

## ОБЗОРЫ

© Коллектив авторов, 2013

З.С. ХОДЖАЕВА<sup>1</sup>, Е.А. КОГАН<sup>1</sup>, А.Д. САФОНОВА<sup>1</sup>,  
А.С. АКАТЬЕВА<sup>1</sup>, К.Т. МУМИНОВА<sup>2</sup>, А.Л. ФАЙЗУЛЛИН<sup>2</sup>

## ПЛАЦЕНТАРНОЕ ЛОЖЕ И ПРЕЭКЛАМПСИЯ

<sup>1</sup>ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова  
Минздрава России, Москва

<sup>2</sup>ГБОУ Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

*В данном обзоре освещены вопросы плацентации при физиологической беременности и при преэклампсии, методики биопсии плацентарного ложа с целью выделения наиболее значимых типов неполноценной плацентации, современная классификация неполноценной плацентации, молекулярно-генетические предпосылки развития преэклампсии, перспективы изучения плацентарного ложа с точки зрения трансляционной медицины.*

**Ключевые слова:** плацентарное ложе, ремоделирование спиральных артерий, неполноценная плацентация, преэклампсия, трофобластные клетки,angiогенез, экспрессия микро-RНК, биомаркеры, трансляционная медицина.

Z.S. KHODZHAEVA<sup>1</sup>, E.A. KOGAN<sup>1</sup>, A.D. SAFONOVA<sup>1</sup>,  
A.S. AKATYEVA<sup>1</sup>, K.T. MUMINOVA<sup>2</sup>, A.L. FAIZULLIN<sup>2</sup>

## THE PLACENTAL BED AND PREECLAMPSIA

<sup>1</sup>Academician V. I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology,  
Ministry of Health of Russia, Moscow

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia

*This review outlines the issues of placentation in physiological pregnancy and in preeclampsia, placental bed biopsy procedures to identify the most important types of inadequate placentation, its current classification, molecular genetic prerequisites for the development of preeclampsia, and prospects for examining the placental bed in terms of translational medicine.*

**Key words:** placental bed, spiral artery remodeling, inadequate placentation, preeclampsia, trophoblasts, angiogenesis, micro-RNA expression, biomarkers, translational medicine.

Преэклампсия (ПЭ) возникает в 2–8% беременностей и является ведущей причиной материнской и перинатальной смертности и заболеваемости [1].

В настоящее время не вызывает сомнений «плацентарная» теория развития ПЭ, особенно при ее клинической манифестации до 34 нед беременности

(так называемая «ранняя», или «плацентарная» ПЭ), которая заключается в нарушения формирования плаценты в самые ранние сроки гестации. При этом неполноценное ремоделирование и обструктивные повреждения спиральных артерий в зоне соединения или в миометрии рассматриваются как ранний

### Сведения об авторах:

Ходжаева Зульфия Сагдуллаевна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник I-го акушерского отделения патологии беременности ФГБУ НЦАГиП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России

Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: z\_khodzhaeva@oparina4.ru

Коган Евгения Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лаборатории патоморфологии № 1 ФГБУ НЦАГиП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России

Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: e\_kogan@oparina4.ru

Сафонова Анастасия Дмитриевна, аспирант I-го акушерского отделения патологии беременности ФГБУ НЦАГиП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России

Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: Adsafonova@mail.ru

Акатьева Альбина Салаватовна, аспирант I-го акушерского отделения патологии беременности ФГБУ НЦАГиП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России

Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: Akatyevaas@gmail.com

Муминова Камилла Тимуровна, студент ГБОУ Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. E-mail: kamika91@mail.ru

Файзуллин Алексей Леонидович, студент ГБОУ Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. E-mail: a.iiperkul@gmail.com

этиологический фактор ПЭ, ведущий к неполноключенной инвазии трофобласта [2, 3].

Активное изучение плацентарного ложа было начато в конце 50-х годов прошлого столетия. Объектом исследования служили как удаленные матки (что было оптимальным), так и биоптаты плацентарного ложа (плацентарной площадки) при самопроизвольных родах или во время операции кесарева сечения. При этом важное значение имела интраоперационная техника биопсии, от корректности проведения которой зависела целостность представлений о происходящих на территории маточно-плацентарного взаимодействия процессах при физиологически протекающей беременности и при различных осложнениях, в частности при ПЭ.

В настоящее время существует несколько способов биопсии плацентарного ложа при самопроизвольных родах, операции кесарева сечения и гистерэктомии. В пионерских исследованиях при оперативном родоразрешении использовались биопсийные щипцы. При гистерэктомии биопсия плацентарного ложа производилась под непосредственным визуальным контролем. Используя изогнутые ножницы, исследователи получили образец тканей в виде круга диаметром около 1 см. В случае самопроизвольных родов биопсия плацентарного ложа проводилась с помощью острых конечных окончатых щипцов. Эта технология требовала ручного определения локализации плацентарной площадки. При этом окончатые щипцы располагались между ладонью и стенкой матки, а полученный образец для биопсии включал децидуальную оболочку и несколько миллиметров нижележащего миометрия. Авторы рекомендовали проводить взятие образцов таким образом, чтобы можно было получить перпендикулярные срезы децидуальной оболочки и миометрия, что позволяло прослеживать расположение радиальных артерий в миометрии и затем определять, как каждая из спиральных артерий проходит через плацентарное ложе [4]. Биопсия плацентарной площадки может осуществляться под ультразвуковым контролем [5].

Гистологическое подтверждение того, что биопсийный материал взят из плацентарного ложа, основывалось на наличии трофобластных клеток, ворсинок или измененных спиральных артерий. Однако отсутствие этих морфологических компонентов не свидетельствовало о том, что образец не был взят из плацентарного ложа.

Основные сведения о роли цитотрофобластической инвазии в маточно-плацентарной области (плацентарная площадка) и недостаточной гестационной перестройки спиральных артерий эндометрия при ПЭ были получены в 80-е годы и описаны в ставших классическими исследованиях [6]. С развитием медико-биологических исследований наши знания о плацентарном ложе значительно расширились.

Известно, что при ПЭ не происходит физиологической перестройки (ремоделирования) спиральных артерий, которая состоит из децидуаль-

ной и трофобласто-зависимой стадий. Эти процессы имеют место в децидуальной и переходно-соединительной зоне (ПСЗ) миометриальных сегментов артерий, которые рассматриваются как их отдельный структурный компонент. В *decidua* раннее сосудистое ремоделирование по крайней мере частично осуществляется путем лейкоцитарной инфильтрации, в том числе маточными NK-клетками, которые появляются при ранней децидуализации эндометрия в период поздней лютеиновой фазы цикла и группируются вокруг спиральных артерий в начале процесса ремоделирования [7].

NK-клетки играют важную роль в инвазии трофобласта и ремоделировании спиральных артерий. Маточные NK-клетки являются важным источником ангиогенных факторов роста и, в отличие от NK-клеток периферической крови, не обладают цитотоксической активностью, особенно по отношению к клеткам трофобласта, однако продуцируют высокий уровень цитокинов:  $\gamma$ -интерферона (IFN- $\gamma$ ), интерлейкина (ИЛ)-10, гранулоцит-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-KSF), лейкемия-ингибиторного фактора (LIF), фактора некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ) [8, 9]. На клетках трофобласта человека отсутствуют так называемые классические человеческие лейкоцитарные антигены I класса главного комплекса гистосовместимости (HLA-A и HLA-B), которые являются мишенью для цитотоксического действия NK-клеток периферической крови. В то же время клетки трофобласта экспрессируют HLA-C, HLA-E, HLA-G, которые взаимодействуют с NK-клетками эндометрия и децидуальной ткани и участвуют в процессах развития беременности. Ранняя сосудистая гладкомышечная дезорганизация происходит в ПСЗ миометрия, где отсутствуют NK-клетки. Таким образом, NK-клетки играют важную роль в инвазии трофобласта и ремоделировании спиральных артерий. При физиологически развивающейся беременности NK-клетки способствуют замещению клеток эндотелия в спиральных артериях клетками трофобласта, что позволяет спиральным артериям обеспечивать все возрастающие потребности в кровотоке. Однако при ПЭ часто встречается экспрессия на децидуальных NK-клетках варианта AA иммуноглобулин-подобных рецепторов киллерных клеток (KIR AA) и на клетках трофобласта – HLA-C2, что приводит к недостаточной функции NK-клеток, снижению продукции сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) и IFN- $\gamma$  и нарушению ремоделирования спиральных артерий. В отличие от *decidua*, сосудистое ремоделирование в миометрии усиливается за счет наличия интерстициальных трофобластных клеток и локализованных внутри них ангиогенных факторов роста, вносящих вклад в процесс раннего сосудистого ремоделирования [10]. Только после этого этапа сосудистой дезорганизации эндоваскулярные трофобласты появляются в спиральных артериях с последующим их включением в стенку сосуда. Во время этого процесса эндотелий, по-видимому, исчезает, в то время как

гладкомышечный и эластический слои сосудов в дальнейшем фрагментируются вследствие трофобласт-индуцированного апоптоза эндотелиальных и гладкомышечных клеток [11].

Трофобластной инвазии предшествуют отек стенки, дезинтеграция эластических элементов и изменения в гладкомышечных клетках, такие как округление ядер, потеря миофибрилл и плотных телец и накопление гликогена. Изменения сосудов, включая и дезорганизацию мышечной стенки, не связаны исключительно с присутствием трофобласта: процесс дезорганизации в гладкомышечных клетках сосудов начинается до появления в них эндоваскулярных трофобластных клеток и усиливается в их присутствии. Кроме того, отмечается высокая частота эндоваскулярной инвазии в ПСЗ миометрия, так называемая «вторая волна» инвазии трофобласта, которая происходит, как правило, после 4-недельного периода присутствия трофобластных клеток в децидуальной оболочке. В ПСЗ миометрия можно выделить 3 различных типа нарушения трансформации спиральных артерий: частичная трансформация, отсутствие трансформации и отсутствие трансформации с обструктивным поражением [5]. Описанные особенности трофобластной инвазии, взятые за основу, представляют важную информацию о формировании в дальнейшем неполноценной плацентации.

Ремоделирование спиральных артерий можно описать как многоступенчатый процесс, который наступает с началом беременности [5, 12]. На основании гистологических исследований образцов, полученных при гистерэктомии в ранние сроки беременности и многочисленных биопсий плацентарной площадки в третьем триместре, выделяют 4 стадии ремоделирования спиральных артерий: начальная стадия ремоделирования, ассоциированного с децидуальной оболочкой (1), интраартериальная миграция трофобластных клеток (2), интрамуральная инвазия и трофобласт-ассоциированное ремоделирование (3) и резидентизация и другие изменения, индуцированные со стороны матери (4).

Два главных фактора являются определяющими для кровотока от матери к плаценте: размер плацентарного ложа, который зависит от числа спиральных артерий, сообщающихся с межворсинчатым пространством, и степень физиологической трансформации спиральных артерий, которая наиболее выражена в центре плацентарного ложа.

Исследования плацентарного ложа с помощью биопсии подтверждают, что большинство спиральных артерий подвергаются полному изменению в ПСЗ миометриального сегмента, что согласуется с результатами ультразвуковых исследований. Исследования во втором триместре беременности с использованием импульсно-допплерового метода с окрашиванием показали, что сопротивление тока крови в центральной области плацентарного ложа меньше, чем на периферии. Результаты скринингового трехмерного ультразвукового допплерометрического исследования с определением сосудистого индекса плацентарно-

го ложа в первом триместре у 4325 беременных в сопоставлении с данными кровотока в маточных артериях в 12 и 22 нед, объемом плаценты и концентрацией PAPP-A выявили высокую прогностическую значимость определения сосудистого индекса плацентарного ложа в развитии тяжелых осложнений беременности, в том числе ПЭ [13].

При тяжелой ПЭ только некоторые из спиральных артерий в центре плацентарного ложа полностью трансформированы в ПСЗ миометриального сегмента. В дополнении к этому повреждения артерий обструктивного характера (например, тромбозы, острые атерозы) могут приводить или способствовать неполноценной плацентации.

Плацентарное ложе пациенток с ПЭ характеризуется уменьшением количества спиральных артерий с трансформированным миометриальным сегментом. Такой сегмент сохраняет гипертрофированную структуру гладкомышечного слоя, несмотря на присутствие интерстициальных трофобластов, иногда даже в избыточном количестве [14]. Определяемые изменения более выражены в миометриальных, нежели в децидуальных сегментах. Плацентарная площадка у пациенток с ПЭ и задержкой роста плода (ЗРП) аналогична описанной у пациенток с ПЭ. Она характеризуется большим количеством нетрансформированных спиральных артерий миометрия, и эти артерии часто имеют обструктивные повреждения, такие как острая атерома и тромбоз. Острая атерома является не только характерным повреждением мелких децидуальных артерий, но также и типичным повреждением спиральных артерий миометрия при ПЭ и ЗРП. Нарушенная глубокая плацентация при ПЭ и ЗРП приводит к появлению центральных зон с трансформированными артериями. Количество интерстициальных вневорсинчатых трофобластных клеток снижено при ПЭ, и наоборот, повышенено при ЗРП [15, 16]. Протяженность нарушенной трансформации спиральных артерий миометрия и наличие его обструктивных сосудистых поражений объясняют частое сочетание с инфарктами плаценты.

Исследователями предлагается классификации нарушений глубокой плацентации, которая имеет место при ПЭ, по степени снижения физиологической трансформации спиральных артерий и наличию артериальных повреждений в ПСЗ миометрия плацентарной площадки (таблица).

Степень и протяженность физиологической трансформации спиральных артерий различна в зависимости от зоны плацентарной площадки и менее выражена на периферии, чем в центральной части плацентарной площадки. При нормальном течении беременности 90% спиральных артерий в ПСЗ миометрия плацентарной площадки полностью трансформированы.

Сопоставление определенных клинических ситуаций и степени выраженности нарушений ремоделирования спиральных артерий позволило предположить, что процесс циклической децидуализации и последующей менструации служит механизмом подготовки матки для глубокой плацентации. И

**Таблица. Типы недостаточно глубокой плацентации, ведущей к неблагоприятным исходам беременности [5]**

Тип ремоделирования спиральных артерий миометрия	Клинический фенотип
Частичное ремоделирование	Преждевременная родовая деятельность
	Преждевременный разрыв плодных оболочек
	Задержка роста плода без гипертензии
Отсутствие ремоделирования	Презклампсия
	Презклампсия с задержкой роста плода
	Отслойка плаценты
Отсутствие ремоделирования с очагами обструкции	Инфаркты плаценты с антенатальной гибелью плода

менструация, и имплантация являются воспалительными состояниями, которые вызывают определенный физиологический ишемический-реперфузионный тканевой стресс. По мнению авторов, регулярные менструации могут иметь решающее значение в защите ткани матки от глубокого воспалительного и оксидативного стресса, ассоциированного с глубокой плацентацией. Этот процесс назван «прекондиционированием» [17].

Отсутствие адекватного «прекондиционирования» может объяснить, почему первая беременность у молодых женщин до 20 лет ассоциирована со значительным риском неблагоприятного исхода (преждевременные роды, ЗРП и ПЭ) по сравнению с первой беременностью у женщин после 20 лет, у которых произошло «прекондиционирование». С другой стороны, нарушения плацентации даже на доклинических стадиях имеются у пациенток с ПЭ и ЗРП. В таких условиях нарушенная глубокая плацентация характеризуется наличием нетрансформированных спиральных артерий ПСЗ, которые могут быть поражены обструктивными васкулярными повреждениями. Артериальные повреждения, такие как гиперплазия интимы, острая атерома и тромбоз могут развиться в этих артериях за очень короткий период времени даже при незначительной гипертензии.

Сочетание акушерских осложнений и различных васкулярных заболеваний в соединительной зоне миометрия указывает на то, что «прекондиционирование» в этой зоне во время оплодотворения может быть решающим фактором для успешной имплантации и нормальной плацентации.

В настоящее время существуют убедительные данные, что патология плацентарного ложа вследствие ишемии и иммунологически опосредованных процессов ведет к различным осложнениям беременности (ПЭ, ЗРП, преждевременные роды, преждевременных разрывов плодных оболочек при недоношенной беременности, отслойка плаценты). А развитие конкретного из перечисленных осложнений зависит от генетических факторов, факторов окружающей среды, срока беременности, длительности и распространенности ишемической зоны. Кроме того, детерминированение клинического фенотипа и тяжесть его проявления зависят от состояния и взаимодействия системы мать-плод [5, 18, 19].

Молекулярно-биологические исследования последних лет установили важную роль в репродук-

ции микро-РНК (miR) – особого класса коротких одноцепочечных молекул РНК длиной 20–25 нуклеотидов, осуществляющих посттранскрипционную регуляцию экспрессии генов-мишеней путем деградации мРНК или ингибиции ее трансляционной активности [20].

В клетках трофобласта микро-РНК регулируют процессы дифференцировки, пролиферации, апоптоза, инвазии иangiогенеза [21]. В плацентарных клетках идентифицированы ключевые молекулы, вовлеченные в их биогенез – Drossha, Exportin 5, Dicer, подтверждая активную роль микро-РНК в развитии плаценты [22]. Экспрессия микро-РНК регулируется факторами окружающей среды, сигнальными молекулами и эпигенетическими факторами.

На сегодняшний день установлена функциональная роль немногих микро-РНК. Однако известно, что они участвуют практических во всех процессах развития плаценты, и отклонение уровня их экспрессии от нормы ассоциируется с нарушениями плацентации и различными осложнениями беременности, в том числе с ПЭ [23, 24], поскольку она связана с дефектами плацентации [25]. Микро-РНК miR-378a-5p и miR-376c усиливают пролиферацию клеток трофобласта путем ингибирования NODAL сигнального компонента из семейства трансформирующего фактора роста бета (TGF-β), ингибирующего пролиферацию и активирующего апоптоз в клетках трофобласта. Снижение экспрессии этих РНК в плаценте ассоциируется с развитием ПЭ. Эти же микро-РНК вместе с miR-195 участвуют в активации миграции и инвазии трофобласта. В активации пролиферации клеток трофобласта участвует также микро-РНК miR-141. Сниженный уровень ее связан с ЗРП. Микро-РНК miR-155 и miR-675, наоборот, ингибируют пролиферацию и активируют апоптоз клеток трофобласта, воздействуя на сигнальную систему Nodal/TGF-β [26]. Вместе с тем продолжается активное изучение детальных эффектов микро-РНК на развитие различных патобиологических процессов. Что касается роли аберрантной экспрессии микро-РНК в патогенезе ПЭ, то она сводится к нарушению ключевых процессов плацентации – снижению пролиферации, неглубокой инвазии, неполноценному ремоделированию материнских спиральных артерий и нарушению angiогенеза. У пациенток с ПЭ имеет место повышенная экспрессия в плаценте miR-210 [27], miR-20b [28], miR-29b [23], miR-16, miR-155 [29].

and miR-675 [30], которые подавляют ангиогенез и/или пролиферацию, миграцию и инвазию трофобластных клеток. С другой стороны отмечается сниженная экспрессия miR-378a-5p [31], miR-376c [24] и miR-195 [32], которые усиливают трофобластную пролиферацию, выживаемость клеток и/или инвазию. При тяжелой ПЭ была выявлена повышенная экспрессия miR-210, ответственной за митохондриальную дисфункцию за счет подавления активности ISCU (iron-sulfur cluster scaffold homologue) [33, 34].

Таким образом, представленные литературные данные о плацентарном ложе при ПЭ могут способствовать разработке более точных предикторов и биомаркеров. Так, классификация нарушений глубокой плацентации имеет важное значение для исследований и диагностики плаценто-зависимых заболеваний с помощью визуализирующих методик. Справедливости ради следует отметить, что метод исследования биоптатов плацентарного ложа имеет ограничения, поскольку дает информацию лишь о небольшом участке, а распределение трофобластных клеток в ПСЗ миометрия, как известно, неравномерно. В связи с этим некоторые авторы попытались стандартизовать методику путем использования ультразвукового сканирования для получения биопсии из центра плацентарной площадки. Данная методика может уменьшить частоту ошибок, но не определяет наличие патологических изменений и их выраженность в парацентральных областях. Аналогично, цветное допплеровское и спектральное допплеровское ультразвуковые исследования спиральных артерий также имеют ограничения, потому что они не определяют латеральную протяженность ремоделирования спиральных артерий. Это означает, что результаты, полученные в этих неинвазивных исследованиях, должны интерпретироваться с осторожностью [5]. Несмотря на эти ограничения, метод исследования плацентарного ложа имеет важное значение при сопоставлении с клиническими признаками и при сравнении с образцами при неосложненной беременности.

Инвазия трофобласта контролируется комплексом растворимых ато- и паракринных факторов, сигнальных путей и регуляторных транскрипционных факторов. Прогресс в понимании молекулярных процессов, происходящих при имплантации, показывает, что экспрессия различных микро-РНК является объектом разработки панели предикции и ранней диагностики ПЭ. Действие miR-210 и miR-518c направлено на фермент гидростероид (17 $\beta$ ) дегидрогеназу, экспрессируемый плацентой и ответственный за конверсию эстрона в эстрадиол [35]. В проспективном исследовании было обнаружено, что концентрация этого фермента в плазме была значительно ниже на 20–23-й и 27–30-й неделях беременности у женщин накануне клинической манифестации ПЭ, что может служить потенциальным биомаркером-предиктором.

В настоящее время из числа биомаркеров с целью предикции в основном «ранней» ПЭ используют-

ся ангиогенные факторы в более поздние сроки беременности, когда уже сформировались все предпосылки для развития данного мультисистемного расстройства. Вместе с тем, комплексное изучение плацентарного ложа с использованием инновационных технологий при акушерских осложнениях, в том числе при ПЭ, с последующей разработкой панели биомаркеров будет способствовать не только ранней диагностике и прогнозированию риска развития ПЭ, но, возможно, откроет новые горизонты в плане раннего превентивного таргетного вмешательства на маточно-плацентарной территории для обеспечения нормального развития беременности.

## Литература

1. Ghulmiyyah L., Sibai B. Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia. *Semin. Perinatol.* 2012; 36(1): 56–9.
2. Steegers E.A., von Dadelszen P., Duvekot J.J., Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2010; 376(9741): 631–44.
3. Brosens I., Pijnenborg R., Vercruyse L., Romero R. The “Great Obstetric Syndromes” are associated with disorders of deep placentation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011; 204(3): 193–201.
4. Robertson W.B., Khong T.Y., Brosens I., De Wolf F., Sheppard B.L., Bonnar J. The placental bed biopsy: review from three European centers. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1986; 155: 401–12.
5. Robson S.C., Simpson H., Ball E., Lyall F., Bulmer J.N. Punch biopsy of the human placental bed. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002; 187: 1349–55.
6. Pijnenborg R., Brosens I., Romero R., eds. Placental bed disorders. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2010. 301 p.
7. Smith S.D., Dunk C.E., Aplin J.D., Harris L.K., Jones R.L. Evidence for immune cell involvement in decidual spiral arteriole remodeling in early human pregnancy. *Am. J. Pathol.* 2009; 174: 1959–71.
8. Aligeti S., Kirma N.B., Binkley P.A., Schenken R.S., Tekmal R.R. Colony-stimulating factor-1 exerts direct effects on the proliferation and invasiveness of endometrial epithelial cells. *Fertil. Steril.* 2011; 95(8): 2464–6.
9. Huang S.J., Zenclussen A.C., Chen C.P., Basar M., Yang H., Arcuri F. et al. The implication of aberrant GM-CSF expression in decidual cells in the pathogenesis of preeclampsia. *Am. J. Pathol.* 2010; 177(5): 2472–82.
10. Schiessl B., Innes B.A., Bulmer J.N., Otun H.A., Chadwick T.J., Robson S.C. et al. Localization of angiogenic growth factors and their receptors in the human placental bed throughout normal human pregnancy. *Placenta.* 2009; 30: 79–87.
11. Whitley G.S.J., Cartwright J.E. Trophoblast-mediated spiral artery remodelling: a role for apoptosis. *J. Anat.* 2009; 215: 21–6.
12. Harris L.K. IFPA Gabor than award lecture: transformation of the spiral arterie in human pregnancy: key events in the remodelling timeline. *Placenta.* 2011; 32(Suppl. 2): S154. e8.
13. Hafner E., Metzenbauer M., Stümpflen I., Waldhör T. Measurement of placental bed vascularization in the first trimester, using 3D-power-Doppler, for the detection of pregnancies at-risk for fetal and maternal complications. *Placenta.* 2013; 34(10): 892–8.
14. Guzin K., Tomruk S., Tuncay Y.A., Naki M., Sezginsoy S., Zemheri E. et al. The relation of increased uterine artery blood flow resistance and impaired trophoblast invasion in pre-eclamptic pregnancies. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2005; 272(4): 283–8.

15. Lyall F., Robson S.C., Bulmer J.N. Spiral artery remodeling and trophoblast invasion in preeclampsia and fetal growth restriction: relationship to clinical outcome. *Hypertension*. 2013; 62(6): 1046–54.
16. Van Dijk M., Oudejans C.B. STOX1: key player in trophoblast dysfunction underlying early onset preeclampsia with growth retardation. *J. Pregnancy*. 2011; 2011: 521826.
17. Brosens J.J., Parker M.G., McIndoe A., Pijnenborg R., Brosens I.A. A role for menstruation in preconditioning the uterus for successful pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2009; 200: 615. e1–6.
18. Roberts J.M., Hubel C.A. The two stage model of preeclampsia: variations on the theme. *Placenta*. 2009; 30(Suppl.A): S32–7.
19. Romero R., Kusanovic J.P., Chaiworapongsa T., Hassan S.S. Placental bed disorders in preterm labor, preterm PROM, spontaneous abortion and abruptio placentae. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2011; 25(3): 313–27.
20. Nothnick W.B. The role of micro-RNAs in the female reproductive tract. *Reproduction*. 2012; 143(5): 559–76.
21. Bartel D.P. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell*. 2009; 136: 215–33.
22. Forbes K., Farrokhnia F., Aplin J.D., Westwood M. Dicer-dependent miRNAs provide an endogenous restraint on cytotrophoblast proliferation. *Placenta*. 2012; 33: 581–5.
23. Mayor-Lynn K., Toloubehaydokht T., Cruz A.C., Chegini N. Expression profile of microRNAs and mRNAs in human placentas from pregnancies complicated by preeclampsia and preterm labor. *Reprod. Sci.* 2011; 18: 46–56.
24. Fu G., Ye G., Nadeem L., Ji L., Manchanda T., Wang Y. et al. MicroRNA-376c impairs transforming growth factor-beta and nodal signaling to promote trophoblast cell proliferation and invasion. *Hypertension*. 2013; 61(4): 864–72. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.203489.
25. Enquobahrie D.A., Abetew D.F., Sorensen T.K., Willoughby D., Chidambaram K., Williams M.A. Placental microRNA expression in pregnancies complicated by preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011; 204: 178. e12–178. e21.
26. Nadeem L., Munir S., Fu G., Dunk C., Baczyk D., Caniggia I. et al. Nodal signals through activin receptor-like kinase 7 to inhibit trophoblast migration and invasion: Implication in the pathogenesis of preeclampsia. *Am. J. Pathol.* 2011; 178: 1177–89.
27. Zhang Y., Fei M., Xue G., Zhou Q., Jia Y., Li L. et al. Elevated levels of hypoxia-inducible microRNA-210 in pre-eclampsia: New insights into molecular mechanisms for the disease. *J. Cell. Mol. Med.* 2012; 16: 249–59.
28. Wang W., Feng L., Zhang H., Hachy S., Satohisa S., Laurent L.C. et al. Preeclampsia up-regulates angiogenesis-associated microRNA (*i.e.*, miR-17, -20a, and -20b) that target ephrin-B2 and EPHB4 in human placenta. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97: E1051–9.
29. Gao W.L., Liu M., Yang Y., Yang H., Liao Q., Bai Y. et al. The imprinted H19 gene regulates human placental trophoblast cell proliferation via encoding miR-675 that targets Nodal Modulator 1 (NOMO1). *RNA Biol.* 2012; 9(7): 1002–10.
30. Zhang Y., Diao Z., Su L., Sun H., Li R., Cui H., Hu Y. MicroRNA-155 contributes to preeclampsia by down-regulating CYR61. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010; 202: 466. e1–466. e7.
31. Luo L., Ye G., Nadeem L., Fu G., Yang B.B., Honarparvar E. et al. MicroRNA-378a-5p promotes trophoblast cell survival, migration and invasion by targeting Nodal. *J. Cell Sci.* 2012; 125(13): 3124–32.
32. Bai Y., Yang W., Yang H., Liao Q., Ye G., Fu G. et al. Downregulated miR-195 detected in preeclamptic placenta affects trophoblast cell invasion via modulating ActRIIA expression. *PLoS One*. 2012; 7: e38875.
33. Lee D.C., Romero R., Kim J.S., Tarca A.L., Montenegro D., Pineles B.L. et al. MiR-210 targets iron-sulfur cluster scaffold homologue in human trophoblast cell lines: Siderosis of interstitial trophoblasts as a novel pathology of preterm preeclampsia and small-for-gestational-age pregnancies. *Am. J. Pathol.* 2011; 179: 590–602.
34. Muralimanoharan S., Maloyan A., Mele J., Guo C., Myatt L.G., Myatt L. MIR-210 modulates mitochondrial respiration in placenta with preeclampsia. *Placenta*. 2012; 33: 816–23.
35. Ishibashi O., Ohkuchi A., Ali M.M., Kurashina R., Luo S.S., Ishikawa T. et al. Hydroxysteroid (17-beta) dehydrogenase 1 is dysregulated by miR-210 and miR-518c that are aberrantly expressed in preeclamptic placentas: A novel marker for predicting preeclampsia. *Hypertension*. 2012; 59: 265–73.

Поступила 06.11.2013