

РОЛЬ ПРОАНГИОГЕННЫХ И АНТИАНГИОГЕННЫХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ ПЛАЦЕНТЫ

Соколов Д.И., Колобов А.В., Лесничия М.В., Костючек И.Н., Боля К.В., Аржанова О.Н., Кветной И.М., Сельков С.А.

ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН, Санкт-Петербург

Резюме. Сосудистая сеть плаценты обладает пластичностью и динамически изменяется в течение беременности. Развитие плаценты находится под контролем различных цитокинов и ростовых факторов, соотношение которых изменяется в процессе беременности. Целью настоящего исследования была оценка экспрессии и секреции тканью плаценты проангиогенных и антиангиогенных факторов на ранних (первый триместр) и поздних (третий триместр) этапах физиологически протекающей беременности. Установлено что на ранних этапах развития, по сравнению с третьим триместром беременности, ткань плаценты продуцировала большее количество проангиогенных факторов VEGF, PDGF, IL-8, MMP-2. К третьему триместру снижалась экспрессия VEGF-R3 и секреция клетками плаценты bFGF, но увеличивалась продукция ангиогенина. Отмечено снижение продукции антиангиогенных факторов TSP-1 и TGF β и экспрессии рецепторов TGF β -R1, CD105 тканью плаценты к третьему триместру беременности. В непрерывно развивающейся ткани плаценты наблюдается преобладание ангиогенных факторов, в то же время антиангиогенные факторы играют существенную роль в формировании ткани плаценты, обеспечивая торможение ангиогенеза.

Работа поддержана грантами Президента РФ № НШ-1066.2008.7, МК-1355.2007.7 и грантом РФФИ № 070400155-а.

Ключевые слова: ангиогенез, VEGF, VEGF-R1, bFGF, MMP-2, IL-8, PDGF, TSP-1, TGF β , TGF β -R1, CD105.

Sokolov D.I., Kolobov A.V., Lesnichija M.V., Kostiouchech I.N., Bolya K.V., Arzhanova O.N., Kvetnoy I.M., Selkov S.A.

ROLE OF PRO- AND ANTIANGIOGENIC FACTORS IN PLACENTAL DEVELOPMENT

Abstract. Vascular network of placenta exhibits plasticity, and undergoes various dynamic changes in the course of pregnancy. Placental development is controlled by various cytokines and growth factors, and their ratios show strong fluctuations during pregnancy. The purpose of present study was to evaluate expression and secretion of proangiogenic and antiangiogenic factors by placental tissue at early stages (1st trimester) and late terms (3rd trimester) of normally proceeding pregnancy. It was established that at earlier stages (1st trimester), placental tissue produced larger quantities of proangiogenic factors (VEGF, PDGF, IL-8, MMP-2), in comparison to the 3rd trimester of pregnancy. By the 3rd trimester, VEGF-R3 expression and bFGF secretion by placental cells was also decreased, accompanied by increased production of angiogenin. Moreover, a suppressed production of antiangiogenic factors TSP-1 and TGF β and expression of TGF β -R1, CD105 receptors by placenta tissue was registered by the 3rd trimester of pregnancy. In permanently evolving placental tissue, an excess of angiogenic factors is observed. Meanwhile, antiangiogenic factors also seem to play an essential role in formation of placental tissue, thus providing angiogenesis inhibition.

The study was supported by Presidential grants of Russian Federation N НШ-1066.2008.7, МК-1355.2007.7, and by a grant of Russian Foundation for Basic Research № 070400155. (*Med. Immunol.*, vol. 10, N 4-5, pp 347-352)

Адрес для переписки:

199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3.
Тел./факс: (812) 328-98-50, 328-98-37.
E-mail: corbie@hotmail.ru

Развитие плаценты — сложный многоэтапный процесс, контролируемый различными цитокинами и ростовыми факторами. Имплантация зародыша, инвазия трофобласта в стенку матки, трансформация материнских спиральных арте-

рий миометрия, формирование первых фетальных капилляров посредством васкулогенеза, превращение примитивной сосудистой сети в зрелую путем формирования новых сосудов и ремоделирования существующих сосудов путем ангиогенеза, развитие ворсин хориона, стабилизация и сохранение сосудистого русла — все эти стадии развития плаценты контролируются различными цитокинами и ростовыми факторами, образующими цитокиновую сеть плаценты. Плацента растет быстро и постоянно должна удовлетворять увеличивающиеся метаболические потребности растущего плода, поэтому сосудистая сеть плаценты обладает пластичностью и динамически изменяется в процессе беременности.

Особенности цитокиновых профилей на разных этапах формирования плаценты и клеточное микроокружение определяют варианты стратегии развития ткани плаценты. Так, в конце третьей недели гестации начинаются процессы васкулогенеза, контролируемые в основном VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) и bFGF (фактор роста фибробластов) и их рецепторов VEGF-R и FGF-R, а также ангиопоэтинов Ang-1 и Ang-2, действующих на эндотелиальные клетки через рецепторы Tie-1 и Tie-2. Дальнейшее формирование сосудистой сети плаценты идет путем ангиогенеза, различные этапы которого контролируются проангиогенными и антиангиогенными факторами [8, 9, 19].

Источниками указанных цитокинов в плаценте являются клетки трофобласта, эндотелиальные клетки, клетки стромы, плацентарные макрофаги. На начальных этапах развития плаценты наблюдается преобладание неразветвляющегося ангиогенеза, который затем сменяется процессами разветвляющегося ангиогенеза. На конечных этапах существования плаценты сосудистая сеть развивается благодаря балансу между разветвляющимся и неразветвляющимся ангиогенезом. Следствием нарушения такого баланса является патологическая выраженность одного из механизмов ангиогенеза, что приводит к нарушению нормального строения сосудистой сети плаценты, недостаточной оксигенации клеток плаценты [1, 4, 14, 17]. Причиной таких нарушений может быть изменение цитокинового и клеточного микроокружения в ткани плаценты. Наряду с процессами ангиогенеза в плаценте идут процессы апоптоза, обеспечивающие торможение ангиогенеза, поскольку чрезмерный ангиогенез может привести к нарушению строения ткани плаценты [2, 15, 18].

На сегодняшний день в литературе представлены достаточно разрозненные данные о локализации различных ростовых факторов в плаценте на ранних и поздних этапах физиологически протекающей беременности. Изучение секреции тканью плаценты ростовых факторов проводи-

лось, как правило, без иммуногистохимического подтверждения наличия или отсутствия исследуемых факторов в плаценте.

Исходя из изложенного, целью настоящего исследования было изучение экспрессии и секреции тканью плаценты проангиогенных и антиангиогенных факторов на ранних (первый триместр) и поздних (третий триместр) этапах физиологически протекающей беременности.

Материалы и методы

Обследовано 15 плацент, полученных при искусственном аборте у женщин с физиологическим течением беременности на сроке 9–11 недель. Также обследовано 10 плацент женщин, у которых беременность протекала без осложнений на сроке 38–39 недель. Родоразрешение проводилось путем кесарева сечения. Кусочки плацент фиксировали в 10% нейтральном формалине для последующего иммуногистохимического анализа на серийных срезах экспрессии VEGF, VEGF-R1, bFGF, тромбоцитарного ростового фактора (PDGF), металлопротеиназы матрикса-2 (MMP-2), трансформирующего ростового фактора- β (TGF β) и его рецептора (TGF β -R), CD105, тромбоспондина-1 (TSP-1). Кусочки этих же плацент культивировали в питательной среде DMEM\F12 с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки в течение 24 часов, после чего кусочки плацент взвешивали, а кондиционированные среды собирали и замораживали при температуре -20°C . В полученных кондиционированных средах определяли содержание VEGF, bFGF, ангиогенина, IL-8 при помощи проточной цитофлуориметрии с использованием тест-систем BD Cytometric Bead Array («BD», США) и проточного цитофлуориметра FACScan («BD», США). Концентрации цитокинов в кондиционированных средах выражали в пикограммах на 1 мл и в пикограммах в пересчете на 1 мг ткани плаценты.

Иммуногистохимический анализ проводили с использованием моноклональных мышиных антител к bFGF (1 : 100, «BD Biosciences Pharmingen»), PDGF (1 : 150, «BD Biosciences Pharmingen») согласно одноэтапному протоколу, а VEGF (1 : 20, «BD Biosciences Pharmingen»), VEGF-R3 MMP-2, TGF β , TGF β -R, CD105, TSP-1 (1 : 50, Novocastra) — одноэтапному протоколу с демаскировкой антигена (высокотемпературной обработкой ткани) в 0,01 М цитратном буфере pH 7,6. В качестве вторых антител использовали универсальный набор, содержащий биотинилированные анти-мышинные и анти-кроличьи иммуноглобулины (Novocastra). Визуализацию проводили с применением комплекса авидина с биотинилированной пероксидазой (ABC-kit), с последующим проявлением перок-

сидазы хрена диаминобензидином (Novocastra). Анализ площади экспрессии маркера в ткани плаценты, выраженный в процентах от площади поля зрения, проводили при помощи микроскопа Nikon Eclipse 400, компьютерной системы анализа микроскопических изображений и программы Морфология 5.0 («Видеотест», Россия).

Результаты

При иммуногистохимическом исследовании гистологических препаратов плаценты установлено, что экспрессия VEGF и VEGF-R3 клетками синцитиотрофобласта и эндотелиальными клетками сосудов ворсин плацент беременных на сроке 38-39 недель (рис. 1, III обложка) была достоверно ниже (табл. 1), чем экспрессия VEGF и VEGF-R3 клетками трофобласта и эндотелиальными клетками сосудов ворсин плацент на сроке 9-11 недель (рис. 2, III обложка).

Показатели экспрессии bFGF в ткани плаценты на ранних и поздних сроках беременности не отличались друг от друга (табл. 1). При этом экспрессия bFGF на ранних (рис. 2) и поздних (рис. 1) сроках беременности отмечалась преимущественно в эндотелиальных клетках сосудов плодовой части плаценты и в клетках стромы. На сроке 9-11 недель экспрессия bFGF также отмечалась в цитотрофобласте ворсин (рис. 2).

Экспрессия PDGF в ткани плаценты была достоверно ниже на сроке 38-39 недель, чем на сроке 9-11 недель (табл. 1). При этом экспрессия PDGF на ранних (рис. 2) и поздних (рис. 1) сроках беременности отмечалась в строме ворсин. На сроке 9-11 недель экспрессия PDGF также отмечалась в клетках трофобласта ворсин (рис. 1).

Экспрессия MMP-2 была достоверно ниже на сроке 38-39 недель, чем на сроке 9-11 недель (табл. 1). При этом экспрессия MMP-2 на сроке 38-39 недель отмечалась в эндотелиальных клетках плодовой части плаценты, фибробластах стромы промежуточных ворсин и экстрацеллюлярном матриксе (рис. 1). Однако на сроке 9-11 недель экспрессия MMP-2 отмечалась преимущественно в тяжах и островках цитотрофобласта и прилежащем к нему экстрацеллюлярном матриксе (рис. 2).

Экспрессия TSP-1 была достоверно ниже на сроке 38-39 недель, чем на сроке 9-11 недель (табл. 1). При этом экспрессия TSP-1 на сроке 38-39 недель была представлена единичными положительно окрашенными участками в стромальных элементах, расположенных вблизи сосудов промежуточных ворсин (рис. 1); при наличии выраженных инволютивно-дистрофических изменений в ткани плаценты экспрессия TSP-1 выявлялась в фибриноиде. На сроке 9-11 недель экспрессия TSP-1 отмечалась преимущественно

в базальной мембране крупных сосудов, клетках трофобласта и в фибриноиде (рис. 2).

Экспрессия TGFβ была достоверно ниже на сроке 38-39 недель, чем на сроке 9-11 недель (табл. 1). При этом экспрессия TGFβ на поздних (рис. 1) сроках беременности отмечалась преимущественно в мононуклеарных элементах стромы терминальных ворсин, в эндотелиальных клетках плодовой части плаценты, фибробластах стромы промежуточных ворсин, а также, в меньшей степени, в цитоплазме клеток синцитиотрофобласта терминальных ворсин. На ранних сроках экспрессия TGFβ (рис. 2) была выражена в цитотрофобласте — как в ворсинах, так и во вневорсинчатом компоненте, а также в эндотелиальных клетках плодовой части плаценты и стромальных элементах ворсин.

Экспрессия TGFβ-R1 была достоверно ниже на сроке 38-39 недель, чем на сроке 9-11 недель (табл. 1). При этом экспрессия TGFβ-R1 на сроке 38-39 недель отмечалась преимущественно в области синцитиокапиллярных мембран клетками синцитиальных узлов, в меньшей степени — в строме ворсин (рис. 1). На сроке 9-11 недель экспрессия TGFβ-R1 отмечалась в равной степени в клетках цитотрофобласта и стромы ворсин (рис. 2).

Экспрессия CD105 была достоверно ниже на сроке 38-39 недель, чем на сроке 9-11 недель (табл. 1). При этом экспрессия CD105 на поздних (рис. 1) сроках беременности отмечалась преимущественно в области синцитиокапиллярных мембран клетками синцитиальных узлов, в меньшей степени — клетками стромы ворсин. На ранних сроках экспрессия CD105 отмечалась преимущественно в цитотрофобласте — как в ворсинах, так и во вневорсинчатом компоненте (рис. 2).

При использовании метода проточной цитофлуориметрии в полученных после культивирования ку-

ТАБЛИЦА 1. ЭКСПРЕССИЯ ФАКТОРОВ И РЕЦЕПТОРОВ, КОНТРОЛИРУЮЩИХ АНГИОГЕНЕЗ В ТКАНИ ПЛАЦЕНТЫ НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ ЕЕ РАЗВИТИЯ

Цитокины	Площадь экспрессии маркера в ткани плаценты	
	в 9-11 недель	в 38-39 недель
VEGF	21,33±2,7%	3,11±0,49%***
VEGF-R3	14,43±1,9%	4,88±1,1%**
bFGF	5,39±0,59%	5,2±0,52%
PDGF	15,33±2,11%	2,67±0,3%***
MMP-2	27,02±6,7%	11,60±0,19%*
TSP-1	1,76±0,24%	0,08±0,01%***
TGFβ	25,52±5,2%	0,69±0,33%***
TGFβ-R1	7,42±2,95%	0,96±0,25%
CD105	21,87±4,65%	9,35±0,76,%*

Примечания. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

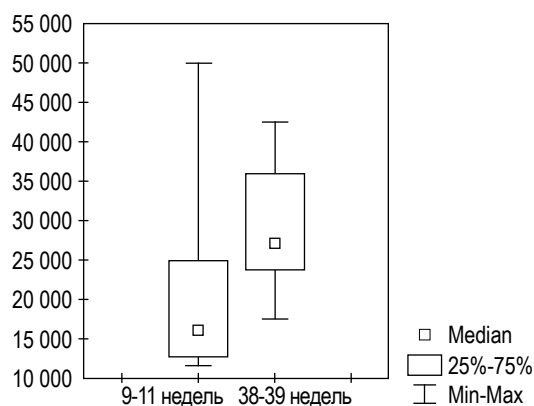


Рисунок 3. Концентрация ангиогенина в кондиционированных средах, полученных при культивировании кусочков плацент первого и третьего триместра

сочков плацент кондиционированных средах определяли содержание VEGF, ангиогенина, bFGF, IL-8.

В полученных надосадочных жидкостях VEGF не определялся. Ангиогенин определялся в высоких концентрациях как на сроке 38-39 недель, так и на сроке 9-11 недель (табл. 2). Следует заметить, что статистически значимые различия секреции ангиогенина между группами не выявлены, тем не менее, обнаружена тенденция к повышению секреции ангиогенина клетками плаценты к третьему триместру (рис. 3). Концентрация bFGF в кондиционированных средах была значительно ниже концентрации ангиогенина. Вместе с тем, концентрация bFGF на сроке 9-11 недель была в десять раз выше, чем на сроке 38-39 недель (табл. 2). IL-8 определялся в высоких концентрациях как на сроке 38-39 недель, так и на сроке 9-11 недель. При этом обнаружено достоверное снижение секреции IL-8 клетками плаценты к третьему триместру (табл. 2).

Обсуждение

Проведенные исследования свидетельствуют о том, что на ранних этапах развития, по сравнению с третьим триместром беременности, ткань

плаценты продуцировала большее количество проангиогенных факторов VEGF, PDGF, IL-8, MMP-2. К третьему триместру также снижалась экспрессия VEGF-R3 клетками плаценты. Таким образом, на ранних этапах развития плаценты проангиогенный цитокиновый профиль отражает активацию процессов ангиогенеза и формирование сосудистой сети.

Следует отметить, что по данным иммуногистохимического анализа ткань плаценты продуцировала VEGF, но секреции этого фактора в культуральную среду не происходило. Кроме того, экспрессия тканью плаценты bFGF на ранних и поздних сроках развития плаценты оставалась неизменной. Однако секреция этого фактора тканью плаценты, выявленная при культивировании кусочков плацент, снижалась к третьему триместру беременности. Отсутствие секреции VEGF и незначительная секреция bFGF на поздних этапах развития плаценты, выявленные нами при культивировании кусочков плацент, свидетельствуют о действии этих факторов на уровне, ограниченном микроокружением эндотелиальных клеток. С другой стороны, bFGF способен связываться с белками экстрацеллюлярного матрикса и локально контролировать процессы ангиогенеза [3]. Обнаруженная нами повышенная секреция bFGF тканью плаценты в первом триместре коррелирует с повышенной экспрессией MMP-2, активно разрушающей экстрацеллюлярный матрикс. Возможно поэтому bFGF не связывается с белками экстрацеллюлярного матрикса и активно способствует инвазии трофобласта в стенку матки, формированию зрелых ворсин и сосудистой сети плаценты. Очевидно, на ранних этапах VEGF и bFGF способствуют развитию ткани плаценты, контролируя все этапы ангиогенеза, а в третьем триместре, когда сосудистая сеть сформирована, эти факторы обеспечивают защиту эндотелиальных клеток плаценты от апоптоза и повышают их выживаемость.

Обращает на себя внимание значительное повышение уровня секреции ангиогенина тканью плаценты к третьему триместру беременности.

ТАБЛИЦА 2. СЕКРЕЦИЯ ТКАНЬЮ ПЛАЦЕНТЫ РОСТОВЫХ ФАКТОРОВ И ЦИТОКИНОВ

Ростовые факторы и цитокины	Группы	Концентрация в пикограммах в 1 мл кондиционированной среды	Концентрация в пикограммах в пересчете на 1 мг ткани
Ангиогенин	в 9-11 недель	21754±3243	294,2±67,9
	в 38-39 недель	29705±2182	276,7±14,3
bFGF	в 9-11 недель	1309,3±239,1	12,7±1,7
	в 38-39 недель	655,3±76,5*	5,9±0,5**
IL-8	в 9-11 недель	17837,9±5345,5	294,3±109,7
	в 38-39 недель	6445±833*	61,1±7,8*

Примечания. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Ангиогенин стимулирует пролиферацию эндотелиальных клеток и гладкомышечных клеток, способствуя формированию трубок новых сосудов [20]. Ангиогенин потенцирует ангиогенные эффекты aFGF, bFGF, эпидермального ростового фактора (EGF), VEGF [13]. Постоянное присутствие ангиогенина в высоких концентрациях в ткани плаценты и повышение его секреции тканью плаценты к концу беременности можно рассматривать как компенсаторную реакцию в ответ на сниженную продукцию других проангиогенных факторов. С другой стороны, ангиогенин, постоянно влияя на эндотелиальные клетки и гладкомышечные клетки [7], по-видимому, способствует стабилизации сосудистого русла плаценты и обладает протективным действием, повышая жизнеспособность этих клеток.

Нами также отмечены снижение продукции антиангиогенных факторов TSP-1 и TGF β и экспрессии рецепторов TGF β -R1, CD105 тканью плаценты к третьему триместру беременности. На ранних этапах развития плаценты происходит постоянная перестройка и формирование сосудистого русла. Нормальное развитие сосудистой сети плаценты регулируется балансом проангиогенных и антиангиогенных факторов, действующих на эндотелиальные клетки. Изменение баланса определяет выживаемость или предрасположенность к апоптогенным стимулам эндотелиальных клеток. Апоптоз эндотелиальных клеток, индуцируемый антиангиогенными факторами, играет важное значение при переключении разветвляющегося ангиогенеза на неразветвляющийся [6, 12]. Основным источником TSP-1 и TGF β в ткани плаценты могут быть плацентарные макрофаги, активно регулирующие процессы ангиогенеза [10, 16]. Наличие в первом триместре в ткани плаценты антиангиогенных факторов свидетельствует об активном процессе формирования архитектоники сосудистого русла. Снижение секреции антиангиогенных факторов тканью плаценты в третьем триместре свидетельствует о стабилизации структуры сосудистого русла. Принимая во внимание повышенную экспрессию ангиогенных факторов по сравнению со сниженной экспрессией антиангиогенных факторов тканью плаценты в третьем триместре, можно предположить, что в зрелой нормально сформированной плаценте сдвиг в сторону ангиогенных факторов обеспечивает поддержание жизнеспособности эндотелиальных клеток плаценты. Напротив, в первом триместре антиангиогенные факторы выполняют важную роль при формировании сосудистого русла, индуцируя апоптоз определенных клеток с целью перестройки ткани плаценты [5, 11].

Особо следует отметить локализацию исследованных нами факторов в ткани плаценты на разных этапах ее развития (рис. 1, 2). На ранних этапах развития клетки плаценты имеют ярко выраженный «инвазивный фенотип», о чем свидетельствует высокая экспрессия MMP-2 в скоплениях вневорсинчатого цитотрофобласта и прилежащем к нему экстрацеллюлярном матриксе. Более того, проангиогенные факторы VEGF, bFGF, PDGF в развивающейся плаценте располагаются на «переднем крае» внедряющегося в стенку матки трофобласта, обеспечивая ремоделирование ее спиральных артерий и формирование сосудов ворсин (рис. 2). К концу третьего триместра беременности проангиогенные факторы преимущественно экспрессируются клетками синцитиотрофобласта, стромой ворсин и эндотелиальными клетками сосудов ворсин, обеспечивая, таким образом, поддержание существующего сосудистого русла и увеличивая жизнеспособность клеток плаценты.

Локализация антиангиогенных факторов на ранних сроках также коррелирует с развитием плаценты. На ранних этапах развития плаценты (рис. 2) экспрессия TSP-1 и TGF β отмечена как на «переднем крае» трофобласта, так и в базальной мембране крупных сосудов, клетках трофобласта, в эндотелиальных клетках плодовой части плаценты и стромальных элементах ворсин. Это свидетельствует о непосредственном участии антиангиогенных факторов как в процессах инвазии трофобласта, ремоделирования спиральных артерий матки и формирования сосудистого русла, так и в процессах перестройки первично сформированного сосудистого русла. Напротив, в плаценте третьего триместра беременности TSP-1 и TGF β представлены единичными положительно окрашенными участками в стромальных элементах, расположенных вблизи сосудов промежуточных ворсин (рис. 1), в цитоплазме клеток синцитиотрофобласта терминальных ворсин, а при наличии выраженных инволютивно-дистрофических изменений в ткани плаценты экспрессия TSP-1 выявлялась в фибриноиде. Антиангиогенные факторы на поздних этапах развития плаценты, по-видимому, выполняют роль ограничителей процессов ангиогенеза, поскольку отсутствие такого ограничения может привести к чрезмерному ангиогенезу и нарушению строения сосудистого русла плаценты [5, 12].

Таким образом, в непрерывно развивающейся ткани плаценты наблюдается преобладание ангиогенных факторов, контролирующих все этапы ангиогенеза и формирование сосудистой сети плаценты. К концу беременности проангиогенные факторы поддерживают жизнеспособность всех клеток, включая эндотелиальные клетки. Антиан-

гиогенные факторы также играют существенную роль в формировании ткани плаценты, обеспечивая торможение ангиогенеза и переключение разветвляющего ангиогенеза на неразветвляющийся. Благодаря совместному действию проангиогенных и антиангиогенных факторов к третьему триместру формируется зрелая сосудистая сеть, обеспечивающая потребности плода. На поздних стадиях развития плаценты ангиогенные факторы осуществляют поддержание жизнеспособности клеток плаценты, а антиангиогенные факторы тормозят процессы ангиогенеза, способствуя стабилизации сосудистого русла.

Работа поддержана грантами Президента РФ № НШ-1066.2008.7, МК-1355.2007.7 и грантом РФФИ № 070400155-а.

Список литературы

1. Петрищев Н.Н., Васина Л.В., Власов Т.Д., Гавришева Н.А., Меншутина М.А. Типовые формы дисфункции эндотелия // Клинико-лабораторный консилиум. — 2007. — № 18. — С. 31-35.
2. Ashton S.V., Whitley G.S., Dash P.R., Wareing M., Crocker I.P., Baker P.N., Cartwright J.E. Uterine spiral artery remodeling involves endothelial apoptosis induced by extravillous trophoblasts through Fas/FasL interactions // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2005. — Vol. 25. — P. 102-108.
3. Brewster L.P., Washington C., Brey E.M., Gassman A., Subramanian A., Calceterra J., Wolf W., Hall C.L., Velander W.H., Burgess W.H., Greisler H.P. Construction and characterization of a thrombin-resistant designer FGF-based collagen binding domain angiogen // *Biomaterials.* — 2008. — Vol. 29, N 3. — P. 327-336.
4. Brosens I.A., Robertson W.B., Dixon H.G. The role of the spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia // *Obstet. Gynecol. Ann.* — 1972. — Vol. 1. — P. 177-191.
5. Charnock-Jones D.S., Kaufmann P., Mayhew T.M. Aspects of Human Fetoplacental Vasculogenesis and Angiogenesis. I. Molecular Regulation // *Placenta.* — 2004. — Vol. 25. — P. 103-113.
6. Dimmeler S., Zeiher A.M. Endothelial cell apoptosis in angiogenesis and vessel regression // *Circ. Res.* — 2000. — Vol. 87. — P. 434-439.
7. Distler J.H., Hirth A., Kurowska-Stolarska M., Gay R.E., Gay S., Distler O. Angiogenic and angiostatic factors in the molecular control of angiogenesis // *Q. J. Nucl. Med.* — 2003. — Vol. 47, N 3. — P. 149-161.
8. Geva E., Ginzinger D.G., Zaloudek C.J., Moore D.H., Byrne A., Jaffe R.B. Human placental vascular development: vasculogenic and angiogenic (branching and nonbranching) transformation is regulated by vascular endothelial growth factor-A, angiopoietin-1 and angiopoietin-2 // *J. Clin. Endocrin. Metab.* — 2002. — Vol. 87. — P. 4213-4224.
9. Hildebrandt V.A., Babischkin J.S., Koos R.D., Pepe G.J., Albrecht E.D. Developmental regulation of vascular growth/permeability factor messenger ribonucleic acid levels in and vascularization of the villous placenta during baboon pregnancy // *Endocrin.* — 2001. — Vol. 142. — P. 2050-2057.
10. Hunt J.S. Cytokine networks in the uteroplacental unit: Macrophages as pivotal regulatory cells // *J. Reprod. Immunol.* — 1989. — Vol. 16. — P. 1-17.
11. Jimenez B., Volpert O.V., Crawford S.E., Febbraio M., Silverstein R.L., Bouck N. Signals leading to apoptosis-dependent inhibition of neovascularization by thrombospondin-1 // *Nat. Med.* — 2000. — Vol. 6. — P. 41-48.
12. Kaufmann P., Mayhew T.M., Charnock-Jones D.S. Aspects of Human Fetoplacental Vasculogenesis and Angiogenesis. II. Molecular Regulation // *Placenta.* — 2004. — Vol. 25. — P. 114-126.
13. Kishimoto K., Liu S., Tsuji T., Olson K.A., Hu G.F. Endogenous angiogenin in cells is a general requirement for cell proliferation and angiogenesis // *Oncogene.* — 2005. — Vol. 24, N 3. — P. 445-456.
14. Mayhew T.M., Charnock-Jones D.S., Kaufmann P. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. III. Changes in Complicated Pregnancies // *Placenta.* — 2004. — Vol. 25. — P. 127-139.
15. Mayhew T.M., Leach L., McGee R., Ismail W.W., Myklebust R., Lammiman M.J. Proliferation, differentiation and apoptosis in villous trophoblast at 13–41 weeks of gestation (including observations on annulate lamellae and nuclear pore complexes) // *Placenta.* — 1999. — Vol. 20. — P. 407-422.
16. Reister F., Frank H.G., Heyl W., Kosanke G., Huppertz B., Schröder W., Kaufmann P., Rath W. The distribution of macrophages in spiral arteries of the placental bed in pre-eclampsia differs from that in healthy patients // *Placenta.* — 1999. — Vol. 20. — P. 229-233.
17. Roberts J.M., Gammill H.S. Preeclampsia: Recent Insights // *Hypertension.* — 2005. — Vol. 46. — P. 1243-1249.
18. Smith S.C., Baker P.N., Symonds E.M. Placental apoptosis in normal human pregnancy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1997. — Vol. 177. — P. 57-65.
19. Wulff C., Dickson S.E., Wilson H., Wiegand S.J. Hemochorial placentation in the primate: expression of vascular endothelial growth factor, angiopoietins and their receptors throughout pregnancy // *Biol. Reprod.* — 2002. — Vol. 66. — P. 802-812.
20. Xu Z., Monti D.M., Hu G. Angiogenin activates human umbilical artery smooth muscle cells // *Biochem. Biophys. Res. Com.* — 2001. — Vol. 285, N 4. — P. 909-914.

поступила в редакцию 10.04.2008

принята к печати 16.04.2008

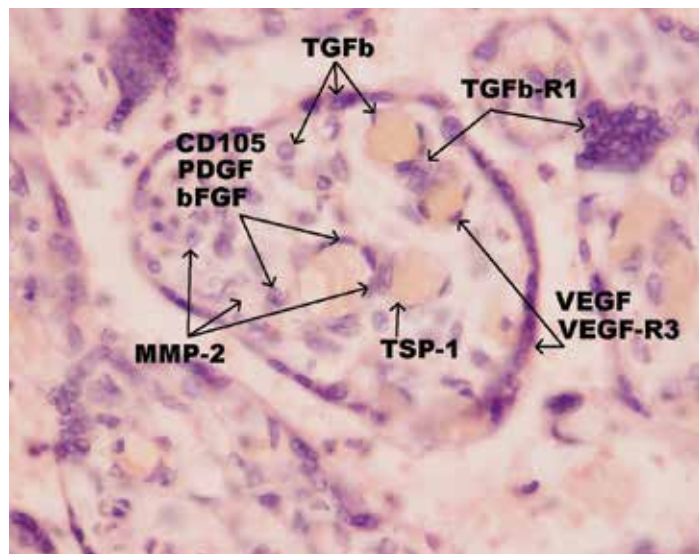


Рисунок 1. Сводная схема локализации различных проангиогенных и антиангиогенных факторов, а также рецепторов в ткани плаценты на сроке 38-39 недель. Схема составлена по результатам иммуногистохимического анализа серийных срезов ткани плаценты

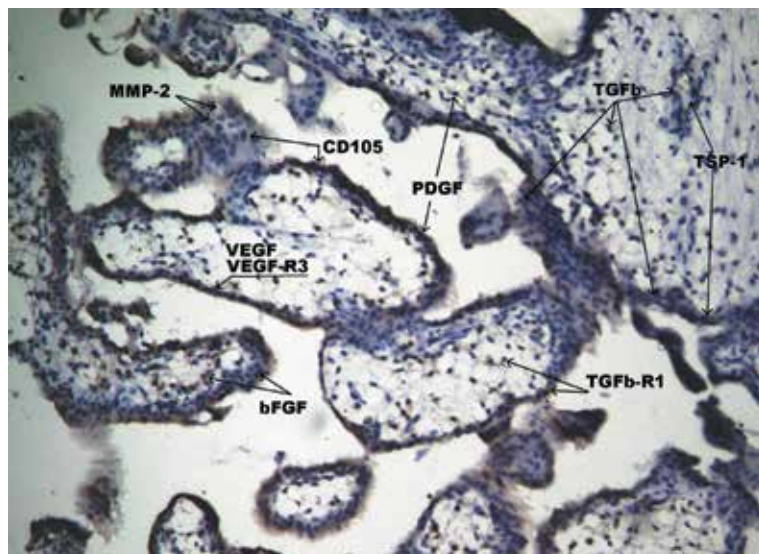


Рисунок 2. Сводная схема локализации различных проангиогенных и антиангиогенных факторов, а также рецепторов в ткани плаценты на сроке 9-11 недель. Схема составлена по результатам иммуногистохимического анализа серийных срезов ткани плаценты