

Статья поступила в редакцию 19.02.2024 г.

Казачков Е.Л., Казачкова Э.А., Чижовская А.В., Семёнов Ю.А.
Южно-Уральский государственный медицинский университет,
г. Челябинск, Россия

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ПАТОЛОГОАТОМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЛАЦЕНТ ПРИ АНТЕНАТАЛЬНОЙ СМЕРТИ И ЖИВОРОЖДЕНИИ ДОНОШЕННЫХ ПЛОДОВ

В связи с развитием акушерской и неонатальной помощи уровень перинатальной смертности постепенно снижается как в Российской Федерации, так и в мире в целом. Данная тенденция обусловлена уменьшением случаев ранней неонатальной смертности, в то время как проблема мертворождаемости начинает выходить на первый план, не только не уменьшая, но постепенно увеличивая свой вклад в перинатальную смертность. Несмотря на внедрение современных методов пренатальной диагностики, оценки биохимических маркеров осложнений беременности, маршрутизации пациенток высокого риска в межрайонные центры для проведения экспертной оценки состояния плода, проблема антенатальной смерти плода до сих пор не имеет однозначного решения. В развитых странах случаи мертворождения по неустановленной причине достигают 60 %, в Российской Федерации – 4,7 %. Чаще всего трудности с определением танатогенеза возникают в случаях антенатальной смерти плода на доношенном сроке беременности.

Цель исследования – сопоставить патологоанатомические особенности плацент при антенатальной смерти плода и живорождении в исходе своевременных родов с использованием гистологического и иммуногистохимического исследования.

Материалы и методы. В исследование включено 60 женщин, чья беременность завершилась на доношенном сроке беременности (37 недель 0 дней – 41 неделя 6 дней). 1 группа – пациентки с антенатальной смертью плода ($n = 30$), 2 группа – женщины, имеющие в исходе беременности живорождение ($n = 30$). Проведено сравнительное гистологическое и иммуногистохимическое исследование плацент с определением уровня экспрессии маркеров GLUT1, HIF-1 α и CASP-3.

Результаты. Выявлено, что в большинстве случаев антенатальная смерть доношенного плода по неустановленной причине сопровождалась признаками хронической плацентарной недостаточности и гипоксического повреждения стромально-сосудистого отдела плаценты. При этом отмечено статистически значимое снижение уровня экспрессии GLUT-1 и повышение уровня экспрессии HIF-1 α и CASP-3 в плацентах пациенток с антенатальной смертью плода в исходе доношенной беременности.

Заключение. Таким образом, нарушение энергетической функции плаценты, более выраженные процессы апоптоза и гипоксического повреждения тканей у пациенток с антенатальной смертью доношенного плода коррелируют с гистологическими признаками хронической плацентарной недостаточности и изменениями в стромально-сосудистом русле у пациенток с антенатальной смертью плода на доношенном сроке беременности. Необходимо проведение дальнейшего поиска прогностических маркеров нарушения формирования плаценты с целью предотвращения неблагоприятного исхода беременности.

Ключевые слова: антенатальная смерть доношенного плода; патологоанатомические особенности плацент; иммуногистохимические маркеры; GLUT-1; HIF-1 α ; CASP-3

Kazachkov E.L., Kazachkova E.A., Chizhovskaya A.V., Semenov Yu.A.

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

COMPARATIVE PATHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PLACENTA AT ANTENATAL AND LIVE BIRTH OF FULL-TERM FETUSES

Due to the development of obstetric and neonatal care, the perinatal mortality rate is gradually decreasing both in the Russian Federation and worldwide. This trend is due to a decline in early neonatal mortality, while the stillbirth rate is becoming a priority by gradually increasing its contribution to perinatal mortality. Despite of development of modern methods of prenatal diagnosis, assessment of biochemical markers of complications of pregnancy, routing of high-risk patients to an expert ultrasonography the problem of antenatal fetal death is not yet conclusive. In developed countries, the rate of stillbirths due to unknown causes is as high as 60% and in the Russian Federation 4.7%. The most common problem in determining thanatogenesis of the case of antenatal fetal death during pregnancy.

The aim of the research – compare the pathological features of the placenta at antenatal fetal death and live birth in the outcome of a timely birth using histological and immunohistochemical examination.

Информация для цитирования:



10.24412/2686-7338-2024-2-4-11



XCAQWJ

Казачков Е.Л., Казачкова Э.А., Чижовская А.В., Семёнов Ю.А. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ПАТОЛОГОАТОМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЛАЦЕНТ ПРИ АНТЕНАТАЛЬНОЙ СМЕРТИ И ЖИВОРОЖДЕНИИ ДОНОШЕННЫХ ПЛОДОВ // Мать и Дитя в Кузбассе. 2024. №2(97). С. 4-11.



Materials and methods. The study includes 60 women whose pregnancy was completed in full term of pregnancy (37 weeks 0 days – 41 weeks 6 days). 1 group – patients with antenatal fetal death ($n = 30$), 2 group – women having a live birth in the outcome of pregnancy ($n = 30$). A comparative histological and immunohistochemical study of the placenta with determination of the level of expression of GLUT1, HIF-1 α and CASP-3 markers was conducted.

Results. Mostly antenatal death of the full-term fetus was accompanied by signs of chronic placental insufficiency and hypoxic damage to the stromal-vascular placental part. There has been a statistically significant decrease in GLUT-1 expression and an increase in HIF-1 α and CASP-3 expression in placenta of patients with antenatal fetal death in full-term pregnancy.

Conclusion. Therefore, the disruption of placenta's energy function, more pronounced processes of apoptosis and hypoxic tissue damage in patients with antenatal death of full-term fetus correlate with histological signs of chronic placental insufficiency and changes in stromal-vascular tract in patients with antenatal full-term fetal death. Further research into placental abnormalities is needed to prevent adverse outcomes of pregnancy.

Key words: antenatal death of full-term foetus; pathological placental features; immunohistochemical markers; GLUT-1; HIF-1 α ; CASP-3

На современном этапе развития медицины доля случаев мертворождения в развитых странах по необъяснимым причинам составляет от 37,1 % до 60 %. При этом исключены общие причины, включая акушерские осложнения, инфекции у плода, плацентарную недостаточность, патологию пуповины и врожденные аномалии развития [1, 2]. Частота случаев мертворождения на сроке беременности более 20 недель составляет 1 : 200, что количественно превышает случаи неонатальной смерти, включая синдром внезапной смерти новорожденного [3]. Среди стран с высоким уровнем развития уровень мертворождаемости не снижается уже несколько десятилетий [4]. Последние несколько лет в Российской Федерации показатель мертворождаемости имеет стойкую тенденцию к росту (в 2019 году – 5,44 %, а в 2020 году – 5,67 %), при этом в 4,7 % случаев причина смерти не установлена [5]. Согласно оценке ООН, при сохранении нынешней тенденции, к 2030 году произойдет еще 19 млн мертворождений [4]. В настоящее время выделяют две критические точки наступления антенатальной смерти плода во время беременности: на сроке 24 недели и после 39 недель [6]. Именно на доношенном сроке беременности определить непосредственную причину смерти при помощи стандартного гистологического исследования не удается [7]. Следовательно, необходим новый подход для выявления факторов, способствующих неблагоприятному исходу беременности.

Особое значение имеет изучение процессов регуляции гликолиза, клеточной дифференцировки, апоптоза и гипоксии, оказывающих ключевое влияние на функционирование плаценты во время беременности. Белок-транспортер глюкозы 1 (GLUT-1), кодирующийся геном SLC2A (1p34), является ключевым элементом, обеспечивающим диффузию глюкозы через гематоэнцефалический барьер. При снижении транспорта глюкозы через клеточную мембрану угнетается метаболизм глюкозы в базальных ганглиях. В то же время, глюкоза служит основным источником энергии, в том числе для процессов высвобождения нейротрансмиттеров и синаптической активности [8, 9].

Гетеродимерный ДНК-связывающий комплекс, состоящий из двух основных спиральных белков семейства PAS (HIF-1 α), является основным фактором транскрипции, играющим основную роль в клеточном ответе на гипоксию за счет потенцирова-

ния васкуляризации и ангиогенеза. Это имеет первостепенное значение во время беременности, обеспечивая адекватную доставку кислорода в ткани и клетки для поддержания кислородного гомеостаза. Кроме того, HIF-1 α может напрямую регулировать экспрессию иммунных генов, оказывая влияние на выработку макрофагов, нейтрофилов, Т- и В-клеток. Опосредованные HIF-1 α пути влияют на метаболическую адаптацию, эритропоэз, ангиогенез и тонус сосудов, рост и дифференцировку клеток, выживаемость и апоптоз [10].

Протеаза цистеин-аспарагиновой кислоты (CASP-3) является ключевым зимогеном в клеточном апоптозе и играет основную роль в дифференцировке и регенерации тканей [11].

Таким образом, проведение комплексного гистологического и иммуногистохимического исследования плацент при антенатальной смерти плода на доношенном сроке беременности может выявить конкретные пути танатогенеза и открыть возможность предотвращения неблагоприятного исхода беременности.

Цель исследования – сопоставить патологоанатомические особенности плацент при антенатальной смерти плода и живорождении в исходе своевременных родов с использованием гистологического и иммуногистохимического исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено сравнительное гистологическое и иммуногистохимическое исследование плацент при антенатальной смерти плода и при живорождении на сроке беременности 37 недель 0 дней – 41 неделя 6 дней у 60 пациенток, получавших лечение в учреждениях родовспоможения на территории Челябинской области с 2019 по 2021 годы. Согласно критериям включения и невключения, 1 группу составили 30 пациенток с антенатальной смертью плода на доношенном сроке беременности, 2 группу – 30 женщин, имеющих в исходе доношенной беременности живорождение.

Критерии включения для 1 группы: одноплодная спонтанно наступившая беременность, срок беременности 37 недель 0 дней – 41 неделя 6 дней, мертворождение по неустановленной причине (внезапная смерть плода).

Критерии включения для 2 группы: одноплодная спонтанно наступившая беременность, срок бере-

менности 37 недель 0 дней – 41 неделя 6 дней, живорождение.

Критерии не включения: индуцированная беременность, многоплодная беременность, тяжелая соматическая патология матери (экстрагенитальные заболевания с декомпенсацией, ВИЧ-инфекция, туберкулез, злокачественные опухоли любой локализации), установленная непосредственная причина антенатальной смерти плода (для 1 группы).

Исследование плацент представлено микроскопическим изучением тканевого материала. Для этого на ротаторном микротоме производили срезы толщиной 5 мкм, затем окрашивали гематоксилином и эозином.

Для иммуногистохимического исследования депарафинированные срезы инкубировали с моно- и поликлональными антителами к рецепторам GLUT1 (polyclonal, Mouse), HIF-1 α (polyclonal, Mouse, Rat), CASP-3 (каспаза 3) (Recombinant Rabbit Monoclonal Antibody Human, Rat). Для количественной оценки результатов получали сканы микропрепаратов образцов ткани на сканере NanoZoomer S210. С помощью программы компьютерного анализа изображений «QuPath-0.4.2» изучали процент позитивно окрашенных ядер клеток и цитоплазмы в не менее чем 1000 в 10 полях зрения [12].

При описании плацентарных повреждений использовали предложенную в 2014 г. классификацию повреждений плаценты, разработанную Amsterdam Placenta Workshop Group, включающую плацентарные сосудистые повреждения, плацентарные воспалительно-иммунные повреждения, другие плацентарные процессы (повреждения) [13-15].

Гистологическое и иммуногистохимическое исследования выполняли на кафедре Патологической анатомии и судебной медицины имени профессора В.Л. Коваленко ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России.

Статистический анализ проводили с помощью пакета статистических программ MedCalc (Version 20.110). Количественные данные представлены в виде абсолютных величин (n), качественные данные описаны абсолютными и относительными частотами. Для сравнения двух независимых выборок использовали U-критерий Манна–Уитни, применяли критерии χ^2 (хи-квадрат) Пирсона, Фишера. Критерий значимости (p) устанавливали на уровне 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При гистологическом исследовании плацент 1 группы в 21 (70 %) образцах зафиксированы изменения, характерные для хронической плацентарной недостаточности: лимфоидно-плазмноклеточная инфильтрация структур хориона – в 16 (53,3 %), инволютивно-дистрофические процессы – в 15 (50 %), полнокровие капилляров ворсин – в 13 (43,3 %) случаях (табл. 1). При этом острый хориоамнионит с нейтрофильной инфильтрацией гранулоцитами наблюдался лишь в 6 (20 %) случа-

ях, что характерно для воспалительной реакции со стороны матери и соответствует 2 стадии материнского воспалительного ответа. Между тем, со стороны плода воспалительный ответ в виде хориального интервиллита был представлен только в одном случае (3,3 %) с развитием гнойно-деструктивного хориоамнионита, что соответствует 3 стадии воспалительного ответа. В большинстве же случаев экссудат, преимущественно локализующийся в межворсинчатом пространстве, был представлен плазматическими клетками, свидетельствующими о хроническом течении воспалительного процесса. Кроме острых воспалительных повреждений, в 10 (33,3 %) случаях наблюдались хронические формы воспаления плаценты: базальный децидуит. В 24 (80 %) образцах 1 группы наблюдались признаки гипоксического повреждения как со стороны материнского, так и со стороны фетального стромально-сосудистого отдела: сосудистая мальперфузия, ускоренное созревание ворсин, наличие межворсинкового фибрина в 13 (43,3 %) случаях, агглютинированных ворсинок и синцитиальных узелков – 8 (26,6 %) и дистальная незрелость ворсин – 3 (10 %) случаев.

Как видно из таблицы 1, во 2 группе статистически значимо реже наблюдались признаки острой и хронической плацентарной недостаточности, а также гипоксического повреждения тканей плаценты. Так, инволютивно-дистрофические изменения наблюдались лишь в 7 (23,3 %) случаях ($p = 0,033$), лимфоидно-плазмноклеточная инфильтрация структур хориона – в 6 (20,0 %) случаях ($p = 0,008$). Полнокровие капилляров ворсин, кровоизлияние в межворсинчатом пространстве и наличие межворсинкового фибрина встречались в 16,6 %, 3,3 % и 13,3 % случаев, соответственно. Воспалительная реакция в виде базального децидуита обнаружена только в 1 (3,3 %) случае ($p = 0,003$).

При изучении уровня экспрессии иммуногистохимических маркеров GLUT-1, HIF-1 α и CASP-3 в плацентах 1 группы было выявлено следующее: средняя площадь иммунопозитивных структур в отношении GLUT-1 равняется 67,3 (59,9; 68,9) % (рис. 1А), HIF-1 α – 93,1 (67,6; 98,5) % (рис. 2А), CASP-3 – 83,8 (75,2; 87,4) % (рис. 3А).

При оценке экспрессии иммуногистохимических маркеров GLUT-1, HIF-1 α и CASP-3 в плацентах 2 группы установлено, что средняя площадь иммунопозитивных структур в отношении GLUT-1 равняется 96,9 (89,5; 98,64) % (рис. 1Б), HIF-1 α – 59,7 (34,5; 77,3) % (рис. 2Б), CASP-3 – 69,4 (53,1; 78,3) % (рис. 3Б).

При этом выявлены статистически значимые различия между уровнями экспрессии иммуногистохимических маркеров GLUT-1, HIF-1 α и CASP-3 в исследованных плацентах пациенток 1 и 2 групп (табл. 2). Так, уровень экспрессии GLUT-1 был достоверно ниже в 1 группе и составил 67,3 по сравнению со 2 группой – 96,9 ($p < 0,0001$). Уровень экспрессии HIF-1 α был 93,1 и 59,7 соответственно группам ($p < 0,0001$), а CASP-3 в 1 группе составил 83,8, во 2 – 69,4 ($p = 0,0208$).

Таблица 1
Сравнительная морфологическая характеристика плацент исследуемых групп
Table 1
Comparative morphological characteristics of placenta of studied groups

Морфологическая характеристика плацент	1 группа (n = 30)		2 группа (n = 30)		Статистическая значимость (p)
	абс.	%	абс.	%	
Дистальная гипоплазия ворсин	3	10	0	0	0,237
Увеличение количества синцитиальных узелков	8	26,6	3	10	0,098
Наличие межворсинкового фибрина	13	43,3	4	13,3	0,011
Кровоизлияние в межворсинчатом пространстве	10	33,3	1	3,3	0,003
Агглютинация ворсинок	2	6,6	0	0	0,491
Инфаркты ворсин	3	10	0	0	0,237
Острый атероз	0	0	0	0	-
Хориоамнионит/инфильтрация нейтрофильными гранулоцитами	6	20	0	0	0,010
Инволютивно-дистрофический процесс	15	50	7	23,3	0,033
Полнокровие капилляров ворсин	13	43,3	5	16,6	0,025
Хориальный васкулит/флебит/панваскулит/интервиллезит	1	3,3	0	0	>0,999
Базальный децидуит	10	33,3	1	3,3	0,003
Некротизирующий фунизит	0	0	0	0	-
Микроабсцессы в хорионе	0	0	0	0	-
Лимфоидно-плазмноклеточная инфильтрация структур хориона	16	53,3	6	20,0	0,008
Серозно-фибринозное воспаление	2	6,6	0	0	0,491
Серозно-гнойное воспаление	2	6,6	0	0	0,491
Фиброзно-гнойное воспаление	1	3,3	0	0	>0,999
Гнойно-деструктивное воспаление	1	3,3	0	0	>0,999

Примечание: применялся критерий Хи-квадрат Пирсона или точный критерий Фишера (при ожидаемых частотах менее 5).

Note: Pearson chi-square test or Fisher's exact criterion was applied (p – significance level at expected frequencies less than 5).

Таблица 2
Уровень экспрессии иммуногистохимических маркёров в образцах плацент при антенатальной смерти плода
в сравнении с живорождением на доношенном сроке беременности (Me (Q1;Q3))

Table 2
Level of expression of immunohistochemical markers in placental samples at antenatal fetal death compared to live births
at full term of pregnancy (Me (Q1;Q3))

Иммуногистохимические маркеры	1 группа (n = 30)	2 группа (n = 30)	Статистическая значимость (p)
	Me (Q1;Q3)	Me (Q1;Q3)	
GLUT-1	67,3 (59,9; 68,9)	96,9 (89,5; 98,64)	< 0,0001
HIF-1α	93,1 (67,6; 98,5)	59,7 (34,5; 77,3)	< 0,0001
CASP-3	83,8 (75,2; 87,4)	69,4 (53,1; 78,3)	0,0208

Примечание: применялся критерий Хи-квадрат Пирсона или точный критерий Фишера (при ожидаемых частотах менее 5); Me – выборочное среднее; Q1 – наименьшая величина; Q3 – наибольшая величина.

Note: Pearson chi-square test or Fisher's exact criterion was applied (p – significance level at expected frequencies less than 5);

Me – sample mean value; Q1 – lowest value; Q3 – highest value.

ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительный гистологический анализ исследуемых образцов плацент показал, что признаки плацентарной недостаточности имели место в обеих группах, но в 1 группе они были статистически значимо более выражены ($p = 0,008$). В этой группе чаще наблюдались признаки гипоксического повреждения стромально-сосудистого отдела (наличие межворсинкового фибрина, увеличение количества синцитиальных узелков, дистальная незрелость ворсин) по сравнению с одноимёнными показателями 2 группы ($p = 0,011$), что свидетельствует о сниже-

нии компенсаторных возможностей плацент пациенток 1 группы.

Важно отметить, что характерные гистологические признаки острой плацентарной недостаточности (инфаркты ворсин, острый атероз), острого хориоамнионита (инфильтрация нейтрофильными гранулоцитами) в плацентах 1 группы наблюдались нечасто (в 10 % и 20 % наблюдений этой группы соответственно), а во 2 группе отсутствовали. Вероятнее всего, это связано с тем, что в исследование были включены только случаи антенатальной смерти доношенного плода по неустановленной причине.

Как было указано выше, энергетическая функция структур плаценты поддерживается, по большей части, за счёт глюкозы, транспорт которой через плазматическую мембрану синцитиотрофобласта осуществляется при помощи семейства гликозилированных транспортных белков GLUT (GLUT-1 и GLUT-3). В обеих анализируемых группах маркер транспорта глюкозы GLUT-1 выявлялся в структурах микроворсинок, базальной мембраны синцитиотрофобласта и эндотелиоцитах капилляров терминальных ворсин. При этом уровень экспрессии исследуемого маркера существенно отличался: в структурах плацент пациенток 2 группы, превышал одноименный параметр 1 группы в 1,4 раза (различия параметров статистически значимы), что

указывает на более низкую энергетическую функцию плацент в 1 группе ($p < 0,0001$).

В связи с тем, что одним из основных источников для внутриутробного роста органов и тканей у плода является глюкоза, содержащаяся в крови матери, транспортная функция плаценты становится одной из основных. Нарушение этой функции может быть причиной осложнений беременности, таких как гестационный диабет, задержка роста и гипоксия плода. Согласно литературным данным [16, 17], в норме максимальная экспрессия GLUT-1 в плаценте фиксируется на доношенном сроке беременности за счет усиления процессов захвата и потребления глюкозы, необходимой для роста и развития плода. По нашим данным, статистически

Рисунок 1

Экспрессия рецепторов к GLUT-1 в плаценте при антенатальной смерти плода (А) и в случае живорождения (В) на доношенном сроке беременности. Иммуногистохимический метод, полимерная тест-система: А – 1 группа ($\times 100$); В – 2 группа ($\times 100$)

Figure 1

Expression of receptors for GLUT-1 in placenta at antenatal fetal death (A) and in case of live birth (B) at full term of pregnancy. Immunohistochemical method, polymer test system: А – 1 group ($\times 100$), В – 2 group ($\times 100$)

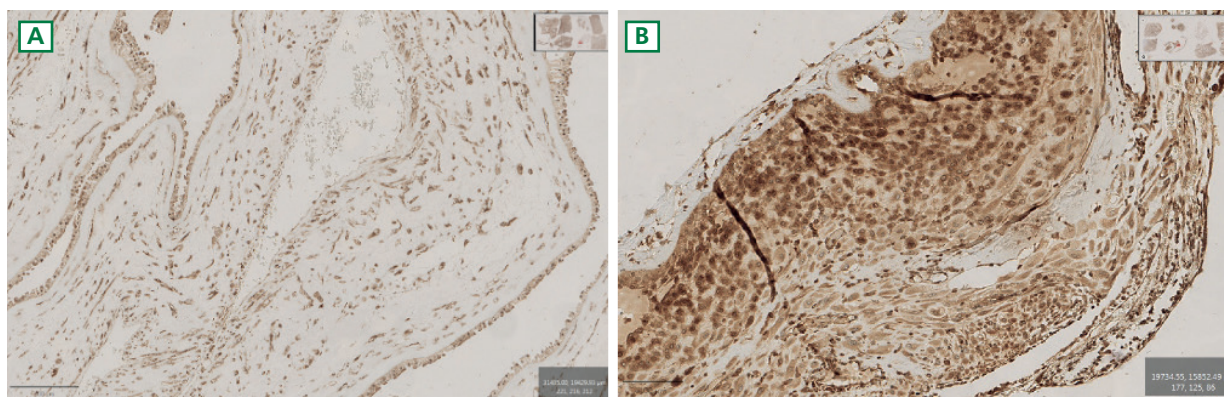
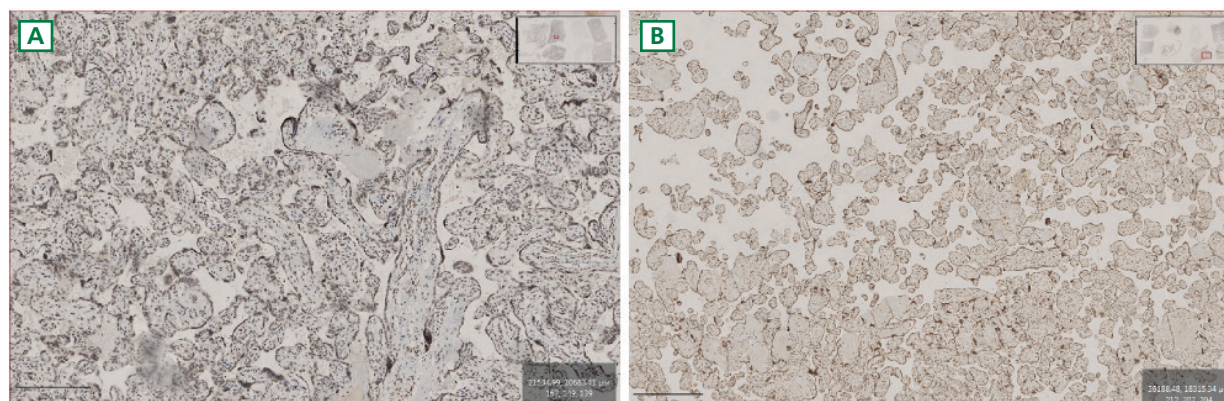


Рисунок 2

Экспрессия рецепторов к HIF-1 α в плаценте при антенатальной смерти плода (А) и в случае живорождения (В) на доношенном сроке беременности. Иммуногистохимический метод, полимерная тест-система: А – 1 группа ($\times 100$); В – 2 группа ($\times 100$)

Figure 2

Expression of receptors to HIF-1 α in placenta at antenatal fetal death (A) and in case of live birth (B) at term of pregnancy. Immunohistochemical method, polymer test system: А – 1 group ($\times 100$), В – 2 group ($\times 100$)



значимо более низкий уровень экспрессии GLUT-1 в плацентах 1 группы пациенток с антенатальной смертью плода именно на доношенном сроке беременности свидетельствует о выраженном снижении транспортной функции плаценты, что напрямую влияет на внутриутробное состояние плода.

Нами установлено, что основным показателем гипоксического повреждения плаценты при антенатальной смерти доношенного плода явился уровень экспрессии фактора HIF-1 α , который принято считать основным регулятором транскрипции развивающегося клеточного ответа на гипоксию. Экспрессия транскрипционного фактора гипоксии HIF-1 α регистрировалась в плацентах пациенток сравниваемых групп во вневорсинчатом трофобласте, цитотрофобласте и в элементах синцитиотрофобласта. Но количественное представительство данного маркера в плацентах 1 группы статистически значимо превышало (в 1,5 раза) аналогичный показатель в плацентах женщин 2 группы ($p < 0,0001$), что может свидетельствовать о более выраженном гипоксическом повреждении плацент пациенток 1 группы. Принимая во внимание роль HIF-1 α в регуляции экспрессии иммунных генов, имеющих особое значение при внедрении трофобласта в стенку матки, уместно предположить нарушение иммунного ответа со стороны матери на начальных этапах формирования будущей плаценты в группе с антенатальной смертью плода. При этом гиперэкспрессия HIF-1 α могла вызвать нарушение адаптационных возможностей клетки к гипоксии, эритропоэзу и ангиогенезу [10], обуславливая формирование хронической плацентарной недостаточности, что согласуется с данными, полученными нами при гистологическом исследовании плацент 1 группы.

Процессы апоптоза в тканях плаценты пациенток с антенатальной смертью плода на доношенном сроке беременности также протекали значительно ак-

тивнее по сравнению с одноимёнными параметрами в плацентах женщин 2 группы. Об этом свидетельствует не только высокий уровень экспрессии маркера HIF-1 α , который также опосредованно влияет на апоптоз [10], но и CASP-3. Каспаза 3, относящаяся к группе эффекторных каспаз, дестабилизирует ядерную мембрану, расщепляет клеточные белки, включая ферменты репарации ДНК, в частности, ингибитор дезоксирибонуклеазы. Активированная дезоксирибонуклеаза расщепляет геномную ДНК на фрагменты, завершая тем самым процесс апоптоза [18]. Уровень экспрессии CASP-3 в образцах плацент 1 группы в 1,2 раза превышал данный показатель во 2 группе ($p = 0,0208$).

Известно, что интенсивность процессов апоптоза прогрессивно увеличивается на протяжении всей беременности, достигая своего максимума к родам. Процесс апоптоза проявляется не только в удалении стареющего синцитиотрофобласта, но и потенцирует слияние клеток цитотрофобласта и формирование синцитиального слоя. При чрезмерной активации процессов апоптоза в клетках ворсинчатого трофобласта нарушается инвазия трофобласта, не происходит адекватное формирование сосудистой сети и, соответственно, нормальное развитие и функционирование плаценты [19].

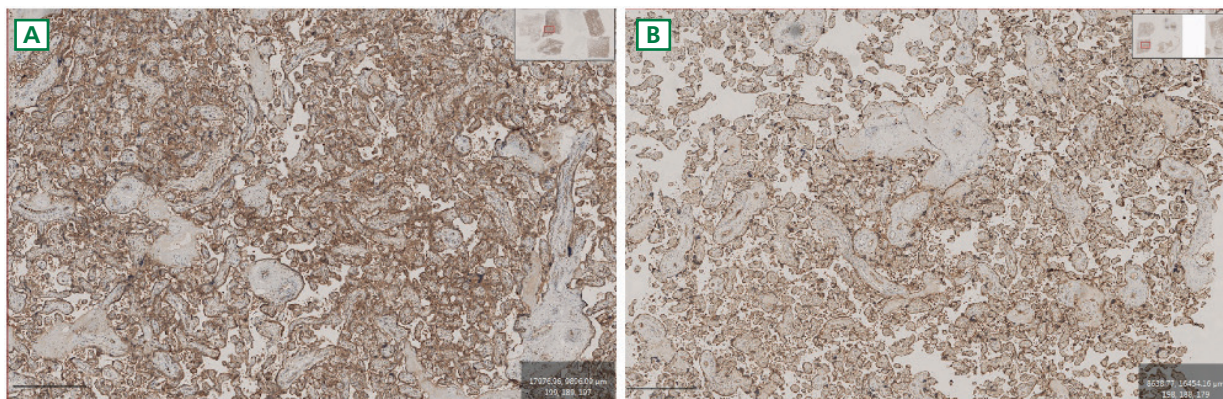
Все вышеперечисленные процессы, каждый по отдельности и во взаимосвязи друг с другом, обеспечивают своеобразное цитокиново-клеточное равновесие, способствующее нормальному развитию плаценты и плода [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, плацентарные повреждения при антенатальной смерти плода на доношенном сроке беременности имеют свои особенности. В результате комплексного гистологического и иммуногистохими-

Рисунок 3
Экспрессия рецепторов к CASP-3 в плаценте при антенатальной смерти плода (А) и в случае живорождения (В) на доношенном сроке беременности. Иммуногистохимический метод, полимерная тест-система: А – 1 группа ($\times 100$); В – 2 группа ($\times 100$)

Figure 3
Expression of receptors for CASP-3 in placenta at antenatal foetal death (A) and in case of live birth (B) at full term of pregnancy. Immunohistochemical method, polymer test system: А – 1 group ($\times 100$); В – 2 group ($\times 100$)



ческого исследования образцов плацент установлено, что в большинстве случаев антенатальная смерть доношенного плода по неустановленной причине сопровождается признаками хронической плацентарной недостаточности с признаками гипоксического повреждения тканей. В плацентах пациенток со своевременными родами и живорождением в исходе беременности признаки плацентарной недостаточности и стромально-сосудистые повреждения встречаются статистически значимо реже.

Выраженность процессов апоптоза, гипоксического повреждения и нарушения энергетической функции плацент пациенток с антенатальной смертью доношенного плода также статистически значи-

мо выше по сравнению с плацентами пациенток с благоприятным исходом беременности. Это диктует необходимость проведения дальнейшего поиска маркеров нарушения формирования плаценты, которые возможно выявить на этапе гестации, с целью предотвращения неблагоприятного исхода беременности.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. VOZ. Vazhen kazhdy'j rebenok. Audit i analiz sluchaev mertvorozhdeniya i neonatal'noj smerti. 2016. Russian (Важен каждый ребенок. Аудит и анализ случаев мертворождения и неонатальной смерти. 2016.) <https://trmo.ru/wp-content/uploads/2020/12/voz-audit-sluchaev-mertvorozhdeniya-i-neonatalnoj-smerti-2016.pdf>
2. Merc MD, Peterlin B, Lovrecic L. The genetic approach to stillbirth: A systematic review. *Prenat Diagn.* 2023; 43(9): 1220-1228. doi: 10.1002/pd.6354
3. Wilkins-Haug L. Genetic innovations and our understanding of stillbirth. *Hum Genet.* 2020; 139(9): 1161-1172. doi: 10.1007/s00439-020-02146-2
4. Unicef data. A neglected tragedy. The global burden of stillbirths. 2020 October.
5. Shchegolev AI, Tumanova UN, Chaurov AA, Shuvalova MP. Comparative analysis of the causes of stillbirth in the Russian Federation in 2019 and 2020. *Obstetrics and Gynecology.* 2022; 2: 80-90. Russian (Щеголев А.И., Туманова У.Н., Чауров А.А., Шувалова М.П. Сравнительный анализ причин мертворождения в Российской Федерации в 2019 и 2020 годах //Акушерство и гинекология. 2022. № 2. С. 80-90.) doi: 10.18565/aig.2022.2.80-90
6. Ivanov II, Lyashenko EN, Kosolapova NV, Cheripko MV, Procha EN, Lyashenko AS. Antenatal fetal death: unsolved problems. *Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik.* 2020; 23(1): 37-41. Russian (Иванов И.И., Ляшенко Е.Н., Косолапова Н.В., Черипко М.В., Проча Е.Н., Ляшенко А.С. Антенатальная гибель плода: нерешенные вопросы //Таврический медико-биологический вестник. 2020. Т. 23, № 1. С. 37-41.) doi: 10.37279/2070-8092-2020-23-1-37-41
7. Pacora P, Romero R, Jaiman S, Erez O, Bhatti G, Panaitescu B, et al. Mechanisms of death in structurally normal stillbirths. *Journal of Perinatal Medicine.* 2019; 47(2): 222-240. doi: 10.1515/jpm-2018-0216
8. Reckzeh ES, Waldmann H. Small-Molecule Inhibition of Glucose Transporters GLUT-1-4. *Chembiochem.* 2020; 21(1-2): 45-52. doi: 10.1002/cbic.201900544
9. Zavala M, Castillo V, Gonzalez M, Castillo S. Syndrome de deficiencia de GLUT-1. *Rev Neurol.* 2019; 69(4): 178-179. doi: 10.33588/rn.6904.2019126
10. McGettrick AF, O'Neill LAJ. The Role of HIF in Immunity and Inflammation. *Cell Metab.* 2020; 32(4): 524-536. doi: 10.1016/j.cmet.2020.08.002
11. Eskandari E, Eaves CJ. Paradoxical roles of caspase-3 in regulating cell survival, proliferation, and tumorigenesis. *J Cell Biol.* 2022; 221(6): e202201159. doi: 10.1083/jcb.202201159
12. Kazachkov EL, Zatvorniczka AV, Voropaeva EE, Kazachkova EA. Comparative characteristics of vitamin D status and expression level of the bcl-2 apoptosis inhibitor in uterine mucosa in patients with endometrial hyperplasia combined with chronic endometritis. *Yuzhno-Ural'skij medicinskij zhurnal.* 2019; 1: 14-18. Russian (Казачков Е.Л., Затворницкая А.В., Воропаева Е.Е., Казачкова Э.А. Сравнительная характеристика особенностей статуса витамина D и уровня экспрессии ингибитора апоптоза bcl-2 в слизистой оболочке матки у пациенток с гиперплазией эндометрия, сочетающейся с хроническим эндометритом //Южно-Уральский медицинский журнал. 2019. № 1. С. 14-18.)
13. Redline RW. Classification of placental lesions. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 213(4): 21-28. doi: 10.1016/j.ajog.2015.05.056
14. Redline RW, Boyd ThK, Roberts DJ. Placental and Gestational Pathology. *Cambridge University Press.* 2018: 79-114. doi: 10.1017/9781316848616
15. Voropaeva EE, Khaidukova YuV, Kazachkova EA, Kazachkov EL, Shamaeva TN, Aliyeva AA, et al. Perinatal outcomes and results of morphological study of placenta in pregnant women with critical lung lesion in new coronavirus infection COVID-19. *Ural Medical Journal.* 2023; 22(2): 109-121. Russian (Воропаева Е.Е., Хайдукова Ю.В., Казачкова Э.А. Казачков Е.Л., Шамаева Т.Н., Алиева А.А., и др. Перинатальные исходы и результаты морфологического исследования плацент у беременных с критическим поражением легких при новой коронавирусной инфекции COVID-19 //Уральский медицинский журнал. 2023. Т. 22, № 2. С. 109-121.) doi: 10.52420/2071-5943-2023-22-2-109-121
16. Stanirowski PJ, Szukiewicz D, Majewska A, Wątroba M, Pyżlak M, Bomba-Opoń D, Wielgoś M. Differential expression of glucose transporter proteins GLUT-1, GLUT-3, GLUT-8 and GLUT-12 in the placenta of macrosomic, small-for-gestational-age and growth-restricted fetuses. *J Clin Med.* 2021; 10(24): 5833. doi: 10.3390/jcm10245833

17. Staniewski PJ, Szukiewicz D, Pyzlak M, Abdalla N, Sawicki W, Cendrowski K. Analysis of correlations between the placental expression of glucose transporters GLUT-1, GLUT-4 and GLUT-9 and selected maternal and fetal parameters in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019; 32(4): 650-659. doi: 10.1080/14767058.2017.1387897
18. Negara S, Suwiyoga K, Pemayun TGA, Sudewi RAA, Astawa NM, Arijana IGKN, Tunas K. The Role of Caspase-3, Apoptosis-Inducing Factor, and B-cell Lymphoma-2 Expressions in Term Premature Rupture of Membrane. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2018; 40(120): 733-739. doi: 10.1055/s-0038-1675611
19. Raguema N, Moustadraf S, Bertagnolli M. Immune and apoptosis mechanisms regulating placental development and vascularization in preeclampsia. *Front Physiol.* 2020; 11: 98. doi: 10.3389/fphys.2020.00098

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

ЧИЖОВСКАЯ Анна Валерьевна

454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64, ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России

Тел: 8 (3512) 32-73-71 E-mail: ms.chizhovskaya@mail.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**INFORMATION ABOUT AUTHORS**

КАЗАЧКОВ Евгений Леонидович, доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии и судебной медицины им. проф. В.Л. Коваленко, ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск, Россия. E-mail: doctorkel@yandex.ru

KAZACHKOV Evgeniy Leonidovich, doctor of medical sciences, professor, head of the department of pathological anatomy and forensic medicine named after prof. V.L. Kovalenko, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia. E-mail: doctorkel@yandex.ru

КАЗАЧКОВА Элла Алексеевна, доктор мед. наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск, Россия. E-mail: kazachkovaea@yandex.ru

KAZACHKOVA Ella Alekseevna, doctor of medical sciences, professor, professor of the department of obstetrics and gynecology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia. E-mail: kazachkovaea@yandex.ru

ЧИЖОВСКАЯ Анна Валерьевна, аспирант кафедры патологической анатомии и судебной медицины им. проф. В.Л. Коваленко, ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск, Россия. E-mail: ms.chizhovskaya@mail.ru

CHIZHOVSKAYA Anna Valerievna, graduate student of the department of pathological anatomy and forensic medicine named after prof. V.L. Kovalenko, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia. E-mail: ms.chizhovskaya@mail.ru

СЕМЕНОВ Юрий Алексеевич, доктор мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск, Россия. E-mail: u-sirius@mail.ru

SEMENOV Yuri Alekseevich, doctor of medical sciences, docent of the department of obstetrics and gynecology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia. E-mail: u-sirius@mail.ru