

И. А. Золотухина, Н. В. Александрович, И. Н. Дементьева

МОРФОЛОГИЯ СИНЦИТИОТРОФОБЛАСТА ПЛАЦЕНТЫ В ТЕЧЕНИЕ ВСЕГО СРОКА НЕОСЛОЖНЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Аннотация. Плацента – временный орган, обеспечивающий обмен между матерью и плодом. Важная роль в регуляции местного гемостаза принадлежит так называемой щеточной кайме синцитиотрофобласта ворсин, которая непосредственно омывается материнской кровью. Микроворсинки щеточной каймы секретируют плацентарную щелочную фосфатазу, которая является маркером транспортных процессов и активирует ферменты для многих метаболических процессов, участвует в клеточной пролиферации и дифференцировке тканей, осуществляет транспорт IgG к плоду.

Цель работы: охарактеризовать развитие синцитиотрофобласта эпителия ворсин плаценты на разных сроках гестации в течение физиологической беременности. Для достижения цели исследования были поставлены задачи:

1. Изучить динамику ветвления ворсин и структуру трофобластического эпителия ворсин от стадии ветвистого хориона до завершения беременности.

2. Определить площадь трофобластического эпителия ворсин и изучить иммуногистохимические особенности основных его компонентов с помощью антител против плацентарной щелочной фосфатазы, β - фракций хорионического гонадотропина.

3. Изучить динамику структурных преобразований и секреторную активность цито- и синцитиотрофобласта на разных сроках гестации.

ЗОЛОТУХИНА Ирина Алексеевна – канд. биол. наук, старший преподаватель кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. г. Москва, Россия, ул. Ивanteevskaya, д.32, к. 2, кв. 34. Телефон: 8-964-572-64-38, E-mail: Gista2011@list.ru

ZOLOTUKHINA Irina Alekseevna – Candidate of Biological Sciences, Senior Lecturer, Department of Histology, Embryology, Cytology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, Russia, ul. Ivanteevskaya, d. 32, k. 2, kv. 34. 8-964-572-64-38, E-mail: Gista2011@list.ru

ДЕМЕНТЬЕВА Ирина Николаевна – канд. мед. наук, доцент кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. г. Москва, Россия, ул. Красный Казанец, Троицк, ул. Текстильчиков д. 4 кв.144. Телефон: 8-916-265-58-38, E-mail: naumova76@mail.ru

DEMENTIEVA Irina Nikolaevna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Histology, Embryology, Cytology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, Russia, ul. Krasny Kazanets, Troitsk, ul. Tekstilshchikov, 4, kv. 144. tel. 8-916-265-58-38, E-mail: naumova76@mail.ru

АЛЕКСАНДРОВИЧ Наталья Викторовна – канд. биол. наук, доцент кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. г. Москва, Россия, ул. Красный Казанец, д. 13 кв.74. Телефон: 8-965-155-57-53, E-mail: n.v.aleksandrovich@mail.ru

ALEXANDROVICH Natalya Viktorovna – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Department of Histology, Embryology and Cytology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, Russia, ul. Krasny Kazanets, 13, apt. 74, 8-965-155-57-53, E-mail: n.v.aleksandrovich@mail.ru

Морфология микроворсинок прослежена на протяжении всего периода гестации. Первые формирующиеся микроворсинки выявлены на 5 нед. п.о., на 7 нед. п.о. Они были выше и имели колбообразную форму, на 8 нед. п.о. имели ветвящуюся структуру, на 9 нед. п.о. были крупные, цилиндрической формы, к концу беременности (39-40 нед. п.м.) – редкие, а в области синцитио-капиллярных мембран микроворсинки отсутствовали. На 4-5 нед. п.о. слабая степень иммуноэкспрессии β -ХГЧ в инвазирующем цитотрофобласте и цитотрофобластическом эпителии и отрицательная с антителом против плацентарной щелочной фосфатазы. Площадь эпителия составляет 4863,2 мкм². На 6-7 нед. п.о. среднее значение площади ворсин составляет 19705,5 мкм². На 8-10 нед. п.о. максимальная площадь эпителия (6370,7 мкм²) и начало иммуноэкспрессии плацентарной щелочной фосфатазы в зоне щеточной каймы. В сроке 18-24 нед. п.м. площадь ворсин уменьшается и составляет 3285,9 мкм². На 39-40 нед. п.м. доминируют терминальные ворсины с минимальными значениями площади трофобластического эпителия, которая равна 786,2 мкм². Появляются синцитио-капиллярные мембраны. Сохраняется выраженная двухслойность иммуноэкспрессии плацентарной щелочной фосфатазы в эпителии всех типов ворсин.

Ключевые слова: синцитиотрофобласт, морфология, плацента, ворсинчатое дерево, микроворсинки, плацентарная щелочная фосфатаза, β -хорионический гонадотропин человека, иммуногистохимический метод, морфометрический метод, беременность.

I. A. Zolotukhina, N. V. Aleksandrovich, I. N. Dementeva

MORPHOLOGY OF PLACENTAL SYNCYTIOTROPHOBLAST IN DIFFERENT DATES OF NORMAL PREGNANCY

Abstract. The placenta is a fetal organ providing the interchange between mother and fetus. An important role in the regulation of local hemostasis belongs to the so-called brush border of syncytiotrophoblast villi, which is directly washed by maternal blood. Microvilli secrete placental alkaline phosphatase, which is a marker of transport processes and activates enzymes for many metabolic processes, participates in cell proliferation and tissue differentiation, carries out IgG transport to the fetus.

The purpose of the work is to characterize the development of syncytiotrophoblast of the epithelium of the placenta villi at different dates of gestation during physiological pregnancy.

To achieve the goal of the study, the tasks were set:

1. Study the dynamics of villi branching and the structure of the trophoblastic epithelium of villi from the stage of branched chorion to the end of pregnancy.
2. Determine the area of the trophoblastic epithelium of villi and study the immunohistochemical features of its main components using antibodies placental alkaline phosphatase, β – chorionic gonadotropin.
3. Study the dynamics of structural transformations and secretory activity of cyto- and syncytiotrophoblast at different gestational dates.

Morphogenesis of syncytiotrophoblast of villous epithelium has been studied using histological, immunohistochemical and morphometric studies.

The morphology of microvilli has been traced throughout the gestation period. The first forming microvilli were detected by 5 weeks; by 7 weeks, they were taller and flask-shaped; 8 weeks – had a branching structure; 9 weeks – non-branching structure, large and cylindrical; by the end of pregnancy (39-40 weeks) – rare, and there were no microvilli in the area of syncytio-capillary membranes.

At 4-5 weeks, there is a weak degree of immunoeexpression of β -hCG in the invasive cytotrophoblast and cytotrophoblastic epithelium and negative with the antibody against placental alkaline phosphatase. The area of the epithelium is 4,863.2 μm^2 . At 6-7 weeks, the mean area of the villi is 19,705.5 μm^2 . At 8-10 weeks, maximum epithelial area (6,370.7 μm^2) and onset of placental alkaline phosphatase immunoeexpression in the brush border area. In the period of 18-24 weeks, the area of villi decreases to 3,285.9 μm^2 . At 39-40 weeks, terminal villi dominate with minimal values of the area of the trophoblastic epithelium, which is 786.2 μm^2 . Syncytio-capillary membranes appear. A pronounced two-layer immunoeexpression of placental alkaline phosphatase in the epithelium of all types of villi remains.

Keywords: syncytiotrophoblast, morphological, placenta, villous tree, microvilli, placental alkaline phosphatase, β -chorionic gonadotropin, immunohistochemical method, morphometric study, pregnancy.

Введение.

Морфология плаценты в течение беременности претерпевает ряд динамических изменений, которые непосредственно указывают на дифференцировку эпителия [1]. Становление эффективного кровотока напрямую связано с дифференцировкой эпителия ворсин, в частности с образованием микроворсинок синцитиотрофобласта (СТ), синтезом гормонов и образованием синцитио-капиллярных мембран [2]. Помимо удовлетворения потребностей плода, плацента изменяет и материнский метаболизм, выделяя многочисленные гормоны в кровоток матери [3]. Дефекты в развитии плаценты могут предрасполагать плод к развитию многих заболеваний, например риску развития патологий нейронов, повышая риск развития психических расстройств во взрослом возрасте [4], а также преэклампсию, где единственным эффективным лечением является удаление плаценты [5]. Большинство исследовательских работ посвящено изучению СТ во время развития патологии [6, 7, 8], что не позволяет охарактеризовать нормальное развитие эпителия ворсин и составить динамику структурного становления эпителия ворсин во время неосложненной беременности. Наблюдение за количественным и качественным составом СТ в течение неосложненной беременности позволит смодулировать шкалу оценки его благополучия и будет служить маркером развития риска патологии плаценты, что, позволит составить прогноз течения беременности.

Цель исследования. В данной работе мы охарактеризовали синцитиотрофобласт в течение всех сроков беременности с помощью морфометрического анализа, гистологического и иммуногистохимического методов.

Материалы и методы исследования.

Для решения поставленных задач были собраны материалы медицинских аборт у здоровых женщин, пожелавших прервать беременность на разных сроках, которые распределяли по группам. В I триместре 50 случаев после медикаментозного и инструментального абортов, во II триместре – 10 случаев поздних медицинских абортов с помощью введения препарата «Энзапрост» в околоплодные воды, а в III триместре – 9 случаев после самостоятельных родов, протекавших без осложнений. Особое внимание обращали на уточнение гестационного срока (недели после оплодотворения – п.о.; после менструации – п.м.).

Гистологический метод. Из парафиновых блоков готовили срезы толщиной 5-6 мкм и окрашивали их гематоксилином и эозином.

Имуногистохимический метод. Для иммуногистохимического исследования использовали маркеры антител против щелочной фосфатазы и β -ХГЧ (β фракций хорионического гонадотропина человека). Использовали: антитело против плацентарной щелочной фосфатазы (ПЩФ) для выявления щеточной каймы и антитело против β субъединиц хорионического гонадотропина человека (β -ХГЧ) в синцитиотрофобласте ворсин. Степень иммуноокрашивания оценивали как негативную (-), слабую (+), умеренную (++) и выраженную (+++).

Морфометрический метод. В программе Adobe Photoshop Cs3 Extended проводили морфометрическую оценку генераций ворсин в поперечном сечении (рис. 1).

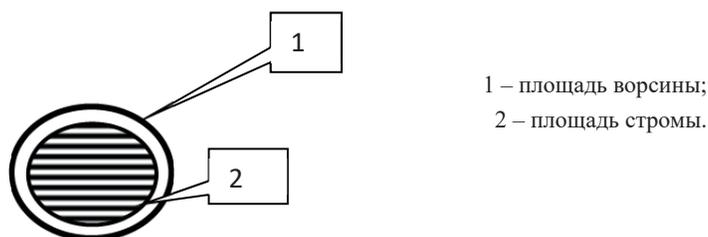


Рис. 1. Схема морфометрического исследования ворсины плаценты в поперечном срезе

Определяли: 1) по внешнему контуру эпителиального покрова – площадь ворсин (мкм²); 2) по внутреннему его контуру – площадь стромы (мкм²); 3) по их разнице – площадь трофобластического эпителия (мкм²).

Статистическая обработка. Полученные данные были проверены на нормальность распределения при помощи критерия Колмогорова-Смирнова в программе Statistica 6,0 из расчета около 100 ворсин на каждый гестационный срок. Количественные показатели площади ворсин, площади стромы и площади трофобластического эпителия были обработаны параметрическими методами вариационной статистики. Сравнение групп проводили с помощью t-критерия Стьюдента. В сравниваемых группах определяли среднюю арифметическую величину (M) и стандартную ошибку (m), при нормальном распределении статистический анализ проводили с помощью t-критерия Стьюдента, а при распределении, отличающимся от нормального, применяли критерий Манна-Уитни. Различия считали достоверными при пороговом уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты.

Одним из важнейших этапов в функциональной морфологии эпителия является дифференцировка СТ и его функциональное становление, в частности специализация на выполнение трофической и гормонопродуцирующей функций. Этот важный процесс включает в себя образование на поверхности СТ щеточной каймы, без которой эти функции не могут в полной мере соответствовать возрастающим потребностям развивающегося плода. Маркером микроворсинок щеточной каймы, является ПЩФ, которая свидетельствует о их наличии и функциональной активности. ПЩФ и β-фракции хорионического гонадотропина являются маркерами дифференцировки трофобластического эпителия.

На 4-5 нед. после оплодотворения (п. о.) мезенхимальные ворсины покрыты трофобластическим эпителием, который состоит из слоя цитотрофобласта (ЦТ) и СТ, его площадь составила $4863,2 \pm 248$ мкм² (табл. 1). При иммуногистохимическом исследовании в эпителии ворсин реакция с антителом против ПЩФ негативна, что свидетельствует о том, что активных метаболических и транспортных процессов между матерью и плодом еще не происходит.

Таблица 1 – Морфометрия трофобластического эпителия ворсин в течение I триместра беременности $M \pm m$ (мкм²)

Показатель	4 неделя n=98	5 неделя n=90	6 неделя n=100	7 неделя n=73	8 неделя n=65	9-10 неделя n=96
Средняя площадь ворсин	15504,6 ±909,0	17411,6 ±1305,5	19705,5 ±1844,9	17828,3 ±2464	32729,8 ±3458,4	30273,2 ±2705,0
	p > 0,05		p > 0,05		p > 0,05	
		p > 0,05		p < 0,05		
Средняя площадь стромы	10641,6 ±688,7	12667,3 ±1074,3	14918,7 ±1551	13368,2 ±1964,1	25756,7 ±2926,0	23902,49 ±2325,7
	p > 0,05		P < 0,05		P > 0,05	
		p > 0,05		p < 0,05		
Средняя площадь эпителия	4863,2 ±248,9	4744,3 ±282,8	4786,7 ±324,6	4460,0 ±528,3	6973,1 ±607,0	6370,7 ±433,0
	p > 0,05		p > 0,05		p < 0,05	
		p > 0,05		p < 0,05		

Антитело против β -фракций ХГЧ выявляет слабую (+) степень иммуноокрашивания в инвазирующем ЦТ и трофобластическом эпителии и отрицательное окрашивание в свободных симпластах и в стенке хориального мешка. На 6 и 7 нед. (п.о.) происходит рост плаценты за счет увеличения числа боковых генераций. При этом площадь стромы и трофобластического эпителия отличается слабой тенденцией к росту (табл. 1). Иммуноэкспрессия ПЩФ имела негативную (-) реакцию в трофобласте ворсин, синцитиальных почках и свободных симпластах. Иммуноокрашивание с антителом против β -ХГЧ выявлялось в выраженной степени (+++) как в эпителии ворсин, так и в свободных симпластах и синцитиальных почках.

На 8, 9 и 10 нед. (п.о.) в этом гестационном периоде у плода происходит активный органогенез, который представляется возможным только при полноценном гемохориальном обмене, начинающемся в конце 8 недели. В связи с этим происходит существенная морфологическая перестройка ворсинчатого дерева (табл. 1). С 8 нед. увеличилась общая площадь ворсин в 1,8 раза за счет их фестончатых очертаний и образования синцитиальных почек. В 1,6 раза стал толще трофобластический эпителий вследствие увеличения площади СТ. В этот период идет активный синтез белков и плацентарных гормонов. Толщина эпителия увеличивается, предположительно за счет увеличения цитоплазмы и ядер, в этот период формируются микроворсинки – щеточная кайма, а также увеличивается площадь соприкосновения стромы и ЦТ с образованием отростков в сторону стромы ворсин. Вследствие этого происходит приближение капилляров к эпителиальному покрову, что способствует увеличению транспортных процессов.

Начиная с 9 недели впервые регистрируется умеренная, а затем выраженная иммуноэкспрессия ПЩФ в цитоплазме синцитиотрофобласта, в зоне щеточной каймы, свободных симпластах и синцитиальных почках. Наши данные свидетельствуют, что во время нормального течения беременности экспрессия ПЩФ увеличивается. Это объясняется началом маточно-плацентарного кровотока, который до срока 9 нед. гестации был заблокирован цитотрофобластическими пробками, которые препятствовали попаданию материнских эритроцитов в межворсинковое пространство. Появление ПЩФ обусловлено возрастающим белковым и углеводным синтезом и активации остеогенеза плода, в чем и принимает участие ПЩФ. О высокой гормонопродуцирующей функции эпителия ворсин в данном гестационном сроке свидетельствует выраженная степень (+++) иммуноэкспрессии β -ХГЧ в синцитиотрофобласте, синцитиальных почках и свободных симпластах.

На 18 – 24 неделях после менструации происходит быстрый рост плода, в результате изменяются и его потребности в питании, газообмене и обеспечении других жизненно важных функций. Чтобы соответствовать требованиям плода, плацента морфологически перестраивается. В этот период ворсинчатое дерево плаценты характеризуется интенсивным ростом ветвей в длину и дифференцировкой ворсин на три типа: 1) опорные, 2) промежуточные незрелые, 3) промежуточные дифференцированные ворсины. В строении ворсинчатого дерева преобладают промежуточные и терминальные ворсины. В отличие от опорных, терминальные ворсины более мелкие в диаметре, что отражается в морфометрической характеристике, диаметр ворсин в сравнении с 9 – 10 неделями уменьшился в 1,8 раза (табл. 2). В промежуточных дифференцированных ворсинах наблюдается укорочение эпителиально-капиллярной дистанции, это проявляется наличием участков СТ, где отсутствует слой ЦТ. Об истончении эпителия свидетельствуют морфометрические параметры: в сравнении с 9-10 неделями п.о. площадь эпителия уменьшилась в 1,9 раза.

Таблица 2 – Морфометрия эпителия ворсин в течение II и III триместров беременности $M \pm m$ (мкм²)

Показатель	18-24 неделя n=85	38-40 недели n=100
Средняя площадь ворсин	17017,7 ±2030,8	3476,4 ±220,7
	P < 0,001	
Средняя площадь стромы	13731,8 ±1753,1	2690,2 ±189,3
	P < 0,001	
Средняя площадь эпителия	3285,9 ±291,5	786,2 ±35,3
	P < 0,001	

В области щеточной каймы, плазмолемме базальной части, регистрируется выраженная экспрессия ПЩФ. Иммуноэкспрессия ПЩФ в свободных симпластах имеет также выраженную степень. Иммуноэкспрессия антитела против β -ХГЧ становится менее интенсивна во всех типах ворсин. Таким образом, изменение морфологии ворсинчатого дерева и эпителия ворсин обеспечивает интенсивные темпы роста плода.

В конце беременности ворсинчатое дерево представлено преимущественно терминальными и терминальными специализированными ворсинами с большим количеством синцитиокапиллярных мембран, что подтверждается морфометрическими данными. Площадь ворсин в этот период минимальна по сравнению с другими гестационными периодами (табл. 2). Выявленная иммуноэкспрессия ПЩФ в виде толстой сплошной зоны в щеточной кайме и более тонкой линии в плазмолемме базальной части трофобластического эпителия подтверждает активный транспорт веществ с помощью гемато-плацентарного обмена, также образование синцитиокапиллярных мембран обеспечивает процессы интенсивного транспорта.

Заключение.

На 4 – 5 неделях п. о. ворсинчатое дерево дифференцируется с возникновением зоны ветвистого хориона. Эпителиальный покров ворсин представлен двумя слоями: ЦТ и СТ с формирующимися микроворсинками. Слабая степень иммуноэкспрессии β -ХГЧ в инвазирующем цитотрофобласте и цитотрофобластическом эпителии. На 6 – 7 неделях п. о. толщина эпителиального пласта увеличивается благодаря высокой пролиферативной активности клеток цитотрофобласта ворсин. На 8 – 10 недели п. о. эпителий ворсин характеризуется максимальной площадью, впервые зарегистрирована иммуноэкспрессия ПЩФ в зоне щеточной каймы. Такая морфологическая перестройка объясняется тем, что до 6 – 7 недели п. о. трофобластические пробки препятствуют межворсинчатому кровотоку, а затем к концу I триместра растворяются, что способствует притоку богатой кислородом крови [9] именно для осуществления активных процессов транспорта происходит дифференцировка эпителия. В I триместре беременности происходит становление маточно-плацентарного кровообращения, что обуславливает морфологическую перестройку эпителиального покрова ворсин, в частности высокой секреторной активностью СТ, сформировавшимися микроворсинками, выраженной иммуноэкспрессией ПЩФ. В результате морфологической перестройки ворсин происходит подготовка к гемохориальному обмену. Так, происходит адаптация плаценты к изменяющимся условиям жизнеобеспечения эмбриона.

Во II триместре морфогенез плаценты всецело направлен на обеспечение возрастающих потребностей плода. Происходит активный рост и ветвление ворсинчатого дерева, в котором

преобладают промежуточные дифференцированные и недифференцированные ворсины [10, 11]. Также для обеспечения транспортных процессов морфологически перестраивается эпителий ворсин, появляются протяженные участки, где отсутствует ЦТ. Там же, где ЦТ сохранился, происходит и его морфологическая перестройка, а именно усложняются инвагинации плазмолеммы в его базальной части. Такая перестройка эпителия в результате приводит к истончению эпителиально-капиллярной дистанции, что способствует быстрому темпу роста плода [12]. Иммуноэкспрессия антитела против β -ХГЧ становится менее интенсивна во всех типах ворсин, противоположно возрастной иммуноэкспрессии ПЩФ, которая подтверждает интенсивный гемато-хориальный транспорт.

В III триместре площадь ворсин минимальна, ворсинчатое дерево представлено в основном терминальными ворсинами [13, 14, 15], как и толщина эпителия (табл. 3). В этом сроке наблюдается завершение дифференцировки трофобластического эпителия в сторону образования синцитиокапиллярных мембран, что обеспечивает реализацию возрастных потребностей плода [5, 13, 14]. В результате морфологическая перестройка ворсин направлена на облегчение транспортных и метаболических процессов, что и подтверждается выраженной иммуноэкспрессией ПЩФ в виде толстой сплошной зоны в щеточной кайме и более тонкой линии в плазмолемме базальной части трофобластического эпителия.

Характеристика СТ при нормально протекающей беременности может использоваться в качестве константных данных при диагностике патологического течения беременности. При морфофункциональной оценке фето-плацентарного комплекса необходимо учитывать особенности строения ворсинчатого дерева, уровень иммуноэкспрессии ПЩФ, β -ХГЧ. Также результаты исследования могут послужить основой для разработки новых методов диагностики и лечения осложнений беременности.

Литература

1. Liu Y, Fan X, Wang R, Lu X, Dang YL, Wang H, Lin HY, Zhu C, Ge H, Cross JC, Wang H. Single-cell RNA-seq reveals the diversity of trophoblast subtypes and patterns of differentiation in the human placenta. *Cell Res.* 2018; 28: 819–832. doi: 10.1038/s41422-018-0066-y.
2. Милованов А.П. Цитотрофобластическая инвазия – важнейший механизм плацентации и прогрессии беременности. *Архив патологии.* 2019; 81(4):10.
3. McConkey C.A., Delorme-Axford E., Nickerson C.A., Kim K.S., Sadovsky Y., Boyle J.P., Coyne C.B. A three-dimensional culture system recapitulates placental syncytiotrophoblast development and microbial resistance. // *Sci Adv.* 2016. Mar; 2 (3): e1501462.
4. Almasry S.M., Elfayomy A.K. Morphometric analysis of terminal villi and gross morphological changes in the placenta of term idiopathic intrauterine growth restriction. *Tissue Cell.* 2012. vol. 44. no. 4. P. 214-219.
5. Roland C.S., Hu J., Ren C.E., Chen H., Li J., Varvoutis M.S. Morphological changes of placental syncytium and their implications for the pathogenesis of preeclampsia. *Cell. Mol. Life Sci.: CMLS.* 2016;73(2):365–376.
6. Bronson SL, Bale TL. The placenta as a mediator of stress effects on neurodevelopmental reprogramming. *Neuropsychopharmacology.* 2016; 41:207–218.
7. Burton GJ, Jauniaux E. Development of the human placenta and fetal heart: synergic or independent? *Front Physiol.* 2018; 9: 373. doi: 10.3389/fphys.2018.00373.
8. Щеголев А.И., Дубова Е.А., Павлов К.А., Ляпин В.М., Куликова Г.В., Шамаков Р.Г. Морфометрическая характеристика терминальных ворсин плаценты при преэклампсии // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* – 2012. – № 7. – С. 104-107.
9. Gill J. S., Salafia C. M., Grebenkov D., Vvedensky D. D. Modeling oxygen transport in human placental terminal villi. // *Journal of Theoretical Biology.* 2011. 12. 291, 33-41.
10. Guven D., Altunkaynak B.Z., Altun G., Alkan I., Kocak I. Histomorphometric changes in the placenta and umbilical cord during complications of pregnancy. *Biotech Histochem.* 2018. vol. 93. no. 3. P. 198-210.

11. Napso T, Yong HEJ, Lopez-Tello J, Sferruzzi-Perri AN. The role of placental hormones in mediating maternal adaptations to support pregnancy and lactation. *Front Physiol.* 2018; 9:1091.
12. Ptacek I., Smith A., Garrod A., Bullough S., Bradley N., Batra G., Sibley C.P., Jones R.L., Brownbill P., Heazell A.E. Quantitative assessment of placental morphology may identify specific causes of stillbirth. *BMC Clin. Pathol.* 2016. vol. 9. no. 16. P. 1.
13. Soares MJ, Iqbal K, Kozai K. Hypoxia and placental development. // *Birth Defects Res.* 2017. Oct 16;109(17):1309-1329.
14. Милованов А.П., Ерофеева Л.М., Александрович Н.В., Золотухина И.А. Морфология плаценты человека во II и III триместрах беременности // *Морфология.* 2012. Т.142, №5. С. 64-67.
15. Перепелица С.А., Голубев А.М., Смердова Е.Ф. Морфология плаценты при очень ранних преждевременных родах // *Детская медицина Северо-Запада.* 2018. Т. 7. № 1. С. 254-255.

References

1. Liu Y, Fan X, Wang R, Lu X, Dang YL, Wang H, Lin HY, Zhu C, Ge H, Cross JC, Wang H. Single-cell RNA-seq reveals the diversity of trophoblast subtypes and patterns of differentiation in the human placenta. *Cell Res.* 2018; 28 :819–832. doi: 10.1038/s41422-018-0066-y.
2. Milovanov A.P. Citotrofoblastichesкая invaziya – vazhnejshij mekhanizm placentacii i progressii beremennosti. *Arhiv patologii.* 2019; 81(4):-10.
3. McConkey C.A., Delorme-Axford E., Nickerson C.A., Kim K.S., Sadovsky Y., Boyle J.P., Coyne C.B. A three-dimensional culture system recapitulates placental syncytiotrophoblast development and microbial resistance. // *Sci Adv.* 2016. Mar; 2(3): e1501462.
4. Almasry S.M., Elfayomy A.K. Morphometric analysis of terminal villi and gross morphological changes in the placenta of term idiopathic intrauterine growth restriction. *Tissue Cell.* 2012. vol. 44. no. 4. P. 214-219.
5. Roland C.S., Hu J., Ren C.E., Chen H., Li J., Varvoutis M.S. Morphological changes of placental syncytium and their implications for the pathogenesis of preeclampsia. *Cell. Mol. Life Sci.: CMLS.* 2016;73(2):365–376.
6. Bronson SL, Bale TL. The placenta as a mediator of stress effects on neurodevelopmental reprogramming. *Neuropsychopharmacology.* 2016; 41:207–218.
7. Burton GJ, Jauniaux E. Development of the human placenta and fetal heart: synergic or independent? *Front Physiol.* 2018; 9: 373. doi: 10.3389/fphys.2018.00373.
8. Shchegolev A.I., Dubova E.A., Pavlov K.A., Lyapin V.M., Kulikova G.V., Shmakov R.G. Morfometricheskaya harakteristika terminal'nyh vorsin placenty pri preeklampsii // *Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny – 2012.- № 7. – S. 104-107.*
9. Gill J. S., Salafia C. M., Grebenkov D., Vvedensky D. D. Modeling oxygene transport in human placental terminal villi. // *Journal of Theoretical Biology.* 2011. 12. 291, 33-41.
10. Guven D., Altunkaynak B.Z., Altun G., Alkan I., Kocak I. Histomorphometric changes in the placenta and umbilical cord during complications of pregnancy. *Biotech Histochem.* 2018. vol. 93. no. 3. P. 198-210.
11. Napso T, Yong HEJ, Lopez-Tello J, Sferruzzi-Perri AN. The role of placental hormones in mediating maternal adaptations to support pregnancy and lactation. *Front Physiol.* 2018; 9:1091.
12. Ptacek I., Smith A., Garrod A., Bullough S., Bradley N., Batra G., Sibley C.P., Jones R.L., Brownbill P., Heazell A.E. Quantitative assessment of placental morphology may identify specific causes of stillbirth. *BMC Clin. Pathol.* 2016. vol. 9. no. 16. P. 1.
13. Soares MJ, Iqbal K, Kozai K. Hypoxia and placental development. // *Birth Defects Res.* 2017. Oct 16;109(17):1309-1329.
14. Milovanov A.P., Erofeeva L.M., Aleksandrovich N.V., Zolotuhina I.A. Morfologiya placenty cheloveka vo II i III trimestrah beremennosti // *Morfologiya.* 2012. Т.142, №5. S. 64-67.
15. Perepelica S.A., Golubev A.M., Smerdova E.F. Morfologiya placenty pri ochen' rannih prezhdevremennyh rodah // *Detskaya medicina Severo-Zapada.* 2018. Т. 7. № 1. S. 254-255.