

СРАВНИТЕЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МАТОЧНО-ПЛАЦЕНТАРНОЙ ОБЛАСТИ ПРИ АНОМАЛЬНОМ ПРИКРЕПЛЕНИИ ПЛАЦЕНТЫ

Куликов И.А.¹,
Низяева Н.В.²,
Сухачёва Т.В.³,
Серов Р.А.³,
Тихонова Н.Б.²,
Фокина Т.В.²,
Милованов А.П.²,
Белоусова Т.Н.¹,
Милюткина Е.Р.¹,
Михалева Л.М.²

¹ ГБУЗ МО «Видновский перинатальный центр» (142700, Московская обл., г. Видное, Заводская ул., 17, Россия)

² Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» (119991, г. Москва, Абрикосовский пер., 2, Россия)

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России (121552, г. Москва, Рублевское шоссе, 135, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Куликов Ильяс Александрович,
e-mail: aescular@inbox.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Провести сравнительную морфологическую характеристику маточно-плацентарной области при аномальном прикреплении плаценты – плотном прикреплении, врастании и прорастании плаценты.

Материалы и методы. В исследование включено 47 пациенток с атипичной плацентацией; группа сравнения – 10 здоровых беременных женщин с рубцом на матке после предыдущего кесарева сечения. Выполнено гистологическое исследование образцов маточно-плацентарной области с окрашиванием гематоксилином и эозином, метиленовым синим, а также проведено иммуногистохимическое исследование с первичными антителами к цитокератину-7, фактору роста эндотелия сосудов, гладкомышечному актину-альфа. Различия между сравниваемыми величинами признавались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования. Плотное приращение плаценты (*pl. accreta*) было определено у 12 (25,5%), врастание плаценты (*pl. increta*) – у 30 (63,9%), прорастание плаценты (*pl. percreta*) – у 5 (10,6%) пациенток. У всех пациенток основной группы децидуальная оболочка полностью или частично отсутствовала в зоне аномальной плацентации или была замещена неравномерным слоем плодного фибриноида. При *pl. increta* ($n = 26$) ворсин плаценты проникали в толщу миометрия неравномерно, в виде «язычков» или «бухт», окаймленных плодным фибриноидом, и часто располагались межмышечно. Случаи с прорастанием ворсин до серозной оболочки рассматривали как *pl. percreta* ($n = 5$). При глубоких вариантах врастания (*pl. increta* и *pl. percreta*) ($n = 31$) ворсин визуализировались в просвете сосудов, наблюдалось истончение нижнего маточного сегмента с присутствием растянутых мышечных пучков. Обнаружены асептические некрозы миометрия: у 2 (16,7%) из 12 женщин с *pl. accreta*, у 26 (86,7%) из 30 женщин с *pl. increta* и в 5 (100%) случаях при *pl. percreta*. Участки некрозов в миометрии группы сравнения отсутствовали.

Заключение. Обнаружено появление и увеличение зон некроза миометрия в ответ на увеличение глубины врастания ворсин плаценты, которые могут являться причиной активизации ангиогенных факторов и важным стимулом развития аномальной васкуляризации.

Ключевые слова: ангиогенез, асептические некрозы, врастание плаценты, инвазия в миометрий, трофобласт, плодный фибриноид

Для цитирования: Куликов И.А., Низяева Н.В., Сухачёва Т.В., Серов Р.А., Тихонова Н.Б., Фокина Т.В., Милованов А.П., Белоусова Т.Н., Милюткина Е.Р., Михалева Л.М. Сравнительная морфологическая характеристика маточно-плацентарной области при аномальном прикреплении плаценты. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(4): 68-79. doi: 10.29413/ABS.2023-8.4.8

Статья поступила: 28.10.2022

Статья принята: 11.07.2023

Статья опубликована: 28.09.2023

COMPARATIVE MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE UTEROPLACENTAL AREA IN ABNORMAL PLACENTATION

Kulikov I.A. ¹,
 Nizyaeva N.V. ²,
 Sukhacheva T.V. ³,
 Serov R.A. ³,
 Tikhonova N.B. ²,
 Fokina T.V. ²,
 Milovanov A.P. ²,
 Belousova T.N. ¹,
 Milyutina E.P. ¹,
 Mikhaleva L.M. ²

¹ Vidnovsky Perinatal Center
 (Zavodskaya str. 17, Vidnoe 142700,
 Moscow Region, Russian Federation)

² Avtsyn Research Institute of Human
 Morphology, Petrovsky National Research
 Centre of Surgery (Abrikosovsky lane 2,
 Moscow 119991, Russian Federation)

³ A.N. Bakulev Center for Cardiovascular
 Surgery of the Russian Ministry
 of Health (Rublevskoye Highway 135,
 Moscow 121552, Russian Federation)

Corresponding author:
Ilyas A. Kulikov,
 e-mail: aescalup@inbox.ru

ABSTRACT

The aim. To carry out a comparative morphological characteristic of the uteroplacental area with abnormal placentation – pl. accreta, pl. increta, pl. percreta.

Materials and methods. The study included 47 patients with atypical placentation; the comparison group included 10 healthy pregnant women with uterine scar after a previous caesarean section. A histological study of uteroplacental area samples was performed with hematoxylin and eosin, methylene blue staining. An immunohistochemical study with primary antibodies to cytokeratin 7 (CK7), Hif2a, vascular endothelial growth factor, α -SMA was carried out. The differences between the compared values were considered to be statistically significant at $p < 0.05$.

The results of the study. Pl. accreta was determined in 12 (25.5 %), pl. increta – in 30 (63.9 %), pl. percreta – in 5 (10.6 %) patients. In all patients of the main group, the decidua was completely or partially absent in the area of abnormal placentation or was replaced by an uneven layer of fetal fibrinoid. Cases when placental villi unevenly penetrated into the thickness of myometrium in the form of “tongues” or “coves” bordered by fetal fibrinoid and often located intermuscularly were defined as pl. increta ($n = 26$). Cases with the placental villi ingrowth to the serous membrane were considered as pl. percreta ($n = 5$). In cases with deep variants of ingrowth (pl. increta and pl. percreta) ($n = 31$), the villi were visualized in the lumen of the vessels and the thinning of the lower uterine segment with the presence of stretched muscle bundles was revealed. Aseptic necrosis of the myometrium was found: in 2 (16.7%) of 12 women with pl. accreta, in 26 (86.7 %) of 30 women with pl. increta and in 5 (100 %) women with pl. percreta. There were no areas of necrosis in the myometrium of the women of comparison group.

Conclusion. The appearance and increase of myometrial necrosis zones in response to an increase in the depth of placental villus ingrowth were detected. Myometrial necrosis zones could be the cause of activation of angiogenic factors and an important stimulus for the development of abnormal vascularization in placenta accreta spectrum.

Key words: angiogenesis, aseptic necrosis, placenta accreta spectrum, invasion in the myometrium, trophoblast, fetal fibrinoid

Received: 28.10.2022
 Accepted: 11.07.2023
 Published: 28.09.2023

For citation: Kulikov I.A., Nizyaeva N.V., Sukhacheva T.V., Serov R.A., Tikhonova N.B., Fokina T.V., Milovanov A.P., Belousova T.N., Milyutina E.P., Mikhaleva L.M. Comparative morphological characteristics of the uteroplacental area in abnormal placentation. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(4): 68-79. doi: 10.29413/ABS.2023-8.4.8

ВВЕДЕНИЕ

Врастание плаценты, или placenta accreta spectrum (PAS), – осложнение беременности, связанное с её аномальным прикреплением к стенке матки, при котором плацента не отделяется самопроизвольно после родов, что может приводить к перинатальным осложнениям, массивной кровопотере и материнской смертности. В мире частота случаев врастания плаценты варьирует от 1,7 до 900 на 100 000 родов (в среднем 189 на 100 000), что связано с вариабельностью формулировки диагноза и его клинического подтверждения [1], и в последние десятилетия составляет около 1 случая на 500 родов [2–5].

Согласно классификации FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics), включающей клинические и патоморфологические критерии, выделяют несколько степеней врастания плаценты: 1-я степень (placenta accreta) – плотное прикрепление или приращение плаценты к мышечному слою; 2-я степень (placenta increta) – ворсины прорастают мышечный слой; 3-я степень (placenta percreta) – плацента прорастает все слои матки. Placenta percreta подразделяют на подтипы: 3a – инвазия в пределах серозной оболочки матки; 3b – инвазия в мочевого пузыря; 3c – инвазия в другие органы/ткани малого таза [6].

Помимо приведенной выше классификации FIGO, существует эквивалентная российская систематизация атипичной плацентации [7]. По мнению российских авторов, англоязычные термины соответствуют следующим русскоязычным эквивалентам: pl. accreta – патологическое разрастание плаценты с полным или частичным отсутствием базальной (основной) части отпадающей оболочки; pl. increta – плацента, приращённая к миометрию, и/или плацента, проникающая в миометрий; pl. percreta – плацента, сращённая с периметрием либо с лежащими рядом маткой и органами/плацента, проникающая в периметрий либо с проникновением в рядом лежащие структуры [7].

Увеличение частоты врастания плаценты в последние десятилетия связывают с расширением показаний к проведению кесарева сечения (КС). Однако врастание плаценты встречается и у женщин без рубца на матке, но перенесших другие манипуляции, приводящие к нарушению целостности эндометрия (хирургические аборты, диагностические или лечебные выскабливания) [8–11]. Изучение морфофункциональных особенностей маточно-плацентарной области при врастании плаценты и выявление механизмов формирования данного осложнения позволит лучше понять его природу и в дальнейшем разработать тактику профилактики и лечения. Ввиду этого цель исследования заключалась в проведении сравнительной морфологической характеристики маточно-плацентарной области при аномальном прикреплении плаценты – плотном прикреплении, врастании и прорастании плаценты.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящее исследование было включено 57 женщин, из которых основную группу составили 47 пациенток

(срок гестации – 36,3 (35; 38) недели) с гистологически подтверждённым врастанием плаценты. Группу сравнения составили 10 женщин на сроке гестации 38,5 (38; 39) недели с наличием рубца на матке после предыдущего кесарева сечения, но без признаков врастания плаценты. В основу работы положен морфологический анализ образцов миометрия и плаценты. В исследование не включались пациентки с тяжелой патологией плода, многоплодной беременностью, врожденными пороками развития плода.

Исследование выполнено в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации [12] и «Правилами клинической практики в Российской Федерации» (Приказ Минздрава РФ от 19.06.2003 № 266) [13]. Проведение исследования одобрено Биоэтической комиссией Научно-исследовательского института морфологии человека имени академика А.П. Авцына (протокол № 35 (11) от 23.03.2022).

Для оценки глубины врастания плаценты использовалась классификация FIGO [6, 14].

Материал для исследования был получен во время оперативного родоразрешения. Фрагменты миометрия с зонами плотного прикрепления и врастания ворсин плаценты были иссечены согласно оперативной тактике, разработанной в ГБУЗ МО «Видновский перинатальный центр» [15].

Для гистологического исследования полученные кусочки были фиксированы в 10%-м растворе нейтрального формалина, pH = 7,4 (Biovitrum, Россия) в течение 24 ч, затем заключены в парафин, согласно стандартной методике. Серийные парафиновые срезы толщиной 4 мкм были депарафинизированы и окрашены гематоксилином и эозином. Для приготовления полутонких срезов толщиной 1 мкм образцы маточно-плацентарной области в зоне плотного прикрепления и врастания были зафиксированы в растворе 2,5%-го глутарового альдегида и 1%-го параформальдегида в 0,1 М фосфатном буфере (pH = 7,4); затем проведена дофиксация в 1,5%-м растворе OsO₄, обезвоживание и заливка в аралдит. Средняя площадь полутонкого среза составила 0,97 ± 0,3 мм². Полутонкие срезы окрашивали по методу ШИК и докрашивали метиленовым синим.

Иммуногистохимическое окрашивание микропрепаратов было проведено на иммуностейнере закрытого типа (Ventana; Roche, Великобритания) с применением первичных антител к цитокератину-7 (CK-7, cytokeratin-7; Thermo Fisher, США; разведение 1:300; кат. № PA5-82291) – для визуализации трофобласта; к индуцируемому гипоксией фактору Hif2a (hypoxia inducible factor 2a) (Abcam, Великобритания; разведение 1:250, кат. № ab109616) – для оценки выраженности локальной гипоксии; к гладкомышечному актину-альфа (α-SMA, α smooth-muscle actin; Cell Mark, Швеция; без разведения, кат. № 202M) – для характеристики миометрия и стенки сосудов; к эндотелиальному фактору роста сосудов (VEGF, vascular endothelial growth factor; Spring Bioscience, США; без разведения, кат. № E2611) – для визуализации эндотелия сосудов. Продукт иммуногистохимической реакции определялся в виде коричневого окрашивания в мембране и/или цитоплазме клеток. Негативный и положительный контроль был поставлен в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя.

Статистический анализ результатов исследования выполнен с использованием пакетов прикладных программ MS Excel 2010 (Microsoft Corp., США) и программы Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Описательная характеристика количественных показателей представлена в виде медианы (Me), 25%-го и 75%-го процентилей (P25 и P75). Для оценки репрезентативности выборки сравниваемых групп использовали непараметрический критерий статистической значимости различий Манна – Уитни. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное значение и относительную величину в процентах. Различия считали статистически значимыми при уровне критерия значимости менее 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При анализе сопоставимости групп сравнения отмечено отсутствие межгрупповых различий ($p \geq 0,05$) по возрасту, индексу массы тела пациенток, паритету родов и количеству предшествующих кесаревых сечений (Кс) (табл. 1).

Макро- и микроскопическая характеристика плаценты и миометрия

Участки врастания интраоперационно выглядели как грыжа с истончением стенки матки (рис. 1а). Кроме того, в некоторых случаях ($n = 33$) в миометрии визуализировались зоны плотноватой консистенции желтоватого цвета размерами от 0,5 до 3 см² в диаметре, которые при гистологическом исследовании представляли зоны некрозов миометрия. Иногда ($n = 31$) в миометрии в маточно-плацентарной области присутствовала сеть кровеносных сосудов крупного диаметра (рис. 1б).

В основной группе ($n = 47$) у 22 (46,8 %) беременных в анамнезе было одно Кс; у 17 (36,2 %) – два Кс; у 4 (8,5 %) – три Кс, у 2 (4,25 %) – четыре Кс, и у 2 (4,25 %) женщин врастание было диагностировано при отсутствии рубца на матке после кесарева сечения.

В результате гистологического исследования было выявлено, что у 12 (25,5 %) пациенток отмечалось плотное прикрепление плаценты (pl. accreta), у 30 (63,9 %) – pl. increta, у 5 (10,6 %) – pl. percreta, из которых у 2 пациенток было отмечено вовлечение стенки мочевого пузыря

(3б), а у 3 пациенток ворсины плаценты прорастали миометрий, располагаясь вплоть до серозного слоя матки (3а).

У всех пациенток основной группы децидуальная оболочка полностью или частично отсутствовала в зоне аномальной плацентации или была замещена неравномерным слоем эозинофильной гомогенной субстанции, визуально соответствующей депозитам плодного фибриноида (ПФ). Случаи, когда ворсины плаценты проникали в толщу миометрия неравномерно в виде «язычков» или «бухт» (рис. 1в), окаймленных плодным фибриноидом, (рис. 1г), и часто располагались межмышечно, определяли как pl. increta ($n = 26$). Случаи с прорастанием ворсин до серозной оболочки рассматривали как pl. percreta ($n = 5$). При глубоких вариантах врастания (pl. increta и pl. percreta) ($n = 31$) ворсины визуализировались в просвете сосудов (рис. 1е), а также имело место истончение нижнего маточного сегмента с присутствием растянутых мышечных пучков (рис. 1д), (рис. 1в–е).

В 2 (16,7 %) случаях из 12 при pl. accreta, в 26 (86,7 %) из 30 при pl. increta и во всех случаях при pl. percreta отмечено наличие зон некроза в миометрии (табл. 2), представляющих разной степени эозинофильные, с неравномерной сетчато-зернистой структурой, участки при отсутствии ядерной базофилии (рис. 1ж).

У некоторых женщин в маточно-плацентарной области имела место незначительная очаговая и рассеянная воспалительная инфильтрация (выявляемая в 1–2 из 10 полей зрения при увеличении $\times 400$), представленная преимущественно макрофагами и лимфоцитами с примесью единичных нейтрофилов ($p > 0,05$). Из-за слабой воспалительной инфильтрации указанные участки некрозов можно назвать асептическими. Наряду с этим в маточно-плацентарной области присутствовали депозиты ПФ. В области некрозов имели место замурованные в ПФ ворсины с дистрофическими изменениями, так называемые «ворсины-тени» (рис. 1ж).

Зон некроза в миометрии группы сравнения не обнаружено. В основной группе участки некроза наблюдали при всех формах врастания, причём частота их встречаемости в группе увеличивалась по мере глубины врастания ворсин в маточную стенку (табл. 2).

При анализе зрелости ворсинчатого дерева в группе сравнения ворсины соответствовали сроку гестации

ТАБЛИЦА 1
СОПОСТАВИМОСТЬ ГРУПП СРАВНЕНИЯ
(U-КРИТЕРИЙ МАННА – УИТНИ, $p < 0,05$)

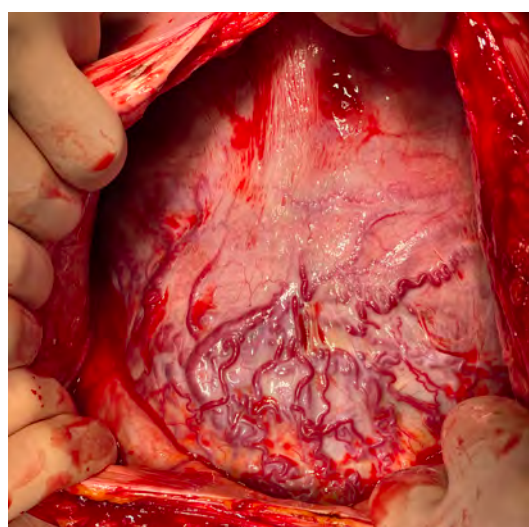
Исследуемые показатели, Me (P25; P75)	Группы пациентов		Уровень статистической значимости, U-критерий Манна – Уитни ($p < 0,05$)
	Основная группа ($n = 47$)	Группа сравнения ($n = 10$)	
Возраст, лет	35 (32,5; 36,5)	34 (29; 36)	0,32
Индекс массы тела, кг/м ²	27,7 (25,5; 30,7)	29,4 (26,8; 31,6)	0,33
Паритет родов, n	2 (1; 2)	1 (1; 2)	0,23
Количество кесаревых сечений в анамнезе	2 (2; 3)	3 (2; 4)	0,1

TABLE 1
COMPARABILITY OF COMPARISON GROUPS
(MANN – WHITNEY U-TEST, $p < 0,05$)

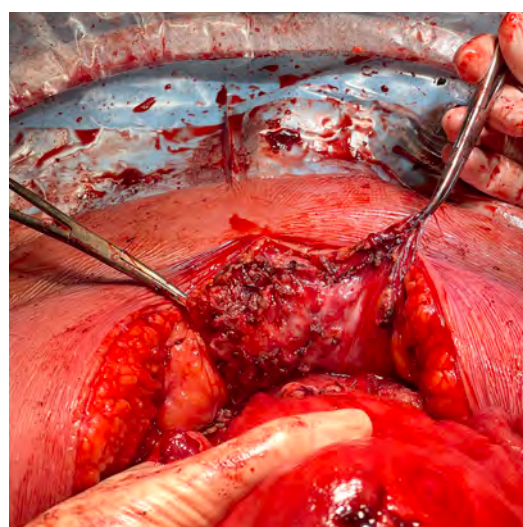
с балансом зрелых промежуточных (20–30 %) и терминальных (до 60–70 %) ворсин (рис. 1з). У пациенток с вращением плаценты отмечено преобладание зрелых промежуточных ворсин; доля полноценно капилляризованных терминальных ворсин достигала 10–20 %, единичные незрелые промежуточные ворсины встречались на небольших ограниченных участках.

Клетки трофобласта плохо визуализировались при окрашивании гематоксилином и эозином (рис. 1в–к), однако хорошо выявлялись при окраске метиленовым синим (рис. 2а–в), в том числе в области асептических некрозов стенки матки (рис. 2г). Также клетки трофобласта

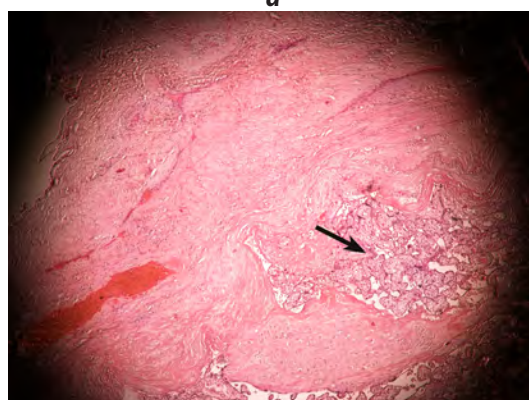
интенсивно окрашивались при иммуногистохимическом исследовании с первичными антителами к цитокератину-7 (рис. 2е–з). Трофобласт в миометрии был представлен как в виде единичных клеток (рис. 2з), так и в виде групп клеток (рис. 2е–з). Если в группе сравнения при физиологической беременности трансформация сосудов матки происходила путём замещения эндотелия и гладкомышечной оболочки сосуда инвазивным трофобластом (рис. 2д, е), то при вращении плаценты наблюдали нарушение топографии инвазии трофобласта и клетки трофобласта обнаруживали не только в сосудах миометрия и среди мышечных волокон, но и в рубцовой ткани миометрия (рис. 2б, в).



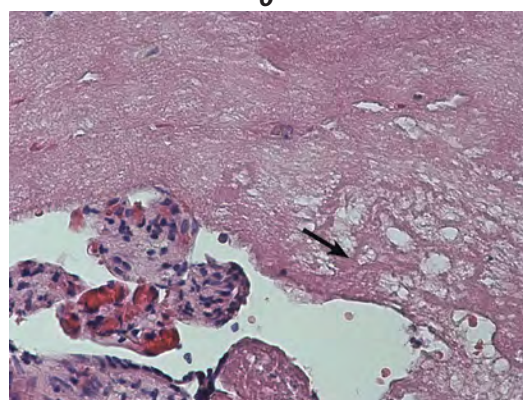
а



б



в



з

РИС. 1.

Морфологические особенности при вращении плаценты. **а** – маточная аневризма (грыжа) с выраженными сосудистыми коллатеральями на передней поверхности матки (pl. increta). **б** – скоагулированные сосуды между задней стенкой мочевого пузыря и передней стенкой матки (pl. percreta) (интраоперационная картина). **в** – инвазия в виде «язычков» или «бухт»; окраска гематоксилином и эозином (отмечено стрелкой), ув. $\times 20$. **з** – повышенное количество плодного фибриноида на фоне отсутствия децидуальных клеток, который способствует прилипанию ворсины и не препятствует проникновению в толщу миометрия инвазивного трофобласта; окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 100$.

FIG. 1.

Morphological features in placenta accreta spectrum. **а** – uterine aneurysm with pronounced vascular collaterals on the anterior surface of the uterus (pl. increta). **б** – coagulated vessels between the posterior wall of the bladder and the anterior wall of the uterus (pl. percreta) (intraoperative picture). **в** – invasion in the form of “tongues” or “bays”; hematoxylin and eosin staining (marked by arrow), magnification $\times 20$. **з** – an increased amount of fibrinoid against the background of the absence of decidual cells, contributed to the adhesion of the villus and does not prevent the penetration of invasive trophoblast into the myometrium thickness; hematoxylin and eosin staining, magnification $\times 100$.

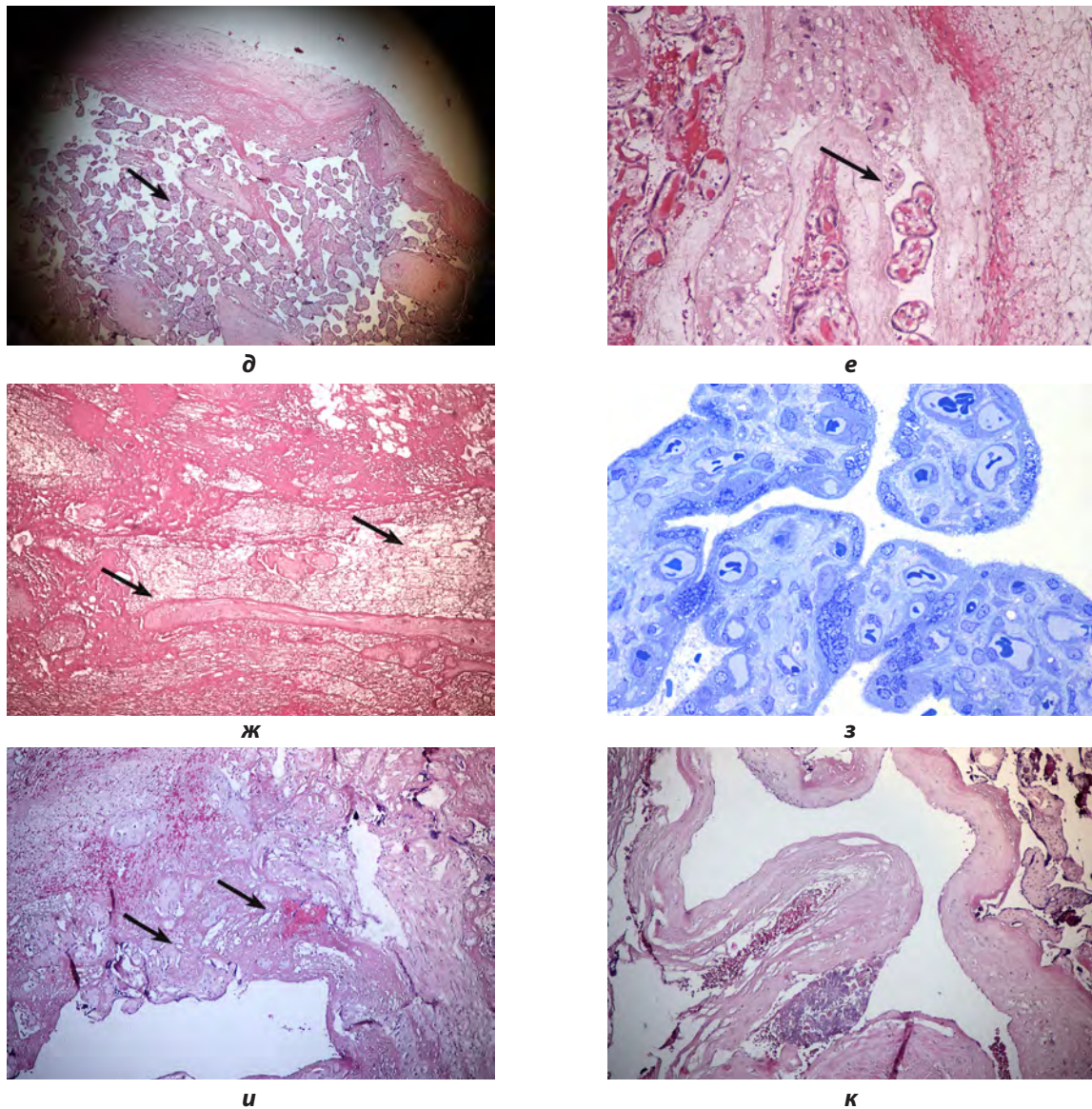


РИС. 1. (продолжение)

Морфологические особенности при врастании плаценты.
а – истончение стенки матки вплоть до серозной оболочки (отмечено стрелкой), отсутствие децидуальной пластинки и отложение депозитов плодного фибриноида; ув. $\times 20$. **б** – визуализация ворсин плаценты в просвете сосудов (отмечено стрелкой); окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 100$. **в** – асептические некрозы миометрия представлены мноморфными эозинофильными полями, местами с кровоизлияниями, присутствуют «ворсины-тени» с отсутствием базофилии ядер и дистрофическими изменениями ворсин, воспалительная инфильтрация отсутствует; асептические некрозы ассоциированы с глубоким врастанием плаценты; окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 100$. **г** – ворсинчатое дерево при *pl. increta* (синцитиотрофобласт без признаков повреждения) по строению соответствует физиологическому течению беременности; окрашивание метиленовым синим, ув. $\times 600$. **д** – врастание ворсин плаценты в просвет сосуда; стенка сосуда замещена плодным фибриноидом (отмечено стрелкой); окрашивание гематоксилином и эозином; ув. $\times 40$. **е** – сосуд в области врастания с истонченной стенкой; окрашивание гематоксилином и эозином, ув. $\times 100$

FIG. 1. (continued)

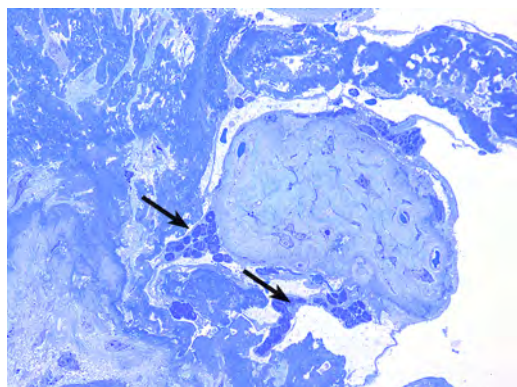
Morphological features in placenta accreta spectrum. **a** – thinning of the uterine wall to the serous membrane (marked by arrow), a lack of a decidual plate and accumulation of fibrinoid deposits; magnification $\times 20$. **b** – visualization of placental villi in the lumen of blood vessels (marked by arrow); hematoxylin and eosin staining, magnification $\times 100$. **c** – villous tree in *pl. increta* (syncytiotrophoblast without any signs of damage) in its structure corresponds to the physiological course of pregnancy; methylene blue staining, magnification $\times 600$. **d** – placental villi ingrowth into the lumen of the vessel; the vessel wall is replaced by fetal fibrinoid (marked by arrow); hematoxylin and eosin staining, magnification $\times 40$. **e** – vessel in the ingrowth area with a thinned wall; hematoxylin and eosin staining, magnification $\times 100$

ТАБЛИЦА 2
ВЫЯВЛЕНИЕ АСЕПТИЧЕСКИХ НЕКРОЗОВ МИОМЕТРИЯ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЛУБИНЫ ИНВАЗИИ

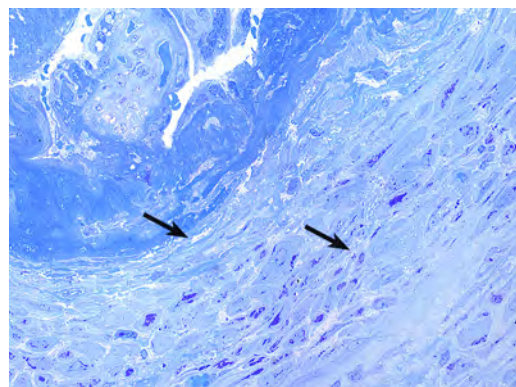
TABLE 2
REVEALING OF MYOMETRIUM ASEPTIC NECROSES
DEPENDING ON THE DEPTH OF INVASION

Глубина инвазии	Наличие зон некроза в миометрии	Доля женщин с наличием зон некроза в миометрии МПО
Здоровые с Кс	0/10	0 %
Placenta accreta	2/12	17 %
Placenta increta	26/30	87 %
Placenta percreta	5/5	100 %

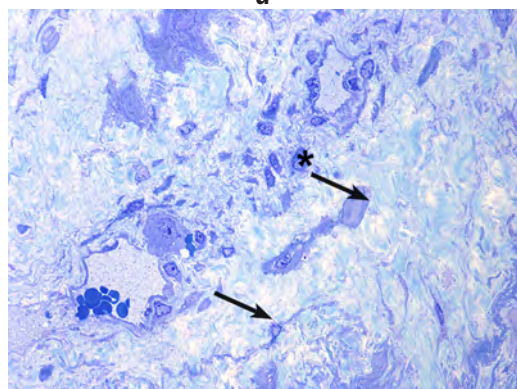
Примечание. Кс – кесарево сечение; МПО – маточно-плацентарная область.



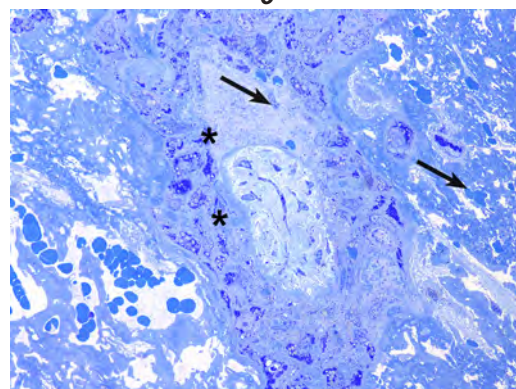
а



б



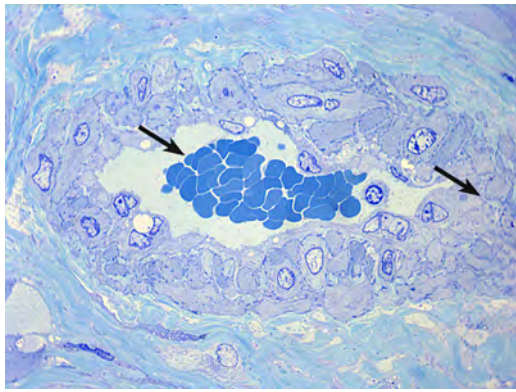
в



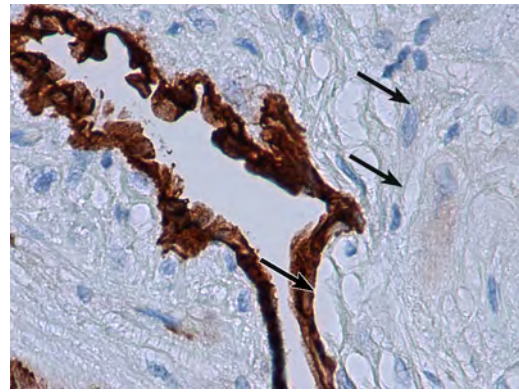
г

РИС. 2.
Морфологические особенности плаценты и миометрия при врастании плаценты. **а** – от ворсины в области синцитиальной почки отделяются клетки инвазивного трофобласта и в виде дорожки проникают внутрь миометрия (группа с PAS); плодный фибриноид не препятствует инвазии трофобласта (отмечен стрелками); окраска метиленовым синим, ув. $\times 1200$. **б** – увеличение депозитов плодного фибриноида на фоне разрушения децидуальной пластинки; плодный фибриноид не ограничивает инвазию трофобласта (отмечен стрелками); в миометрии видны дистрофические изменения клеток, что подтверждается наличием гранул розового цвета (отмечено звёздочками); окрашивание метиленовым синим, ув. $\times 600$. **в** – аномальная инвазия в миометрий при врастании плаценты; окрашивание метиленовым синим (клетки трофобласта указаны стрелками), ув. $\times 400$. **г** – «ворсина-тень» в зоне некроза миометрия (гомогенные голубоватые массы), вокруг ворсины визуализируется трофобласт (показано стрелками); ув. $\times 600$.

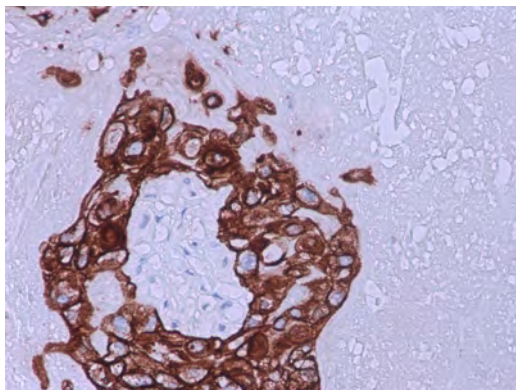
FIG. 2.
Morphological features of the placenta and myometrium in placenta accreta spectrum. **a** – invasive trophoblast cells are separated from the villus in the zones of the syncytial sprouts and penetrate into myometrium in the form of a beam (group with placenta accreta spectrum); fetal fibrinoid does not prevent trophoblast invasion (marked with arrows); methylene blue staining, magnification $\times 1200$. **b** – increased deposits of fetal fibrinoid against the background of the destruction of the decidua; fetal fibrinoid does not limit trophoblast invasion (marked with arrows); in the myometrium, the dystrophic changes in the cells are visible, which is confirmed by the presence of pink granules (marked with asterisks); methylene blue staining, magnification $\times 600$. **v** – abnormal invasion into the myometrium during placenta ingrowth; methylene blue staining (trophoblast cells are marked with arrows), magnification $\times 400$. **g** – “ghost villus” in the zone of myometrial necrosis (homogeneous bluish masses), trophoblast is visualized around the villus (marked with arrows); magnification $\times 600$.



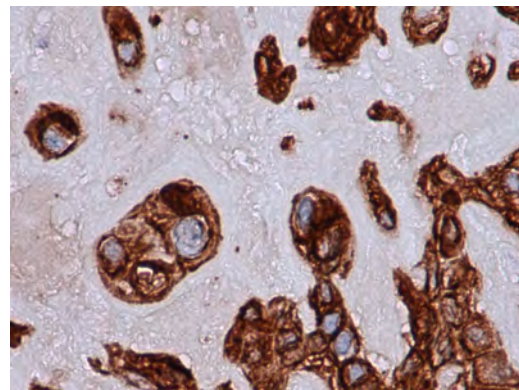
д



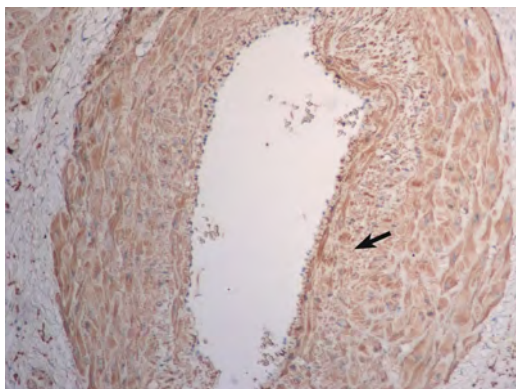
е



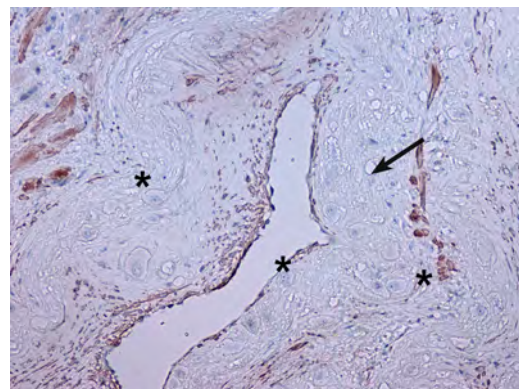
ж



з



и



к

РИС. 2. (продолжение)

Морфологические особенности плаценты и миометрия при вращении плаценты. **д** – замещение эндотелия сосуда миометрия клетками трофобласта (показано стрелками) при физиологической беременности; окраска метиленовым синим, ув. $\times 1000$. **е** – замещение эндотелия сосуда при неосложнённой беременности; окрашивание с первичными антителами к CK7 – клетки трофобласта окрашиваются в коричневый цвет (показано стрелками), ув. $\times 400$. **ж, з** – окрашивание с первичными антителами к CK7 клеток трофобласта, определяемых в области асептического некроза миометрия, ув. $\times 200$ (**ж**), $\times 400$ (**з**). **и, к** – иммуногистохимическое исследование с первичными антителами к α -SMA; положительное окрашивание стенки сосуда вне области вращающегося (показано стрелками) (**е**) и негативное окрашивание стенки сосуда в области плацентарного ложа (**ж**) (звёздочками показаны клетки трофобласта), ув. $\times 200$ (**и**), $\times 400$ (**к**)

FIG. 2. (continued)

Morphological features of the placenta and myometrium in placenta accreta spectrum. **d** – replacement of the endothelium of myometrial vessel with trophoblast cells (marked by arrows) during physiological pregnancy; methylene blue staining, magnification $\times 1000$. **e** – replacement of the vascular endothelium during uncomplicated pregnancy with trophoblast cells; trophoblast cells are stained brown with primary CK7 antibodies (marked by arrows), magnification $\times 400$. **ж, з** – trophoblast cells in the area of myometrium aseptic necrosis are stained with primary CK7 antibodies; magnification $\times 200$ (**ж**), $\times 400$ (**з**). **и, к** – immunohistochemical study with primary α -SMA antibodies, positive staining of the vessel wall outside the area of ingrowth (marked by arrows) (**e**) and negative staining of the vessel wall in the area of the placental bed (**ж**) (trophoblast cells are marked by asterisks); magnification $\times 200$ (**и**), $\times 400$ (**к**)

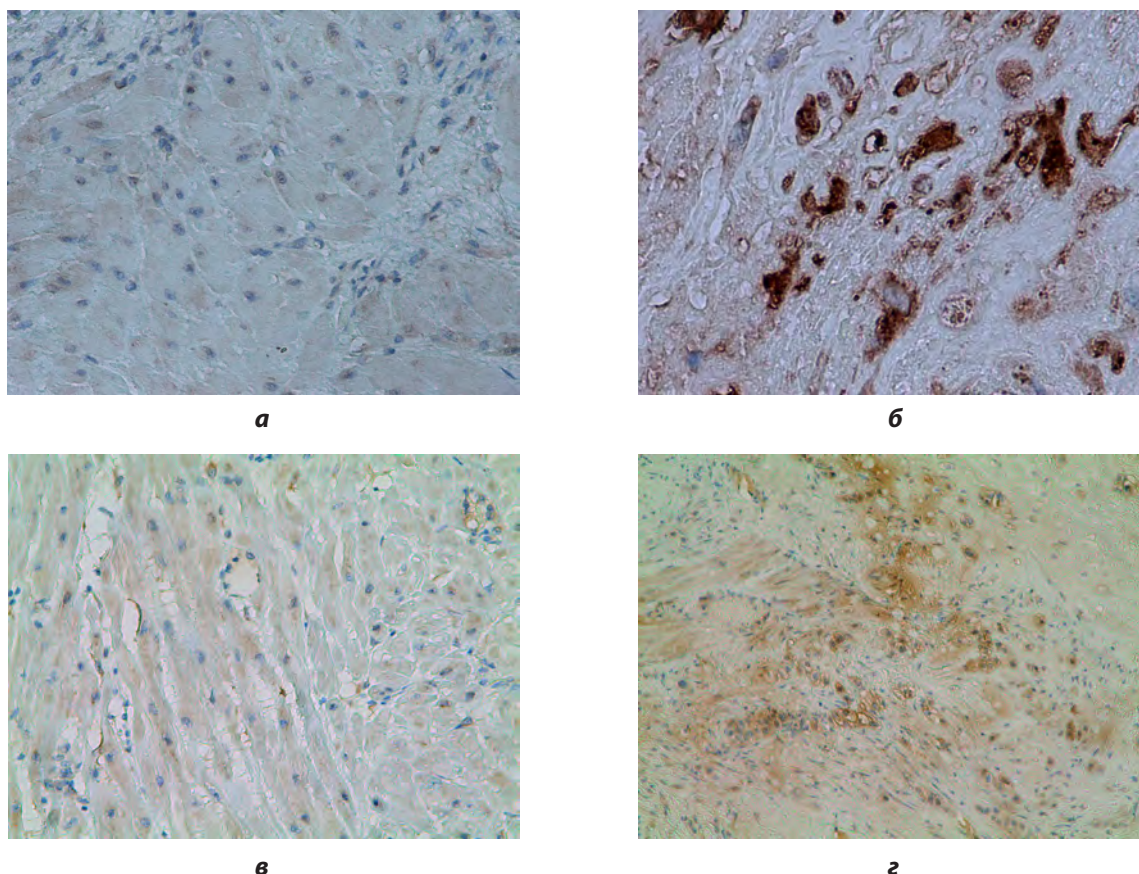


РИС. 3.

Экспрессия маркеров гипоксии и ангиогенеза при врастании плаценты: **а** – иммуногистохимическое исследование миометрия с первичными антителами к Hif2a при неосложненной беременности, ув. $\times 200$; **б** – асептические некрозы миометрия с наличием окрашенных клеток (Hif2a+) инвазивного трофобласта, ув. $\times 400$; **в, з** – иммуногистохимическое исследование с первичными антителами к VEGF при неосложнённой беременности (присутствует слабое окрашивание миометрия), в зоне асептических некрозов миометрия в области врастания присутствуют умеренно окрашенные клетки инвазивного трофобласта (VEGF+), ув. $\times 200$ (**в**), $\times 100$ (**з**)

FIG. 3.

Expression of hypoxia, and angiogenesis markers in placenta accreta spectrum: **a** – immunohistochemical study of myometrium with primary Hif2a antibodies during uncomplicated pregnancy, magnification $\times 200$; **b** – aseptic myometrium necrosis with the presence of stained cells (Hif2a+) of invasive trophoblast, magnification $\times 400$; **v, z** – immunohistochemical study with primary VEGF antibodies during uncomplicated pregnancy (a weak staining of the myometrium), moderately stained cells of invasive trophoblast (VEGF+) in the zone of ingrowth, magnification $\times 200$ (**v**), $\times 100$ (**z**)

Гладкомышечные клетки выявлялись в стенке неремоделированных сосудов (рис. 3и) и отсутствовали в ремоделированных сосудах области плацентарного ложа (рис. 3к).

В миометрии маточно-плацентарной области группы сравнения отсутствовали ворсины, и показатель гипоксии Hif2a практически не выявлялся гистохимически (рис. 3а), как и VEGF (рис. 3в). У женщин с атипичной плацентацией в участках вблизи зон некроза отмечено выраженное повышение экспрессии Hif2a в трофобластоподобных клетках (рис. 3б). Кроме того, в этих участках отмечено повышение экспрессии VEGF (рис. 3г).

ОБСУЖДЕНИЕ

Основным фактором, способствующим аномальному прикреплению ворсин плаценты и дальнейшей инва-

зии в миометрий, считается предшествующая хирургия на матке, которая приводит к патологической децидуализации в области рубца [6, 9, 10]. В нашем исследовании мы провели сравнительную характеристику зоны рубца матки у женщин с нормальной беременностью и женщин с врастанием ворсин плаценты. Как и в работах других авторов, нами выявлено врастание ворсин в области рубцовой ткани. Мы обнаружили, что повреждение маточной стенки сопровождалось образованием некротизированных зон, которые отсутствовали в случаях рубцов без врастания. Причём доля случаев с зонами некроза увеличивалась по мере глубины врастания (табл. 2), возможно, отражая исход процесса повреждения миоцитов в результате аномальной инвазии трофобласта с нарушением архитектоники маточной стенки и сосудистой сети (рис. 2б, в), что с большой долей вероятности приводит к нарушению кровоснабжения и ишемии прилегающего миометрия.

Интересно, что при физиологической беременности инвазия трофобласта строго запрограммирована и останавливается на уровне спиральных артерий, приводя к расширению их диаметра, не затрагивая радиальные и аркуатные артерии, расположенные ближе к поверхности матки [16–18]. При врастании плаценты инвазия трофобласта приобретает нерегулируемый характер и часто выходит за границы рубцовой ткани, затрагивая прилегающие слои миометрия [19] и внутрисосудистое пространство, что показано и в нашем исследовании (рис. 1в–ж).

Для подтверждения гипотезы о ведущей роли нарушения кровоснабжения маточной стенки при врастании ворсин плаценты и последующей ишемии в появлении некротизированных участков миометрия нами было исследовано содержание фактора гипоксии Hif2a и фактора роста эндотелия сосудов в маточно-плацентарной области. Ранее была установлена важная роль Hif2a в первом триместре при инвазии хориона [20], которая в некоторой степени обусловлена гипоксическими условиями. Все женщины, включённые в наше исследование, находились на третьем триместре беременности, и данных по содержанию Hif2a в маточно-плацентарной области на этом сроке в литературных источниках мы не обнаружили. Нами обнаружена более выраженная экспрессия Hif2a в клетках трофобласта в зонах некроза миометрия основной группы (рис. 3б) по сравнению с миометрием группы сравнения (рис. 3а). Содержание VEGF в миометрии в основной группе в этот период гестации было выше по сравнению с группой сравнения, что согласовывалось с данными других исследователей [21, 22]. Удивительно, что в составе некротизированных зон обнаруживался живой трофобласт, активно экспрессирующий факторы гипоксии, что, вероятно, могло стимулировать повышение содержания VEGF в окружающих живых тканях и способствовать усиленному ангиогенезу, направленному к этим зонам; присутствие плодного фибриноида в данных зонах также может способствовать его выживанию [23, 24] и быть проявлением одного из запрограммированных видов клеточной гибели – программируемого некроза – некроптоза [25].

Как следствие, зоны некроза с экспрессирующим фактором гипоксии Hif2a трофобластом могут оказаться одной из основных причин аномальной сосудистой сети, наблюдаемой при PAS (рис. 1а, б).

Анализ зрелости ворсинчатого дерева свидетельствовал об опережении сроков созревания ворсинчатого дерева на 2–3-й неделях, учитывая, что срок родоразрешения пациенток с врастанием плаценты соответствовал 36–37 неделям [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При морфологическом исследовании маточно-плацентарной области при PAS было установлено появление и увеличение зон некроза миометрия в ответ на увеличение глубины врастания ворсин плаценты. При нормальной беременности очаги некроза маточной стенки

отсутствовали. Зоны некроза могут являться причиной активизации ангиогенных факторов и важным стимулом развития аномальной васкуляризации при PAS. Ввиду этого возрастает необходимость тщательного иссечения участков измененного миометрия, особенно участков асептических некрозов, для обеспечения качества последующей метропластики [15].

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Статья написана в рамках Государственного задания (№ 123030700104-3).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Balayla J, Bondarenko HD. Placenta accreta and the risk of adverse maternal and neonatal outcomes. *J Perinat Med.* 2013; 41(2): 141-149. doi: 10.1515/jpm-2012-0219
- Morlando M, Sarno L, Napolitano R, Capone A, Tessitore G, Maruotti G, et al. Placenta accreta: Incidence and risk factors in an area with a particularly high rate of cesarean section. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013; 92(4): 457-460. doi: 10.1111/aogs.12080
- Brennan K. Placental pathology: A review of placenta previa, placental abruption and placenta accreta. *Update Anaest.* 2019; 34: 51-55. doi: 10.1029/WFSA-D-18-00010
- Solheim KN, Esakoff TF, Little SE, Cheng YW, Sparks TN, Caughey AB. The effect of cesarean delivery rates on the future incidence of placenta previa, placenta accreta, and maternal mortality. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011; 24: 1341-1346. doi: 10.3109/14767058.2011.553695
- Jauniaux E, Chantraine F, Silver RM, Langhoff-Roos J; for the FIGO Placenta Accreta Diagnosis and Management Expert Consensus Panel. FIGO consensus guidelines on placenta accreta spectrum disorders: Epidemiology. *Int J Gynecol Obstet.* 2018; 140(3): 265-273. doi: 10.1002/ijgo.12407
- Jauniaux E, Ayres-de-Campos D, Langhoff-Roos J, Fox KA, Collins S. FIGO Placenta Accreta Diagnosis and Management Expert Consensus Panel FIGO classification for the clinical diagnosis of placenta accreta spectrum disorders. *Int J Gynecol Obstet.* 2019; 146(1): 20-24. doi: 10.1002/ijgo.12761
- Колесников Л.Л., Шевлюк Н.Н., Ерофеева Л.М. (ред.). Terminologia Embriologica. Международные термины по эмбриологии человека с официальным списком русских эквивалентов. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. [Kolesnikov LL, Shevlyuk NN, Erofeeva LM. (eds). Terminologia Embriologica. International terms for human embryology with the official list of Russian equivalents. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. (In Russ.).]
- Маркарян Н.М., Вандышева Р.А., Низяева Н.В., Гюева З.В., Михалев С.А., Хамошина М.Б., и др. Клинико-морфологическая оценка рубцов на матке после кесарева сечения у пациенток с гинекологическими и экстрагенитальными заболеваниями. *Клиническая и экспериментальная морфология.* 2023; 12(1): 34-45. [Markaryan NM, Vandysheva RA, Nizyaeva NV, Gyoeva ZV, Mikhalev SA, Khamoshina MB, et al. Clinical and morphological assessment of uterine scars after cesarean section in patients

with gynecological and extragenital diseases. *Clinical and Experimental Morphology*. 2023; 12(1): 34-45. (In Russ.). doi: 10.31088/CEM2023.12.1.34-45

9. Милованов А.П., Аксененко В.А., Лукашевич А.А., Фокина Т.В., Степанова И.И., Тихонова Н.Б. Ведущая роль рубцов после кесарева сечения в патогенезе предлежания плаценты с ворсинками. *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2019; 8(1): 10-18. [Milovanov AP, Aksenenko VA, Lukashovich AA, Fokina TV, Stepanova II, Tikhonova NB. The leading role of scars after the caesarian section in the pathogenesis of placenta previa accreta. *Clinical and Experimental Morphology*. 2019; 8(1): 10-18. (In Russ.). doi: 10.31088/2226-5988-2019-29-1-10-18

10. Benirschke K, Burton GJ, Baergen R. *Pathology of the human placenta*; 6th ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2012.

11. Лисицына О.И., Низяева Н.В., Михеева А.А. Вростание плаценты. Эволюция знаний и умений. *Акушерство и гинекология*. 2021; 6: 34-40. [Lisitsyna OI, Nizyaeva NV, Mikheeva AA. Placenta increta: Evolution of knowledge and skills. *Obstetrics and Gynecology*. 2021; 6: 34-40. (In Russ.). doi: 10.18565/aig.2021.6.34-40

12. World Medical Association Declaration of Helsinki – Ethical principles for medical research involving human subjects. 2013. URL: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects> [date of access: 15.09.2022].

13. Об утверждении правил клинической практики в РФ: Приказ от 19.06.2003 № 266. [On the approval of the rules of clinical practice in the Russian Federation: Order No. 266 of June 19, 2003. (In Russ.). URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=61950> [date of access: 15.09.2022].

14. Hecht JL, Baergen R, Ernst LM, Katzman PJ, Jacques SM, Jauniaux E, et al. Classification and reporting guidelines for the pathology diagnosis of placenta accreta spectrum (PAS) disorders: Recommendations from an expert panel. *Mod Pathol*. 2020; 33(12): 2382-2396. doi: 10.1038/s41379-020-0569-1

15. Куликов И.А., Белоусова Т.Н., Соваев Н.И., Плахотина Е.Н., Мусаева С.В., Павлютина К.М., и др. Способ оперативного родоразрешения пациенток с вращением плаценты в рубец на матке: Патент № 2706368 Рос. Федерация. № 2019118817; заявл. 18.06.2019; опубл. 18.11.2019. Бюл. № 32. [Kulikov IA, Belousova TN, Sovaev NI, Plakhotina EN, Musaeva SV, Pavlyutina KM, et al. A method of operative delivery of patients with placenta ingrowth into a uterine scar: Patent No. 2706368 of the Russian Federation. 2019. (In Russ.).

16. Moll W. Structure adaptation and blood flow control in the uterine arterial system after hemochorial placentation.

Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2003; 22(110 Suppl): S19-S27. doi: 10.1016/s0301-2115(03)00169-6

17. Jauniaux E, Ramsay B, Campbell S. Ultrasonographic investigation of placental morphologic characteristics and size during the second trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1994; 170(1 Pt 1): 130-137. doi: 10.1016/s0002-9378(94)70397-3

18. Burton GJ, Woods AW, Jauniaux E, Kingdom JC. Rheological and physiological consequences of conversion of the maternal spiral arteries for uteroplacental blood flow during human pregnancy. *Placenta*. 2009; 30(6): 473-482. doi: 10.1016/j.placenta.2009.02.009

19. Jauniaux E, Burton GJ. Pathophysiology of placenta accreta spectrum disorders: A review of current findings. *Clin Obstet Gynecol*. 2018; 61: 743-754. doi: 10.1097/GRF.0000000000000392

20. Matsumoto L, Hirota Y, Saito-Fujita T, Takeda N, Tanaka T, Hiraoka T, et al. HIF2α in the uterine stroma permits embryo invasion and luminal epithelium detachment. *J Clin Invest*. 2018; 128(7): 3186-3197. doi: 10.1172/JCI98931

21. Tseng JJ, Chou MM, Hsieh YT, Wen MC, Ho ES, Hsu SL. Differential expression of vascular endothelial growth factor, placenta growth factor and their receptors in placentae from pregnancies complicated by placenta accreta. *Placenta*. 2006; 27(1): 70-78. doi: 10.1016/j.placenta.2004.12.011

22. Соколов Д.И., Белякова К.Л., Михайлова В.А., Шиленкова Ю.В., Худинян М.М., Окорокова Л.С., и др. Влияние факторов, секретируемых плацентой, на формирование сосудодобных структур эндотелиальными клетками в присутствии клеток трофобласта. *Медицинская иммунология*. 2017; 19(3): 285-292. [Sokolov DI, Belyakova KL, Mikhailova VA, Shilenkova YuV, Khudinyan MM, Okorokova KS, et al. Effects of placental factors upon development of tubular structures by endothelial cells in presence of trophoblastic cells. *Medical Immunology (Russia)*. 2017; 19(3): 285-292. (In Russ.). doi: 10.15789/1563-0625-2017-3-285-292

23. Squires R, Wu B, Tawil B. Fibrin sealant as a delivery vehicle for cells, antibiotics, growth factors, and painkillers. *J Appl Biotechnol Bioeng*. 2023; 10(2): 56-64. doi: 10.15406/jabb.2023.10.00328

24. Jauniaux E, Hussein AM, Elbarmelgy RM, Elbarmelgy RA, Burton GJ. Failure of placental detachment in accreta placentation is associated with excessive fibrinoid deposition at the uteroplacental interface. *Am J Obstet Gynecol*. 2022; 226(2): 243.e1-243.e10. doi: 10.1016/j.ajog.2021.08.026

25. Копейна Г.С., Замараев А.В., Животовский Б.Д., Лаврик И.Н. Программируемый некроз и регенерация тканей. *Гены & клетки*. 2018; XIII(2): 35-38. [Kopeina GS, Zamaraev AV, Zhivotovsky BD, Lavrik IN. Programmed necrosis and tissue regeneration. *Genes & Cells*. 2018; XIII(2): 35-38. (In Russ.). doi: 10.23868/201808017

Сведения об авторах

Куликов Ильяс Александрович – кандидат медицинских наук, заведующий акушерским отделением патологии беременности, ГБУЗ МО «Видновский перинатальный центр», e-mail: aesculap@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2460-1623>

Низяева Наталья Викторовна – доктор медицинских наук, заведующая лабораторией патологии репродукции, Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», e-mail: niziaeva@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5592-5690>

Сухачёва Татьяна Владимировна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела патологической анатомии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, e-mail: tatiana@box.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6127-8688>

Серов Роман Андреевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом патологической анатомии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, e-mail: seroroman@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7962-7273>

Тихонова Наталия Борисовна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории патологии репродукции, Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», e-mail: nb-ti@hotmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5437-6933>

Фокина Татьяна Васильевна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории патологии репродукции, Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», e-mail: tatyana-doc-6@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2467-7660>

Милованов Андрей Петрович – доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, главный научный сотрудник лаборатории патологии репродукции, Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», e-mail: a_p_milovanov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8804-0258>

Белюсова Тамара Николаевна – кандидат медицинских наук, главный врач, ГБУЗ МО «Видновский перинатальный центр», e-mail: beltamara1@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3804-7691>

Милюткина Екатерина Романовна – врач акушерского отделения патологии беременности, ГБУЗ МО «Видновский перинатальный центр», e-mail: milyutina.kate@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2701-0607>

Михалева Людмила Михайловна – доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, директор, Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», e-mail: mikhalevalm@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>

Information about the authors

Ilyas A. Kulikov – Cand. Sc. (Med.), Head of the Department of Pregnancy Pathology, Vidnovsky Perinatal Center, e-mail: aesculap@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2460-1623>

Natalia V. Nizyaeva – Dr. Sc. (Med.), Head of the Laboratory of Reproduction Pathology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Petrovsky National Research Centre of Surgery, e-mail: nizyaeva@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5592-5690>

Tatiana V. Sukhacheva – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the Department of Pathology; A.N. Bakulev Center for Cardiovascular Surgery of the Russian Ministry of Health, e-mail: tatiana@box.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6127-8688>

Roman A. Serov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathology, A.N. Bakulev Center for Cardiovascular Surgery of the Russian Ministry of Health, e-mail: seroroman@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7962-7273>

Tatjana V. Fokina – Cand. Sc. (Med.), Senior Research Officer at the Laboratory of Reproduction Pathology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Petrovsky National Research Centre of Surgery, e-mail: tatyana-doc-6@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2467-7660>

Nataliia B. Tikhonova – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the Laboratory of Reproduction Pathology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Petrovsky National Research Centre of Surgery, e-mail: nb-ti@hotmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5437-6933>

Andrey P. Milovanov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Leading Research Officer at the Laboratory of Reproduction Pathology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Petrovsky National Research Centre of Surgery, e-mail: a_p_milovanov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8804-0258>

Tamara N. Belousova – Cand. Sc. (Med.), Head Physician, Vidnovsky Perinatal Center, e-mail: beltamara1@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3804-7691>

Ekaterina R. Milyutina – Obstetrician at the Department of Pregnancy Pathology, Vidnovsky Perinatal Center, e-mail: milyutina.kate@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2701-0607>

Ljudmila M. Mikhaleva – Dr. Sc. (Med.), Corresponding Member of RAS, Director, Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Petrovsky National Research Centre of Surgery, e-mail: mikhalevalm@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>

Вклад авторов

Куликов И.А. – анализ клинических данных пациентов, написание текста статьи.

Низяева Н.В. – анализ данных гистологического исследования, включая полутонкие срезы, и иммуногистохимического исследования.

Сухачёва Т.В. – анализ данных гистологического исследования, включая полутонкие срезы, и иммуногистохимического исследования.

Серов Р.А. – написание текста статьи.

Тихонова Н.Б. – анализ данных гистологического исследования, включая полутонкие срезы, и иммуногистохимического исследования.

Фокина Т.В. – постановка иммуногистохимических реакций и анализ результатов.

Милованов А.П. – редактирование текста статьи.

Белюсова Т.Н. – редактирование текста статьи.

Милюткина Е.Р. – анализ историй болезни, сбор материала.

Михалева Л.М. – редактирование текста статьи.