

DOI: 10.18413/2658-6533-2022-8-1-0-9

УДК 618.36-07:618.398

# Иммуногистохимические и морфологические маркеры тенденции к перенашиванию и переносенной беременности

А.М. Буркитова<sup>1</sup> , В.О. Полякова<sup>2</sup> , В.М. Болотских<sup>1,3</sup> 

<sup>1</sup> Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения  
«Родильный дом №9»,

ул. Орджоникидзе, д. 47, г. Санкт-Петербург, 196158, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический  
медицинский университет»,

ул. Литовская, д. 2, г. Санкт-Петербург, 194100, Российская Федерация

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»,  
Университетская наб., д. 7/9, г. Санкт-Петербург, 199034, Российская Федерация

*Автор для переписки: А.М. Буркитова (ainura777spb@mail.ru)*

## Резюме

**Актуальность:** Переносенная беременность является актуальной проблемой, что связано с высоким процентом осложнений в родах и перинатальной смертности. Множество морфологических исследований показало взаимосвязь жизнедеятельности плода при переносенной беременности с изменениями в плаценте. За последние годы значительно возрос интерес к иммуногистохимическому методу диагностики переносенной беременности. Однако не изучена роль в диагностике переносенной беременности таких маркеров, как коллаген и проколлаген, играющих ключевую роль в образовании структуры плаценты и ее функционировании.

**Цель исследования:** Изучение роли маркеров NO-синтазы, CD34, коллагена и проколлагена в плаценте при тенденции к перенашиванию и переносенной беременности как клинико-морфологических и иммуногистохимических критериев диагностики и профилактики постнатальных нарушений. **Материалы и методы:** Были изучены биопсии плаценты, полученные при стандартном морфологическом исследовании и разделенные на 3 группы в зависимости от срока родоразрешения: 39-40 недель; 40-41 недель и более 41 недели. Проводилось иммуногистохимическое исследование материала на степень экспрессии маркеров: CD34, NO-синтаза, коллаген и проколлаген. С целью статистической обработки полученных данных использовалась аналитическая программа «Statistica 10.0», а также программа «Excel 2010». **Результаты:** В результате исследования не обнаружено достоверной разницы в степени экспрессии CD34, NO-синтазы в ворсинах хориона при доношенной и переносенной беременности. Установлен низкий уровень экспрессии коллагена I типа и коллагена IV типа при сроке родоразрешения более 41 недели. У пациенток с тенденцией к перенашиванию значительно чаще встре-

чались: хроническая компенсированная недостаточность плаценты, дефект ворсинчатого хориона, хроническая компенсированная недостаточность плаценты с острой декомпенсацией. **Заключение:** Маркеры CD34 и NO-синтаза являются диагностически не значимыми, что делает нецелесообразным их изучение для оценки переносимости беременности. Выявленное снижение уровня экспрессии коллагена I и IV типа при переносимости беременности свидетельствует о том, что плацента при переносимости беременности не выполняет в полной мере свои функции.

**Ключевые слова:** CD34; NO-синтаза; коллаген; проколлаген; переносимости беременности

**Для цитирования:** Буркитова АМ, Полякова ВО, Болотских ВМ. Иммуногистохимические и морфологические маркеры тенденции к перенашиванию и переносимости беременности. Научные результаты биомедицинских исследований. 2022;8(1):117-129. DOI: 10.18413/2658-6533-2022-8-1-0-9

## Immunohistochemical and morphological markers of susceptibility to prolonged and postterm pregnancies

Ainura M. Burkitova<sup>1</sup> , Victoria O. Polyakova<sup>2</sup> ,  
Viacheslav M. Bolotskikh<sup>1,3</sup> 

<sup>1</sup> Maternity Hospital №9,

47 Ordzhonikidze St., Saint Petersburg, 196158, Russia

<sup>2</sup> Saint Petersburg State Pediatric Medical University,

2 Litovskaya St., Saint Petersburg, 194100, Russia

<sup>3</sup> Saint Petersburg State University,

7/9 Universitetskaya Emb., Saint Petersburg, 199034, Russia

Corresponding author: Ainura M. Burkitova (ainura777spb@mail.ru)

### Abstract

**Background:** Prolonged pregnancy is an urgent problem, which is associated with a high percentage of complications in childbirth and perinatal mortality. A large number of morphological studies have shown the relationship of fetal disorders during post-term pregnancy with changes in the placenta. In recent years, interest in the immunohistochemical method for diagnosing prolonged pregnancy has increased significantly. However, the role of such markers as collagen and procollagen in the diagnosis of prolonged pregnancy, which play a main role in the formation of the placenta structure and its functioning, has not been studied. **The aim of the study:** To study the role of markers of NO-synthase, CD34, collagen and procollagen in the placenta with a tendency to prolonged pregnancy and post-term birth as clinical, morphological and immunohistochemical criteria for the diagnosis and prevention of postnatal disorders. **Materials and methods:** The material of the study was placenta biopsies obtained by standard morphological examination and divided into 3 groups depending on the time of delivery: 39-40 weeks; 40-41 weeks and over 41 weeks. An immunohistochemical study of the material was carried out for the degree of markers expression: CD34, NO-synthase, collagen and procollagen. For the purpose of statistical processing of the obtained data, Statistica 10.0 analytics software and Excel 2010 software were used. **Results:** No significant difference was found in the degree of expression of CD34, NO-synthase in the chorionic villus during full-term and prolonged pregnancy. A low level of expression of type I and type IV

collagen was found at a delivery time of more than 41 weeks. Patients with a tendency to prolonged pregnancy were much more common: chronic compensated placental insufficiency, chorionic villous defect, chronic compensated placental insufficiency with acute decompensation. **Conclusion:** The markers CD34 and NO-synthase are not diagnostically significant, which makes it inappropriate to study them for the assessment of prolonged pregnancy. The revealed decrease in the level of expression of types I and IV collagen during prolonged pregnancy indicates that the placenta during prolonged pregnancy does not fully fulfill its functions.

**Keywords:** CD34; NO-synthase; collagen; procollagen; prolonged pregnancy

**For citation:** Burkitova AM, Polyakova VO, Bolotskikh VM. Immunohistochemical and morphological markers of susceptibility to prolonged and postterm pregnancies. Research Results in Biomedicine. 2022;8(1):117-129. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2022-8-1-0-9

**Введение.** Известно, что переносная беременность несет в себе большие риски для жизнедеятельности плода. Согласно сведениям литературы, частота данной патологии колеблется от 1,4% до 14%, и составляет порядка 8% [1]. При переносной беременности наблюдаются следующие характерные признаки: резорбция амниотической жидкости и маловодие, старение плаценты, а также присутствие признаков переносности плода, что объяснимо нарастанием гестационного срока, превосходящим физиологические нормы. Вследствие высокого риска антенатальной и интранатальной гибели плода при данной патологии – переносная беременность располагается на одной из первых позиций в структуре перинатальной смертности [2, 3].

Изменения в плаценте являются определяющими в патогенезе переносной беременности [4, 5]. Следует принимать во внимание, что в связи с ограниченным сроком внутриутробного развития человека в конце доношенной беременности в плаценте возникают генетические запрограммированные инволютивно-дистрофические процессы, и при отсутствии развития родовой деятельности в виду различных факторов, данные процессы в плаценте непрерывно прогрессируют в старение согласно заложенной генетической программе [6, 7].

При переносной беременности наблюдается различная морфологическая картина, при этом макро-, и микроскопические изменения при этой

патологии не являются специфическими [8, 9]. Они могут встречаться как при срочных родах, так и при разного рода патологиях, чаще всего при преэклампсии [10, 11, 12].

За последние годы значительно возрос интерес к иммуногистохимическому методу диагностики переносной беременности. Один из изучаемых маркеров – CD34 – визуализирует эндотелиальную выстилку сосудов всех типов [5, 13]. Известно, что хориальные ворсины выступают в качестве CD34-иммунопозитивных структур, однако стоит отметить, что до сих пор не полностью изучены особенности локализации маркеров плацентарной недостаточности CD34.

В литературе представлены особенности экспрессии маркера NO-синтазы в ворсинчатом хорионе как основного плацентарного вазодилататора. Было показано, что синцитиотрофобласт, синцитиокапиллярные мембраны, эндотелий капилляров ворсин NOS-иммунопозитивными [13].

Коллаген I типа, являясь основным структурным коллагеном, экспрессируется в базальных и якорных частях ворсин: в самих ворсинах – в парацентральных зонах, а в периферических зонах котиледонов его экспрессия отсутствует [14-16]. В тех участках плаценты, где не развита коллагеновая сеть, происходит дефект развития плаценты, что подтверждает наличие плацентарной недостаточности и свойственно при переносной беременности, при этом при доношенной беременности сеть коллагена распространена гомогенно в периферической и центральной зонах плаценты [14].

Также в результате проведенных иммуногистохимических исследований была выявлена корреляционная зависимость между перинатальным исходом и экспрессией коллагена IV типа, традиционно определяющимся как коллаген сосудистого русла, в связи с его экспрессией в стенках сосудов и капилляров в плацентах при доношенном сроке беременности [17, 18]. При переношенной беременности наблюдалась повышенная степень экспрессии коллагена IV в краевых очагах инволюции плаценты [19]. Из этого следует, что основной компонент разрушенных участков плаценты представлен коллагеном IV типа, что, скорее всего, способствует сохранению эластичности плаценты при физиологическом сроке беременности. Занимая место структурообразующих коллагенов I и III типов, коллаген IV типа сигнализирует об угрозе срыва компенсаторных механизмов плода накануне родоразрешения. Все это обуславливает степень тяжести плацентарной недостаточности, влияя в конечном счете на исход беременности для плода и новорожденного при переношенной беременности [17, 20].

Таким образом, морфологические и иммуногистохимические исследования плаценты при переношенной беременности требуют продолжения исследований.

**Цель исследования:** изучить роль маркеров NO-синтазы, маркера предшественника гематопоэтических клеток человека CD34, коллагена и проколлагена в плаценте при тенденции к перенашиванию и переношенной беременности как клинико-морфологических и иммуногистохимических критериев диагностики и профилактики постнатальных нарушений.

**Задачи исследования:** оценить степень выраженности патоморфологических изменений в плаценте в зависимости от срока гестации.

#### **Материал и методы исследования**

Исследование проведено на биопсиях плацент, полученном при стандартном

морфологическом исследовании. Весь материал был разделен на 3 группы:

– 15 родильниц, родоразрешенных на сроке беременности 39-40 недель;

– 15 родильниц, родоразрешенных на сроке гестации 40-41 недель;

– 15 родильниц, родоразрешенных на сроке гестации более 41 недели.

Критерии исключения: родильницы с тазовым предлежанием плода, с тяжелой преэклампсией, с рубцом на матке после миомэктомии или кесарева сечения, с многоплодной беременностью, с преждевременными родами, с тяжелой экстрагенитальной патологией.

Клинической базой являлось патологоанатомическое отделение Научно-исследовательского института имени Д.О. Отта.

Иммуногистохимическое исследование проводилось с использованием флуоресцентной метки с парафиновыми срезами толщиной 2 мкм, которые устанавливали на предметные стекла, покрытые пленкой из поли-L-лизина (Sigma). Эти препараты подвергались процессу высушивания при температуре 37°C в течение суток с использованием термостата. Иммунофлуоресцентное исследование включало применение стандартного двухэтапного протокола с демаскировкой антигена в 0,01 М цитратном буфере pH=6,08-6,10. Оперировали указанными первичными моноклональными антителами: SIRT1 (1:1000, Abcam), SIRT2 (1:8000, Abcam), SIRT6 (1:300, Novus Biologicals) и NFkB p105 / p50 (1:400, Abcam); инкубация осуществлялась при требованиях, соответствующих инструкции, во влажной камере в нужном температурном режиме. Визуализация проводилась набором Mouse and Rabbit Specific HRP Detection IHC Kit (abcam). Блокировку неспецифического окрашивания проводили с помощью коммерческого раствора Protein Block (abcam). Для проверки работы антител производили негативный и позитивный контроли. Специфичность антител



подтверждали в контрольных экспериментах.

Количественную оценку результатов иммуногистохимической реакции проводили на микрофотографиях с увеличением  $\times 400$  раз. Использовалась микроскопическая система визуализации: микроскоп Olympus, камера Olympus BX46 и специализированное программное обеспечение «CellSens 47 Entry». Поля зрения с дефектами тканей, а также их окрашивания и артефактами, были удалены из снимка. Параметры компьютерного анализа следующие:

- окуляр:  $\times 10$  увеличение;
- объектив:  $\times 40$  увеличение;
- полностью открытая апертура диафрагмы;
- поднятый конденсатор в режиме «Фото»;
- время экспозиции: 1/20 с;
- максимальная чувствительность камеры;
- размер кадра: 1280 $\times$ 1024 пикселей;
- формат кадра: JPEG.

Относительная плотность экспрессии (%) анализировалась в программном обеспечении «ImageJ». В каждом срезе в 5 полях зрения оценивали следующие показатели:

- оптическая плотность экспрессии, автоматически вычисляемая на основании закона Бугера-Ламберта-Бера;
- площадь относительного проявления, рассчитываемая как отношение области иммунопозитивных клеток к общей площади препарата.

Далее рассчитывались средние значения исследуемых параметров.

#### **Статистические методы**

Достоверность и убедительность полученных результатов исследования гарантирована методологической и теоретической аргументированностью исследования, включающего применение методического оборудования, соответствующего цели и задачам настоящего исследования, характерностью и достаточным объемом выборки. С целью статистической обработки полученных данных использовалась аналитическая программа «Statistica 10.0», а также

программа «Excel 2010» (США). Рассчитывалось среднее арифметическое (M), средняя ошибка среднего значения (m) для признаков, имеющих непрерывное распределение, а также частота встречаемости признаков с дискретными значениями. Также для статистического анализа полученных данных применялся критерий Краскела-Уоллиса. Данный критерий используется для оценки отличий одновременно между тремя и более выборками и дает возможность выяснить, что признак меняется при смене одной группы на другую, но не показывает на направление изменений. Он представляет собой обобщение критерия Манна-Уитни на большее количество выборок. Все значения группируются и выстраиваются в общем ряду. Потом в каждой выборке рассчитываются суммы рангов. Если отличия оказываются случайными, то высокие и низкие ранги однородно разделяются по выборкам. Когда в какой-либо группе будут доминировать высокие ранги, а в оставшейся группе низкие, то это свидетельствует о том, что отличия неслучайны.

Адекватным допустимым уровнем статистической значимости принимали 0,05.

#### **Результаты исследования.**

Пациентки трех групп достоверно не отличались по возрасту, массе плаценты и ряду морфофункциональных характеристик плацент (табл. 1).

В ходе проведенного исследования были выявлены достоверные отличия между первой и третьей группами по следующим морфофункциональным данным: частота базального децидуита, виллузита, хронической компенсированной недостаточности плаценты, дефекта ворсинчатого хориона, интервиллузита, хронической компенсированной недостаточности плаценты с острой декомпенсацией, очагового гнойного хориодецидуита, риска для ребенка по нарушениям адаптации, для ребенка по гипоксии, риска для ребенка по энтероколиту ( $p < 0,05$ ). Вышеперечисленные параметры достоверно чаще

встречаются в группе со сроком беременности более 41 недели, чем в группе со сроком гестации 39-40 недель. ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

Таблица 1

### Морфофункциональные особенности исследуемых групп

Таблица 1

### Morphofunctional features of the studied groups

Параметр	1 группа (n=15)	2 группа (n=15)	3 группа (n=15)	Статистическая достоверность, Н
Возраст (лет)	29,2±4,29	30,93±5,34	28,43±2,82	–
Масса плаценты (г)	532,67±46,67	552,67±60,88	533,57±67,55	0,91
Срок гестации (дней)	275,80±2,18	282,67±2,44	288,86±1,99	38,37
Хроническая, субкомпенсированная недостаточность плаценты с острой декомпенсацией (%)	6,67	13,33	42,86	5,7
Продуктивный хориодецидуит (%)	20,00	13,33	33,33	1,76
Острая недостаточность плаценты (%)	40,0	46,67	57,14	0,52
Очаговый гнойный мембранит (%)	20,0	6,67	14,29	1,12
Фуникулит (%)	0	0	0	0,00
Диссоциированное созревание ворсин (%)	0	0	0	0,00
Субхориальный интервиллузит (%)	0	0	0	0,00
Риск для матери по эндометриту (%)	40,0	40,0	35,71	0,98
Риск для матери по урогенитальным инфекциям (%)	20,0	20,0	14,29	0,94
Риска нет (%)	40,0	53,33	42,86	0,70
Риск для ребенка по ВУИ (%)	6,67	13,33	14,28	0,47
Риск для ребенка по пневмонии (%)	6,67	6,67	7,14	6,47
Риск для ребенка по сепсису (%)	0	13,33	28,57	6,28
Риск для ребенка по интранатальному инфицированию (%)	33,33	33,33	57,14	0,49
Риска для ребенка нет (%)	26,67	13,33	0	4,51
Гемолитическая болезнь новорожденного (%)	0	0	0	0,00
Конъюнктивит (%)	6,67	13,33	20,00	1,13
Вульвовагинит (%)	6,67	13,33	20,00	0,57
Дерматит (%)	6,67	13,33	20,00	1,12

Таблица 2 (начало)

### Морфофункциональные особенности исследуемых групп

Beginning of Table 2

### Morphofunctional features of the studied groups

Параметр	1 группа (n=15)	2 группа (n=15)	3 группа (n=15)	Статистическая достоверность, Н
Базальный децидуит (%)	6,67	33,33	71,43	14,05
Виллузит (%)	13,33	40,00	71,43	10,86
Хроническая, компенсированная, недостаточность плаценты (%)	13,33	40,00	78,57	13,37
Дефект ворсинчатого хориона (%)	6,67	33,33	71,43	14,05
Интервиллузит (%)	13,33	33,33	71,43	11,41

Таблица 2 (окончание)

**Морфофункциональные особенности исследуемых групп**

End of Table 2

**Morphofunctional features of the studied groups**

Параметр	1 группа (n=15)	2 группа (n=15)	3 группа (n=15)	Статистическая достоверность, Н
Хроническая компенсированная недостаточность плаценты с острой декомпенсацией (%)	13,33	40,00	78,57	13,37
Риск для ребенка по наружной адаптации (%)	20,00	33,33	78,57	10,64
Очаговый гнойный хориодецидуит (%)	26,67	53,33	78,57	8,38
Риск для ребенка по гипоксии (%)	26,67	40,00	64,29	12,77
Риск для ребенка по энтероколиту (%)	6,67	40,00	57,14	9,29

В ходе иммуногистохимического исследования плацент были получены

данные, представленные на рисунке 1 для маркеров CD34, NO-синтазы, Coll-I и Coll-IV.

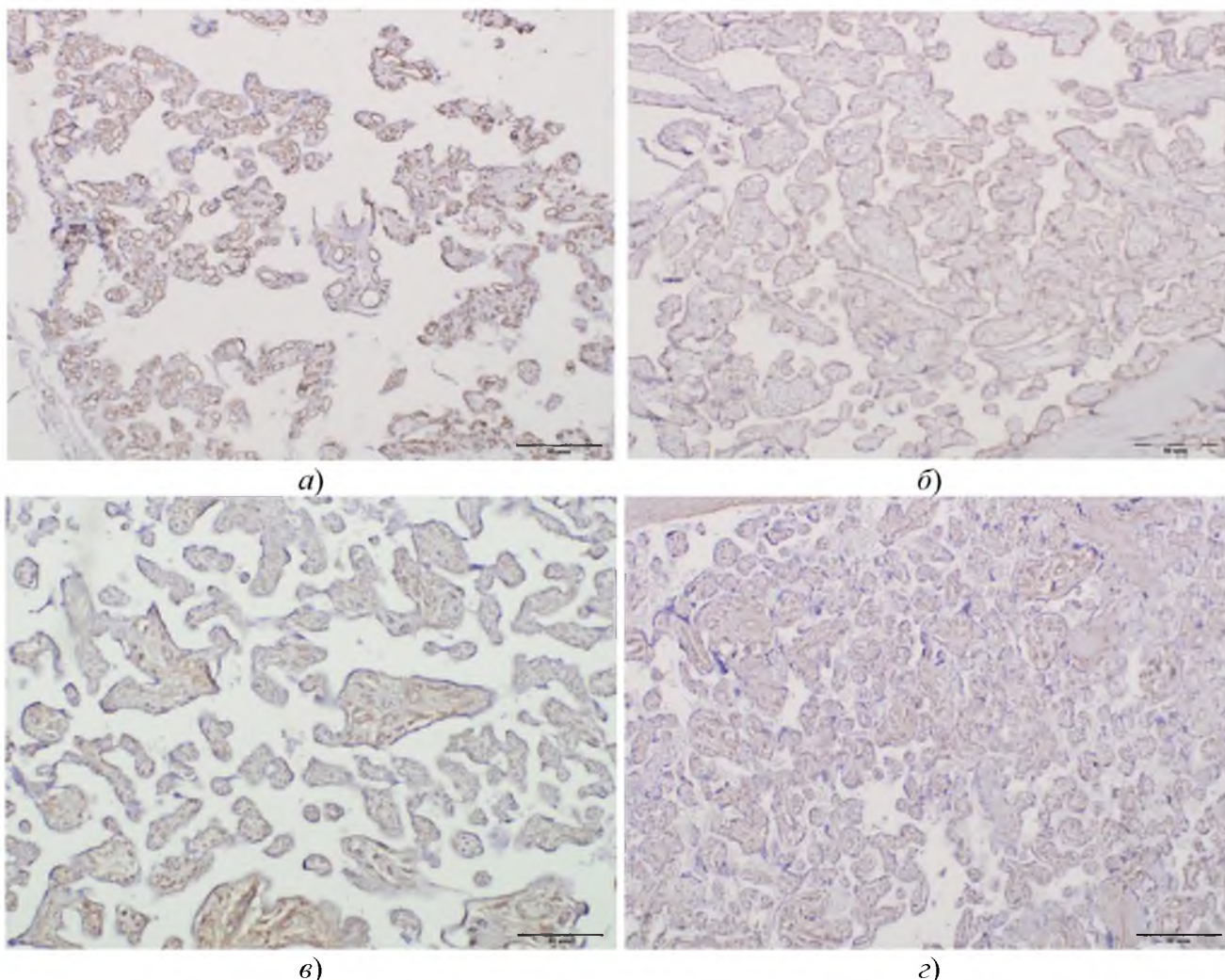


Рис. 1. Микрофотографии иммуногистохимических реакций плацент: а) маркер CD34; б) маркер NO-синтаза; в) маркер Coll-I; г) маркер Coll-IV

Fig. 1. Micrographs of immunohistochemical reactions of placentas: а) CD34 marker; б) NO-synthase marker; в) Coll-I marker; г) Coll-IV marker



В результате обработки представленных данных были получены следующие результаты: достоверных отличий в исследуемых группах по

относительной площади экспрессии и оптической плотности маркеров CD34 (рис. 2а и 3а соответственно) и NO-синтазы (рис. 2б и 3б соответственно) выявлено не было.

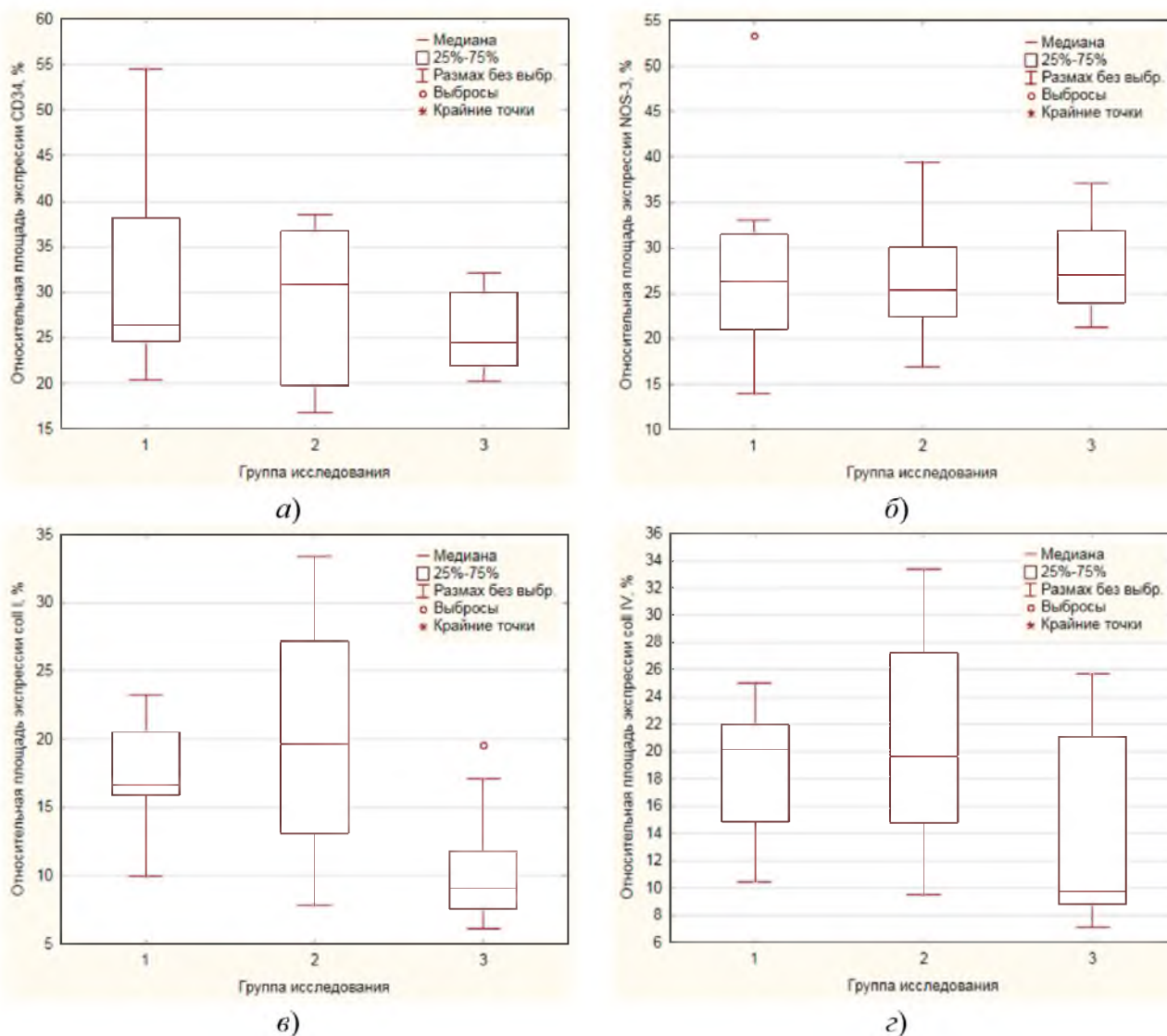


Рис. 2. Относительная площадь экспрессии в исследуемых группах: а) маркер CD34; б) маркер NO-синтаза; в) маркер Coll-I; г) маркер Coll-IV  
Fig. 2. Relative expression area in the studied groups: а) CD34 marker; б) NO-synthase marker; в) Coll-I marker; г) Coll-IV marker

Однако первая и третья группы, а также вторая и третья группы достоверно отличались по относительной площади экспрессии и оптической плотности маркеров Coll-I (рис. 2в и 3в соответственно) и Coll-IV (рис. 2г и 3г

соответственно). Таким образом, маркеры CD34 и NO-синтаза являются диагностически не значимыми, что делает нецелесообразным их изучение для оценки переносенной беременности.



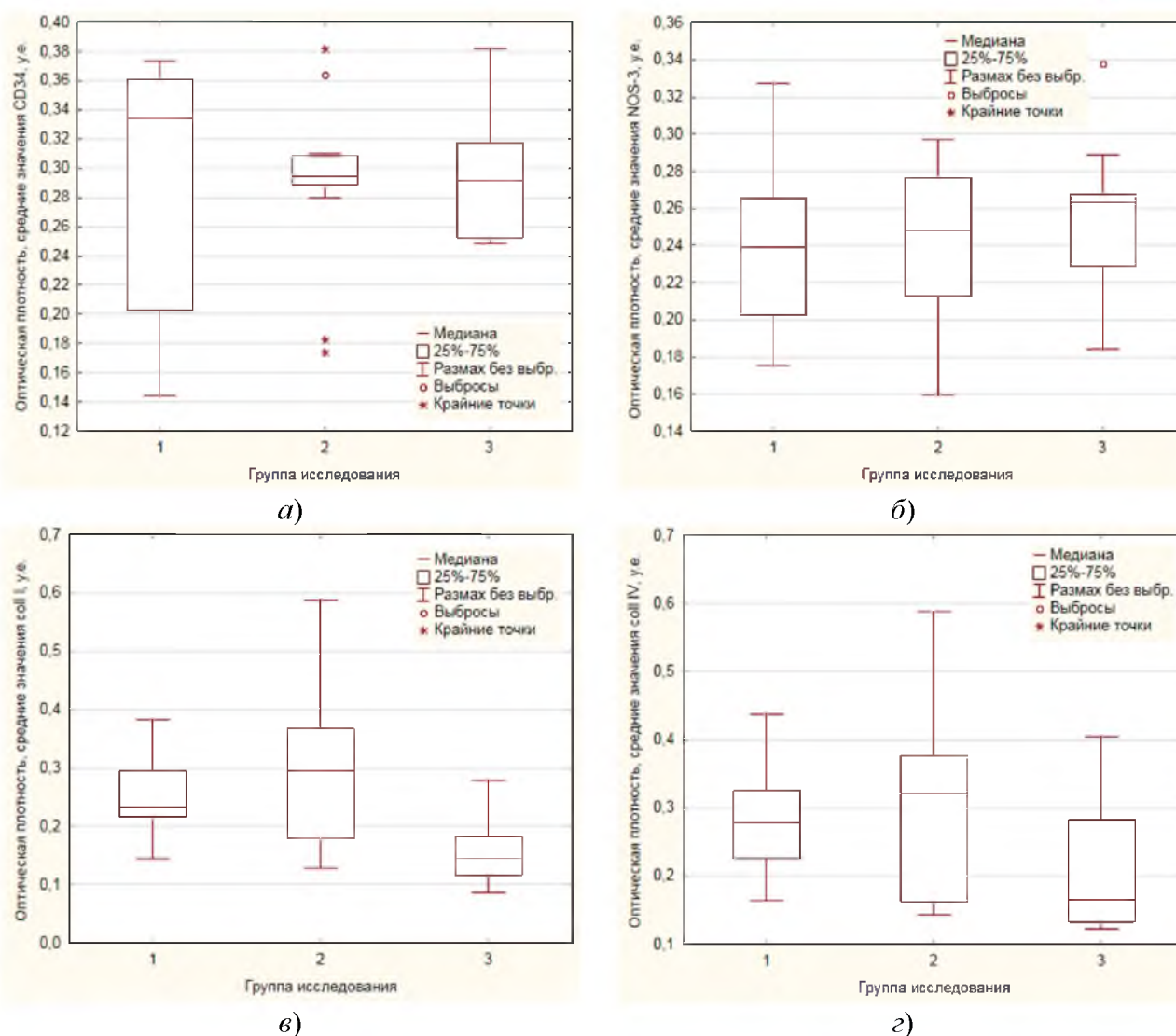


Рис. 3. Оптическая плотность в исследуемых группах: а) маркер CD34; б) маркер NO-синтаза; в) маркер Coll-I; з) маркер Coll-IV  
 Fig. 3. Optical density in the studied groups: а) CD34 marker; б) NO-synthase marker; в) Coll-I marker; з) Coll-IV marker

### Обсуждение результатов исследования

Следовательно, полученное в результате исследования отсутствие достоверной разницы в площади экспрессии CD34, NO-синтазы в ворсинчатом хорионе при доношенной и переношенной беременности доказывает теорию функциональной зрелости, а не «старении» плаценты [7].

В ходе исследования выявлен низкий уровень экспрессии коллагена I типа в плаценте при переношенной беременности, что подтверждает нарушение развития плаценты на данном сроке беременности.

Ввиду ключевой роли коллагена I типа в регенерации тканей, заживлении ран и эластичности, установленный низкий уровень экспрессии этого маркера свидетельствует о том, что плацента перестает при переношенных сроках беременности, в полной мере, выполнять свою функцию. Однако выявлен низкий уровень экспрессии коллагена IV типа, который принято относить к основному компоненту дезинтегрированных участков плаценты и считается индикатором компенсации жизнедеятельности внутриутробного плода, замещая структурообразующие коллагены I и III

типов, что также соответствует литературным сведениям [14].

Включая в себя ретикулярные волокна и будучи основным компонентом внеклеточного матрикса, коллаген III типа создает основной каркас многих органов, в том числе плаценты и кожи. Как правило, комбинируясь с первым типом коллагена, коллаген III типа является необходимым элементом для упругости и эластичности кровеносных сосудов, тканей сердца и кожи. Недостаток коллагена III типа в большой степени увеличивает риск разрыва сосудов, а также в отдельных критических случаях многократно увеличивает риск смерти [15].

Известно, что TGF бета, опосредованно, через коллаген IV типа мониторирует клеточную дифференцировку, пролиферацию и прочие функции в основной массе клеток, содействует иммунному ответу, нарушению микроциркуляции и сердечно-сосудистым патологиям. Выявленное снижение уровня экспрессии коллагена IV типа при перенесенной беременности может служить свидетельством того, что все процессы пролиферации, клеточной дифференцировки и формирования сосудистого русла закончены и плацента при перенесенной беременности не выполняет в полной мере трофическую, а также защитную функции [18].

При оценке результатов гистологического исследования плацент при тенденции к перенашиванию достоверно чаще наблюдались воспалительные изменения, чем при родах в срок ( $p < 0,05$ ). В то время как при доношенном сроке, так и при тенденции к перенашиванию основная локализация воспалительного процесса выявлялась на уровне гладкого хориона и париетальной пластинки либо совмещалась с поражением базальной децидуи, что также соответствует данным литературы [21]. При гистологическом исследовании последов у женщин с тенденцией к перенашиванию значительно чаще встречались: хроническая компенсированная недостаточность плаценты, дефект ворсинчатого хориона, хроническая компенсированная недостаточность

плаценты с острой декомпенсацией [8]. Также новорожденные у женщин с тенденцией к перенашиванию относительно женщин с доношенным сроком беременности характеризовались более высокой частотой реализации внутриутробной инфекции в виде энтероколита, а также более высокой частотой гипоксии и, тем самым, в большей потребности в респираторной поддержке новорожденных, а также необходимостью более продолжительной их госпитализации.

Все это еще раз свидетельствует о необходимости разработки эффективного и быстрого метода подготовки беременных с тенденцией к перенашиванию с целью уменьшения перинатальных осложнений и гнойно-септических осложнений у матери.

**Заключение.** Обобщая полученные результаты исследования можно сделать вывод, что маркеры CD34 и NO-синтаза являются диагностически не значимыми, что делает нецелесообразным их изучение для оценки перенесенной беременности. В то время, как выявленный низкий уровень экспрессии коллагена I типа в плаценте при перенесенной беременности подтверждает нарушение развития плаценты на данном сроке беременности. Снижение уровня экспрессии коллагена IV типа при перенесенной беременности может служить свидетельством того, что все процессы пролиферации, клеточной дифференцировки и формирования сосудистого русла закончены и плацента при перенесенной беременности не выполняет в полной мере свои функции. Таким образом, требуется профилактика развития постнатальных нарушений при тенденции к перенашиванию, что выражается в необходимости разработки эффективного и быстрого метода подготовки беременных с тенденцией к перенашиванию с целью уменьшения перинатальных осложнений и гнойно-септических осложнений у матери.

#### **Информация о финансировании**

*Финансирование данной работы не проводилось.*

## Financial support

*No financial support has been provided for this work.*

## Конфликт интересов

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## Conflict of interests

*The authors have no conflict of interest to declare.*

## Список литературы

1. Чернуха ЕА. Переносная и пролонгированная беременность: руководство для врачей. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007.
2. Dahdouh S, Andescavage N, Yewale S, et al. In vivo placental MRI shape and textural features predict fetal growth restriction and postnatal outcome. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2018;47(2):449-458. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmri.25806>
3. Vişan V, Balan RA, Costea CF, et al. Morphological and histopathological changes in placentas of pregnancies with intrauterine growth restriction. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*. 2020;61(2):477-483. DOI: <https://doi.org/10.47162/RJME.61.2.17>
4. Nardoza LMM, Caetano ACR, Zamarian ACP, et al. Fetal growth restriction: current knowledge. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2017;295(5):1061-1077. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4341-9>
5. Knofler M, Haider S, Saleh L, et al. Human placenta and trophoblast development: key molecular mechanisms and model systems. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2019;76(18):3479-3496. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03104-6>
6. Jakó M, Surányi A, Kaizer L, et al. Maternal hematological parameters and placental and umbilical cord histopathology in intrauterine growth restriction. *Medical Principles and Practice*. 2019;28(2):101-108. DOI: <https://doi.org/10.1159/000497240>
7. Байкулова ТЮ, Петров ЮА. Морфофункциональные особенности плацент у первородящих повторнобеременных женщин. *Современные проблемы науки и образования*. 2016;2:128-132.
8. Isakov KMM, Emerson JW, Campbell KH, et al. Estimated placental volume and gestational age. *American Journal of Perinatology*. 2018;35(8):748-757. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0037-1615285>
9. Soncin F, Khater M, To C, et al. Comparative analysis of mouse and human placentae across gestation reveals species-specific regulators of placental development. *Development*. 2018;145(2):dev156273. DOI: <https://doi.org/10.1242/dev.156273>
10. Huang X, Anderle P, Hostettler L, et al. Identification of placental nutrient transporters associated with intrauterine growth restriction and pre-eclampsia. *BMC Genomics*. 2018;19(1):173. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12864-018-4518-z>
11. Сидорова ИС, Кулаков ВИ, Макаров ИЮ. *Руководство по акушерству*. М.: Медицина; 2006.
12. Низяева НВ, Сухачева ТВ, Куликова ГВ, и др. Морфологические особенности мезенхимальных клеток стромы ворсин хориона. *Вестник российской академии медицинских наук*. 2017;72(1):76-83.
13. Пальцев МА, Айламазян ЭК, Григорян ИЮ, и др. *Молекулярные механизмы заболеваний репродуктивной системы (лекционные очерки)*. СПб.: Эко-Вектор; 2017.
14. Новикова СВ, Савельев СВ. К вопросу о структурных основах, определяющих функциональные проявления плацентарной недостаточности. *ПМЖ. Мать и дитя*. 2014;22(14):1030-1033.
15. Ricard-Blum S. The collagen family. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2011 [cited 2021 August 10]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21421911/>. DOI: 10.1101/cshperspect.a004978
16. Leitinger B. Transmembrane collagen receptors. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*. 2011;27:265-290. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-092910-154013>
17. Leavey K, Grynspan D, Cox BJ. Both "Canonical" and "immunological" preeclampsia subtypes demonstrate changes in placental immune cell composition. *Placenta*. 2019;83:53-56. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2019.06.384>
18. Oefner CM, Sharkey A, Gardner L, et al. Collagen type IV at the fetal-maternal interface. *Placenta*. 2015;36(1):59-68. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2014.10.012>
19. Napso T, Yong HEJ, Lopez-Tello J, et al. The role of placental hormones in mediating maternal adaptations to support pregnancy and lactation. *Frontiers in Physiology*. 2018;9:1091. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01091>
20. Novac MV, Niculescu M, Manolea

MM, et al. Placental findings in pregnancies complicated with IUGR – histopathological and immunohistochemical analysis. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*. 2018;59(3):715-720.

21. Низяева НВ. Гистологические критерии воспалительных изменений плодных оболочек плаценты и пуповины. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2018;3:180-188.

### References

1. Chernukha YeA. Post-term and prolonged pregnancy: a guide for doctors. 2nd edition. M.: GEOTAR-Media; 2007. Russian.

2. Dahdouh S, Andescavage N, Yewale S, et al. In vivo placental MRI shape and textural features predict fetal growth restriction and postnatal outcome. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2018;47(2):449-458. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmri.25806>

3. Vişan V, Balan RA, Costea CF, et al. Morphological and histopathological changes in placentas of pregnancies with intrauterine growth restriction. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*. 2020;61(2):477-483. DOI: <https://doi.org/10.47162/RJME.61.2.17>

4. Nardoza LMM, Caetano ACR, Zamarian ACP, et al. Fetal growth restriction: current knowledge. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2017;295(5):1061-1077. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4341-9>

5. Knofler M, Haider S, Saleh L, et al. Human placenta and trophoblast development: key molecular mechanisms and model systems. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2019;76(18):3479-3496. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03104-6>

6. Jakó M, Surányi A, Kaizer L, et al. Maternal hematological parameters and placental and umbilical cord histopathology in intrauterine growth restriction. *Medical Principles and Practice*. 2019;28(2):101-108. DOI: <https://doi.org/10.1159/000497240>

7. Baikulova TYu., Petrov YuA. Morphofunctional features of placentas in primiparous re-pregnant women. *Modern problems of science and education*. 2016;2:128-132. Russian.

8. Isakov KMM, Emerson JW, Campbell KH, et al. Estimated placental volume and gestational age. *American Journal of Perinatology*. 2018;35(8):748-757. DOI:

<https://doi.org/10.1055/s-0037-1615285>

9. Soncin F, Khater M, To C, et al. Comparative analysis of mouse and human placentae across gestation reveals species-specific regulators of placental development. *Development*. 2018;145(2):dev156273. DOI: <https://doi.org/10.1242/dev.156273>

10. Huang X, Anderle P, Hostettler L, et al. Identification of placental nutrient transporters associated with intrauterine growth restriction and pre-eclampsia. *BMC Genomics*. 2018;19(1):173. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12864-018-4518-z>

11. Sidorova IS, Kulakov VI, Makarov IO. *Guide obstetrics*. M.: Medicine; 2006. Russian.

12. Nizyaeva NV, Sukhacheva TV, Kulikova GV, et al. Morphological features of mesenchymal stroma cells of chorionic villi. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2017;72:76-83. Russian.

13. Paltsev MA, Ailamazyan EK, Grigoryan IU, et al. *Molecular mechanisms of the reproductive system diseases (lecture essays)*. SPb.: Eco-Vector; 2017. Russian.

14. Novikova SV, Saveliev SV. On the question of the structural foundations that determine the functional manifestations of placental insufficiency. *RMJ. Mother and child*. 2014;22(14):1030-1033. Russian.

15. Ricard-Blum S. The collagen family. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2011 [cited 2021 August 10]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21421911/>. DOI: 10.1101/cshperspect.a004978

16. Leitinger B. Transmembrane collagen receptors. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*. 2011;27:265-290. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-092910-154013>

17. Leavey K, Grynspan D, Cox BJ. Both "Canonical" and "immunological" preeclampsia subtypes demonstrate changes in placental immune cell composition. *Placenta*. 2019;83:53-56. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2019.06.384>

18. Oefner CM, Sharkey A, Gardner L, et al. Collagen type IV at the fetal–maternal interface. *Placenta*. 2015;36(1):59-68. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2014.10.012>

19. Napso T, Yong HEJ, Lopez-Tello J, et al. The role of placental hormones in mediating maternal adaptations to support pregnancy and lactation. *Frontiers in Physiology*. 2018;9:1091. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01091>

20. Novac MV, Niculescu M, Manolea MM, et al. Placental findings in pregnancies



complicated with IUGR – histopathological and immunohistochemical analysis. Romanian Journal of Morphology and Embryology. 2018;59(3):715-720.

21. Nizyaeva NV. Histological criteria for inflammatory changes in the membranes of the placenta and umbilical cord. International Journal of Applied and Basic Research. 2018;3:180-188. Russian.

Статья поступила в редакцию 7 июля 2021 г.  
Поступила после доработки 25 октября 2021 г.  
Принята к печати 16 декабря 2021 г.

Received 7 July 2021  
Revised 25 October 2021  
Accepted 16 December 2021

#### Информация об авторах

**Айнора Мамыровна Буркитова**, врач акушер-гинеколог СПбГБУЗ «Родильный дом №9», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, E-mail: ainura777spb@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3738-8964>.

**Виктория Олеговна Полякова**, доктор биологических наук, профессор, профессор РАН, профессор кафедры патологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация,

E-mail: vopol@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8682-9909>.

**Вячеслав Михайлович Болотских**, доктор медицинских наук, главный врач СПбГБУЗ «Родильный дом №9», профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, E-mail: docgin@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4745-1768>.

#### Information about the authors

**Ainura M. Burkitova**, Obstetrician-gynecologist, Maternity Hospital №9, Saint Petersburg, Russia, E-mail: ainura777spb@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3738-8964>.

**Victoria O. Polyakova**, Doct. Sci. (Biology), Professor, Professor of the Russian Academy of Sciences, Professor at the Department of Pathology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia, E-mail: vopol@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8682-9909>.

**Viacheslav M. Bolotskikh**, Doct. Sci. (Medicine), Chief Physician Maternity Hospital №9, Professor at the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia, E-mail: docgin@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4745-1768>.