

## Интеграционный подход в исследовании сосудов плаценты при преэклампсии

О.В. Воронова<sup>1,2</sup>, А.П. Милованов<sup>2</sup>, Л.М. Михалева<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> ЧУЗ «Клиническая больница “РЖД-Медицина”», Ростов-на-Дону, Россия

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» Москва, Россия

<sup>3</sup> ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия

**Резюме.** *Введение.* Проблема преэклампсии (ПЭ) сегодня занимает ключевое место в акушерской патологии, будучи одной из причин материнской и перинатальной заболеваемости, смертности. Это связано с трудностями диагностики, многоликостью клинической картины данного патологического процесса, а также тяжестью течения и высоким риском неблагоприятного исхода. Данная проблема требует особого внимания не только акушеров-гинекологов, но и патологоанатомов, осуществляющих прижизненную морфологическую диагностику последов от женщин с ПЭ. Цель исследования – морфологический, морфометрический и иммуногистохимический анализ облитерационной ангиопатии сосудов опорных ворсин плаценты при разной степени тяжести преэклампсии.

*Материалы и методы.* Проведено исследование 60 плацент, из них 40 от женщин, страдавших ПЭ разной степени тяжести, а также 20 плацент без патологии (группа сравнения). Для морфометрических исследований использована автоматизированная система гистологического анализа и аппаратно-программный модуль Leica Application Suite на базе микроскопа Leica DM4000B. Проведено иммуногистохимическое исследование с маркерами CD34, VEGF-A, эндотелиальной NOS.

*Результаты.* Установлена прямо пропорциональная связь между степенью преэклампсии и выраженностью облитерации просветов артериол стволовых ворсин, а соответственно, и степенью фетоплацентарной недостаточности. Наиболее выраженные нарушения фетоплацентарного кровообращения наблюдались при сочетании преэклампсии тяжелой степени с экстрагенитальной патологией.

*Заключение.* Полученные данные позволяют подтвердить значимость облитерационной ангиопатии в плацентах при преэклампсии как неотъемлемого компонента. Профилактика ишемических изменений в плаценте, где ведущую роль играет облитерационная ангиопатия сосудов ворсин, является актуальной проблемой медицины, требующей объективного подхода для прогноза состояния новорожденного.

**Ключевые слова:** преэклампсия, плацента, облитерационная ангиопатия, морфометрия, иммуногистохимическое исследование

**Для корреспонденции:** Ольга Владимировна Воронова. E-mail: voronova.olga\_jaba@icloud.com

**Для цитирования:** Воронова О.В., Милованов А.П., Михалева Л.М. Интеграционный подход в исследовании сосудов плаценты при преэклампсии. Клини. эксп. морфология. 2022;11(3):30–44. DOI: 10.31088/CEM2022.11.3.30-44.

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 19.05.2022. Получена после рецензирования 30.05.2022. Принята в печать 15.09.2022.

## Integration approach to study placental vessels in preeclampsia

O.V. Voronova<sup>1,2</sup>, A.P. Milovanov<sup>2</sup>, L.M. Mikhaleva<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Clinical Hospital “RZHD-Medicine”, Rostov-on-Don, Russia

<sup>2</sup> Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Center of Surgery”, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

**Abstract.** *Introduction.* Preeclampsia is key in obstetric pathology, which is one of the causes of maternal and perinatal morbidity and mortality. It is due to the difficulties of diagnosis, variable clinical picture, severity, and high risk of an unfavorable outcome. This problem requires special attention not only from obstetricians and gynecologists, but also from pathologists who make intravital morphological diagnosis of

placenta in women with preeclampsia. The purpose of the study was to perform a morphological, morphometric, and immunohistochemical analysis of obliterative angiopathy in the vessels of placental stem villi with preeclampsia of varying severity.

*Materials and methods.* We studied 60 placentas, 40 of which were from women having preeclampsia of varying severity, as well as 20 healthy placentas (the comparison group). For morphometric studies, an automated histological analysis system Leica Application Suite hardware and software module based on a Leica DM4000B microscope was used. The immunohistochemical study was carried out with markers CD34, VEGF-A, and endothelial NOS.

*Results.* We established a directly proportional relationship between the degree of preeclampsia and the severity of arteriole lumen obliteration of the stem villi, and accordingly the degree of placental insufficiency. The most pronounced disorders of fetoplacental circulation were observed in combined severe preeclampsia and extragenital pathology.

*Conclusion.* The data obtained allow us to confirm the significance of obliterative angiopathy in preeclamptic placentas as an integral component. Prevention of ischemic changes in the placenta, where obliterative angiopathy of the villus vessels plays a leading role, is an urgent medical problem that requires an objective approach to predict the condition of the newborn.

**Keywords:** preeclampsia, placenta, obliterative angiopathy, morphometric, immunohistochemical study

**Corresponding author:** Olga V. Voronova. E-mail: Voronova.olga\_jaba@icloud.com

**For citation:** Voronova O.V., Milovanov A.P., Mikhaleva L.M. Integration approach to study placental vessels in preeclampsia. *Clin. exp. morphology.* 2022;11(3):30–44 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2022.11.3.30-44.

**Funding.** The study was carried out within the framework of state budget funding.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Received** 19.05.2022. **Received in revised form** 30.05.2022. **Accepted** 15.09.2022.

## Введение

Развитие службы охраны материнства и детства – одно из приоритетных направлений деятельности Министерства здравоохранения Российской Федерации, и это отражено в основных целях национальных проектов «Здравоохранение» и «Демография» по снижению смертности среди трудоспособного населения, снижению младенческой смертности.

Преэклампсия (ПЭ) остается серьезной медико-социальной проблемой во всем мире и представляет собой мультисистемное заболевание, клинически проявляющееся развитием гипертензии и протеинурии после 20 недель беременности, которое может привести к полиорганной недостаточности [1, 2]. Преэклампсия является одной из причин материнской и перинатальной заболеваемости, смертности [3, 4].

Анализ показателей летальности от ПЭ и эклампсии свидетельствует о сохранении тенденции их снижения, тем не менее, несмотря на наметившееся уменьшение материнской смертности (МС), они остаются достаточно высокими. Это связано с трудностями диагностики, многоликостью клинической картины патологического процесса, а также тяжестью течения и высоким риском неблагоприятного исхода. Названная проблема требует особого внимания не только акушеров-гинекологов, но и патологоанатомов, осуществляющих прижизненную морфологическую диагностику последов от беременных женщин с ПЭ [5, 6].

Патогенез преэклампсии на сегодняшний день изучен достаточно хорошо, существует более 100 теорий ее возникновения. Так, некоторые авторы подразде-

ляют преэклампсию, в зависимости от патогенетических механизмов развития, на раннюю (20–33 недели) и позднюю (34–38 недель) [1]. Актуальные работы последних лет показывают, что ключевую роль в развитии ранней преэклампсии играют нарушение процессов инвазии цитотрофобласта и ремоделирование спиральных артерий. Прослеживается семейная предрасположенность именно к ранней преэклампсии, которая сочетается с незрелостью плода и неспособностью цитотрофобласта осуществить гестационную перестройку спиральных и радиальных артерий [7]. Развитие поздней преэклампсии в большей степени связывают со вторичными изменениями в материнском микроциркуляторном русле [8]. Основными клиническими проявлениями поздней преэклампсии являются метаболический синдром, различная соматическая патология матери [10–12].

Многие исследователи считают ПЭ комплексной дисфункцией эндотелия, при которой происходит нарушение роста, дифференцировки и функционирования сосудов плаценты, связанное с неадекватной продукцией сосудисто-эндотелиального фактора роста. Одной из главных причин развития ПЭ является дезорганизация процессов клеточной регуляции из-за нарушения продукции факторов роста, которые обеспечивают развитие плаценты и формирование ее сосудистых систем [13–16]. Доказано, что кровеносные сосуды плаценты деиннервированы, а регуляция сосудистого тонуса осуществляется молекулами, циркулирующими в кровотоке. Спазм сосудов ворсинчатого хориона плаценты может представлять собой один

из важнейших факторов при гипоксии плода и развитии ПЭ [8].

В настоящее время представлено немало научных работ, посвященных иммуногистохимическому и морфометрическому исследованию плацент, однако остаются не до конца изученными состояние сосудов опорных ворсин и их роль в развитии ПЭ [2, 14, 17, 18]. Имеются единичные работы, в которых дается морфометрическая характеристика облитерационного процесса в артериолах стволовых ворсин, а также предпринимаются попытки объяснить нарушения регуляторных процессов, приводящих к формированию гипертрофии мышечной стенки и суженного просвета артериол [5, 10, 16, 19]. Вместе с тем имеется ряд клинико-морфологических исследований, где степень облитерационной ангиопатии связывают с доплерометрически верифицированными нарушениями маточно-плацентарного и плодно-плацентарного кровотока [20–22]. Облитерационная ангиопатия как морфологическое понятие была описана Н.Г. Bender et al. в 1976 году и отражала постепенное сужение просвета вплоть до его полной облитерации в артериолах стволовых ворсин, морфогенез которого достоверно неизвестен до сих пор. Этот патологический процесс, встречающийся при разных состояниях плаценты, не является патогномичным признаком какой-то определенной нозологии [23].

Исходя из сказанного выше, цель настоящего исследования – морфологический, морфометрический и иммуногистохимический анализ облитерационной ангиопатии сосудов опорных ворсин плаценты при разной степени тяжести преэклампсии.

## Материалы и методы

Исследование выполнено на базе клинической больницы «РЖД-Медицина» (Ростов-на-Дону) в соответствии с разрешением комиссии по биоэтике Научно-исследовательского института морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» (протокол № 38 (14) от 31 мая 2022 года). Проведен анализ историй родов 60 женщин – 20 здоровых (группа сравнения) и 40 рожениц, страдавших во время беременности преэклампсией. Материалом исследования послужили последы, полученные после родоразрешения пациенток. Критерии включения для исследования в группу преэклампсии: артериальная гипертензия (артериальное давление (АД)  $\geq 140/90$  мм рт. ст.), протеинурия ( $\geq 0,3$  г/л в суточной моче), отеки, симптоматика мультисистемной полиорганной недостаточности. При тяжелой преэклампсии симптоматика была следующей: АД – 160/100 мм рт. ст. и выше (измерения проводились не менее двух раз в горизонтальном положении беременной с интервалом 6 часов), протеинурия  $>5$  г/сут, признаки мультисистемной дисфункции органов и систем. Критерии включения для всех беременных: одноплодная беременность, возраст

18–40 лет, наличие критериев преэклампсии, родоразрешение путем операции кесарева сечения, в плацентах – отсутствие воспалительной инфильтрации.

По тяжести преэклампсии все последы основной группы разделены на три подгруппы: первая подгруппа (10 случаев; последы от беременных с клиникой умеренной преэклампсии, 34–38 недель); вторая подгруппа (10 случаев; последы от женщин с симптоматикой тяжелой преэклампсии, 28–33 недели); третья подгруппа (20 случаев; последы от пациенток с картиной тяжелой преэклампсии в сочетании с экстрагенитальной патологией – артериальной гипертензией, хроническим пиелонефритом).

Патоморфологическое исследование начиналось в предельно ранние сроки после родов по общепринятой методике, с органометрии и макроскопического исследования [4].

Для гистоморфометрических исследований были использованы автоматизированная система гистологического анализа и аппаратно-программный модуль Leica Application Suite (LAS) на базе микроскопа Leica DM4000B (Leica, Германия) с цифровой камерой Leica DFC490 (Leica, Германия), предназначенные для измерения параметров тканевых и клеточных структур в автоматическом режиме.

Исследованы следующие морфометрические показатели: площади стволовых ворсин (S ств.в.); площади просвета артериол (Сапр), венул (Свпр) и их количество; диаметры просветов венул (Dв) и артериол (Dа); диаметры (Dат) и площади артериол (Sat), включая толщину их стенки.

В каждом случае проводили измерения в 20 стволовых ворсинах 1-го, 2-го и 3-го порядка, размеры которых варьировали от 200 до 3000 мкм [8], при увеличении объектива  $\times 10$ . Полученные морфометрические данные были использованы для вычисления процентного соотношения площади просвета сосудов (артериол и венул) и площади ворсин; определения степени облитерации артериол по коэффициенту  $K_{со} = Sat/Sa$ ; коэффициентов элонгации (формы) просветов венул (КЭв) и артериол (КЭа), равных отношению большего диаметра к меньшему.

Для объективизации оценки сосудов стволовых ворсин плаценты в нашем исследовании использовали следующие иммуногистохимические маркеры: моноклональные антитела к CD34, клон QBEnd/10 (Leica, Германия) для более четкого выявления капиллярного русла ворсин; моноклональные антитела к VEGF (clone VG 1, разведение 1:100) (Dako, Дания) для оценки распределения указанного фактора роста сосудов в плаценте; моноклональное антитело к эндотелиальной Nitric Oxide Synthase: clone NOS-125 (Leica, Германия) для изучения распределения в структурах плаценты eNOS. Иммуногистохимическое исследование проводилось на иммуноштейнере Leica Bond-Max (Leica, Германия). Оценка иммуногистохимических реакций осуществлялась на микроскопе Leica DM4000B

(Leica, Германия). Интенсивность реакции оценивали в баллах: 0 – отсутствие реакции, 1 – слабая реакция, 2 – умеренная, 3 – сильная. Статистическая обработка данных с учетом характера распределения проводилась параметрическими (t-критерий Стьюдента) и непараметрическими (U-критерий Манна–Уитни) методами. Достоверность различий средних величин независимых выборок оценивали с помощью этих критериев, поскольку распределение показателей отличалось от нормального. Все статистические процедуры проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft, Россия).

### Результаты

Патоморфологическому исследованию подверглись 20 плацент от беременных женщин группы сравнения

в возрасте от 18 до 40 лет (средний возраст  $27 \pm 1,2$  года). Изучение клинических данных подтвердило нормальное течение беременностей, в результате которых были рождены доношенные дети на сроке 38–40 недель массой от 3140 г до 3860 г с оценкой по шкале Апгар 8–9 баллов. При органометрии чаще всего плацента была овальной формы, в центре толщиной 2,5–3,0 см, с равномерным истончением в краевых зонах до 1,0 см (рис. 1 А). После отделения плодных оболочек и пуповины средняя масса плацент составила  $481,1 \pm 2,78$  г, измерялись объем плацент и площадь материнской поверхности (ПМП), рассчитывался плодово-плацентарный коэффициент (ППК).

У беременных при наличии преэклампсии умеренной степени тяжести плаценты имели форму диска диаметром 17–20 см и толщиной 2,0–2,5 см, масса

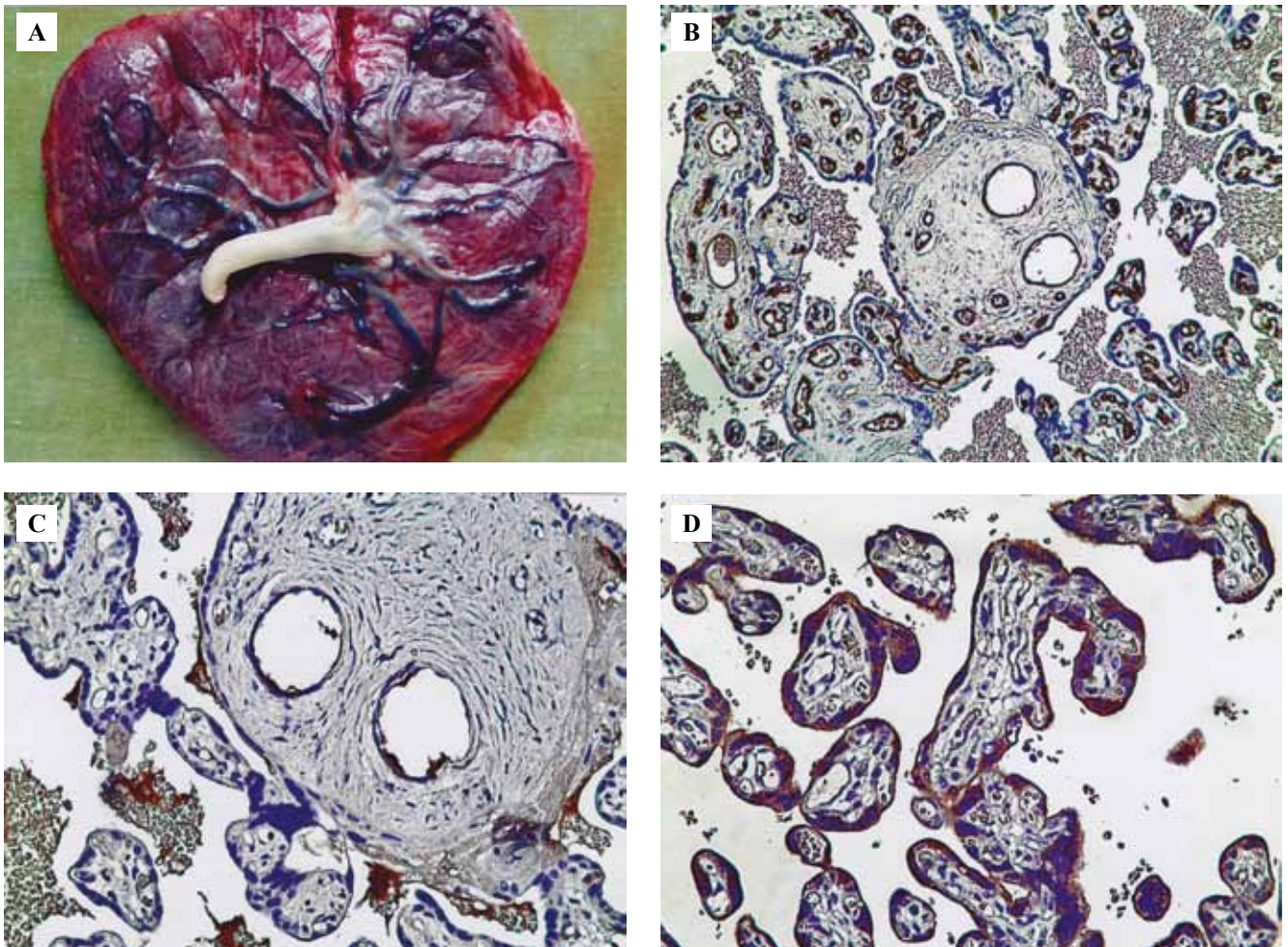


Рис. 1. Макроскопическая картина (А) и иммунофенотип (В–Д) плаценты при нормальной доношенной беременности.

А – макропрепарат плаценты, В – ИГХ реакция с антителами к CD34. Эндотелиальная выстилка в сосудах ворсин.

С – ИГХ реакция с антителами к VEGF-A. Экспрессия в эндотелии сосудов опорных ворсин, негативная реакция

в инволютивных синцитиальных почках. Д – ИГХ реакция с антителами к eNOS. Экспрессия в синцитиальных почках

и свободных симпластах, негативная реакция в инволютивных синцитиальных почках. В–Д – ИГХ окрашивание,  $\times 100$

Fig. 1. Macroscopic picture (A) and immunophenotype (B–D) of placenta in normal full-term pregnancy.

A – specimen of the placenta. B – IHC reaction with antibodies to CD34. Endothelial lining in villi vessels.

C – IHC reaction with antibodies to VEGF-A. Expression in the vascular endothelium of stem villi, negative reaction

in involutive syncytial kidneys. D – IHC reaction with antibodies to eNOS. Expression in syncytial kidneys and free symplasts, negative reaction in

involutive syncytial kidneys. B–D – IHC assay,  $\times 100$

была снижена относительно контрольных значений на 8,9%, а объем – на 15%. ППК хотя и варьировал в пределах нормы (0,13–0,14), но был ниже аналогичного показателя в контрольной группе на 18,1%. ПМП колебалась в диапазоне 215–230 см<sup>2</sup>, ее среднее значение было снижено в сопоставлении с ПМП в группе сравнения на 8,4%.

При тяжелой преэклампсии плаценты имели неравномерную толщину, сглаженность котиледонов, небольшую массу (в среднем 384,2±4,12 г), ППК и ПМП были снижены относительно группы сравнения на 22,5 и 20,6%, соответственно. Материнская поверхность плацент была красного цвета, с диффузным отложением кальцинатов, множественными инфарктами, кровоизлияниями. Плодная поверхность плацент была тусклой, сосуды характеризовались неравномерно выраженным кровенаполнением. Пуповина таких плацент в большинстве случаев обладала краевым прикреплением (рис. 3 А).

Существенное влияние на снижение массы и объема плаценты, сокращение ПМП и снижение ППК оказывали сочетание тяжелой преэклампсии с экстрагенитальной патологией. При анализе массы и объема плацент третьей подгруппы показатели были снижены на 14,7 и 20,4% в сравнении с первой группой, а ПМП и ППК – на 18,2 и 23,8%, соответственно. Основные сравнительные данные органомерических показателей отражены в таблице 1.

Площадь просвета артериол (Sap<sub>p</sub>) в стволовых ворсинах при преэклампсии умеренной степени и тяжелом течении, а также при сочетании тяжелой преэклампсии с экстрагенитальной патологией достоверно снижалась при сопоставлении показателей основной группы с группой сравнения, прогрессивное уменьшение Sap<sub>p</sub> отмечалось по мере развития патологического процесса. Относительная величина (Sap<sub>p</sub>/S ств.в.), отражающая соотношение их площади к площади стволовых ворсин, повторяла структуру

изменений площади артериальных просветов среди клинических групп.

Артериолоспазм с уменьшением внутреннего диаметра и утолщением сосудистой стенки наблюдался уже при преэклампсии умеренной степени и прогрессировал при усилении процесса. Наибольшая выраженность артериолоспазма в стволовых ворсинах 1–2-го порядка отмечалась при сочетанных формах патологии. Сосудистое ремоделирование при умеренной преэклампсии приводило к последовательному снижению коэффициента элонгации (отношение большего диаметра просвета к меньшему), это свидетельствовало о том, что форма сосуда становилась более концентрической. При этом нарастала облитерация просветов артериол стволовых ворсин. Коэффициент облитерации достоверно повысился уже при умеренной преэклампсии и далее прогрессивно изменялся. Наибольшая выраженность облитерационной ангиопатии стволовых ворсин 1–2-го порядка наблюдалась при сочетании тяжелой преэклампсии с экстрагенитальной патологией.

Площадь стволовых ворсин при развитии умеренной преэклампсии имела тенденцию к снижению относительно нормальных значений группы сравнения на 3,6% (p<0,05), а при тяжелой преэклампсии и сочетанных формах снижалась на 18,5% (p<0,05) и 22,2% (p<0,05), соответственно. Сокращение площади артериальных просветов, а также достоверное снижение относительного коэффициента, отражающего удельный вес артериальных просветов к общей площади ворсин, наблюдалось уже при умеренной преэклампсии и в дальнейшем прогрессировало (табл. 2).

При микроморфометрии в группе сравнения наружный диаметр артериол в стволовых ворсинах 1-го и 2-го порядка колебался от 124 до 153 мкм, в среднем составил 136,2±2,11 мкм, а внутренний диаметр варьировал в диапазоне от 72 до 94 мкм при среднем значении 83,4±1,14 мкм. Толщина стенки артериол в стволовых ворсинах 1–2-го порядка составляла 52,8±1,26 мкм.

Таблица 1 | Table 1

**Органомерические показатели плацент при преэклампсии |  
Organometric parameters of placentas in preeclampsia**

	Масса, г   Weight, g	Объем, мл   Volume, ml	ПМП, см <sup>2</sup>   MSA, cm <sup>2</sup>	ППК   FPR
Группа сравнения, n=20   Comparison group, n=20	481,1±2,78	462,4±3,16	246,2±2,17	0,16±0,004
Преэклампсия умеренной степени тяжести, n=10   Moderate preeclampsia, n=10	438,1±2,79*	393,1±2,68*	225,4±2,18*	0,131±0,008*
Преэклампсия тяжелого течения, n=10   Severe preeclampsia, n=10	384,2±4,12*	342,7±3,79*	195,6±2,89*	0,124±0,005*
Тяжелая преэклампсия в сочетании с экстрагенитальной патологией, n=20   Severe preeclampsia combined with extragenital pathology, n=20	345,4±4,12*	321,9±3,29*	187,4±2,68*	0,129±0,006*

\*p&lt;0,05

MSA – maternal surface area, FPR – fetal-placental ratio

Таблица 2 | Table 2

**Микроморфометрические показатели площадей створовых ворсин 1-го и 2-го порядка и их сосудов при преэклампсии |  
Micromorphometric indicators of the areas of stem villi of the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> order and their vessels in preeclampsia**

	S ств.в, мм <sup>2</sup>   Sstm.v., mm <sup>2</sup>	Sat, (мм <sup>2</sup> )   Sart., mm <sup>2</sup>	Sapр., мм <sup>2</sup>   Salum., mm <sup>2</sup>	Св., мм <sup>2</sup>   Sv., mm <sup>2</sup>	Свпр., мм <sup>2</sup>   Svlum., mm <sup>2</sup>	Sapр/S ств.в.   Salum/ S stm.v.
Группа сравнения, n=20   Comparison group, n=20	1,65 ±0,09	0,024 ±0,001	0,019 ±0,002	0,116 ±0,02	0,10 ±0,03	1,15 ±0,004
Преэклампсия умеренной степени тяжести, n=10   Moderate preeclampsia, n=10	1,61 ±0,11	0,019 ±0,004	0,013 ±0,001*	0,125 ±0,04	0,112 ±0,01	0,79 ±0,006*
Преэклампсия тяжелого течения, n=10   Severe preeclampsia, n=10	1,46 ±0,14	0,018 ±0,002*	0,011 ±0,002*	0,182 ±0,06*	0,167 ±0,05*	0,75 ±0,002*
Тяжелая преэклампсия в сочетании с экстрагенитальной патологией, n=20   Severe preeclampsia combined with extragenital pathology, n=20	1,41 ±0,13*	0,017 ±0,002*	0,009 ±0,001*	0,172 ±0,02*	0,164 ±0,07*	0,64 ±0,005*

\* p&lt;0.05

Square stem villi (Sstm.v.), Square arteries (Sart), Square arterial lumen (Salum.), Square veins (Sv). Square vein lumen (Svlum).

Коэффициент элонгации артериол в створовых ворсинах в среднем соответствовал  $1,35 \pm 0,04$  и, поскольку был более 1, отражал сохраненную способность изучаемых сосудов к растяжению. Коэффициент облитерации (отношение площади артериол со стенкой к площади ее просветов) колебался в диапазоне 1,1–1,4, в среднем составил  $1,26 \pm 0,06$ .

В группе сравнения наружный диаметр венул в створовых ворсинах 1–2-го порядка колебался от 185 до 215 мкм, в среднем составил  $194,8 \pm 2,57$  мкм, а внутренний диаметр варьировал в диапазоне от 152 до 183 мкм при среднем значении  $168,2 \pm 2,95$  мкм. Коэффициент элонгации венул в створовых ворсинах в среднем соответствовал  $2,72 \pm 0,04$  и отражал их эллипсовидную форму. Коэффициент облитерации в среднем составил  $1,12 \pm 0,001$ .

Также в группе сравнения наружный диаметр артериол в створовых ворсинах 3-го порядка колебался от 29 до 41 мкм, в среднем составил  $34,5 \pm 0,9$  мкм, а внутренний диаметр варьировал в диапазоне от 18 до 27 мкм при среднем значении  $22,1 \pm 0,6$  мкм. Толщина стенки артериол в этих ворсинах в среднем составляла  $12,3 \pm 0,6$  мкм, артериолы створовых ворсин 3-го порядка в норме имели свободный округлый просвет, венулы – слегка удлинённый.

В группе сравнения наружный диаметр венул в створовых ворсинах 3-го порядка колебался от 35 до 59 мкм, в среднем составил  $47,2 \pm 0,9$  мкм, а внутренний диаметр варьировал в диапазоне от 32 до 51 мкм при среднем значении  $43,1 \pm 1,2$  мкм. Коэффициент элонгации венул в створовых ворсинах 3-го порядка в среднем соответствовал  $2,94 \pm 0,003$ , а коэффициент облитерации в среднем составил  $1,28 \pm 0,005$ .

Венодилатация в створовых ворсинах 1–2-го порядка с одновременным увеличением наружного

и внутреннего диаметров была отмечена при умеренной и тяжелой степени преэклампсии. Наибольшие изменения определялись при сочетанных формах патологии. При умеренной форме преэклампсии изменения просветов венул в створовых ворсинах были незначительными. По мере развития патологического процесса последовательно повышались значения коэффициента элонгации. Артериолоспазм с уменьшением внутреннего диаметра и утолщением сосудистой стенки наблюдался при умеренной преэклампсии в сосудах створовых ворсин 3-го порядка, прогрессировал при тяжелых формах преэклампсии. Статистически значимое утолщение сосудистой стенки наблюдалось при умеренной преэклампсии. Наибольшая выраженность артериолоспазма в створовых ворсинах 3-го порядка наблюдалась при сочетании тяжелой преэклампсии с экстрагенитальной патологией. При тяжелой преэклампсии и сочетанной патологии форма артериол была относительно круглой (значение коэффициента элонгации близко к 1,0), что отражало концентрический тип ремоделирования и свидетельствовало о сниженной способности артериол к растяжению. При этом нарастала облитерация просветов артериол створовых ворсин 3-го порядка. Коэффициент облитерации достоверно повысился уже при умеренной степени тяжести преэклампсии и далее прогрессивно ухудшался (табл. 3).

Наибольшая степень венодилатации (коэффициента элонгации) в створовых ворсинах 3-го порядка наблюдалась в группе преэклампсии тяжелой степени с экстрагенитальной патологией. При умеренной степени тяжести преэклампсии изменения просветов венул в створовых ворсинах 3-го порядка были незначительными и по морфометрическим изменениям соответствовали таковым в опорных ворсинах 1-го

Таблица 3 | Table 3

**Микроморфометрические показатели артериол стволовых ворсин 1-го и 2-го порядка плаценты при преэклампсии |  
Micromorphometric parameters of arterioles of stem villi of the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> order in preeclampsia**

	Наружный диаметр, мкм   Outer Diameter, $\mu\text{m}$	Внутренний диаметр, мкм   Inner diameter, $\mu\text{m}$	Толщина стенки, мкм   Wall thickness, $\mu\text{m}$	Коэффициент элонгации   Elongation coefficient	Коэффициент облитерации   Obliteration coefficient
Группа сравнения, n=20   Comparison group, n=20	136,2±2,11	83,4±1,14	52,8±1,26	1,35±0,04	1,26±0,06
Преэклампсия умеренной степени тяжести, n=10   Moderate preeclampsia, n=10	127,6±1,89*	52,2±1,06*	75,4±1,39*	1,21±0,05	1,69±0,02*
Преэклампсия тяжелого течения, n=10   Severe preeclampsia, n=10	124,2±1,47*	45,3±1,03*	78,9±1,64*	1,15±0,02*	1,82±0,05*
Тяжелая преэклампсия в сочетании с экстрагенитальной патологией, n=20   Severe preeclampsia combined with extragenital pathology, n=20	118,9±1,86*	41,2±1,18*	77,7±1,52*	1,18±0,06*	2,11±0,04*

\*p&lt;0,05

Таблица 4 | Table 4

**Микроморфометрические показатели венул стволовых ворсин 3-го порядка плаценты при преэклампсии |  
Micromorphometric parameters of stem villi venules of the 3<sup>rd</sup> order in preeclampsia**

	Наружный диаметр, мкм   Outer Diameter, $\mu\text{m}$	Внутренний диаметр, мкм   Inner diameter, $\mu\text{m}$	Толщина стенки, мкм   Wall thickness, $\mu\text{m}$	Коэффициент элонгации   Elongation coefficient	Коэффициент облитерации   Obliteration coefficient
Группа сравнения, n=20   Comparison group, n=20	194,8±2,57	168,2±2,95	25,7±0,82	2,72±0,06	1,12±0,001
Преэклампсия умеренной степени тяжести, n=10   Moderate preeclampsia, n=10	222,3±2,56*	199,1±2,14*	23,2±0,49	3,78±0,05*	1,10±0,003
Преэклампсия тяжелого течения, n=10   Severe preeclampsia, n=10	262,4±2,79*	238,4±2,47*	24,0±0,62	4,18±0,09*	1,09±0,002
Тяжелая преэклампсия в сочетании с экстрагенитальной патологией, n=20   Severe PE combined with extragenital pathology, n=20	261,3±2,39*	240,9±2,36*	20,4±0,59*	4,27±0,06*	1,05±0,001*

\*p&lt;0,05

и 2-го порядка (табл. 4). По мере прогрессирования патологического процесса также повышались значения коэффициента элонгации, просветы венул еще более резко деформировались, в некоторых случаях регистрировались внутрисосудистые септы, инвагинации.

Важную дополнительную информацию в оценке сосудистого русла ворсинчатого дерева дает ИГХ исследование, в частности использование антител к CD34 для визуализации эндотелия артериол и венул, капиллярной сети промежуточных и терминальных ворсин. Особенно четко визуализируются парасосудистое капиллярное русло в опорных ворсинах

и их протяженная система в терминальных ворсинах, в том числе в составе синцитиокапиллярных мембран (рис. 1 В).

Визуализация маркера VEGF-A – важного фактора роста, стимулирующего ангиогенез в ворсинчатом дереве плаценты, наблюдается в тонком слое эндотелия артериол и венул опорных ворсин 1–3-го порядка. Вместе с тем не прослеживается его экспрессия в синцитиальных почках и синцитиотрофобласте, относящихся к инволютивным формам, негативная реакция определяется в эндотелиоцитах капиллярной сети (рис. 1 С).

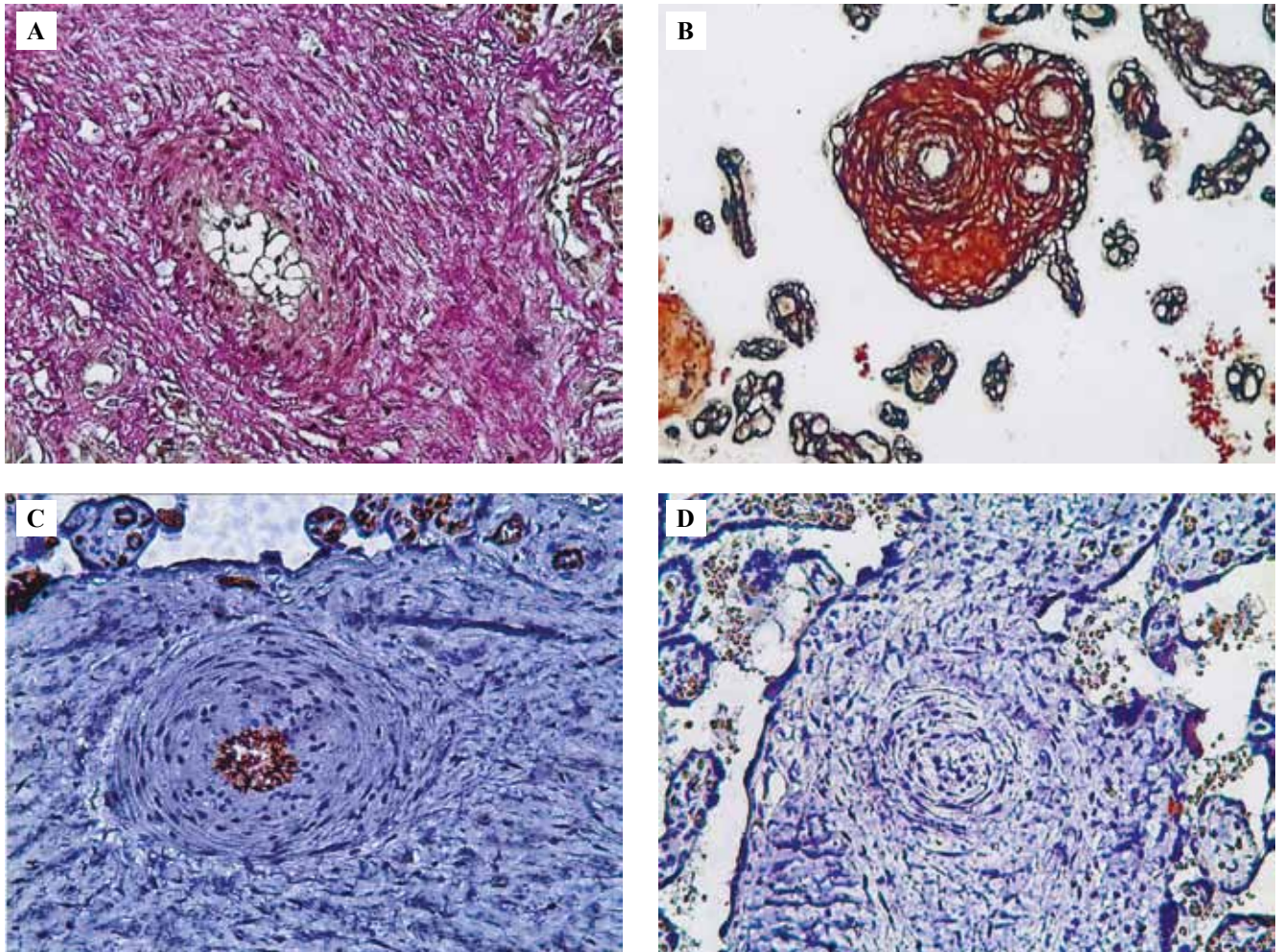


Рис. 2. Морфологическая (А, В) и иммуногистохимическая (С, D) характеристика опорных ворсин в плаценте родильницы с преэклампсией умеренной степени тяжести.

А – артериола с выраженной десквамацией эндотелия, образующего сеть внутри просвета сосуда. В – расслоение ретикулярных волокон в составе мышечной оболочки артериолы и окружающих коллагеновых волокон в опорной ворсине за счет отека. С – гиперплазия эндотелиальных клеток. D – тотальная облитерация просвета артериолы с гипертрофированной мышечной стенкой в опорной ворсине со следами его экспрессии. А – окрашивание по ван Гизону,  $\times 200$ , В – окрашивание по Футу,  $\times 100$ , С – ИГХ окрашивание с антителами к CD34,  $\times 200$ , D – ИГХ окрашивание с антителами к VEGF-A,  $\times 100$

Fig. 2. Morphological (A, B) and immunohistochemical (C, D) characteristics of stem villi in the placenta of a puerperal woman with moderate preeclampsia.

A – arteriole with pronounced desquamation of the endothelium, forming a network inside the lumen of the vessel. B – stratification of reticular fibers in the composition of the muscular membrane of the arteriole and surrounding collagen fibers in the stem villi due to edema. C – hyperplasia of endothelial cells. D – total obliteration of arteriole lumen with a hypertrophic muscular wall in the stem villus with traces of its expression. A – van Gieson staining,  $\times 200$ , B – Foote staining,  $\times 100$ , C – IHC assay with antibodies to CD34,  $\times 200$ , D – IHC assay with antibodies to VEGF-A,  $\times 100$

Важным регуляторным фактором, определяющим тонус плацентарных сосудов, в том числе опорных ворсин, является эндотелиальная NOS. В доношенной плаценте иммуноэкспрессия eNOS четко выявляется в синцитиотрофобласте, свободных симпластах, активных синцитиальных почках, однако данный маркер не обнаруживается в их инволютивных вариантах. В опорных ворсинах ее экспрессия минимальна, выявлена слабопозитивная экспрессия в зоне эндотелия сосудов опорных ворсин (рис. 1 D).

При изучении сосудов опорных ворсин группы преэклампсии умеренной степени тяжести выявлены тенденция к утолщению мышечной оболочки артериол и патология эндотелия с субтотальной его отслойкой, иногда в виде сетчатых структур в просвет артериол (рис. 2 А). Кроме того, в опорных ворсинах 2-го и 3-го порядка часто регистрировался отек мышечной оболочки с образованием разнокалиберных «пустот» в составе миоцитов и ближайшей коллагеновой строме, уплотнение которой четко выявлено



при серебрении по Футу (рис. 2 В). В этой группе при визуализации с антителами к CD34 отмечалась эктазия просвета венулы с истончением эндотелия, в отдельных артериолах (примерно 25–30% от всех артериол) обнаруживалась либо гиперплазия эндотелия, либо тотальная его десквамация с уменьшением просвета артериол, что подтверждено морфометрическими данными (табл. 3, 4) (рис. 2 С). При ИГХ исследовании с антителами к VEGF-A выявлена лишь слабая положительная реакция в данной группе по-

следов, складывается впечатление, что он утрачивает активность в сосудах опорных ворсин и сохраняет ее в структурах, которые омываются материнской кровью (синцитиотрофобласт, свободные симпласты и клеточные островки) (рис. 2 D). Особый интерес представляет распределение eNOS в ворсинах данной группы плацент – очень слабая экспрессия в синцитиотрофобласте терминальных ворсин, но высокая экспрессия в свободных симпластах, как и в группе сравнения.

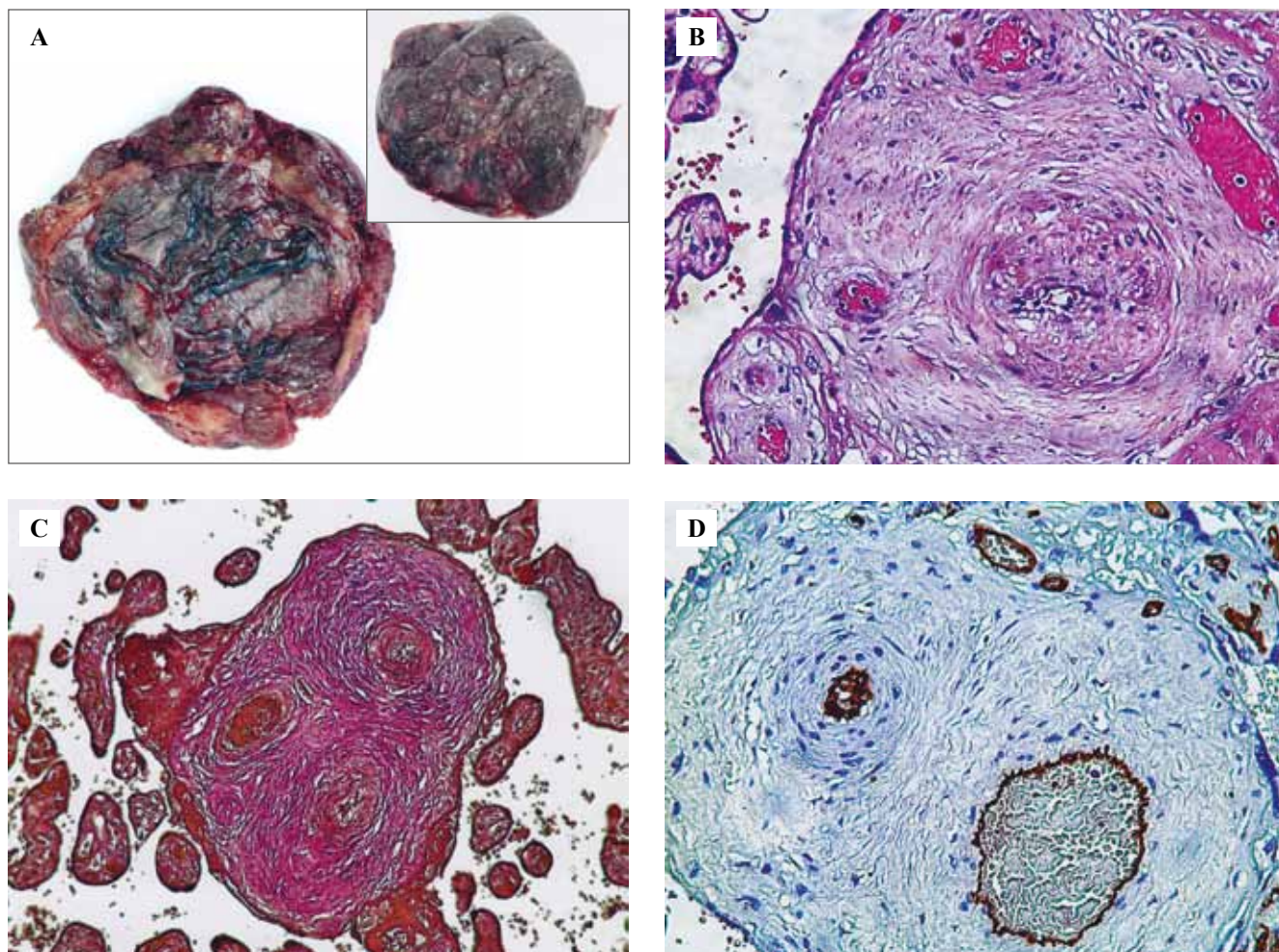


Рис. 3. Морфологическая (А–С) и иммуногистохимическая (D–F) характеристика опорных ворсин в плаценте родильницы с преэклампсией тяжелой степени.

А – макропрепарат плаценты с валиком, «завернутыми краями» и краевым прикреплением пуповины.

В – морфологическая картина опорной ворсины с субтотальной облитерацией просвета артериолы и гипертрофией мышечной оболочки. С – соотношение двух артериол и одной расширенной венулы, аналогичное строение сосудистой сети в пуповине в опорной ворсине, циркулярные коллагеновые муфты вокруг сосудов. D – гиперплазия эндотелиоцитов в узком просвете артериолы, «частокольное» расположение эндотелиоцитов в венуле. В – окрашивание гематоксилином и эозином,  $\times 100$ , С – окрашивание по ван Гизону,  $\times 100$ , D – ИГХ реакция с антителами к CD34

Fig. 3. Morphological (A–C) and immunohistochemical (D–F) characteristics of the stem villi in the placenta of a puerperal woman with severe preeclampsia.

A – placental gross specimen with “rolled edges” and marginal attachment of the umbilical cord. B – morphological picture of the stem villi with subtotal obliteration of the arteriole lumen and hypertrophy of the muscular membrane. C – comparison of two arterioles and one dilated venule, a similar vascular network structure in the umbilical cord of the stem villi, circular collagen sleeves around the vessels. D – hyperplasia of endothelial cells in the narrow lumen of the arteriole, “palisade” arrangement of endothelial cells in the venule. B – H&E stain,  $\times 100$ , C – van Gieson stain,  $\times 100$ , D – IHC assay with antibodies to CD34

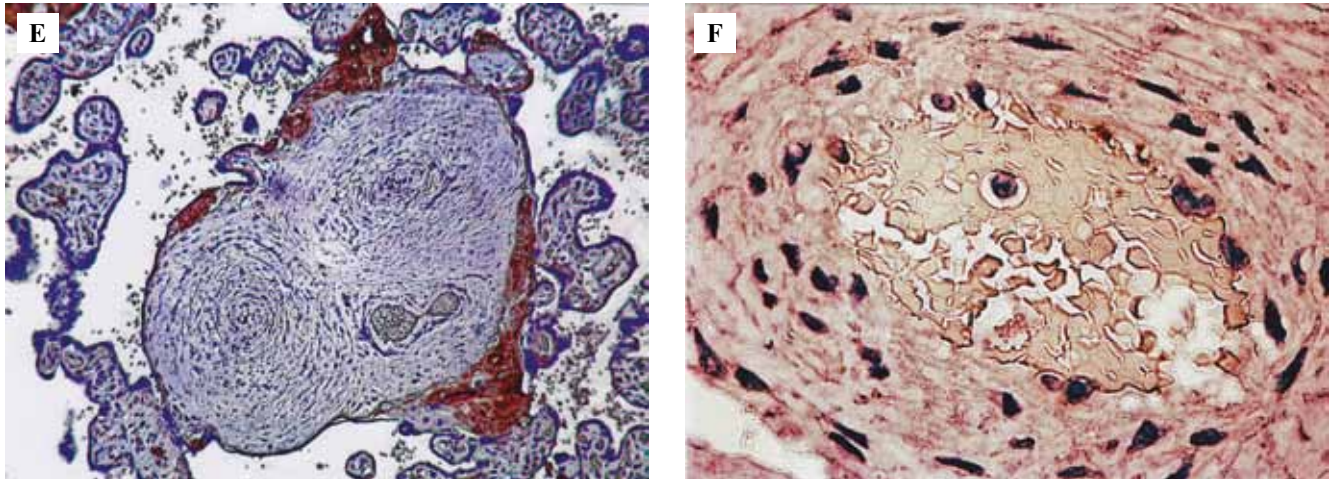


Рис. 3 (окончание). E – позитивная реакция в фибриноиде, замещающем дефекты синцитиотрофобласта вокруг опорной ворсины с тотальной облитерацией двух артериол при сохранном просвете венулы. F – слабая экспрессия в эндотелиоцитах артериолы опорной ворсины, рыхлый пристеночный тромб из гемолизированных плодных эритроцитов. E – ИГХ реакция с антителами к VEGF-A,  $\times 100$ , F – ИГХ-реакция с антителами к eNOS,  $\times 200$

Fig. 3 (end). E – a positive reaction in the fibrinoid that replaces the syncytiotrophoblast defects around the stem villus with total obliteration of 2 arterioles with a preserved venule lumen. F – weak expression in endothelial cells of the arteriole of stem villi, a loose parietal thrombus from hemolyzed fetal erythrocytes. E – IHC assay with antibodies to VEGF-A,  $\times 100$ , F – IHC assay with antibodies to eNOS,  $\times 200$

В группе преэклампсии тяжелой степени при изучении сосудов опорных ворсин во всех случаях определялась облитерационная ангиопатия с узким, щелевидным просветом, десквамацией эндотелиоцитов, гипертрофией мышечной оболочки с признаками отека (рис. 3 В). Интересной находкой стало выявление в восьми плацентах из десяти (80%) увеличения числа сосудов опорных ворсин (две артериолы с явным щелевидным просветом и одной эктазированной венулой), то есть соотношение этих сосудов соответствовало аналогичному соотношению сосудов пуповины (рис. 3 С, D). Важным структурным феноменом было также явное расширение капиллярного русла вокруг облитерированной артериолы и расширенной венулы капиллярной сети, представленных капиллярами-синусоидами в непосредственной близости от эпителиального покрова опорной ворсины (имитация синцитиокапиллярных мембран). Субтотальная, а местами и тотальная облитерация артериол подтверждается тяжелой гипоксией плода, которая морфологически обусловлена преобладанием в строме ворсин большого количества фибробластов. При иммуногистохимической реакции с антителами к CD34 определялись четкая визуализация эндотелиоцитов, заполняющих узкий просвет артериол, и более сохранное состояние эндотелиоцитов в составе выстилки венул, где они имеют «частокольное» расположение (рис. 3 D). Данный маркер выявляет также более ярко парасосудистую капиллярную сеть под эпителиальным покровом створчатых ворсин, при выраженной коллагенизации их стромы.

При анализе реакции с антителами к VEGF-A обнаружено, что в плацентах данной группы иммуно-

экспрессия этого фактора роста сосудов резко снижена относительно показателей группы сравнения. Отмечается его экспрессия в инволютивных синцитиальных почках и клеточных островках (рис. 3 E).

Слабая экспрессия маркера eNOS видна в покровном эпителии некоторых ворсин, определяется несомненная связь степени облитерации артериол со снижением продукции eNOS в истонченном покровном эпителии опорных ворсин 2-го порядка, уменьшением количества клеток-продуцентов eNOS (рис. 3 F).

В третьей группе – плаценты беременных с преэклампсией тяжелой степени в сочетании с экстрагенитальной патологией (артериальная гипертензия, хронический пиелонефрит) определялись признаки патологической и относительной незрелости ворсинчатого дерева, в 17 (85%) из них преобладал вариант промежуточных дифференцированных ворсин со слабой васкуляризацией (рис. 4 А). Система опорных ворсин в этой группе плацент в целом соответствует показателям второй группы, но по частоте выявления облитерационной ангиопатии она вышла на первое место, во всех исследуемых плацентах присутствовали ее признаки. Обнаружены нарушения соотношения артериол и венул, в артериолах часто выявлялись субэндотелиальные подушки (рис. 4 B).

Имуногистохимическое исследование с антителами к CD34 позволило выявить процессы дестабилизации эндотелиоцитов с «замуровыванием» просвета артериол, четко визуализировалось нарушение количественного соотношения сосудов: одной

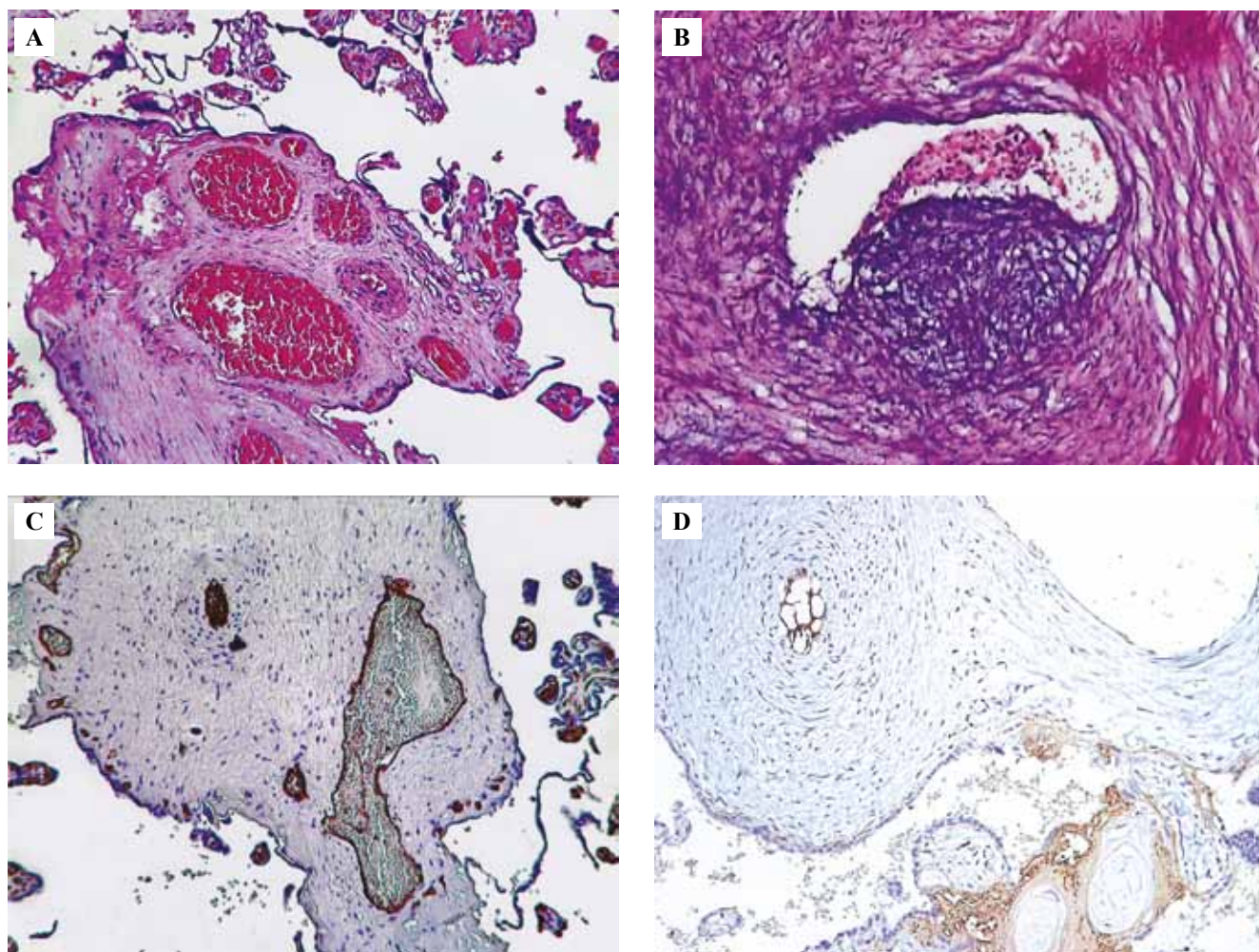


Рис. 4. Морфологическая (А, В) и иммуногистохимическая (С, D) характеристика опорных ворсин в плаценте родильницы с преэклампсией тяжелой степени в сочетании с экстрагенитальной патологией.

А – аномалия в распределении сосудов при наличии одной артериолы и трех эктазированных венул.

В – сужение просвета артериолы за счет формирования субэндотелиальной «подушки», неравномерность толщины мышечной оболочки артериолы. С – пролиферация эндотелиоцитов в узком просвете артериолы при наличии двух эктазированных венул, расширение парасосудистого капиллярного русла. D – умеренная экспрессия в эндотелии сосудов в опорной ворсине с формированием интравасальных септ (плацентарный эндотелиоз) с резкой эктазией венулы и субтотальной десквамацией эндотелия.

А – окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$ , В –  $\times 200$ , С – ИГХ реакция с антителами к CD34,  $\times 100$ , D – ИГХ реакция с антителами к VEGF-A,  $\times 50$

Fig. 4. Morphological (A, B) and immunohistochemical (C, D) characteristics of stem villi in the placenta of a puerperal woman with severe preeclampsia in combination with extragenital pathology (EGP).

A – anomaly in the distribution of vessels with one arteriole and three ectatic venules. B – narrowing of the lumen of the arteriole due to the formation of a subendothelial “cushion”, uneven thickness of the muscular membrane of the arteriole.

C – proliferation of endothelial cells in the narrow lumen of the arteriole with two ectatic venules, expansion of the paravascular capillary bed. D – moderate expression in the vascular endothelium in the stem villus with the formation of an intravascular septa (placental endotheliosis) with severe venule ectasia and subtotal desquamation of the endothelium. A – H&E stain,  $\times 100$ , B –  $\times 200$ , C – IHC assay with antibodies to CD34,  $\times 100$ , D – IHC assay with antibodies to VEGF-A,  $\times 50$

артериолы и двух расширенных венул при наличии парасосудистой капиллярной сети (рис. 4 С). При анализе иммунной реакции с антителами к VEGF-A отмечено, что в плацентах у женщин с преэклампсией тяжелой степени в сочетании с различной экстрагенитальной патологией наблюдается сниженная неравномерная экспрессия этого фактора роста сосудов в эндотелиоцитах артериол с формированием

сетчатых структур в опорных ворсинах разного уровня (рис. 4 D).

В опорных ворсинах экспрессия eNOS определялась в виде «следов» в покровном эпителии ворсин, в единичных эндотелиоцитах артериол, выявлено некоторое усиление ее экспрессии в зоне активных синцитиальных почек и покровном эпителии терминальных ворсин этой группы.

## Обсуждение

Работы ученых, занимающихся патологией последа при ПЭ, показали, что причиной ее развития является плацента, а не плод, запускающая каскад реакций с последующим ответом материнского организма. В исследованиях последних лет обсуждаются данные о роли аномальной плацентации и плацентарных факторов в патогенезе материнского синдрома преэклампсии [24, 25]. В источниках литературы изменения при ПЭ характеризуются напряженностью компенсаторно-приспособительных реакций: сочетанием гипоплазии ворсин с признаками опережения их развития, преобладанием разветвленного ангиогенеза, увеличением синцитиально-капиллярных мембран и клеточных островков, снижением площади поперечного сечения ворсин хориона, наличием выраженных синцитиальных узелков, формированием микрокист в септах [26, 27]. Однако в научных и клинических работах, посвященных изучению стволых ворсин и их сосудистого русла, данные представлены в небольшом количестве и противоречивы [8, 11, 24, 26].

В ходе нашего исследования проанализирована динамика органометрических, микроморфометрических показателей стволых ворсин и их сосудов при преэклампсии разной степени тяжести в сочетании с иммуногистохимическим анализом экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста, эндотелиальной NO-синтазы, CD34. Проведенный комплексный анализ позволил объективизировать и сопоставить компоненты структурной организации плацент при преэклампсии в свете особенностей компенсаторно-приспособительных реакций сосудистого русла стволых ворсин.

По мере усиления патологического процесса площадь стволых ворсин плацент достоверно уменьшалась. Так, при сочетании тяжелых форм преэклампсии с экстрагенитальной патологией площадь стволых ворсин была снижена по отношению к показателям группы сравнения на 22,2% ( $p < 0,05$ ). Площади артериальных просветов в стволых ворсинах при преэклампсии тяжелой степени, а также при сочетанных формах имели существенную тенденцию к уменьшению показателей. Наибольшая выраженность артериолоспазма в стволых ворсинах наблюдалась при сочетании преэклампсии тяжелой степени с экстрагенитальной патологией. Сосудистое ремоделирование при преэклампсии приводило к последовательному увеличению коэффициента облитерации и коэффициента элонгации, что отражалось на состоянии периферической части ворсинчатого хориона с выраженной гиповаскуляризацией и частичной редукцией сосудистого русла в промежуточных и терминальных ворсинах, что подтверждается снижением экспрессии VEGF-A, eNOS. Венодилатация в стволых ворсинах с одновременным увеличением наружного и внутреннего диаметров также прогрессировала при усилении патологического процесса, при этом отмечалось доми-

нирование склерозированных ворсин с явным отставанием развития их капиллярного русла в концевых отделах ворсинчатого хориона.

Длительно существующая облитерационная ангиопатия стволых ворсин ведет к уменьшению объема капиллярной крови, образованию нефункциональных групп ворсин и нарушениям гемодинамики, тромбообразованию и ишемическим инфарктам плаценты. Исходом этого процесса является прогрессирование плацентарной недостаточности, задержка внутриутробного развития плода, обусловленная угнетением различных функций плаценты.

Облитерационная ангиопатия опорных ворсин плаценты – неотъемлемый структурный компонент фетоплацентарной недостаточности при разнообразных формах акушерской патологии: гипертрофия мышечной оболочки и облитерация просвета артериол прогрессируют в зависимости от длительности и тяжести течения преэклампсии. Структурными предпосылками возникновения облитерационной ангиопатии в опорных ворсинах являются ранние нарушения плацентации, а также аномалии расположения и взаимоотношения артериол и венул, нарушения васкуло- и ангиогенеза, которые со второй половины беременности усугубляют течение преэклампсии.

Облитерационная ангиопатия – это развернутый во времени процесс, который начинается прогрессирующей гипертрофией мышечной оболочки артериол без сужения их просвета, локальной десквамацией эндотелиоцитов и реакцией медиального слоя стенки, продолжается нарастанием коэффициента облитерации, прогрессирующей «псевдогиперплазией» эндотелия сетчатого типа с формированием тромбов в просвете артериол, что сопровождается развитием «плацентарного эндотелиоза» (субтотальная форма облитерационной ангиопатии). Все эти изменения приводят к облитерации просвета артериол (тотальная форма облитерационной ангиопатии).

## Заключение

Полученные данные подтверждают значимость облитерационной ангиопатии сосудов стволых ворсин в плацентах при преэклампсии. Необратимые структурные изменения сосудов ворсин и плодной части плаценты могут объективно препятствовать улучшению состояния плода при применении лекарственного воздействия на сосуды матки и плаценты. Профилактика ишемических изменений в плаценте, где ведущую роль играет облитерационная ангиопатия сосудов ворсин, является актуальной проблемой в медицине, требующей наличия объективной модели для оценки состояния и прогноза развития новорожденного. Интеграционный подход в исследовании плаценты позволит максимально верно оценить состояние пациенток и плодов, а также реализовать мероприятия по предупреждению гипоксических нарушений у новорожденных.

**Вклад авторов**

Концепция и дизайн исследования – А.П. Милованов, Л.М. Михалева.

Сбор и обработка материала – О.В. Воронова.

Написание текста – О.В. Воронова.

Редактирование – Л.М. Михалева.

**Author contributions**

Conceived the study and designed the experiment – A.P. Milovanov, L.M. Mikhaleva.

Collected the data and performed the analysis – O.V. Voronova.

Wrote the paper – O.V. Voronova.

Edited the manuscript – L.M. Mikhaleva.

**Литература/References**

1. Кулида Л.В., Рокотьянская Е.А., Панова И.А., Малышкина А.И., Проценко Е.В., Майсина А.И. Морфологические и иммуногистохимические параметры хронической плацентарной недостаточности при преэклампсии. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2020;28(4):449–461. DOI: 10.23888/PAVLOVJ2020284449-461.  
*Kulida LV, Rokotyanskaya EA, Panova IA, Malyshkina AI, Protsenko EV, Maisina AI.* Morphological and immunohistochemical parameters of chronic placental insufficiency in preeclampsia. I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald. 2020; 28(4):449–461 (In Russ.). DOI: 10.23888/PAVLOVJ2020 284449-461.
2. Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Линева О.И., Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Мартынова Н.В. и др. Патогенетические механизмы формирования плацентарной недостаточности и преэклампсии. Акушерство и гинекология. 2017;9:64–71. DOI: 10.18565/aig.2017.9.64-71.  
*Lipatov IS, Tezikov YV, Lineva OI, Tyutyunnik VL, Kan NE, Martynova NV et al.* Pathogenetic mechanisms of placental insufficiency and preeclampsia development. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2017;9:64–71 (In Russ.). DOI: 10.18565/aig.2017.9.64-71.
3. Михалева Л.М., Коноплянников А.Г., Кудрявцева Я.Ю., Оленев А.С., Грачева Н.А., Бирюков А.Е. и др. Экстрагенитальная неинфекционная патология в структуре материнской смертности г. Москвы. Клиническая и экспериментальная морфология. 2021;10(2):21–31. DOI: 10.31088/CEM2021.10.2.21-31.  
*Mikhaleva LM, Konoplyannikov AG, Kudryavtseva YY, Olenev AS, Gracheva NA, Biryukov AE et al.* Extragenital noninfectious pathology in the maternal mortality structure in Moscow. *Clinical and experimental morphology.* 2021;10(2):21–31 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2021.10.2.21-31.
4. Милованов А.П. Патология системы мать–плацента–плод: Руководство для врачей. Москва: Медицина, 1999. 448 с.  
*Milovanov AP.* Pathology of mother–placenta–fetus system. A guide for physicians. Moscow: Medicine, 1999. 448 p. (In Russ.).
5. Перетатко Л.П., Никифорова Н.В., Кузнецов Р.А., Керимкулова Н.В., Малышкина А.И. Патоморфология последствий, осложнения беременности, родов и исходы для новорожденных у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Российский вестник акуше-  
*Peretyatko LP, Nikiforova NV, Kuznetsov RA, Kerimkulova NV, Malyshkina AI.* Placental pathomorphology, pregnancy and labor complications, and neonatal outcomes in patients with undifferentiated connective tissue dysplasia. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2018;18(1):4–9 (In Russ.). DOI: 10.17116/rosakush20181814-9.
6. Aranda F, Udry S, Perés Wingeyer S, Amshoff LC, Bogdanova N, Wieacker P et al. Maternal carriers of the ANXA5 M2 haplotype are exposed to a greater risk for placenta-mediated pregnancy complications. *J Assist Reprod Genet.* 2018;35(5):921–8. DOI: 10.1007/s10815-018-1142-4.
7. Новикова О.Н., Ушакова Г.А., Мустафина Л.Р., Логвинов С.В. Гравидарный гомеостаз неосложненной беременности третьего триместра. Фундаментальная и клиническая медицина. 2017;2(2):14–26. DOI: 10.23946/2500-0764-2017-2-2-14-26.  
*Novikova ON, Ushakova GA, Mustafina LR, Logvinov SV.* Homeostasis of uncomplicated pregnancy in third trimester. *Fundamental and Clinical Medicine.* 2017;2(2):14–26 (In Russ.). DOI: 10.23946/2500-0764-2017-2-2-14-26.
8. Baergen RN, Burton GJ, Kaplan CG. Benirschke's Pathology of the Human Placenta. 7th ed. Berlin, Heidelberg: Springer, 2022. 954 p. <https://www.mebooksfree.net/2021/5265123651265.html>
9. Nasyrov RA, Sidorova NA, Melnikova VF, Fedotova EP. Morphological and immunohistochemical features of placental damage in cases of perinatal death: Institutional experience with emphasis on viral etiology. *Ann Clin Lab Sci.* 2020;50(6):754–60. PMID: 33334790.
10. Рудюк Л.А., Решетникова О.С. Факторы ангиогенеза в плаценте беременных с врожденными пороками сердца. Архив патологии. 2019;81(4):33–38. DOI: 10.17116/patol20198104133.  
*Rudyuk LA, Reshetnikova OS.* Angiogenesis-related factors in the placenta of pregnant women with congenital heart diseases. *Arkhiv Patologii = Archive of Pathology.* 2019;81(4):33–38 (In Russ.). DOI: 10.17116/patol20198104133.
11. Щеголев А.И., Туманова У.Н., Ляпин В.М. Нарушения структуры и васкуляризации ворсин плаценты при преэклампсии. Гинекология. 2018;20(4):12–18. DOI: 10.26442/2079-5696\_2018.4.12-18.  
*Shchegolev AI, Tumanova UN, Lyapin VM.* Disorder of the structure and vascularization of the villi of placenta at the preeclampsia. *Gynecology.* 2018;20(4):12–18 (In Russ.). DOI: 10.26442/2079-5696\_2018.4.12-18.
12. Heerema-McKenney A. Defense and infection of the human placenta. *APMIS.* 2018;126(7):570–88. DOI: 10.1111/apm.12847.
13. Захаров С.М., Чечнева М.А., Будыкина Т.С. Возможности ультразвуковой диагностики структурных нарушений плаценты. Российский вестник акушера-гинеколога. 2019;19(6):16–22. DOI: 10.17116/rosakush20191906116.  
*Zakharov SM, Chechneva MA, Budykina TS.* Possibilities of ultrasound diagnostics of structural disorders of placenta. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin*

- of Obstetrician-Gynecologist. 2019;19(6):16–22 (In Russ.). DOI: 10.17116/rosakush20191906116.
14. Мельникова В.Ю., Додхоева М.Ф. Иммуногистохимические маркеры и гистологические и морфологические изменения в плаценте женщин, родивших детей с анэнцефалией. Вестник Авиценны. 2020;22(1):22–27. DOI: 10.25005/2074-0581-2020-22-1-22-27.  
*Melnikova VYu, Dodkhoeva MF.* Immunohistochemical markers and histological and morphological changes in the placenta of women, who gave birth to children with anencephaly. Vestnik Avitsenny = Avicenna Bulletin. 2020;22(1):22–27 (In Russ.). DOI: 10.25005/2074-0581-2020-22-1-22-27.
  15. Низяева Н.В., Амирасланов Э.Ю., Ломова Н.А., Павлович С.В., Савельева Н.А., Наговицына М.Н. и др. Ультроструктурные и иммуногистохимические особенности плаценты при преэклампсии в сочетании с задержкой роста плода. Акушерство и гинекология. 2019;11:97–106. DOI: 10.18565/aig.2019.11.97-106.  
*Nizyaeva NV, Amiraslanov EYu, Lomova NA, Pavlovich SV, Savel'eva NA, Nagovitsyna MN et al.* Placental ultrastructural and immunohistochemical changes in preeclampsia with concomitant fetal growth restriction. Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology. 2019;11:97–106 (In Russ.). DOI: 10.18565/aig.2019.11.97-106.
  16. Хлестова Г.В., Карапетыан А.О., Шакая М.Н., Романов А.Ю., Баев О.Р. Материнские и перинатальные исходы при ранней и поздней преэклампсии. Акушерство и гинекология. 2017;(6):41–47. DOI: 10.18565/aig.2017.6.41-7.  
*Khlestova GV, Karapetyan AO, Shakaya MN, Romanov AYU, Baev OR.* Maternal and perinatal outcomes in early and late preeclampsia. Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology. 2017;(6):41–47 (In Russ.). DOI: 10.18565/aig.2017.6.41-7.
  17. Гориков И.Н., Андриевская И.А., Ишутина Н.А., Довжикова И.В. Архитектоника вен плодной части плаценты при цитомегаловирусной инфекции во II триместре беременности. Архив патологии. 2019;81(4):43–47. DOI: 10.17116/patol.20198104143.  
*Gorikov IN, Andrievskaya IA, Ishutina NA, Dovzhikova IV.* The architectonics of fetal placental veins in second-trimester cytomegalovirus infection. Arkhiv Patologii = Archive of Pathology. 2019;81(4):43–47 (In Russ.). DOI: 10.17116/patol.20198104143.
  18. Inoue A, Horinouchi T, Yoshizato T, Kojiro-Sanada S, Kozuma Y, Ushijima K. Peculiar blood flow profiles among placental chorionic villous vessels of an abnormally thick placenta in a case of systemic lupus erythematosus characterized using microvascular imaging. J Obstet Gynaecol Res. 2020;46(12):2684–90. DOI: 10.1111/jog.14502.
  19. Rathbun KM, Hildebrand JP. Placenta Abnormalities. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. PMID: 29083591. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459355/>
  20. Буркитова А.М., Полякова В.О., Болотских В.М., Кветной И.М. Особенности строения плаценты при переносенной беременности. Журнал акушерства и женских болезней. 2019;68(6):72–85. DOI: 10.17816/JOWD68673-860.  
*Burkitova AM, Polyakova VO, Bolotskikh VM, Kvetnoy IM.* Features of the placenta structure in post-term pregnancy. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2019;68(6):72–85. DOI: 10.17816/JOWD68673-860.
  21. Низяева Н.В., Приходько А.М., Евграфова А.В., Тысячный О.В., Баев О.Р. Клинико-морфологические особенности плаценты при острой внутриутробной гипоксии в родах. Акушерство и гинекология. 2019;12:96–104. DOI: 10.18565/aig.2019.12.96-104.  
*Nizyaeva NV, Prikhodko AM, Evgrafova AV, Tsyachnyi OV, Baev OR.* Clinical and morphological features of the placenta in acute intrauterine hypoxia during childbirth. Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology. 2019;12:96–104 (In Russ.). DOI: 10.18565/aig.2019.12.96-104.
  22. Sato Y. Inflammatory lesions in placental pathology. J Obstet Gynaecol Res. 2022;48(1):58–65. DOI: 10.1111/jog.14932.
  23. Redline RW, Boyd TK, Roberts DJ. Placental and gestational pathology. Cambridge University Press, 2018. 350 p. DOI: 10.1017/9781316848616.
  24. Burton GJ, Redman CW, Roberts JM, Moffett A. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications. BMJ. 2019;366:1–15. DOI:10.1136/bmj.12381
  25. Rana S, Lemoine E, Granger J, Karumanchi SA. Preeclampsia. Circulation Research. 2019;124(7):1094–112. DOI:10.1161/circresaha.118.313276
  26. Brosens I, Puttemans P, Benagiano G. Placental bed research: I. The placental bed: from spiral arteries remodeling to the great obstetrical syndromes. American journal of obstetrics and gynecology. 2019;221(5):437–56. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.05.044.
  27. Redline RW, Ravishankar S, Bagby CM, Saab ST, Zarei Sh. Four major patterns of placental injury: a stepwise guide for understanding and implementing the 2016 Amsterdam consensus. Modern Pathology. 2021; 34(6):1074–92. DOI: 10.1038/s41379-021-00747-4.

### Информация об авторах

Ольга Владимировна Воронова – врач-патологоанатом, заведующая отделением патологической анатомии клинической больницы «РЖД-Медицина».

Андрей Петрович Милованов – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории патологии репродукции НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского».

Людмила Михайловна Михалева – доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор, директор, заведующая лабораторией клинической морфологии НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», профессор кафедры патологической анатомии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования.

### **Author information**

Olga V. Voronova – Pathologist, Head of the Pathology Department, Clinical Hospital “RZhD-Medicine”.

<https://orcid.org/0000-0003-0542-6900>

Andrey P. Milovanov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Laboratory of Pathology of Reproduction, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Center of Surgery”.

<https://orcid.org/0000-0001-8804-0258>

Lyudmila M. Mikhaleva – Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Director, Head of the Laboratory of Clinical Morphology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Center of Surgery”, Professor, Department of Pathological Anatomy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.

<https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>