

**И.М.Кветной, Э.К.Айламазян,  
Е.А.Лапина, А.В.Колобов**

**СИГНАЛЬНЫЕ  
МОЛЕКУЛЫ –  
маркеры зрелости  
плаценты**

УДК 611.013.85  
ББК 57.16  
К 32

*Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.*

**Авторы:**

**Кветной Игорь Моисеевич** — докт. мед. наук, проф., заведующий патолого-анатомическим отделением ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О.Отта РАМН;

**Айламазян Эдуард Карпович** — акад. РАМН, засл. деятель науки РФ, докт. мед. наук, проф., директор ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О.Отта РАМН;

**Лапина Елизавета Александровна** — канд. биол. наук, научн. сотрудник совместной лаборатории клеточной биологии и патологии ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О.Отта РАМН и Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН;

**Колобов Андрей Викторович** — канд. мед. наук, врач-патологоанатом отдела патологии детского возраста Санкт-Петербургского городского патолого-анатомического бюро.

**Кветной И.М.**

К 32 Сигнальные молекулы — маркеры зрелости плаценты / И.М.Кветной, Э.К.Айламазян, Е.А.Лапина, А.В.Колобов. — М. : МЕДпресс-информ, 2005. — 96 с., илл. ISBN 5-98322-095-0

Монография посвящена структурно-функциональной организации плаценты с позиций экспрессии в ней многочисленных сигнальных молекул, которые осуществляют сложные локальные межклеточные нейроиммуноэндокринные взаимодействия, обеспечивающие нормальное функционирование плаценты. Обсуждается значение сигнальных молекул, как маркеров функциональной зрелости плаценты, анализируется их роль в патогенезе плацентарной недостаточности. Основу монографии составили приоритетные результаты исследований, проводимых в ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О.Отта РАМН (Санкт-Петербург).

Предназначена для акушеров-гинекологов, эндокринологов, морфологов, иммунологов, физиологов, а также студентов медицинских вузов и биологических факультетов университетов.

УДК 611.013.85  
ББК 57.16

ISBN 5-98322-095-0

© Кветной И.М., Айламазян Э.К.,  
Лапина Е.А., Колобов А.В., 2005  
© Оформление, оригинал-макет.  
Издательство «МЕДпресс-информ», 2005

---

## СОДЕРЖАНИЕ

---

Список сокращений .....	4
Введение. Плацента и диффузная нейроиммуноэндокринная система .....	6
<b>Глава 1.</b> Биология развития плаценты человека .....	10
1.1. Формирование и развитие ворсинчатого хориона в первой половине беременности .....	10
1.2. Строение ворсинчатого хориона во второй половине беременности .....	12
1.3. Плацентарный рост и функциональная активность плаценты в конце беременности .....	13
1.4. Клеточный состав плаценты и экстраплацентарных оболочек .....	14
<b>Глава 2.</b> Методология исследования .....	19
2.1. Общие принципы изучения функциональной морфологии диффузной нейроиммуноэндокринной системы .....	19
2.2. Иммуногистохимическая верификация экспрессии сигнальных молекул в ворсинчатом хорионе .....	25
<b>Глава 3.</b> Гормональная активность плаценты человека в течение беременности .....	27
<b>Глава 4.</b> Иммунорегулирующие факторы и маркеры апоптоза в плаценте .....	39
<b>Глава 5.</b> Белки, ассоциированные с беременностью .....	44
<b>Глава 6.</b> Вазоактивные пептиды плаценты .....	47
<b>Глава 7.</b> Особенности экспрессии иммунокомпетентных антиген-презентирующих молекул в плаценте .....	55
<b>Глава 8.</b> Гормоны и сигнальные молекулы как маркеры патологических состояний беременности .....	59
<b>Глава 9.</b> «Старение» и плацентарная недостаточность: нейроиммуноэндокринные механизмы .....	66
<b>Заключение</b> .....	76
<b>Литература</b> .....	79

---

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

---

АДФ-аза	–	аденозиндифосфатаза
АКТГ	–	адренокортикотропный гормон
цАМФ	–	циклический аденозинмонофосфат
АПК	–	антиген-представляющие клетки
АПФ	–	ангиотензин-превращающий фермент
АТ1	–	рецептор ангиотензина II 1-го типа
АТФ-аза	–	аденозинтрифосфатаза
БГЛ	–	большие гранулярные лимфоциты
ВИЧ	–	вирус иммунодефицита человека
ГМ-КСФ	–	гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
ДК	–	дендритные клетки
ДНИЭС	–	диффузная нейроиммуноэндокринная система
ДНЭС	–	диффузная нейроэндокринная система
ДСК	–	децидуальные стромальные клетки
КРФ	–	рилизинг-фактор кортикотропина
мРНК	–	матричная рибонуклеиновая кислота
МСГ	–	меланоцитстимулирующий гормон
НСЭ	–	нейронспецифическая энолаза
ПЛ	–	плацентарный лактоген
ПЦР	–	полимеразная цепная реакция
РГГ	–	рилизинг-гормон гонадотропина
РГК	–	рилизинг-гормон кортикотропина
СИС	–	секреторная иммунная система
СТБ	–	синцитиотрофобласт
ХГЧ	–	хорионический гонадотропин человека
цАМФ	–	циклический аденозинмонофосфат
цГМФ	–	циклический гуанозинмонофосфат
ЦНС	–	центральная нервная система
ЦТБ	–	цитотрофобласт
ЭПС	–	эндоплазматическая сеть
CCR5	–	СС-хемокиновый рецептор 5
АВС-метод	–	авидин-биотин-комплексный метод
CTL	–	cytotoxic T-lymphocyte (Т-лимфоцит, обладающий цитотоксическими свойствами)

DC-SIGN	–	dendritic cell-specific ICAM-grabbing non-integrin (маркер дендритных клеток)
EGF	–	epidermal growth factor (эпидермальный фактор роста)
ET	–	endothelin (эндотелин)
HVEM	–	herpes virus entry mediator (маркер локализации вируса герпеса)
ICAM	–	intracellular adhesion molecules (внутриклеточные молекулы адгезии)
И	–	interleukin (интерлейкин)
IGF	–	insulin-like growth factor (инсулиноподобный фактор роста)
IGF-II	–	insulin-like growth factor-II
NK	–	лимфоциты – естественные киллеры (natural killer cells)
NKB	–	neurokinin B (нейрокинин В)
NOS	–	nitric oxide synthase (NO-синтаза)
LIGHT	–	homologous to <i>L</i> ymphotoxins, exhibits <i>I</i> nducible expression, competes with herpes simplex virus <i>G</i> lycoprotein D for <i>HVEM</i> , a receptor expressed by <i>T</i> lymphocytes (маркер рецептора на лимфоцитах)
MHC	–	major histocompatibility complex (главный комплекс гистосовместимости)
PRL	–	prolactin (пролактин)
RAS	–	renin-angiotensin system (ренин-ангиотензиновая система)
SP	–	Schwangerschaft protein
TCR	–	T-cell receptors (Т-клеточные рецепторы)
TGF	–	transforming growth factor (трансформирующий фактор роста)
TNF	–	tumor necrosis factor (фактор некроза опухолей)

«...мы постепенно приближаемся к прочтению плаценты как визитной карточки плода».

*А.И. Брусиловский*

## ВВЕДЕНИЕ. ПЛАЦЕНТА И ДИФФУЗНАЯ НЕЙРОИММУНОЭНДОКРИННАЯ СИСТЕМА

В течение последних 20 лет появились и продолжают появляться новые доказательства того, что различные клетки, принадлежащие к нервной, иммунной или эндокринной системам, синтезируют идентичные пептидные гормоны и биогенные амины.

В конце 1960-х годов выдающийся английский патолог и гистохимик Александр Эверсон Пирс (A.E. Pearse) впервые предположил наличие в организме специализированной высокоорганизованной клеточной системы, главной чертой которой является способность составляющих ее клеток вырабатывать пептидные гормоны и биогенные амины. Его концепция базировалась на большой серии экспериментов по выявлению эндокринных клеток в различных органах, идентификации вырабатываемых этими клетками продуктов и проведению цитохимического и ультраструктурного анализа.

А.Пирс показал, что множество типов клеток, широко распространенных по всему организму, обладает общей способностью поглощать моноаминовые предшественники (5-гидрокситриптофана и L-дигидроксифенилаланина) и декарбоксилировать их с последующим образованием биогенных аминов. Эта способность отражена в термине APUD — аббревиатуре словосочетания «Amine Precursor Uptake and Decarboxylation», предложенном А.Пирсом для обозначения этой серии клеток.

В настоящее время *APUD-серия* включает более 80 типов эндокринных клеток, локализующихся в желудочно-кишечном тракте, поджелудочной железе, урогенитальном тракте, воздухоносном эпителии, пинеальной железе, щитовидной железе, надпочечниках, аденогипофизе и гипоталамусе, каротидном теле, коже, симпатических ганглиях, тимусе, плаценте и других органах. Появление радиоиммунологических методов и быстрое развитие иммуногистохимии привели к открытию совершенно неожиданного феномена: **одни и те же биогенные амины и пептидные гормоны были идентифицированы в нейронах и эндокринных клетках.**

Признанием такого интегрального подхода к изучению процессов регуляции стало присуждение в 1977 г. американским исследователям Роже Гиймену (R.Guillemain) и Эндрю Шали (A.Schally) Нобелевской

премии «за открытия, касающиеся продукции пептидных гормонов мозгом». Р.Гиймен так и назвал прочитанную им 8 декабря 1977 г. Нобелевскую лекцию — «Peptides in the brain. New endocrinology of the neuron» («Пептиды в мозге. Новая эндокринология нейрона»).

Накопленные данные не укладывались в традиционную концепцию иерархической зависимости в двух главных регуляторных системах — нервной и эндокринной. Становилось все более очевидным, что механизм биологической регуляции должен основываться на скоординированном функциональном взаимодействии между эндокринной и нервной (как центральной, так и периферической) системами, обладающем общим типом восприятия и переноса информации на субклеточном, клеточном и тканевом уровнях.

Многочисленные исследования по идентификации одних и тех же или аналогичных физиологически активных веществ, действующих в нервной системе как нейротрансмиттеры и нейrogормоны, а в эндокринной системе — как гормоны (локально или дистантно), позволили в 1987 г. предложить ученице А.Пирса — английскому цитохимику Джулии Полак (J.Polak) объединить APUD-клетки и нейроны, продуцирующие биогенные амины и пептидные гормоны, в универсальную *диффузную нейроэндокринную систему (ДНЭС)*.

Действительно, представляется весьма вероятным существование в организме возможности объединения структурно изолированных нервной и эндокринной систем посредством функциональных взаимосвязей между биогенными аминами и регуляторными пептидами, что до некоторой степени может обеспечить основу концепции интегрированных функций. Находящиеся практически во всех органах и продуцирующие биологически активные вещества, клетки ДНЭС играют роль регуляторов гомеостаза, действующих через нейроэндокринные, эндокринные и паракринные механизмы.

Позднее было показано, что нервная и иммунная системы имеют хорошо установленные и очень тесные взаимосвязи, которые регулируют системный гомеостаз путем вовлечения продукции и секреции ряда клеточных медиаторов, известных как регуляторные пептиды (пептидные гормоны, цитокины, хемокины, интегрины и др.).

Пептидные гормоны, цитокины и другие родственные молекулы регулируют гомеостаз в тканях, в которых образуются, либо путем локальной активации, либо привлечением внешних систем, которые способствуют восстановлению локального гомеостаза. Исследования на изолированных клеточных системах подтвердили, что многие регуляторные пептиды и биогенные амины синтезируются пептидергическими нейронами и клетками глии головного мозга. Также, помимо нейронов, источниками цитокинов и других активных молекул являются иммунные клетки (макрофаги, Т-лимфоциты, эозинофильные лейкоциты и тучные клетки), которые проникают в головной мозг вследствие повреждения или воспаления.

Наличие общих химических характеристик трех регуляторных систем (нервной, эндокринной и иммунной) стимулировало развитие

новой области исследований, получившей название «нейроиммуноэндокринология», которая изучает главным образом общие взаимосвязи между этими регуляторными системами.

Необходимо подчеркнуть, что многочисленные исследования в этой области не учитывают одного феномена, который мы считаем очень важным фактом: нервные и иммунные клетки совместно с APUD-клетками представлены в большинстве внутренних органов, где они продуцируют многочисленные пептиды и биогенные амины, идентичные таковым в мозге и центральных органах иммунной и эндокринной систем.

Тесные взаимосвязи между тремя регуляторными системами обеспечивают структурно-функциональное отличительное свойство: иммунная и нервная системы имеют свое представительство во внутренних органах посредством пептид- и аминергических нейронов или нервных волокон, а также с помощью иммунокомпетентных клеток, продуцирующих различные пептидные молекулы. В свою очередь, эндокринная система имеет свое представительство в ЦНС с помощью APUD-клеток (например, нейросекреторные клетки гипоталамуса).

Таким образом, очевидно, что клетки всех трех классических регуляторных систем (нервной, эндокринной и иммунной) присутствуют в каждом органе, включая центральные органы регуляции гомеостаза (головной мозг, тимус, щитовидная железа и др.).

Следовательно, можно объединить пептид- и аминергические нейроны, APUD-клетки и пептид-продуцирующие иммунокомпетентные клетки в единую общифункциональную систему и расширить термин «диффузная нейроэндокринная система» (ДНЭС) до **«диффузная нейроиммуноэндокринная система» (ДНИЭС).**

Именно ДНИЭС является областью исследований нейроиммуноэндокринологии как новой научной биомедицинской дисциплины, которая интегрирует наши знания о сигнальных механизмах регуляции гомеостаза.

Многочисленные исследования, проведенные в последние годы, убедительно свидетельствуют о том, что современные представления о механизмах репродуктивной функции не могут формироваться без учета огромного и важного вклада нейроиммуноэндокринных структурно-функциональных связей, формирующихся непосредственно в половых органах, эндометрии, плаценте, молочной железе.

Дальнейшее развитие интегральных взглядов о молекулярной общности регуляторных систем, как на центральном, так и особенно на локальном уровнях, открывает новые широкие перспективы для обеспечения благоприятного течения беременности и родов, а также профилактики, диагностики и лечения акушерской и гинекологической патологии.

Мы полагаем, что именно ДНИЭС играет значительную роль в регуляции репродуктивной функции вообще, и в частности синтезируемые ею сигнальные молекулы несут ключевую роль в межклеточных и

межклеточных взаимодействиях, обеспечивающих нормальное развитие и функционирование плаценты.

С этих позиций изучение плаценты как органа, играющего исключительно важную роль в регуляции взаимодействия между матерью и плодом во время беременности, — актуальная проблема не только акушерства и гинекологии, но и важный раздел современной нейроиммуноэндокринологии.

Функция плаценты регулируется продуцирующимися в ней биологически активными нейроиммуноэндокринными медиаторами, которых в настоящее время известно более 100. К ним относятся как классические пептидные гормоны (хорионический гонадотропин, пролактин, кортикотропный рилизинг-гормон, лептин, соматостатин, эндотелины и др.), биогенные амины (серотонин, мелатонин, гистамин, катехоламины), так и открытые в последние годы белки-мессенджеры (синцитин, эндоглин, цитокин PL74/gdf15/MIC-1), внутри- и межклеточные сигнальные молекулы (интегрины, хемокины, хапероны) и многие другие факторы.

Уникальность плаценты в плане механизмов интеграции выполняемых функций и присутствия в ней большого количества сигнальных регуляторных молекул позволяет рассматривать плаценту в качестве важного компартмента диффузной нейроиммуноэндокринной системы.

Настоящая монография является первой попыткой представить структурно-функциональную организацию плаценты с позиций экспрессии в ней многочисленных сигнальных молекул, осуществляющих сложные нейроиммуноэндокринные взаимодействия, обеспечивающие нормальное функционирование плаценты в течение беременности. Основу монографии составили результаты приоритетных исследований, проводимых в НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О.Отта РАМН.

Авторы благодарят всех своих коллег, участвующих в проведении исследований по нейроиммуноэндокринологии плаценты, и будут признательны читателям за интерес, замечания и вопросы, которые могут возникнуть при знакомстве с изложенными в этой книге материалами.

## ГЛАВА 1. БИОЛОГИЯ РАЗВИТИЯ ПЛАЦЕНТЫ ЧЕЛОВЕКА

### 1.1. Формирование и развитие ворсинчатого хориона в первой половине беременности

В середине XIX в. были предприняты попытки выяснить происхождение различных структур плаценты; в 60–70-х годах XIX в. эта задача была решена П.А.Яснинским и Т.Ланггансом, которые установили фетальное происхождение эпителиального покрова хориона (цит. по: Колесников С.И., 1973; Кашенко Н., 1884).

Отличительной особенностью эмбриогенеза плацентарных млекопитающих, в том числе и человека, является раннее возникновение и быстрое развитие трофобласта (Цирельников Н.И., 1980). Уже на первых этапах дробления зиготы и далее, на стадии морулы, обособляются и становятся различимыми два типа клеток: поверхностно расположенные, образующие трофобласт, и внутренние, более темные клетки, формирующие собственно эмбриобласт. Трофобласт еще не имплантированного зародыша, представляющий собой зачатковый материал хориального эпителия, в той или иной степени выполняет трофическую функцию (Федорова М.В., Калашникова Е.П., 1986). Имплантация же является тем рубежом, с которого начинается превращение зачаткового трофобласта в хориальный эпителий, который вместе с внезародышевой мезенхимой формирует ворсинчатый хорион (Цирельников Н.И., 1980).

На 6–7-е сутки развития зародыша начинается процесс имплантации, в котором ведущую роль играет трофобласт, внедряющийся в слизистую оболочку матки. С помощью выделяемых им гистолитических ферментов трофобласт разрушает слизистую оболочку матки на небольшом прилегающем участке, при этом исчезают не только эпителий и соединительная ткань матки, но и стенки сосудов и, таким образом, зародыш оказывается окруженным материнской кровью (Кнорре А.Г., 1959; Зыбина Е.В., 1986). При этом прикрепление и инвазия яйца происходят только в той области, где в основании эпителия матки проходит крупный кровеносный сосуд, т.е. выбор места имплантации обусловлен созданием наиболее благоприятных условий микроокружения и переноса химических веществ, особенно удаления углекислоты (Цирельников Н.И., 1980).

Начиная с 9–10-го дня развития, размножение трофобласта становится настолько интенсивным, что новая генерация митотически делящихся клеток-цитотрофобласт (ЦТБ) вытесняет имплантационный «плазмодий» и формирует собственно синцитиальный слой

(Субботин М.Я. и др., 1971; Новиков В.Д., 1971). В трофобласте появляются мелкие полости (лакуны), в которые вследствие эрозии мелких сосудов и капилляров поступает кровь матери. Тяжи и перегородки трофобласта, разделяющие лакуны, называют первичными ворсинами. С их появлением бластоцисту именуют плодным пузырем (Савельева Г.М. и др., 1991).

К концу 2-й недели беременности (12–13-й день развития) со стороны хориона в первичные ворсины вырастает соединительная ткань, в результате чего образуются вторичные ворсины. Основу этих ворсин составляет соединительная ткань, а наружный покров образован трофобластом (Федорова М.В., Калашникова Е.П., 1986).

С 3-й недели развития зародыша начинается период плацентации, который характеризуется васкуляризацией ворсин и превращением вторичных ворсин в третичные, содержащие сосуды. Процессу васкуляризации ворсин сопутствует снижение темпов роста и дифференцировки эпителия хориона (Савельева Г.М. и др., 1991). В раннем ангиогенезе выделяют два основных процесса: 1) дифференциацию ангиобластов из трофобласта; 2) соединение ангиобластов в плотные тяжи и в сосудистую сеть. В дальнейшем происходит врастание ангиобластических компонентов в первичные ворсины и их разветвления (Говорка Э., 1970). С 14-го по 20-й день наблюдается интенсивная пролиферация трофобласта, в результате которой окончательно устанавливается циркуляция крови во вновь образованных лакунарных полостях, составляющих в совокупности межворсинчатое пространство (Милованов А.П., Курик Е.Г., 1990).

Васкуляризация ворсин и превращение вторичных ворсин в третичные не происходят одновременно и равномерно по всей поверхности хориона (Брусиловский А.И., 1976). Третичные ворсины становятся толще, в них четко выявляется два слоя эпителия. Соединительно-тканная строма ворсин представлена бесцветной массой с равномерной сетью нежных коллагеновых волокон и двумя типами клеток. Среди клеточных элементов крупных ворсин преобладают фиброциты, в средних и мелких ворсинах — гистиоциты. Количество клеток Кашенко–Гофбауера (плацентарных макрофагов) достаточно велико, но они имеют небольшие размеры и неправильную форму. К строме ворсин примыкает базальная мембрана трофобласта (Федорова М.В., Калашникова Е.П., 1986). Кровеносные капилляры, уже образующиеся во многих ворсинках, обычно проходят сразу же под эпителием (Милованов А.П., 1999).

При соединении ветвей сосудов пуповины с местной сетью кровообращения устанавливается циркуляция эмбриональной крови в третичных ворсинах, что совпадает с началом сердечных сокращений зародыша (21-й день развития). Формирование плодово-плацентарного кровообращения является важным этапом морфогенеза плаценты. Вскрытие спиральных артерий матки вследствие врастания ЦТБ в стенку сосудов децидуальной оболочки обычно происходит в конце 6-й недели беременности и обуславливает возникновение



маточно-плацентарного кровообращения (Говорка Э., 1970; Цирельников Н.И., 1980; Федорова М.В., Калашникова Е.П., 1986).

Таким образом, в середине I триместра антенатального развития трофобласт с его ворсинками и внезародышевой мезенхимой формирует хорион, представляющий собой высокоспециализированный, мощно развитый орган. Поверхность хориона, обращенная в сторону полости матки, теряет ворсинки, формируя таким образом гладкий хорион. Дифференцировка хориона на гладкий и ветвистый происходит в течение I триместра и связана с различными условиями кровоснабжения (Милованов А.П., Курик Е.Г., 1990).

### 1.2. Строение ворсинчатого хориона во второй половине беременности

Второй триместр беременности характеризуется ростом и дифференцировкой плодового русла кровообращения («фетализация» плаценты), с которыми тесно связаны изменения стромы и трофобласта ветвистого хориона.

Развитие хориона во II триместре беременности ведет к образованию ворсинчатого дерева, которое с биологической и морфологической точек зрения необходимо считать структурной единицей последа. Центральное пространство ворсинчатого дерева занимает ствол и его основные ветви, выполняющие опорно-поддерживающую функцию для периферического отдела, в которых проходят крупные сосуды с мощными волокнистыми оболочками. Периферический отдел состоит из самых молодых конечных ворсинок, которые являются, прежде всего, зоной обмена между материнской кровью и плодом (Федорова М.В., Калашникова Е.П., 1986). Стволовая ворсина с ее разветвлениями представляет собой котиледон — основную структурно-функциональную единицу плаценты (Говорка Э., 1970).

К наиболее существенным проявлениям следует отнести изменения, которые происходят в эпителии ворсин. Эпителий хориона на 6-м месяце беременности состоит из синцития, а слой Лангганса настолько атрофирован, что лишь на отдельных срезах ворсин можно обнаружить его клетки. Синцитий заметно истончается, ядра его уменьшаются (Говорка Э., 1970; Брусиловский А.И., 1976; Федорова М.В., Калашникова Е.П., 1986).

Дальнейшие изменения стромы и трофобласта ветвистого хориона связаны с ростом и дифференцировкой плодового русла кровообращения. Они направлены на осуществление возросших потребностей плода в кислороде и питательных веществах. Происходит сближение материнского и плодового кровотоков и увеличение поверхности структур, участвующих в контакте между ними. В ветвистом хорионе в 25–40 нед. беременности наблюдаются уменьшение диаметра ворсин, нарастание числа конечных ворсин и числа капилляров. При этом обменная площадь каждого котиледона увеличивается в 550 раз (Федорова М.В., Калашникова Е.П., 1986).

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

В течение 9-го месяца беременности практически завершается формирование плаценты путем образования котиледонов и разделительных септ. Доминирующим типом ворсин становятся терминальные ворсины (рис. 1, см. цв. вкл.), которые составляют весомую часть ворсинчатого дерева на 8-м и 9-м месяцах и частично сохраняются в течение последнего месяца беременности, составляя 45–50% всех ворсин, а в доношенной плаценте — 20%. Это многочисленные «листья дерева», отходящие главным образом от промежуточных дифференцированных ветвей и стволовых 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 (СТБ) и образуют истинные синцитиокапиллярные мембраны, или плацентарный барьер. Помимо изолированных ворсин встречаются гроздевидные их скопления, соединенные синцитиокапиллярными почками-мостиками (Милованов А.П., 1999).

Долгое время считалось, что плацентарный рост и синтез ДНК прекращаются к 36-й неделе беременности и что любое увеличение размера плаценты происходит скорее за счет увеличения размеров клеток, чем увеличения их числа (Winick M. et al., 1967). 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 II и III триместрах по сравнению с первым (Fukuda M. et al., 1986) и общее содержание плацентарной ДНК продолжает равномерно увеличиваться вплоть до 42-й недели беременности (Sands J., Dobbing J., 1985). Радиоавтографические и цитометрические исследования подтверждают продолжающийся синтез ДНК в плаценте (Geier G., Schuhman R., Kraus H., 1975; Iverson I.E., Farsund T., 1985), а с помощью морфометрических методов показан устойчивый рост ворсинок, продолжающееся расширение ворсинчатой поверхности и прогрессивное разветвление ворсинчатого дерева (Boyd P.A., 1984; Jackson M.R. et al., 1992).

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 (Fox H., 1997).

Плацента обладает широким спектром компенсаторных реакций на всех уровнях структурной организации. Практически, эти

реакции направлены на активизацию многообразных плацентарных функций и преимущественно на увеличение диффузной способности органа. Так, 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 (Benirschke K., Kaufmann P., 1990). Утрата способности к регенерации ворсин может вызвать хронические нарушения у плода в связи с недостаточным количеством терминальных ворсин (Bukovsky A. et al., 2002).

Следует отметить, что активность ферментов, вовлеченных в синтез эстрогенов в ворсинчатом хорионе, на протяжении всей беременности не изменяется (Malassine A., Gronier L., 2002).

Таким образом, плацента к 10-му месяцу беременности представлена полностью сформированным в функциональном отношении органом; общая поверхность всех ворсин составляет огромную величину – 12,5 м<sup>2</sup> (Benirschke K., Kaufmann P., 1990). 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 беременности.

#### 1.4. Клеточный состав плаценты и экстраплацентарных оболочек

Плацента – ткань, которая обладает высокой степенью пролиферации и инвазии трофобласта.

Среди клеток трофобласта выделяют два типа: «инвазивный трофобласт» – экстравиллезный цитотрофобласт и «транспортный трофобласт» – цитотрофобласт ворсин и синцитиотрофобласт (Cross et al., 2002).

К экстравиллезному цитотрофобласту относятся цитотрофобласт колонн, островков базальной пластины, септ, гладкого хориона, а также X-клетки – полигональные интенсивно окрашенные (темные) клетки, представленные изолированными элементами или объединенные в трабекулярные структуры. Несмотря на значительную редукцию, в зрелой плаценте сохраняются камбиальные цитотрофобластические элементы в качестве источника образования синцития.

Макрофаги составляют 45% клеток стромы ворсин и содержат IgG и J-цепи (Ven-Hur et al., 2001).

В ядрах клеток периферического цитотрофобласта выявляются тельца, отражающие степень активности секреции хорионического гонадотропина. В клетках Ланганса ворсин зрелой плаценты эти

тельца не обнаруживаются. Кроме того, клеткам синцитиотрофобласта присуща экспрессия плацентарно-специфичного энхансера гена ароматазы (CYP19).

В децидуальной ткани главным клеточным компонентом служат децидуальные стромальные клетки (ДСК). Кроме того, в децидуальной ткани человека присутствуют CD45<sup>+</sup>-клетки, такие, как натуральные киллеры, макрофаги и Т-клетки.

При анализе клеточного состава децидуальной оболочки в поздние сроки физиологически протекающей беременности выделены три клеточные популяции, различающиеся ультраструктурными, цитохимическими и функциональными свойствами: большие децидуальные клетки (БДК), малые децидуальные клетки (МДК) и гранулярные клетки эндометрия (К-клетки) (Татарова, 1990).

БДК – основной компонент децидуальной оболочки физиологически протекающей беременности, являются активно секретирующими клетками, продуцирующими пролактин, плацентарные белки PP-12 и PP-14 (Inaba et al., 1987).

МДК – вытянутые веретенообразные клетки длиной до 15–20 мкм с небольшим плотным ядром и базофильной цитоплазмой. Предполагается, что основная функция этих клеток – синтез межклеточного вещества.

Гранулярные клетки эндометрия (К-клетки) имеют размеры до 15 мкм в диаметре, с ядром округлой формы, напоминающим ядра лимфоцитов. К-клетки содержат в цитоплазме большое число ШИК-положительных диастазоустойчивых гранул различных размеров. Основная функция этих клеток – иммунорегулирующая.

У женщин с физиологически протекающей беременностью доля БДК уменьшается к миометрию и возрастает в месте контакта с хорионом, доля МДК, наоборот, к миометрию возрастает (Татарова, 1990). К-клетки в децидуальной оболочке располагаются вокруг сосудов или диффузно в ткани, преимущественно во внеплацентарных оболочках.

Отдельные исследователи (Olivares E.G. et al., 1997; Oliver C. et al., 1999) приписывают ДСК иммунологические и гемопоэтические функции. Предшественники ДСК (преддецидуальные клетки – пре-ДСК) имеют поверхностный фенотип, характерный для дендритных клеток. E.G.Olivares и соавт. (1997) в своем исследовании, выявив экспрессию CD80 и CD86 в клетках, расположенных вокруг сосудов, показали, что пре-ДСК принимают участие в презентации антигенов. Согласно исследованиям M.J.Montes и соавт. (1996), фенотип этих клеток представлен CALLA- (CD10) и DR-антигенами. В некоторых клетках отмечалась слабая экспрессия CD45 – общего лейкоцитарного антигена. Также были обнаружены CD11b (CR3), CD13, CD16 (Fc gamma RIII), CD36, DRC-1 (антиген фолликулярных дендритных клеток) и B-клеточные антигены – CD20, CD21 (CR3), CD23 (Fc epsilon RII) и CD24. В культуре клеток в присутствии прогестерона отмечалась экспрессия десмина и пролактина, что позволяет



отнести данные клетки к ДСК. Экспрессия CD14, CD15 и CD33 полностью отсутствовала.

C. Oliver и соавт. (1999) подтверждают, что ДСК можно отнести к клеткам, выполняющим иммунные функции, и отмечают, что экспрессия DRC-1 (CD21L) и HJ2 (антигенов фолликулярных дендритных клеток), а также CD21, CD23 и CD80 максимально выражена в поздние сроки беременности.

Среди клеток белого ростка, обнаруживаемых в децидуальной оболочке, можно выделить три основные популяции: Т-лимфоциты, большие гранулярные лимфоциты (БГЛ) и макрофаги. В-лимфоциты фактически отсутствуют (King A. et al., 1989). Следует отметить типичное для репродуктивных органов значительное преобладание Т-супрессоров над Т-хелперами. Увеличение числа лимфоцитов в эндометрии отмечается еще в секреторной фазе цикла, а соотношение CD4/CD8 составляет 1,6/5,0 (Hill J.A. et al., 2000). При наступлении беременности число лимфоцитов в децидуальной оболочке возрастает.

Фенотипически Т-лимфоциты децидуальной оболочки значительно отличаются от лимфоцитов периферической крови. Уровни Т-клеточных рецепторов (TCR) на лимфоцитах децидуальной оболочки ниже. Соотношение между  $\alpha\beta$ -TCR- и  $\gamma\delta$ -TCR-позитивными клетками составляет в периферической крови 15:1, в децидуальной оболочке – 10:8 (Mincheva-Nilsson et al., 1992).

БГЛ – это округлые клетки диаметром около 10 мкм с эксцентрично расположенным почкообразным ядром и зернистой цитоплазмой. БГЛ диффузно распределены в децидуальной ткани человека, и их число увеличивается в течение секреторной фазы цикла. Если беременность не наступает, клетки становятся пикнотичными и погибают. Фенотипическая характеристика децидуальных БГЛ уникальна: CD2(+), CD3(–), CD7(+), CD16(–), CD56(+), CD57(–). На основании экспрессии CD56 эту субпопуляцию лимфоцитов можно отнести к NK-клеткам, однако плотность экспрессии CD56 на поверхности децидуальных лимфоцитов в десятки раз выше, чем на NK-клетках периферической крови.

Вторая по числу популяция клеток белого ростка в децидуальной оболочке – макрофаги. На их долю приходится 20%. Они локализованы в области базальной пластинки децидуальной оболочки и находятся в тесной связи с инвазивным трофобластом. Кроме того, в большом количестве макрофаги выявляются и в париетальной оболочке в области расположения трофобласта гладкого хориона. В течение всей беременности число макрофагов остается постоянным.

Дендритные клетки представляют собой гетерогенную популяцию гемопоэтических клеток, характеризующихся уникальной морфологией. S. Dilioglou и соавт. (2003) установили, что антигенная структура 14-дневных дендритных клеток представлена следующим образом: CD80(+), CD86(+), CD83(+), CD54(+), CD1a(+), CD11b(+),

CD11c(+), HLA-DR(+), CD34(–), CD3(–), CD19(–), CD14(–), CD16(–). На ультраструктурном уровне в дендритных клетках децидуальной оболочки выявляются: 1) дольчатое, округлое или овальное гетеро- или эухроматичное ядро; 2) множественные цитоплазматические отростки; 3) митохондрии; 4) свободные рибосомы; 5) гранулярная ЭПС. Гранулы Бирбека для этих клеток не характерны (Abraham S. et al., 2000).

Иммуногистохимические исследования C.L. Trimble и соавт. (1992) показали, что дендритные клетки плаценты на всех сроках беременности экспрессируют фактор XIIIa (трансглутаминазу).

В сообщении L. Gardner и соавт. (2003) приводятся данные о том, что в I триместре беременности в децидуальной оболочке дендритные клетки составляют 1,7% от всех CD45+ -клеток. Клетки с фенотипом CD1a+ (клетки Лангерганса) и CD123+ (плазматоцитоподобные) не выявлены. Кроме того, дендритные клетки децидуальной оболочки обладают фенотипом DC-SIGN–, DEC-205+ и CD40+. Эти клетки равномерно распределены в базальной пластинке, экстраплацентарных оболочках и клетках трофобласта.

В постдецидуальной оболочке локализуются в периваскулярном пространстве децидуальной оболочки и строме ворсин (Giordano-Lanza et al., 1995; Abraham S. et al., 2000). Увеличение числа HLA-DR+ -клеток, несущих на поверхности маркеры ДК, отмечается при нарушении барьера между антигенами плода и Т-лимфоцитами матери.

U. Kammerer и соавт. (2000) выявили в базальном слое эндометрия на ранних сроках беременности CD83(+)-клетки, составляющие примерно 30% от всех клеток децидуальной ткани. Они относят их к дендритным и отметили, что морфологические, фенотипические и функциональные характеристики иммуностимулированных ДК свидетельствуют в пользу выработки ими важных медиаторов, регулирующих иммунологический баланс между тканями матери и плода и обеспечивающих благоприятное течение беременности.

Плодные оболочки при доношенной беременности состоят из трех основных слоев: амниотического (внутреннего), трофобластического (среднего) и децидуального (наружного). В амниоцитах выявляются ферменты, определяющие обмен стероидных гормонов (андростендиол, тестостерон), а также простагландинов. В спонгиозной зоне встречаются гистиоциты и клетки Кашенко–Гофбауэра. Клетки располагаются в густой сети коллагеновых, ретикулярных волокон и межклеточного вещества. В амнионе обнаружены фибриллярные структуры, морфологически идентифицированные как нервные волокна.

Гладкий хорион состоит из четырех слоев: клеточного, ретикулярного, псевдобазальной мембраны и трофобласта. Клеточный слой хорошо дифференцируется в ранние сроки беременности и почти не определяется в зрелых оболочках. В ретикулярном или фиброзном слое содержатся фибробласты и клетки Кашенко–Гофбауэра, а

также проходят артерии и вены гладкого хориона. В псевдобазальной мембране клетки отсутствуют. Трофобласт нечетко отделен от прилегающей децидуальной оболочки. Его клетки проникают вглубь, обеспечивая тесную связь хориальной и децидуальной оболочек. Имеются указания на синтез клетками гладкого хориона ХГЧ, АКТГ, пролактина и простагландинов, предшественник которых — арахидоновая кислота — обнаружен в высокой концентрации в составе фосфолипидов.

---

## ГЛАВА 2. МЕТОДОЛОГИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

---

### 2.1. Общие принципы изучения функциональной морфологии диффузной нейроиммуноэндокринной системы

Клетки ДНИЭС, специализируясь на выработке пептидных гормонов и биогенных аминов, обладают рядом общих биохимических, цитохимических и ультраструктурных признаков, отличающих их от других типов клеток. Синтезируемые этими клетками биологически активные вещества накапливаются в секреторных гранулах, имеющих специфическую форму и размеры в разных типах эндокринных клеток. В секреторных гранулах обнаруживается высокое содержание карбоксильных групп боковых цепей белков, большая концентрация аденин-нуклеотидов. В цитоплазме выявляется высокая активность ряда ферментов:  $\alpha$ -глицерофосфат-дегидрогеназы, неспецифических эстераз и/или холинэстеразы.

При окрашивании с помощью обычных гистологических методов APUD-клетки, входящие в ДНИЭС, можно различить, лишь имея определенный опыт. Они несколько больших размеров, чем клетки паренхимы тех органов, в которых они располагаются, и имеют светлую цитоплазму. Такие морфологические признаки, как размеры и форма клеток (округлая, треугольная, наличие отростков), ультраструктурное строение ядра, ядрышек, эндоплазматической сети, пластинчатого комплекса Гольджи, количество свободных рибосом в цитоплазме, не являются достаточно специфичными для всей популяции нейроэндокринных клеток в целом. Указанные признаки зависят от их локализации (в классических эндокринных железах или в периферических отделах ДНИЭС) и функционального состояния. Например, в пилорическом отделе желудка, в кишечнике и слизистых оболочках других органов эндокринные клетки часто имеют бокаловидную форму с узким апикальным концом в виде антенн, достигающих просвета органа, и расширяющегося базального отдела. В островках Лангерганса поджелудочной железы клетки более округлой формы, а в пинеальной железе и мозговом веществе надпочечников — звездчатой.

Основным отличительным признаком нейроэндокринных клеток служит наличие в цитоплазме секреторных гранул, которые являются окончательным местом образования и хранения пептидных гормонов и биогенных аминов.

Согласно существующим представлениям механизмы биосинтеза и секреции пептидных гормонов имеют принципиально одинаковый характер как для эндокринных клеток, так и для нейронов. Процесс биосинтеза и секреции распадается на ряд последовательных стадий. Пептиды синтезируются на мембраносвязанных

полисомах гранулярного эндоплазматического ретикулума в виде крупномолекулярного белка-предшественника. После отщепления гидрофобной N-терминальной сигнальной последовательности, необходимой для переноса пептида через мембрану, предшественник попадает в полость цистерн эндоплазматического ретикулума. По мере продвижения к секреторным гранулам крупномолекулярный предшественник претерпевает различные изменения под действием ферментов прогормон-процессинга. Сформированные в зоне комплекса Гольджи протогранулы перемещаются к клеточной мембране, при этом их размеры увеличиваются, а матрикс уплотняется. Одновременно со структурным созреванием гранул происходит протеолитическое расщепление прогормона с участием эндо-, карбокси-, аминопептидаз и ферментов N-ацетилирования и  $\alpha$ -амидирования. В конечном счете, из высокомолекулярного инертного прогормона образуется биологически активная форма пептидного гормона.

Считается, что биогенные амины образуются в цитозоле клетки и накапливаются в созревающих гранулах. Перенос гранул к секреторирующему полюсу клетки осуществляется с помощью микротубулярно-филаментозной системы. При экзоцитозе мембрана гранулы сливается с мембраной клетки, а содержимое гранулы высвобождается наружу. Поэтому биологическая активность различных компонентов гранул представляет потенциальный биологический интерес.

Большое теоретическое и практическое значение представляет обнаружение в APUD-клетках маркеров, общих для нервных и эндокринных клеток, таких, как нейронспецифическая энолаза (НСЭ), хромогранины, синаптофизины и L-ДОФА-декарбоксилаза.

Первоначально НСЭ была найдена исключительно в нейронах. Однако несколько позже НСЭ обнаружили и в эндокринных клетках поджелудочной и щитовидной желез, надпочечников, гипофиза, кишечника, легких и кожи. В свое время А.Пирс интерпретировал выявление НСЭ в клетках APUD-системы как доказательство их нейроэндокринной детерминации, другими словами, рассматривал НСЭ как специфический маркер нервного происхождения клеток серии APUD. Однако совокупность филогенетических и эмбриологических исследований не подтвердила эту точку зрения.

Участвуя в цепочке ферментативных реакций расщепления глюкозы посредством гликолиза, на одном из этапов изоферменты гликолитической энолазы катализируют отделение одной молекулы воды от глицериновой кислоты с образованием фосфоэнолпирииноградной кислоты. Существуют разные изоферменты гликолитической энолазы. Так называемая  $\alpha$ -форма выявляется в мышечной ткани сердца, печени и астроцитах. В скелетных и гладких мышцах обнаруживается преимущественно  $\beta$ -форма. В виде  $\gamma$ -формы гликолитическая энолаза выявляется в нейронах и APUD-клетках.

Хромогранины (хромогранин А, хромогранин В и секретогранин II) идентифицированы как крупномолекулярные кислые растворимые

белки, локализующиеся в секреторных гранулах многих типов клеток ДНИЭС. Клеточное распределение хромогранинов и плотность их иммунореактивности тесно связаны с первичным содержанием биогенных аминов. Считается, что одной из функций хромогранинов является связывание моноаминов за счет ионных взаимодействий. Синаптофизины являются интегральными мембранными кальцийсвязывающими гликопротеидами, выявленными в секреторных везикулах и гранулах нервных и некоторых типах эндокринных клеток. Экспрессия синаптофизинов обнаруживается в процессе «нейроэндокринной» дифференцировки ряда нейроэндокринных опухолей, так называемых апудом.

Способность большинства пептид-продуцирующих клеток поглощать предшественники аминов и превращать их в моноамины подтверждена результатами многочисленных цитохимических исследований. Считается, что наличие L-ДОФА-декарбоксилазы – фермента, который катализирует превращение ароматических аминокислот в моноамины, является одним из признаков APUD-клеток.

Иммуногистохимическое тестирование на НСЭ, хромогранины, синаптофизины и L-ДОФА-декарбоксилазу широко применяется для верификации нейроэндокринных клеток.

В настоящее время идентифицировано более 70 типов нейроэндокринных и иммунных клеток, синтезирующих биогенные амины и гормонально-активные пептиды. Даже простое перечисление мест расположения в организме человека и животных этих клеток отражает их важную роль в процессах жизнедеятельности. Выяснение многих вопросов функциональной морфологии клеток ДНИЭС связано с разработкой и применением комплекса чувствительных методов исследования, таких, как гистохимия и иммуногистохимия, радиоавтография, гибридизация *in situ* специфических матричных РНК и электронная микроскопия, способных объективно верифицировать синтезируемые продукты, изучать их метаболизм и цитохимическую патологию.

**Гистохимические методы.** До настоящего времени не потеряли своей актуальности некоторые традиционные гистохимические методы выявления нейроиммуноэндокринных клеток, такие, как импрегнация серебром, окраска свинцовым гематоксилином и флуоресцентный анализ.

Из большого числа имеющихся в распоряжении гистологов методов импрегнации серебром для изучения клеток ДНИЭС наиболее часто применяют аргирофильные реакции по Гримелиусу, Северу–Мунгеру, Давенпорту и аргентафинную реакцию по Массону.

Экспериментально установлено, что положительную реакцию по Гримелиусу дает большинство известных клеток ДНИЭС. По методу Севера–Мунгера интенсивно импрегнируются клетки ДНИЭС, продуцирующие серотонин, гастрин и кальцитонин. Модифицированный метод Давенпорта позволяет селективно выявлять клетки, вырабатывающие соматостатин. Аргентафинный метод Массона в

Существует предположение, что увеличение проницаемости мембран в конце беременности может служить механизмом, посредством которого пролактин способствует подготовке беременной к последующей лактации (Braithwaite G.D., Glascock R.F., Riazuddin S., 1972).

Во время беременности в крови матери циркулирует одновременно пролактин и плацентарного, и гипофизарного происхождения. Содержание пролактина в сыворотке крови матери прогрессивно возрастает в период беременности, особенно в 18–20 нед. и перед родами (Федорова М.В., Калашникова Е.П., 1986).

По своим химическим, биологическим и иммунологическим особенностям плацентарный пролактин идентичен гипофизарному пролактину. В то же время механизмы синтеза и секреции этих двух форм гормонов различаются. Для синтеза и секреции децидуального пролактина необходимы факторы, продуцируемые плацентой, плодными оболочками и децидуальной тканью. Плацента синтезирует децидуальный пролактин-рилизинг фактор (PRL-RF), который стимулирует быстрый выброс пролактина в течение нескольких минут и поддерживает длительное увеличение синтеза и секреции пролактина, начинающееся через 6–8 ч после воздействия этого фактора. Сильный выброс пролактина в ответ на PRL-RF ингибируется посредством пролактин-ингибирующего фактора (PRL-IF), который вырабатывается децидуальной оболочкой. Вторичное усиление синтеза и секреции пролактина в ответ на PRL-RF блокируется липокортином I, синтезирующимся как плацентой, так и децидуальной тканью. IGF-I, инсулин и релаксин также стимулируют синтез и секрецию пролактина.

Следует отметить, что механизмы, вовлеченные в синтез и секрецию пролактина, еще до конца не изучены. Исследования показали, что в этих процессах участвуют аденилатциклаза, фосфолипаза С и фосфолипаза А2 (Handwerger S., Markoff E., Richards R., 1991). В свою очередь, пролактин является регулятором продукции гормонов и биологически активных веществ. Так, в опытах *in vitro* был продемонстрирован его ингибирующий эффект на синтез ХГЧ в зрелой плаценте человека (Yuen B.H., Moon Y.S., Shin D.H., 1986).

Пролактин-иммунопозитивные клетки выявляются в СТБ, в том числе и в синцитиокапиллярных мембранах, а также в эндотелии сосудов.

Оптическая плотность в 1, 2, 3 и 4-й группах достоверно не различается; достоверно меньшая величина оптической плотности наблюдалась в плацентах у женщин старше 40 лет ( $p < 0,05$ ) (рис. 2).

Площадь экспрессии пролактина в плаценте у женщин старше 29 лет достоверно уменьшается ( $p < 0,05$ ) (рис. 3), что свидетельствует о сокращении числа иммунопозитивных клеток к пролактину.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о снижении гормональной активности в плодовой части плаценты в связи с возрастом беременной.

**Плацентарный лактоген** (ПЛ) обладает активностью пролактина и иммунологическими свойствами гормона роста, оказывает лактогенный



**Рис. 2.** Оптическая плотность экспрессии пролактина в плацентах беременных различных возрастных групп.



**Рис. 3.** Площадь экспрессии пролактина в плацентах беременных различных возрастных групп.

и лютеотропный эффект, поддерживая стероидогенез в желтом теле яичника в I триместре беременности. Он стимулирует маммогенез, рост плода и обмен веществ в организме матери. Рост-ускоряющая активность обусловлена его способностью усиливать пролиферацию и активизировать синтез ДНК. При физиологическом течении беременности существует прямая зависимость между уровнем ПЛ и массой плода. ПЛ оказывает липолитическое действие. Он также характеризуется антиинсулиновой активностью, поэтому из-за замедления утилизации глюкозы создается благоприятная возможность потребления глюкозы тканями матери и плода (Кобозева Н.В., Гуркин Ю.А., 1986).

**Игорь Моисеевич Кветной, Эдуард Карпович Айламазян,  
Елизавета Александровна Лапина, Андрей Викторович Колобов**

**СИГНАЛЬНЫЕ МОЛЕКУЛЫ –  
маркеры зрелости плаценты**

Ответственный редактор: *Е.Г.Чернышова*  
Редактор: *М.Н.Ланцман*  
Корректор: *О.В.Смирнова*  
Компьютерный набор и верстка: *Е.А.Иванова*

ISBN 5-98322-095-0



Лицензия ИД №04317 от 20.04.01 г.  
Подписано в печать 2.04.05. Формат 84×108/32.  
Бумага офсетная. Печать офсетная. Объем 3 п.л.  
Гарнитура Таймс. Тираж 200 экз. Заказ № 1061

Издательство «МЕДпресс-информ».  
107140, Москва, ул. Краснопрудная, д. 1, стр. 1  
Для корреспонденции: 105062, Москва, а/я 63  
E-mail: office@med-press.ru  
www.med-press.ru

Отпечатано с готовых диапозитивов  
в ОАО «Типография «Новости»  
105005, Москва, ул. Фр. Энгельса, 46