verlag, 1990. — 720 p.
12. *Boyd P.A.* Quantitative studies of the normal human placenta from 10 weeks of gestation to term // *Early Hum. Devel.* — 1984. — Vol. 9. — P. 297-307.
13. *Bukovsky A, Cekanova M, Caudle MR et al.* Variability of placental expression of cyclin E low molecular weight variants // *Biol Reprod.* — 2002. — Vol. 67, N. 2. — P. 568-74.
14. *Cronier L, Guibourdenche J, Niger C, Malassine A.* Oestradiol stimulates morphological and functional differentiation of human villous cytotrophoblast // *Placenta.* — 1999. — Vol. 20, N. 8. — P. 669-676.

15. Fenley M.R., Burton G.J. Villous composition and membrane thickness in the human placenta at term: a stereological study using unbiased estimators and optimal fixation techniques // *Placenta*. – 1991. – Vol. 12. – P. 131–142.
16. Fox H. Aging of the placenta // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* – 1997. – Vol. 77. – P. 171–175.
17. Frank H-G., Malekzadeh F., Kertschanska S. et al. Immunohistochemistry of two different types of placental fibrinoid // *Acta Anat.* – 1994. – Vol. 150. – P. 55–68.
18. Fukuda M., Okuyama T., Furuya H. Growth and function of the placenta – with special reference to various enzymes involved in the biosynthesis of steroids in the human placenta // *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi*. – 1986. – Vol. 38, N 3. – P. 411–416.
19. Geier G., Schuhman R., Kraus H. Regional unterschiedliche Zellproliferation innerhalb der Placentome reifer menschlicher Placenten: autoradiographische Untersuchungen // *Arch Gynecol.* – 1975. – Vol. 218. – P. 31–37.
20. Gill R.W., Warren P.S., Garrett W.J., Kossoff G., Stewart A. Umbilical vein blood flow. Chervenack F.A., Isaacson G.C., Campbell S. eds. // *Ultrasound in obstetrics and gynecology*. Boston: Little, Brown. – 1993. – Vol. 3. – P. 587–595.
21. Giordano-Lanza G., Soscia A., Montagnani S. Morphofunctional aspects of human placental vessels // *Ital J Anat Embryol.* – 1995. – Vol. 100, N 1. – P. 309–316.
22. Iverson I.E., Farsund T. Flow cytometry in the assessment of human placental growth. *Acta Obstet Scand.* – 1985. – Vol. 64. – P. 605–607.
23. Jackson M.R., Mayhew T.M., Boyd P.A. A quantitative description of the elaboration and maturation of villi from 10 weeks of gestation to term // *Placenta*. – 1992. – Vol. 13. – P. 357–370.
24. Kara SA, Toppare MF, Avsar F, Caydere M. Placental aging, fetal prognosis and fetomaternal Doppler indices // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 1999. – Vol. 82, N 1. – P. 47–52.
25. Kudo T, Izutsu T, Sato T. Telomerase activity and apoptosis as indicators of ageing in placenta with and without intrauterine growth retardation. // *Placenta*. – 2000. – Vol. 21, N 5–6. – P. 493–500.
26. Malassine A, Cronier L. Hormones and human trophoblast differentiation: a review // *Endocrine*. – 2002. – Vol. 19, N 1. – P. 3–11.
27. Mayhew T.M., Jackson M.R., Boyd P.A. Changes in oxygen diffusive conductances of human placentae during gestation (10–41 weeks) are commensurate with the gain in fetal weight // *Placenta*. – 1993. – Vol. 14. – P. 51–61.
28. Morrish D.W., Dakour J., Li H. Life and death in the placenta: new peptides and genes regulating human syncytiotrophoblast and extravillous cytotrophoblast lineage formation and renewal // *Curr Protein Pept Sci.* – 2001. – Vol. 2, N 3. – P. 245–259.
29. Parmley T. Placental senescence // *Adv Exp Med Biol.* – 1984. – Vol. 176. – P. 127–32.
30. Rosso P. Placenta as an ageing organ // *Curr Concept Nutr.* – 1976. – Vol. 4. – P. 23–41.
31. Sands J., Dobbing J. Continuing growth and development of third trimester human placenta. – 1985. – Vol. 6. – P. 13–22.
32. Simpson H., Robson S.C., Bulmer J.N. et al. Transforming growth factor beta expression in human placental bed during early pregnancy // *Placenta*. – 2002. – Vol. 23, N 1. – P. 44–58.
33. Smith S.C., Baker P.N., Symonds E.M. Placental apoptosis in normal human pregnancy. // *Am J. Obstet Gynecol.* – 1997. – Vol. 177, N 1. – P. 57–65.
34. Valenzuela B.A., Mendez G.A. Premature aging of the placenta. Ultrasonic diagnosis // *Ginecol Obstet Mex.* – 1995. – Vol. 63. – P. 287–292.
35. Varma VA, Kim KM. Placental calcification: ultrastructural and X-ray microanalytic studies // *Scan Electron Microsc.* – 1985. – Vol. 4. – P. 1567–72.
36. Vincent R.A., Huang P.C., Parmley T.H. Proliferative capacity of cell cultures derived from the human placenta // *In vitro*. – 1976. – Vol. 32. – P. 649–653.
37. Vorherr H. Placental insufficiency in relation to postterm pregnancy and fetal postmaturity: evaluation of fetoplacental function: management of the postterm gravida // *Am J. Obstet Gynecol.* – 1975. – Vol. 123. – P. 67–103.
38. Wheeler T., Elcock C.L., Anthony F.W. Angiogenesis and placental environment // *Placenta*. – 1995. – Vol. 16. – P. 289–296.
39. Winick M, Coscia A., Noble A. Cellular growth in human placenta. 1. Normal cellular growth // *Pediatrics*. – 1967. – Vol. 39. – P. 248–251.

#### «AGING» OF PLACENTA

Ailamazyan E.K., Lapina E.A., Kvetnoy I.M.

■ **The summary:** As the nature of any intrinsic biologic aging process or even of its existence independent of disease is unknown, it is impossible to state whether or not the placenta gets old. There are two main conceptions to describe the morphological and physiological changes of placenta at term. It is widely believed that during the relatively short duration of normal pregnancy the placenta progressively ages and is, at term, on the verge of decline into morphological and physiological senescence. Several placental functions decrease near term, but it is impossible to attribute these to aging. In fact, some of them may represent adaptive additional maturation or pathological processes. The genetic differentiation/invasion/maturation programs of placental cells could be modulated by their environment: oxygen, extracellular matrix, and soluble factors (cytokines, growth factors, and hormones).

■ **Key words:** placenta, aging, trophoblast, terminal villi, fibrinoid.