

© А. В. Шестопалов¹,
З. И. Микашинович¹,
И. О. Буштырева¹, И. М. Ставиский¹,
А. В. Арутюнян²

¹ ГОУ ВПО РостГМУ Росздрава

² ГУ НИИ акушерства и гинекологии

им. Д. О. Отта РАМН,

Санкт-Петербург

УДК: 611.013.85+618.36

■ В обзоре литературы систематизированы и обобщены сведения об участии процессов апоптоза в решающие периоды развития плаценты. В процессе имплантации, благодаря апоптозу происходит высвобождение пространства для внедряющейся в эндометрий бластоцисты. Во время инвазии вневорсинчатого трофобласта апоптозу принадлежит главенствующая роль в гестационной перестройке спиральных артерий, локализации инвазии. Процессы программируемой клеточной гибели участвуют в формировании иммунологического партнерства между иммунными системами матери и плода, необходимого для вынашивания беременности.

■ **Ключевые слова:** беременность; плацента; апоптоз.

РОЛЬ АПОПТОЗА В РАЗВИТИИ ПЛАЦЕНТЫ

Апоптоз представляет собой естественную форму, программируемой клеточной гибели (**ПКГ**), наряду с аутофагией, онкозом, митотической катастрофой и др. [56]. Применительно к вопросам репродуктологии этот феномен изучен фрагментарно. Тем не менее, в настоящее время существуют все основания говорить об участии процессов ПКГ во всех этапах развития плаценты, начиная с имплантации и заканчивая отторжением.

Индукторы и ингибиторы апоптоза в плаценте

Роль индукторов апоптоза отводится лигандам из суперсемейства фактора некроза опухолей (**ФНОα**, Fas-L, TRAIL, TWEAK, LTα, LTβ, 4-1BBL, LIGHT) [12], экспрессируемым в плаценте человека [69]. Fas-L содержащие клетки способны вызывать апоптоз клеток, на поверхности которых имеется соответствующий рецептор — Fas. Fas-L представлен также на поверхности трофобласта [23]. Инициация апоптоза сенсibilизированных к плоду Т-лимфоцитов посредством взаимодействия FasL-Fas защищает его от агрессии со стороны иммунной системы матери. В небольшом количестве Fas экспрессируется и на поверхности самого трофобласта, однако данный путь активации апоптоза в нем заблокирован [20]. Блок этот не является абсолютным: в присутствии ИФγ и ФНОβ повышается чувствительность трофобласта к инициации апоптоза через систему FasL-Fas [24].

Трофобластическая экспрессия Fas-L снижается в период родовой деятельности, что может быть свидетельством участия процессов апоптоза в отторжении плаценты [57]. Возможно, механизм FasL-Fas задействован в нарушении формирования плаценты при гестозе, поскольку при этой патологии обнаружена избыточная экспрессия Fas-L и Fas в децидуальной ткани [55].

В отличие от Fas, ФНОα-индуцированный апоптоз в ворсинчатом трофобласте не заблокирован [20]. Биологическая целесообразность этого явления неясна. Возможно, ограничение апоптоза в трофобласте осуществляется через другие регуляторные системы.

Исследование цитокиновой регуляции апоптоза показало, что ФНОα и γ-интерферон (ИФНγ) синергично индуцируют апоптоз в культуре трофобласта, и уровень экспрессии белка Bcl-2 в цитотрофобласте модулирует степень проявления апоптоза. ФНОα причастен к активации апоптоза плаценты при внутриутробной задержке развития плода [25]. Показано, что самопроизвольные аборт сопровождаются повышением экспрессии Fas-L в децидуальных лимфоцитах и Fas во вневорсинчатом трофобласте [5].

Сверхэкспрессия Nodal, одного из членов суперсемейства трансформирующего фактора роста- β , активирует апоптоз и тормозит пролиферативную активность трофобласта посредством p27-cyclin E/Cdk2-механизма [65].

Исследования на другом цитокине — плацентарном факторе роста (**PIGF**), который был впервые выделен в 1991 году, показали, что PIGF защищает трофобласт от апоптоза, вызванного дефицитом факторов роста, но не обладает подобным протективным эффектом в отношении ФНО α -индуцированного апоптоза. В противоположность ему эпидермальный фактор роста блокирует ФНО α -индуцированный апоптоз, предотвращает алкоголь индуцированный апоптоз в плаценте [28], но не защищает трофобласт при дефиците факторов роста [64].

На апоптоз в плаценте влияет уровень глюкокортикоидов. В плаценте локализована 11 β -гидроксистероиддегидрогеназа-2, экспрессия которой повышается с увеличением гестационного возраста параллельно с ростом показателей апоптоза в плаценте [38].

Фактор роста гепатоцитов подавляет апоптоз трофобласта посредством фосфорилирования серин-треониновой протеинкиназы (**Akt**), что приводит к ингибированию киназы гликогенсинтетазы (**GSK-3 β**). Это, в свою очередь, вызывает активацию транскрипционного фактора β -катенина и индуцибельной NO-синтазы [83].

Установлено, что в плаценте синтезируется лептин — полипептидный гормон, имеющий черты длинноцепочечного цитокина (подобно ИЛ-2, ИЛ-12), о чем свидетельствует высокая гомология его рецептора с представителями I класса цитокиновых рецепторов [59, 71]. Выявлено стимулирующее влияние этого цитокина на пролиферацию клеток трофобласта, о чем свидетельствует активация включения 3H-тимидина, продвижение клетки к G2/M-фазе клеточного цикла, повышение экспрессии циклина D1. Кроме того, лептин подавляет процессы апоптоза в трофобласте [60].

Во вневорсинчатом трофобласте прогестерон значительно снижает активность апоптоза, уменьшая количество TUNEL-позитивных клеток, экспрессию Fas, Fas-L, каспаз 3, 8 и PARP (поли(АДФ)рибозополимеразы) и увеличивая экспрессию Bcl-2 [79]. Эндотелин-1 также подавляет апоптоз в трофобласте, что, вероятно, предполагает его защитную роль при повреждении трофобласта [27].

Важную роль в регуляции ПКГ в плаценте играет система миелоидноклеточного лейкоэмического фактора-1 (**Mcl-1**). Эта система представлена апоптоз-ингибирующим фактором Mcl-1L и

проапоптотическим компонентом Mcl-1S, а также Mtd-L и Mtd-P — изоформами Mtd/Bok (Matador/Bcl-2-related ovarian killer) — представителя семейства Bcl-2, которые индуцируют развитие митохондрий-зависимых механизмов апоптоза [4]. Проапоптотическая активность молекул Mcl-1S, Mtd-L нейтрализуется ее связыванием с Mcl-1L, который также блокирует апоптогенный белок BIM и других представителей семейства Bax [21, 73].

Кислород — потенциальный регулятор апоптотической клеточной гибели. Некоторые члены семейства Bcl-2, включая BН3-лиганды Nix и Nip, равно как и Mcl-1 и Mtd, непосредственно регулируются кислородом через транскрипционный фактор HIF-1 [63; 41]. Экспрессия Mcl-1L активируется при снижении оксигенации, что свидетельствует об активирующем регуляторном влиянии HIF-1 [41]. Кроме того, уровень проапоптотических Mcl-1c и Mcl-1S в плаценте повышается на 10–13 неделе, когда значительно возрастает рO₂.

Оксид азота в плаценте не только влияет на сосудистый тонус, но и выступает как фактор, воздействующий на апоптоз клеток. Он также регулирует имплантацию бластоцисты [35], дифференцировку трофобласта [36], его подвижность и инвазию [17]. Доминирующим эффектом оксида азота в течение беременности является модуляция формирования новых сосудов ворсин плаценты [72]. Предполагают, что оксид азота повышая чувствительность клеток децидуальной оболочки к пролиферативным стимулам влияет на процессы децидуализации [76].

В исследованиях *in vitro* показано, что клетки вневорсинчатого трофобласта при культивировании в большей степени подвержены апоптозу, и добавление в среду доноров NO уменьшает чувствительность клеток вневорсинчатого трофобласта к апоптогенным стимулам при презклампсии, но активирует NO-индуцируемый путь апоптоза в нормальных клетках [86].

В клетках трофобласта обнаружены гены *APG9L1* и *APG9L2*, которые осуществляют посттранскрипционную регуляцию эндотелиальной NO-синтазы и необходимы для формирования такого феномена, как аутофагия — одной из разновидностей программированной клеточной смерти — внутриклеточной системы деградации большинства белков и некоторых органелл клетки [26].

Аналогом оксида азота является оксид углерода, образующийся в процессе гемоксигеназной реакции, который также вовлечен в регуляцию ПКГ. Оксид углерода защищает трофобласт от апоптоза, индуцируемого эпизодами гипоксии/

реоксигенации. Вероятно, это объясняет парадоксальный факт меньшей распространенности преэклампсии у курящих беременных [16].

Активация апоптоза трофобластических клеток может быть вызвана усилением продукции свободных радикалов, сопровождающим нарушение кровоснабжения плаценты [74]. При неадекватной перестройке спиральных маточно-плацентарных артерий, кровотоков в них изменчив, поскольку они продолжают реагировать на сосудосуживающие влияния. Вследствие этого возникает чередование эпизодов гипоксии и гипероксии, что приводит к избыточной продукции свободных радикалов. Активация апоптоза в плаценте при гипоксии-реоксигенации осуществляется через систему NF-κB, p38, стресс-активированной ПК, митоген-активированной ПК [66], сопровождается повышением уровня TUNEL-позитивных ядер, 4-гидроксинафтола, продуктов нитрозилирования, активацией каспазы-3 и полиАДФ-рибозополимеразы и предотвращается витаминами С и Е [66, 81], деферроксамином и супероксиддисмутазой [17, 42] и низкими концентрациями глицирина тринитрата [39].

Установлено, что при гипоксии в плаценте происходит каспаза-зависимая модификация миелоидноклеточного лейкоидного фактора-1 (Mcl-1). В частности, при преэклампсии происходит расщепление апоптоз-ингибирующего фактора Mcl-1L каспазами-3 и -7 и включение апоптогенного Mcl-1S. Эпизоды гипоксии-реоксигенации при преэклампсии не только сопровождаются расщеплением Mcl-1, но и активируют его экспрессию, наряду с Mtd-L и Mtd-P. В условиях хронической гипоксии как в нормальных, так и в преэкламптических плацентах снижается экспрессия синцитина — специфического белка — маркера синцитиального слияния трофобластических клеток, что указывает на снижение темпов дифференцировки трофобласта [4, 43].

В плаценте найдена каспаза-14 [52], характерная для эпидермиса и играющая важную роль в процессе кератинизации. Особенности функционирования каспаз в плаценте — вопрос малоизученный. Инициаторные каспазы-8 и -10 активируются в той части дифференцированного цитотрофобласта, который предназначен для синцитиального слияния [6]. Эффекторные же каспазы экспрессируются в цитотрофобласте только в неактивной форме [13].

Выявлено увеличение содержания продуктов расщепления каспаз при пузырьном заносе, что на данном этапе трудно объяснить, так как в других тканях опухолевый рост обычно ассоциирован с подавлением апоптоза [9].

Цитотрофобласт, готовящийся к синтициализации, инициирует клеточную программу апоптоза и вместе с тем, продуцирует значительное количество ингибиторов апоптоза, в том числе белки семейства Bcl-2 [49]. Bcl-2 — семейство белков, контролирующих процесс программированной клеточной гибели. Они участвуют в митохондриальной регуляции апоптоза.

В плаценте bcl-2 экспрессируется в ворсинчатом и вневорсинчатом трофобласте, мезенхиме ворсин, в плацентарных макрофагах. Максимальная экспрессия выявлена в клетках трофобласта в первом триместре беременности [67]. Степень экспрессии значительно снижается в плаценте после 32 недели гестации, что происходит одновременно с замедлением роста плаценты. Возможно, это один из механизмов так называемого «старения» плаценты [68]. При родовой деятельности экспрессия bcl-2 не изменяется [80].

Регуляция ряда каспаз осуществляется flip-подобным ингибиторным белком (Flip). Flip экспрессируется в плаценте и конкурирует с каспазой-8 за связывание с рецепторами смерти, такими как ФНО-R и Fas [24], тем самым снижая в ворсинчатом цитотрофобласте разрушительную активность каспазы-8.

Имплантация и инвазия трофобласта

На ранних этапах апоптоз подлежащих клеток эндометрия освобождает место для растущего плодного яйца [7, 58]. Установлено, что стромальные клетки эндометрия (ESCs) экспрессируют Fas, в то время как клетки имплантирующегося трофобласта секретируют Fas-L. Однако, показано, что вне зависимости от гормональной дифференцировки, ESCs первично резистентны к Fas-зависимому апоптозу. Вместе с тем γ-интерферон и ФНОα способны разблокировать этот путь, что сопровождается активацией каспаз-3, -8 и -9 [44].

Позднее, мигрирующий по кровеносным сосудам эндо- и миометрия вневорсинчатый трофобласт прикрепляется к сосудистой стенке, вызывая ее трансформацию. Фибриноидные изменения стенки спиральных маточно-плацентарных артерий приводят к расширению этих сосудов, обеспечивающих достаточный кровоток к плаценте, независимо от влияния сосудосуживающих факторов [1]. Клетки трофобласта, принимая участие в этом чрезвычайно сложном дозированном инвазивном процессе, демонстрируют некоторое функциональное сходство со злокачественными клетками [50].

Существует гипотеза, предполагающая активацию апоптоза гладкомышечных клеток (ГМК)

при инвазии вневорсинчатого трофобласта в мышечный слой спиральных артерий матки, что является основополагающим процессом в их гестационной трансформации. Ключевая роль в этом процессе отводится апоптотическим цитокинам семейства ФНО, в частности, системе Fas-Fas-L, TRAIL и металлопротеиназам, в частности МПП-12 [11, 34, 48, 85]. В пользу этого свидетельствует продукция TRAIL как ворсинчатым, так и вневорсинчатым трофобластом [61], экспрессия рецепторов TRAIL-R1 и -R2 на ГМК спиральных артерий, способность TRAIL вызывать апоптоз ГМК, индукция апоптоза ГМК трофобластом по TRAIL-зависимому механизму [34]. Вместе с тем, активируя Akt-, ERK-зависимый путь, TRAIL способствует пролиферации и жизнеспособности эндотелиальных клеток [82].

Также к апоптотической трансформации спиральных артерий причастен γ ИФН повышает чувствительность ГМК к Fas-индуцируемому апоптозу [46]. Подобный перmissive эффект γ ИФН наблюдается и в случае стромальных клеток эндометрия, трофобласта и др. Установлено, что γ ИФН, одним из основных источников которого в трофобласте являются натуральные киллеры (NK), стимулирует апоптоз и снижает секрецию металлопротеиназ (MMP2) [45], что приводит к подавлению инвазии вневорсинчатого трофобласта [54].

Таким образом, апоптоз является одновременно и механизмом трансформации спиральных артерий и механизмом, ограничивающим и локализуящим этот процесс. Если по тем или иным причинам процесс не локализуется за счет апоптоза клеток инвазирующего трофобласта, то, в зависимости от степени нарушения, возникает пузырный занос либо хорионкарцинома [9].

Напротив, ранний спонтанный аборт, гестоз и синдром задержки развития плода имеют общие патогенетические моменты, связанные с недостаточной инвазией трофобласта [2]. Неполная перестройка спиральных артерий матки вызывает компенсаторные реакции в виде усиления апоптоза в плаценте, приводящие к повышению проницаемости фетоплацентарного барьера для улучшения питания плода [8, 50].

Апоптоз инвазирующего трофобласта может быть связан с факторами, вызывающими его преждевременную дифференцировку [47]. Показано, что при гестозе наблюдается избыточная макрофагальная инфильтрация децидуальной оболочки. Высказывается предположение, что макрофаги могут влиять на инвазию трофобласта, возможно, инициируя апоптоз последнего. Конкретные механизмы этого процесса пока неясны, но, по-

видимому, они являются центральными в патогенезе гестоза [62].

Синцитиализация

Периферическая зона цитотрофобласта дифференцируется в синцитиотрофобласт — единственный истинный синцитий в человеческом организме [6, 30].

В процессах дифференцировки и пролиферации трофобласта значительную роль играет тирозинфосфорилазная система. Этот механизм вовлечен в формирование ответов на факторы роста цитокинов, регулирует апоптоз, процессы клеточной миграции и адгезии, генной экспрессии и продвижения по клеточному циклу [77]. Протеинтирозинкиназы (PTKs), вовлеченные в осуществление этих процессов, включают рецепторные и нерецепторные PTKs. Одно из семейств нерецепторных тирозинпротеинкиназ, ответственных за взаимодействие с различными рецепторами, — группа киназ Src (SFK). Семейство SFK включает девять белков Src, Fyn, Fgr, Lck, Lyn, Hck, Blk, Yes и Yrk, имеющих общее 6-доменное строение с молекулярной массой от 52 до 62 kDa. Дифференцировка трофобласта, характеризующаяся повышением секреции хорионического гонадотропина и пролактина [29, 32], сопровождается дифференциальной экспрессией митоген-активируемых протеинкиназ (MAPKs: ERK1/2 и p38) [29], белков кальциевых каналов [15, 31] аденилатциклазы [22], цитозольных белков, связывающих жирные кислоты и пероксисомного пролифератор-активируемого рецептора [32], а также дифференциальной экспрессией α -, β -, γ -катенинов [37]. И, вероятно, над всеми этими проявлениями главенствует экспрессия SFK. Показано, что синцитиализация сопровождается повышением экспрессии Fgr, Lck, Src и Yes, а ингибирование SFK вызывает подавление гормональной и морфологической дифференцировки [77].

В процессе трансформации цитотрофобласта в синцитий апоптозу в настоящее время отводится центральная роль. Уровень апоптотических процессов выше в синцитиотрофобласте, чем в цитотрофобласте. Положительная корреляция между уровнем цитокератина-18f и показателями апоптоза (апоптотический индекс, TUNEL-позитивные клетки, Fas) свидетельствует в пользу неразрывности процессов апоптоза и синцитиализации [53].

В цитотрофобласте были идентифицированы компоненты апоптотического каскада — инициаторы каспаз-8 и -10, активированная каспаза-8 и неактивные проферменты каспаз-3 и -6. Активация этих каспаз замечена только в синцитии, инициа-

тором синцитиотрофобластической трансформации является каспаза 8 [78]. Далее в процессе синцитиализации формируется, так называемый, «фосфатидилсеринный флип». Этот биохимический феномен заключается в транслокации фосфатидилсерина на внешнюю поверхность плазматической мембраны, что является признаком вхождения клетки в апоптоз.

В. Huppertz et al. [6] предположили, что трансформируясь в синцитий, цитотрофобласт предоставляет синцитию антиапоптотические белки. Эти белки обеспечивают пролонгированную преапоптотическую фазу (около 3 недель), которая затем заканчивается когда другие неизвестные стимулы запускают финальную фазу апоптоза [64]. Действительно, цитотрофобласт, готовящийся к синцитиализации, инициирует клеточную программу апоптоза и вместе с тем, продуцирует значительное количество ингибиторов апоптоза, в том числе белки семейства Bcl-2 [49]. В процессе дифференцировки трофобласта в синцитиотрофобласт или в инвазирующий трофобласт меняется соотношение белков семейства IAPs [51].

В геноме клеток трофобласта найден активно экспрессируемый ген *PL74*, играющий двойственную роль: ингибирование инвазии вневорсинчатого цитотрофобласта и подавление пролиферации ворсинчатого цитотрофобласта. При этом происходит индукция дифференцировки клеток в синцитий. Эти эффекты проявляются при низких концентрациях продукта данного гена. В высоких концентрациях продукта *PL74* клетки вступают в апоптоз [70]. Также в пролонгировании преапоптотической фазы синцитиальных клеток определенная роль отводится низкой экспрессии в них белков p53 и Rb [75]. Возможную роль триггеров апоптоза синцития играют фибриновые отложения в плаценте [30].

Таким образом, процесс образования и существования синцития является пролонгированным во времени апоптозом. Кстати, синцитиализация — не единственный пример достижения вершины дифференцировки в процессе умирания. Каспазы-зависимая элиминация ядра и других клеточных органелл также происходит при дифференцировке эритроцитов, клеток хрусталика глаза, кератиноцитов. Подобные апоптотические изменения цитоскелета и мембран наблюдаются при дифференцировке миоцитов [33].

По мнению С. W. Redman, I. L. Sargent [74], если в физиологических условиях отшнуровывающиеся от синцитиотрофобласта ворсин плаценты и поступающие в кровоток матери свободные симпласты вызывают слабый системный воспалительный ответ со стороны сосудов мате-

ринского организма, то при усиленном апоптозе в клетках трофобласта поступление в кровоток матери его обломков вызывает избыточный воспалительный ответ, приводящий к развитию клинической картины гестоза. В дальнейшем было показано, что усиление апоптоза, приводящее к увеличению поступления свободных симпластов в кровоток матери при преэклампсии, связано с окислительным стрессом в плаценте, вследствие чередования эпизодов гипоксии и реоксигенации плаценты, вызванных недостаточной перестройкой спиральных маточно-плацентарных артерий [42, 84].

В последнее время концепция о роли апоптоза в формировании преэклампсии дополнена оригинальной гипотезой В. Huppertz, J. Kingdom [40], согласно которой при нарушении баланса в системе апоптоз-пролиферация, ремоделирование синцитиотрофобласта происходит не путем физиологического апоптоза, а апонекрозом, сопровождающимся высвобождением в материнский кровоток G-актина и ДНК с последующим повреждением эндотелия и развитием эндотелиальной дисфункции.

Фетоплацентарная толерантность

Апоптозу придается большое значение в формировании фетоматеринской толерантности. Показано участие HLA-G, Fas-FasL, и TRAIL-TRAIL-R в апоптозе материнских лейкоцитов во время беременности [18, 50]. Обнаружена способность синцитиотрофобласта и плацентарных макрофагов секретировать растворимую форму Fas-L, участвующего в формировании толерантности [19]. Также в синцитиотрофобласте и цитотрофобласте экспрессируется лиганд программируемой клеточной смерти (**PDL1**) [67], который, активируя апоптоз Т-клеток, ограничивает экспансию Т-лимфоцитов, подавляет выработку ИФН γ и способствует формированию Т-клеточной толерантности [3].

Обнаружено, что во вневорсинчатом и ворсинчатом трофобласте синтезируется ингибитор гранзима В-PI-9, максимальный уровень экспрессии которого зарегистрирован во втором триместре. Полагают, что данный белок позволяет трофобласту блокировать агрессию натуральных киллеров материнского организма [14].

Таким образом, апоптоз участвует в процессе формирования фетоматеринской толерантности. Продуцируемые плацентой цитокины вызывают апоптоз в иммунокомпетентных клетках матери и блокируют их апоптоз-опосредованную цитотоксичность по отношению к клеткам трофобласта.

Значительный объем исследований позволяет с уверенностью говорить о важной роли процес-

сов программируемой клеточной гибели в решающие периоды развития плаценты. В процессе имплантации благодаря апоптозу происходит высвобождение пространства для внедряющейся в эндометрий бластоцисты. Во время инвазии вневорсинчатого трофобласта апоптозу принадлежит главенствующая роль в гестационной перестройке спиральных артерий, локализации инвазии. Процессы программируемой клеточной гибели участвуют в формировании иммунологического партнерства между иммунными системами матери и плода, необходимого для вынашивания беременности.

Литература

1. Милованов А. П. Патология системы мать-плацента-плод: руководство для врачей — М.: Медицина, 1999. — 448 с.
2. Морфофункциональная характеристика маточно-плацентарного кровотока / Побединский Н. М. [и др.] // Акуш. и гин. — 1999. — №2. — С. 7–9.
3. A critical role for the programmed death ligand 1 in fetomaternal tolerance / Guleria I. [et al.] // JEM. — 2005. — Vol. 202, N2. — P. 231–237.
4. A novel Mtd splice isoform is responsible for trophoblast cell death in pre-eclampsia / Soleymanlou N. [et al.] // Cell Death Differ. — 2005. — Vol. 12. — P. 441–452.
5. Abortion is associated with increased expression of FasL in decidual leukocytes and apoptosis of extravillous trophoblasts: a role for CRH and urocortin / Minas V. [et al.] // Molecular Human Reproduction. — 2007. — Vol. 13, N9. — P. 663–673.
6. Apoptosis cascade progresses during turnover of human trophoblast: analysis of villous cytotrophoblast and syncytial fragments *in vitro* / Huppertz B. [et al.] // Lab. Invest. — 1999. — Vol. 79, № 12. — P. 1678–1702.
7. Apoptosis during placentation / Gao F. [et al.] // Sheng li xue bao = Acta physiologica Sinica. — 2001. — Vol. 25, N6. — P. 409–413.
8. Apoptosis in the placenta of pregnancies complicated with IUGR / Erel C. T. [et al.] // Int. J. Gynaecol. Obstet. — 2001. — Vol. 73, N3. — P. 229–235.
9. Apoptotic activity in gestational trophoblastic disease correlates with clinical outcome: assessment by the caspase-related M30 CytoDeath antibody / Chiu P. M. [et al.] // Histopathol. — 2001. — Vol. 38, N3. — P. 243–247.
10. B7 family molecules are favorably positioned at the human maternal-fetal interface / Petroff M. G. [et al.] // Biol. Reprod. — 2003. — Vol. 68. — P. 1496–1504.
11. BeWo cells stimulate smooth muscle cell apoptosis and elastin breakdown in a model of spiral artery transformation / Harris L. K. [et al.] // Human Reproduction. — 2007. — Vol. 22, N11. — P. 2834–2841.
12. Brian R., Gastman B.R. Apoptosis and its clinical impact // Head Neck. — 2001. — Vol. 6. — P. 409–425.
13. Burton G. J., Skepper J. N., Hempstock J. A reappraisal of the contrasting morphological appearances of villous cytotrophoblast cells during early human pregnancy; evidence for both apoptosis and primary necrosis // Placenta. — 2003. — Vol. 24. — P. 297–305.
14. Buzza M., Hosking P., Bird P. The granzyme B inhibitor, PI-9, is differentially expressed during placental development and up-regulated in hydatidiform moles // Placenta. — 2006. — Vol. 27, N1. — P. 62–69.
15. Calcium uptake and calcium transporter expression by trophoblast cells from human term placenta / Moreau R. [et al.] // Biochim. Biophys. Acta. — 2002. — Vol. 1564. — P. 325–332.
16. Carbon Monoxide Inhibits Hypoxia/Reoxygenation-Induced Apoptosis and Secondary Necrosis in Syncytiotrophoblast / Bainbridge S.A. [et al.] // American Journal of Pathology. — 2006. — Vol. 169. — P. 774–783.
17. Cartwright J. E., Holden D. P., Whitley G. S. Hepatocyte growth factor regulates human trophoblast motility and invasion: a role for nitric oxide // Br. J. Pharmacol. — 1999. — Vol. 128. — P. 181–189.
18. Cutting edge: soluble HLA-G1 triggers CD95/CD95 ligand-mediated apoptosis in activated CD8+ cells by interacting with CD8 / Fournel S. [et al.] // J. Immunol. — 2000. — Vol. 164. — P. 6100–6104.
19. Cytoplasmic microvesicular form of Fas ligand in human early placenta: switching the tissue immune privilege hypothesis from cellular to vesicular level / Frängsmyr L. [et al.] // Mol. Hum. Reprod. — 2005. — Vol. 11, №1. — P. 35–41.
20. Death receptor Fas/Apo-1/CD95 expressed by human placental cytotrophoblasts does not mediate apoptosis / Payne S. G. [et al.] // Biol. Reprod. — 1999. — Vol. 50, N5. — P. 1144–1150.
21. Development and maintenance of B and T lymphocytes requires antiapoptotic MCL-1 / Opferman J. T. [et al.] // Nature. — 2003. — Vol. 426. — P. 671–676.
22. Differential expression of membrane and soluble adenyl cyclase isoforms in cytotrophoblast cells and syncytiotrophoblasts of human placenta / Bernatchez R. [et al.] // Placenta. — 2003. — Vol. 24. — P. 648–657.
23. Differential expressions of fas and fas ligand in human placenta / Roch C. R. [et al.] // J. Korean Med. Sci. — 2002. — Vol. 17, N2. — P. 213–216.
24. Differential regulation and function of the fas/fas ligand system in human trophoblast cells / Aschkenazi S. [et al.] // Biol. Reprod. — 2002. — Vol. 66, N6. — P. 1853–1861.
25. Endogenous tumor necrosis factor mediates enhanced apoptosis of cultured villous trophoblasts from intrauterine growth-restricted placentae / Kilani R. T. [et al.] // Reproduction. — 2007. — Vol. 133. — P. 257–264.
26. Endothelial Nitric-oxide Synthase Antisense (NOS3AS) Gene Encodes an Autophagy-related Protein (APG9-like2) Highly Expressed in Trophoblast Yamada T. [et al.] // J. Biol. Chem. — 2005. — Vol. 280, N18. — P. 18283–18290.
27. Endothelin-1 Attenuates Apoptosis in Cultured Trophoblasts From Term Human Placentas / Cervar-Zivkovic M. [et al.] // Reproductive Sciences. — 2007. — Vol. 14, N5. — P. 430–439.

28. Epidermal Growth Factor-Like Growth Factors Prevent Apoptosis of Alcohol-Exposed Human Placental Cytotrophoblast Cells / Wolff G. S. [et al.] // *Biology of Reproduction*. — 2007. — Vol. 77. — P. 53–60.
29. ERK1/2 and p38 regulate trophoblasts differentiation in human term placenta / Daoud G. [et al.] // *J. Physiol.* — 2005. — Vol. 566. — P. 409–423.
30. Expression of BCL-2, BAX and BAK in the trophoblast layer of the term human placenta: a unique model of apoptosis within a syncytium / Ratts V. S. [et al.] // *Placenta*. — 2000. — Vol. 21, N4. — P. 361–366.
31. Expression of calcium channels along the differentiation of cultured trophoblast cells from human term placenta / Moreau R. [et al.] // *Biol. Reprod.* — 2002. — Vol. 67. — P. 1473–1479.
32. Expression of cFABP and PPAR in trophoblast cells: effect of PPAR ligands on linoleic acid uptake and differentiation / Daoud G. [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta*. — 2005. — Vol. 1687. — P. 181–194.
33. *Fernando P., Megeney L. A.* Is caspase-dependent apoptosis only cell differentiation taken to the extreme? // *FASEB J.* — 2007. — Vol. 21. — P. 8–17.
34. Fetal-Derived Trophoblast Use the Apoptotic Cytokine Tumor Necrosis Factor-Related Apoptosis-Inducing Ligand to Induce Smooth Muscle Cell Death / Keogh R. J. [et al.] // *Circulation Research*. — 2007. — Vol. 100. — P. 834–841.
35. *Gaglioti S., Scavone C., Bevilacqua E.* Participation of the mouse implanting trophoblast in nitric oxide production during pregnancy // *Biol. Reprod.* — 2000. — Vol. 62. — P. 260–268.
36. Gene expression of nitric oxide synthase in cultured human term placental trophoblast during *in vitro* differentiation / Lyall F. [et al.] // *Placenta*. — 1998. — Vol. 19. — P. 253–260.
37. *Getsios S., Chen G. T., Maccalman C. D.* Alpha-, beta-, gamma-catenin, and p120 (CTN) expression during the terminal differentiation and fusion of human mononucleate cytotrophoblasts *in vitro* and *in vivo* // *Mol. Reprod. Dev.* — 2001. — Vol. 59. — P. 168–177.
38. Glucocorticoid-induced apoptosis in human decidua: a novel role for 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase in late gestation / Chan J. [et al.] // *Journal of Endocrinology*. — 2007. — Vol. 195. — P. 7–15.
39. Glycerol Trinitrate Inhibits Hypoxia/Reoxygenation-Induced Apoptosis in the Syncytiotrophoblast of the Human Placenta / Belkacemi L. [et al.] // *American Journal of Pathology*. — 2007. — Vol. 170. — P. 909–920.
40. *Huppertz B., Kingdom J. C.* Apoptosis in the trophoblast-role of apoptosis in placental morphogenesis // *J. Soc. Gynecol. Invest.* — 2004. — Vol. 11, N6. — P. 353–362.
41. Hypoxia-inducible factor-1-dependent overexpression of Mcl-1 protects hypoxic cells against tert-butyl hydroperoxide-induced apoptosis / Piret J. P. [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2005. — Vol. 280. — P. 9336–9344.
42. Hypoxia-reoxygenation: a potent inducer of apoptotic changes in the human placenta and possible etiological factor in preeclampsia / Hung T. H. [et al.] // *Circ. Res.* — 2002. — Vol. 90, N12. — P. 1274–1281.
43. Hypoxic Switch in Mitochondrial Myeloid Cell Leukemia Factor-1/Mtd Apoptotic Rheostat Contributes to Human Trophoblast Cell Death in Preeclampsia / Soleymanlou N. [et al.] // *American Journal of Pathology*. — 2007. — Vol. 171. — P. 496–506.
44. Interferon- and tumor necrosis factor- sensitize primarily resistant human endometrial stromal cells to Fas-mediated apoptosis / Fluhr H. [et al.] // *Journal of Cell Science*. — 2007. — Vol. 120. — P. 4126–4133.
45. Interferon- inhibits extravillous trophoblast cell invasion by a mechanism that involves both changes in apoptosis and protease levels / Lash G. E. [et al.] // *The FASEB Journal*. — 2006. — Vol. 20. — P. 2512–2518.
46. Interferon-gamma induces Fas trafficking and sensitization to apoptosis in vascular smooth muscle cells via a PI3K- and Akt-dependent mechanism / Rosner D. [et al.] // *Am. J. Pathol.* — 2006. — Vol. 168. — P. 2054–2063.
47. Invasive cytotrophoblast apoptosis in pre-eclampsia / Genbacev O. [et al.] // *Hum. Reprod.* — 1999. — Vol. 14, Suppl. 2. — P. 59–66.
48. Invasive trophoblasts stimulate vascular smooth muscle cell apoptosis by a fas ligand-dependent mechanism / Harris L. K. [et al.] // *Am. J. Pathol.* — 2006. — Vol. 169. — P. 1863–1874.
49. Involvement of EAT/mcl-1, a bcl-2 related gene, in the apoptotic mechanisms underlying human placental development and maintenance / Suzuki A. [et al.] // *Placenta*. — 2000. — Vol. 21. — P. 177–183.
50. *Jerzak M., Bischof P.* Apoptosis in the first trimester human placenta: the role in maintaining immune privilege at the maternal-foetal interface and in the trophoblast remodeling // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2002. — Vol. 100. — P. 138–142.
51. *Ka H., Hunt J. S.* Temporal and spatial patterns of expression of inhibitors of apoptosis in human placentas // *Am. J. Pathol.* — 2003. — Vol. 163. — P. 413–422.
52. *Kam D., Charles A., Dharmarajan A.* Caspase-14 expression in the human placenta // *Reprod. Biomed.* — 2005. — Vol. 11, N2. — P. 236–243.
53. *Kar M., Ghosh D., Sengupta J.* Histochemical and morphological examination of proliferation and apoptosis in human first trimester villous trophoblast // *Human Reproduction*. — 2007. — Vol. 22, N11. — P. 2814–2823.
54. *Karmakar S., Dhar R., Das C.* Inhibition of cytotrophoblastic (JEG-3) cell invasion by interleukin 12 involves an interferon gamma-mediated pathway // *J. Biol. Chem.* — 2004. — Vol. 279. — P. 55297–55307.
55. *Koenig J. M., Chugini N.* Enhanced expression of Fas-associated proteins in decidual and trophoblastic tissues in pregnancy-induced hypertension // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 2000. — Vol. 42, N6. — P. 347–349.
56. *Kroemer G., El-Deiry W. S., Golstein P.* Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death // *Cell Death and Differentiation*. — 2005. — Vol. 12. — P. 1463–1467.
57. Labor-associated changes in Fas ligand expression and function in human placenta / Balcundi D. R. [et al.] // *Pediatr. Res.* — 2000. — Vol. 47, N3. — P. 301–308.

58. *Lea R. G., Riley S. C., Antipatis C.* Cytokines and the regulation of apoptosis in reproductive tissues: a review // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 1999. — Vol. 42, N2. — P. 100–109.
59. Leptin modulates extracellular matrix molecules and metalloproteinases: possible implications for trophoblast invasion / Castellucci M. [et al.] // *Mol. Hum. Reprod.* — 2000. — Vol. 6. — P. 951–958.
60. Leptin Promotes Cell Proliferation and Survival of Trophoblastic Cells / Magariños M. P. [et al.] // *Biology of Reproduction.* — 2007. — Vol. 76. — P. 203–210.
61. Localization and variation of TRAIL and its receptors in human placenta during gestation / Chen L. [et al.] // *Life Sci.* — 2004. — Vol. 74. — P. 1479–1486.
62. Macrophage-induced apoptosis limits endovascular trophoblast invasion in the uterine wall of preeclamptic women / Reister F. [et al.] // *Lab. Invest.* — 2001. — Vol. 81, N8. — P. 1143–1152.
63. Membrane translocation and oligomerization of hBok are triggered in response to apoptotic stimuli and Bnip3 / Gao S. [et al.] // *Cell Mol. Life Sci.* — 2005. — Vol. 62. — P. 1015–1024.
64. *Morrish D. W., Dakour J., Li H.* Life and Death in the Placenta: New Peptides and Genes Regulating Human Syncytiotrophoblast and Extravillous Cytotrophoblast Lineage Formation and Renewal // *Current Protein and Peptide Science.* — 2001. — Vol. 2. — P. 245–259.
65. Nodal and ALK7 Inhibit Proliferation and Induce Apoptosis in Human Trophoblast Cells / Munir S. [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2004. — Vol. 279, N30. — P. 31277–31286.
66. Nuclear Factor- κ B, p38, and Stress-Activated Protein Kinase Mitogen-Activated Protein Kinase Signaling Pathways Regulate Proinflammatory Cytokines and Apoptosis in Human Placental Explants in Response to Oxidative Stress / Cindrova-Davies T. [et al.] // *American Journal of Pathology.* — 2007. — Vol. 170. — P. 1511–1520.
67. Oncogene and tumour suppressor gene products during trophoblast differentiation in the first trimester / Quenby S. [et al.] // *Molec. Hum. Reprod.* — 1998. — Vol. 4. — P. 477–481.
68. Patterns of bcl-2 expression in placenta / Kim C. J. [et al.] // *Pathol. Res. Pract.* — 1995. — Vol. 191, № 12. — P. 1239–1244.
69. *Philips T. A., Ni J., Hunt J. S.* Death-inducing tumour necrosis factor (TNF) superfamily ligands and receptors are transcribed in human placentae, cytotrophoblasts, placental macrophages and placental cell lines // *Placenta.* — 2001. — Vol. 22, N8–9. — P. 663–681.
70. PL74, a Novel Member of the Transforming Growth Factor- β Superfamily, Is Overexpressed in Preeclampsia and Causes Apoptosis in Trophoblast Cells / Li H. [et al.] // *The J. of Clin. Endocrin. Metab.* — 2005. — Vol. 90, N5. — P. 3045–3053.
71. Placental leptin receptor isoforms in normal and pathological pregnancies / Challier J. [et al.] // *Placenta.* — 2003. — Vol. 24. — P. 92–99.
72. Placental nitric oxide production and umbilical artery vascular impedance in early pregnancy / Lees C. [et al.] // *Obstet. Gynecol.* — 1998. — Vol. 91, N5. — P. 761–765.
73. Proapoptotic Bak is sequestered by Mcl-1 and Bcl-xL, but not Bcl-2, until displaced by BH3-only proteins / Willis S. N. [et al.] // *Genes Dev.* — 2005. — Vol. 19. — P. 1294–1305.
74. *Redman C. W., Sargent I. L.* The pathogenesis of pre-eclampsia // *Gynecol. Obstet. Fertil.* — 2001. — Vol. 29, N7–8. — P. 518–522.
75. *Soloveva V., Linzer D.* Differentiation of placental trophoblast giant cells requires downregulation of p53 and Rb // *Placenta.* — 2004. — Vol. 25, N1. — P. 29–36.
76. *Spencer F., Chi L., Zhu M. X.* Antiproliferative effects of inducible nitric oxide synthase inhibition on decidualization in pseudopregnant rats // *Proceed. Soc. Exper. Biol. Med.* — 1998. — Vol. 218, N1. — P. 45–50.
77. Src family kinases play multiple roles in differentiation of trophoblasts from human term placenta / Daoud G. [et al.] // *J. Physiol.* — 2006. — Vol. 571. — P. 537–553.
78. Syncytial fusion of human trophoblast depends on caspase 8 / Black S. [et al.] // *Cell Death and Differentiation.* — 2004. — Vol. 11. — P. 90–98.
79. The effects of progesterone on apoptosis in the human trophoblast-derived HTR-8/SV neo cells / Liu J. [et al.] // *Molecular Human Reproduction.* — 2007. — Vol. 13, N12. — P. 869–874.
80. The immunolocalization of Bcl-2 in human term placenta / Axt-Fliender R. [et al.] // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* — 2001. — Vol. 28, N3. — P. 144–147.
81. *Tjoa M. L., Cindrova-Davies T.* Trophoblastic Oxidative Stress and the Release of Cell-Free Feto-Placental DNA // *American Journal of Pathology.* — 2006. — Vol. 169. — P. 400–404.
82. TRAIL promotes the survival and proliferation of primary human vascular endothelial cells by activating the Akt and ERK pathways / Secchiero P. [et al.] // *Circulation.* — 2003. — Vol. 107. — P. 2250–2256.
83. Trophoblast apoptosis is inhibited by hepatocyte growth factor through the Akt and beta-catenin mediated up-regulation of inducible nitric oxide synthase / Dash P. R. [et al.] // *Cell Signal.* — 2005. — Vol. 17, N5. — P. 571–580.
84. Trophoblastic oxidative stress in relation to temporal and regional differences in maternal placental blood flow in normal and abnormal early pregnancies / Jauniaux E. [et al.] // *Am. J. Pathol.* — 2003. — Vol. 162. — P. 115–125.
85. Uterine spiral artery remodeling involves endothelial apoptosis induced by extravillous trophoblasts through Fas/FasL interactions / Ashton S.V. [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2005. — Vol. 25. — P. 102–108.
86. *Whitley G. St. J.* Increased Apoptosis in First Trimester Extravillous Trophoblasts from Pregnancies at Higher Risk of Developing Preeclampsia // *American Journal of Pathology.* — 2007. — Vol. 170. — P. 1903–1909.

Статья представлена И. Ю. Коганом,
ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта,
Санкт-Петербург

ROLE OF APOPTOSIS IN PLACENTA DEVELOPMENT

Shestopalov A. V., Mikashinovich Z. I., Bushtyreva I. O., Stavisky I. M., Arutjunyan A. V.

■ **Summary:** The review systematically summarizes the obtained information about apoptotic processes participating in the critical periods of placenta development. Due to apoptosis, deliverance of the space for blastocyst to take root in endometrium

occurs during implantation. At the time of unpiled trophoblast invasion, apoptosis plays a crucial role in gestational reconstruction of helical arteries and in localization of invasion. The processes of the programmed cell death take part in the establishment of immunological partnership between immune systems of the mother and fetus, which is necessary for the carrying of a pregnancy.

■ **Key words:** pregnancy; placenta; apoptosis.

■ Адреса авторов для переписки

Шестопалов Александр Вячеславович — д. м. н., старший преподаватель кафедры биохимии.

ГОУ ВПО РостГМУ Минздравсоцразвития России,
344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29.

E-mail: al-shest@yandex.ru

Микашинович Зоя Ивановна — д. м. н., профессор, зав. кафедрой биохимии.

ГОУ ВПО РостГМУ Минздравсоцразвития России,
344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29.

E-mail: al-shest@yandex.ru

Буштырева Ирина Олеговна — профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии.

ГОУ ВПО РостГМУ Минздравсоцразвития России,
344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29.

E-mail: al-shest@yandex.ru

Ставиский Игорь Михайлович — д. м. н., профессор кафедры биохимии.

ГОУ ВПО РостГМУ Минздравсоцразвития России,
344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29.

E-mail: al-shest@yandex.ru

Арутюнян Александр Вартанович — профессор, зав. лабораторией перинатальной биохимии.

ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН,
199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3

E-mail: arutjunyan@aa3703.spb.edu

Shestopalov Alexander Vyacheslavovich — MD, dep. of biochemistry.
RSMU, 344022, Rostov-on-Don, 29 Nahichevansky st.

E-mail: al-shest@yandex.ru

Mikashinovich Zoya Ivanovna — MD, prof. head of dep. of biochemistry.
RSMU, 344022, Rostov-on-Don, 29 Nahichevansky st.

E-mail: al-shest@yandex.ru

Bushtyreva Irina Olegovna — professor, head of dep. of obstetrics and gynecology.

RSMU, 344022, Rostov-on-Don, 29 Nahichevansky st.

E-mail: al-shest@yandex.ru

Stavisky Igor Mihailovich — ass. professor dep. of biochemistry.
RSMU, 344022, Rostov-on-Don, 29 Nahichevansky st.

E-mail: al-shest@yandex.ru

Arutjunyan Alexander Vartanovich — professor, head of laboratory of perinatal biochemistry.

D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology.
199034 Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3.

E-mail: arutjunyan@aa3703.spb.edu