

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

*На правах рукописи*

Колобов Андрей Викторович

ЗАКОНОМЕРНОСТИ МОРФОГЕНЕЗА ПОРАЖЕНИЯ ПЛАЦЕНТЫ НА  
ПРИМЕРЕ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ ВИРУСОМ ИММУНОДЕФИЦИТА  
ЧЕЛОВЕКА И ВИРУСАМИ СЕМЕЙСТВА HERPESVIRIDAE

### 3.3.2. Патологическая анатомия

ДИССЕРТАЦИЯ  
на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Научный консультант:

Цинзерлинг Всеволод  
Александрович,

доктор медицинских наук,  
профессор

Санкт-Петербург – 2025

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	16
1.1. Проблема инфекционных осложнений беременности.....	16
1.2. Нарушения морфогенеза плаценты человека при вирусной инфекционной патологии как морфологический субстрат плацентарной недостаточности.....	18
1.3. Проблема трансплацентарного инфицирования плода.....	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	37
2.1. Общая характеристика материала.....	37
2.2. Методы исследования.....	37
2.3. Статистическая обработка данных.....	48
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	49
3.1. Анамнестические, клинико–лабораторные и катамнестические данные.....	49
3.2. Результаты морфологической оценки плаценты и внеплацентарных оболочек.....	58
3.3. Результаты иммуногистохимического исследования плаценты.....	88
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	130
ВЫВОДЫ.....	140
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	142
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	144
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	145
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	147
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.....	177
Список Таблиц.....	177
Список Рисунков.....	178

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность проблемы

Многолетний научный и практический опыт показывает, что особенности внутриутробного развития плода определяют состояние здоровья новорождённых детей, а также, в дальнейшем, и взрослых людей [67, 73, 121, 168, 220, 227, 255, 258].

Морфологические характеристики плаценты и внеплацентарных оболочек определяют их функциональное состояние, что важно как для физиологически протекающей, так и для осложнённой беременности [36, 50, 74, 78, 96, 131, 162, 182, 201, 231, 247]. В рекомендациях Amsterdam placental workshop group consensus statement отмечается важность макро- и микроскопического исследования плаценты и внеплацентарных оболочек для определения риска постнатальных нарушений у новорождённых детей [219].

В многочисленных исследованиях показано, что инфекции у беременных женщин являются важной причиной хронической плацентарной недостаточности, следствием которой является нарушение внутриутробного развития плода [30, 38, 43, 49, 180, 253].

В контексте трансплацентарной передачи инфекционных агентов научный интерес представляют механизмы формирования и выраженность плацентарной недостаточности [137, 166, 180]. Однако, особенности ангиогенеза и васкуляризации ворсин хориона, патогенетические механизмы формирования хронической плацентарной недостаточности при инфекционном поражении плаценты изучены недостаточно для определения патологических детерминант повреждения плаценты и прогнозирования неблагоприятного перинатального исхода у новорождённых детей.

Важной и сложной задачей на текущем этапе развития медицины является поиск объективных критериев внутриутробного инфицирования плода [69].

## Степень разработанности темы исследования

Встречаемость внутриутробной инфекции у новорождённых детей достигает 22% и в структуре разнообразных причин младенческой смертности варьирует от 10% до 61% случаев [7, 44, 173].

Проблема внутриутробных инфекций в Российской Федерации определяется чёткой тенденцией к росту заболеваемости беременных женщин инфекциями, передающимися преимущественно половым путём, в частности, вызванными вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и вирусами семейства герпеса [1, 5, 6, 9, 166].

В Российской Федерации в начале 2010-х годов женщины составляли 41-43% от общего числа вновь выявленных случаев ВИЧ-инфекции, чего не было в начале 2000-х годов [13, 48]. По мере развития эпидемии растет число беременностей и родов у ВИЧ-инфицированных женщин [23]. Федеральный центр СПИД по состоянию на 31 декабря 2015 года показал, что число новорождённых в Российской Федерации, родившихся инфицированными вирусом иммунодефицита человека, составило 7617 человек, из них 483 – в Санкт-Петербурге. При этом умерло в целом по России 727 ВИЧ-инфицированных детей, из них 16 – в Санкт-Петербурге [37, 45]. По оценке UNAIDS на 2018 год число новых случаев ВИЧ-инфекции в мире сокращалось, но недостаточно быстро и к 2020 году целевой показатель – менее 500000 новых случаев ВИЧ-инфекции в год – не был достигнут.

В период с 2014 по 2017 годы в Санкт-Петербурге у беременных женщин с ВИЧ-инфекцией, наблюдавшихся в Санкт-Петербургском Центре СПИД, произошло 2524 родов [37]. В 2017 году в Санкт-Петербурге ВИЧ-инфекция была установлена у 26 детей, в том числе – у 6 детей на первом году жизни. В 2023 году ВИЧ-инфекция впервые зарегистрирована на территории Санкт-Петербурга у 15 детей, в том числе, в возрасте до 1 года – у 4 человек (из них 3 ребёнка родились в 2023 году) [18]. Также вирус иммунодефицита человека является флогогенным фактором, ассоциированным с задержкой внутриутробного роста плода и

нарушением адаптации к внеутробному существованию вследствие недостаточности плаценты [23, 56, 57, 106, 107].

На сегодняшний день не удаётся полностью предотвратить вертикальную передачу инфекционного агента [84, 163, 166, 177, 235, 256, 260]. В то же время, прослеживается тенденция к снижению этого показателя. Так, в 2021 году средняя частота перинатальной передачи вируса иммунодефицита человека в Санкт-Петербурге составила 0,6%, что в 2 раза ниже среднего показателя по Российской Федерации за 2020 год [17].

Проблемой иммуносупрессии, вызванной вирусом иммунодефицита человека, являются оппортунистические инфекции. В свою очередь, жизнеугрожающими оппортунистическими инфекциями являются пневмоцистная пневмония, кандидамиоз, криптококкоз, цитомегаловирусная инфекция, вирусные гепатиты В и С [26, 92, 155, 226]. При беременности инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека, в 84,5% случаев сочетается с другими генитальными инфекциями [95, 101, 142, 144, 202]. Среди последних лидирующее место занимают вирусные инфекции: цитомегаловирус (30,3%) и вирусы простого герпеса I и II типа (18,3%) [11, 98, 136]. По литературным данным, вирусом простого герпеса II типа инфицировано около 20% женщин и от 1 до 5% заражаются генитальным герпесом во время беременности [10, 167, 209, 250]. Кроме того, многочисленные исследования показывают, что специфические антитела к цитомегаловирусу у беременных женщин определяются в 40% случаев в развитых странах и до 100% – в развивающихся [102, 103, 109, 122]. При этом первичная цитомегаловирусная инфекция встречается примерно у 1 – 4% беременных женщин и в большинстве случаев протекает бессимптомно [111, 189].

К настоящему времени отсутствуют данные о системном анализе взаимоотношений между клетками иммунной системы организма беременной женщины, эндотелием сосудистого русла, эндотелиальными и иными клетками плаценты при физиологическом развитии и осложнённом течении беременности, в частности – при вирусной патологии.

Несмотря на большое количество научных работ, опубликованных в последнее время, до сих пор не было проведено комплексного исследования, направленного на выяснение роли ангиогенеза и апоптоза в формировании недостаточности плаценты при инфекционной патологии, а взаимосвязь этих молекулярно-биологических факторов до сих пор не имеет единого и четкого понимания [25]. В доступной литературе мало конкретных данных о структурных изменениях в плацентах ВИЧ-инфицированных женщин, получавших антиретровирусную терапию.

Для решения проблемы внутриутробных инфекций необходим новый подход к систематической оценке роли плаценты и повреждений актуальными вирусными агентами в развитии перинатальных осложнений.

### Цель исследования

Установить закономерности морфогенеза поражения плаценты на примере инфекций, вызванных вирусом иммунодефицита человека и вирусами семейства Herpesviridae.

### Задачи исследования

1. Провести анализ частоты и структуры инфекционных поражений плаценты и внеплацентарных оболочек при скрининговом исследовании последов.
2. Определить частоту встречаемости и варианты плацентарной недостаточности при скрининговом исследовании плацент.
3. Установить морфологические изменения и закономерности повреждения плаценты при инфицировании вирусом иммунодефицита человека и вирусами семейства Herpesviridae (вирусами простого герпеса и цитомегаловирусом).

4. Оценить экспрессию факторов, характеризующих ангиогенез и апоптоз в плацентах при поражении вирусом иммунодефицита человека и вирусами семейства Herpesviridae.

5. Установить значение изменений плаценты в вертикальной передаче возбудителя при инфицировании вирусом иммунодефицита человека и вирусами семейства Herpesviridae

6. Установить структурные изменения в плаценте при трансплацентарной передаче вируса иммунодефицита человека.

7. Предложить возможные механизмы патогенеза плацентарной недостаточности и трансплацентарной передачи инфекционного агента при вирусных инфекциях.

8. Предложить возможные предикторы вертикальной передачи инфекционного агента и сформулировать научно обоснованные критерии прогноза неблагоприятного течения перинатального периода новорождённого при внутриутробном инфицировании.

### Научная новизна исследования

Впервые в условиях ВИЧ-инфекции и инфекции, вызванной вирусами семейства Herpesviridae, на основании комплексного морфологического и иммуноморфологического исследования последов установлены закономерности ангиогенеза и апоптоза в плаценте.

Впервые выявлены типы плацентарной недостаточности при поражениях, обусловленных вирусом иммунодефицита человека и вирусами семейства Herpesviridae.

Определено, что в основе поражения последа при вирусных инфекциях лежат не только изменения, непосредственно связанные с патогеном, но и нарушения в процессах ангиогенеза, апоптоза и клеточной пролиферации.

Выявлены морфологические маркеры повреждения клеток плаценты при инфицировании вирусом иммунодефицита человека и вирусами семейства

Herpesviridae и сформулированы критерии прогноза реализации вертикальной передачи возбудителей.

Полученные данные показали различные механизмы передачи вирусов от матери к плоду и определили основные направления дальнейших исследований патогенеза трансплацентарной передачи инфекционных заболеваний.

Впервые показано, что при ВИЧ-инфекции баланс ангиогенных факторов (VEGF, bFGF, CD31) и факторов, ингибирующих ангиогенез (TGF- $\beta$ 1, Tsp-1), нарушается в пользу последних как в случаях внутриутробной ВИЧ-инфекции, так и при её отсутствии, что является причиной диссоциированного созревания ворсин и хронической недостаточности плаценты.

### Теоретическая и практическая значимость работы

Показана возможность ориентировочного определения этиологии плацентита при скрининговом гистологическом исследовании.

Изучены возможности дополнительных методов исследования для оценки риска вертикальной передачи инфекционных агентов.

Показано, что при ВИЧ-инфекции у беременной женщины частицы вируса иммунодефицита человека выявляются в клетках плаценты во всех наблюдениях, однако вертикальная передача отмечается только при наличии предикторов.

Доказано, что при ВИЧ-инфекции основную роль играет поражение синцитиокапиллярных мембран, которое подтверждено морфологическими изменениями в эндотелиоцитах, плацентарных макрофагах и результатами иммуногистохимического исследования, демонстрирующими преобладание экспрессии антиангийогенного фактора TGF- $\beta$ 1.

Установлено, что идентификация морфологических маркеров ангиогенеза и апоптоза в плацентах служит дополнительным критерием в оценке функционального состояния плаценты, позволяющим оценивать антенатальное развитие плода при инфицировании вирусом иммунодефицита человека и

вирусами семейства Herpesviridae (вирусами простого герпеса и цитомегаловирусом).

Определено, что локализация и степень выраженности структурных изменений плаценты позволяют оценить риск вертикальной передачи инфекционного агента.

Раскрытие закономерностей ангиогенеза и апоптоза при инфицировании вирусом иммунодефицита человека и вирусами семейства Herpesviridae (вирусами простого герпеса и цитомегаловирусом) позволило улучшить диагностику и расширить комплекс диагностических критериев инфекционного поражения плаценты и, в частности, вирус-зависимой плацентарной недостаточности.

Материалы диссертационного исследования могут быть использованы в учебном процессе на кафедрах патологии, патологической анатомии, акушерства, гинекологии и репродуктологии, практической работе патологоанатомов, неонатологов, акушеров-гинекологов и инфекционистов.

### Методология и методы исследования

Анализ отечественных и зарубежных источников литературы предопределил основные направления и части исследования – анамнестическую, клинико-лабораторную и морфологическую. Анамнестическое и клинико-лабораторное исследование проводилось на базе кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии Медицинского института Санкт-Петербургского государственного университета и включало в себя анамнестические, клинические и лабораторные данные 239 женщин (из них – 78 человек, инфицированных ВИЧ; 81 человек, инфицированный вирусами семейства Herpesviridae; 80 женщин без признаков инфекционных заболеваний) и их новорождённых детей (в том числе – 12 детей с врождённой ВИЧ-инфекцией и 56 детей с врождённой герпесвирусной инфекцией).

Морфологическая часть исследования проводилась на базе кафедры патологии Медицинского института Санкт-Петербургского государственного университета и заключалась в морфологическом анализе 239 плацент.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом при ФГБНУ «ИЭМ» (протокол заседания № 4/21 от 10 декабря 2021 года).

#### Основные положения, выносимые на защиту

1. Частота инфекционных поражений плаценты и внеплацентарных оболочек независимо от способа и срока родоразрешения, сопоставима с встречаемостью плацентарной недостаточности.

2. Характер структурных изменений в плаценте позволяет оценить её недостаточность и выраженность компенсаторных механизмов, которые могут быть детально проанализированы с использованием иммуногистохимических методик.

3. Структурные изменения плаценты при вирусных инфекциях не однотипны: при ВИЧ-инфекции преобладает плацентарно–мембранный вариант плацентарной недостаточности, при герпетической инфекции – трофобластный. При реализованной вертикальной передаче ВИЧ-инфекции в плацентах отмечается статистически значимое снижение экспрессии CD14.

4. При поражении вирусом иммунодефицита человека клеток ворсин плаценты наблюдается дисбаланс между про- и антиангиогенными факторами за счёт усиления экспрессии TGF- $\beta$ 1, Tsp-1 и снижения экспрессии FasL, что является патогенетической основой диссоциированного созревания ворсин и формирования хронической плацентарной недостаточности.

5. При герпетической инфекции в клетках ворсин происходит угнетение проангиогенного фактора bFGF, усиление экспрессии антиангиогенного фактора Tsp-1 и активация апоптоза. Основным патогенетическим фактором развития плацентарной недостаточности является характерная воспалительная реакция

против возбудителя и индукция апоптоза в клетках – мишенях, заражённых вирусом.

6. Критериями прогноза неблагоприятного течения перинатального периода новорождённого ребенка, обусловленного трансплацентарный инфицированием плода вследствие реализации вертикальной передачи является является сочетание плацентарной недостаточности и инфекционного процесса.

### Степень достоверности и апробация результатов исследования

Результаты диссертационного исследования достоверны и обоснованы, что обеспечено репрезентативностью и достаточным объёмом изученного материала, использованием широкого спектра традиционных методов исследования, адекватных решению поставленных задач, корректным применением современных статистических методов обработки полученных данных. Для статистической обработки полученных данных использовалась программа AtteStat (версия 13.1), для визуализации (графического представления) исходных данных и результатов их статистического описания использовалась функция построения диаграмм пакета MS Office.

Для данных, относящихся к непрерывной шкале измерения, описание меры центральной тенденции производилось в виде среднего арифметического ( $M$ ), для оценки точности среднего арифметического использовалась стандартная ошибка среднего ( $m$ ). С целью большей наглядности в некоторых случаях приводилось значение меры рассеяния – стандартное отклонение ( $\sigma$ ). Для дискретных данных описание производилось с помощью абсолютных значений, процентов (%) либо долями от единицы. Округление получаемых значений осуществлялось до десятых, при необходимости до сотых.

Для непрерывных данных, при проверке нулевой гипотезы равенства средних в исследуемых подгруппах, использовался критерий Фишера в случае неотклонения нулевых гипотез равенства дисперсий критерием Ливене и нормальности распределения остатков критерием Шапиро-Франсия. В случае

отклонения допущений дисперсионного анализа использовался критерий Краскела-Уоллиса. При парных сравнениях использовалась поправка Бонферронни в критериях Шеффе и Данна. В случае сравнения двух групп, сравнение проводилось критерием Стьюдента или критерием Манна-Уитни согласно вышеизложенной процедуре. Для проверки нулевой гипотезы о независимости распределения дискретных признаков использовался критерий хи-квадрат.

Для проверки нулевой гипотезы равенства долей использовалась процедура сравнения долей с аппроксимацией статистикой хи-квадрат. Нулевые гипотезы тестов отклонялись при значении вероятности ошибки первого рода менее 0,05.

Основные положения работы представлены в виде докладов и обсуждены на I междисциплинарной конференции по акушерству, перинатологии, неонатологии «Здоровая женщина – здоровый новорождённый», Санкт-Петербург, 2006; XI Конгрессе педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии», Москва, 2007; 21 Европейском конгрессе по патологии, Стамбул, Турция, 2007; научно-практической конференции и школе по инфекционной патологии (с международным участием), Москва, 2007; II Съезде физиологов СНГ, Кишинёв, Молдова, 2008; III съезде Российского общества патологоанатомов «Актуальные вопросы патологической анатомии», Самара, 2009; IV съезде Российского общества детских патологов, Выборг, 2010; 23 Европейском конгрессе по патологии, Хельсинки, Финляндия, 2011; Всероссийской конференции с международным участием «Актуальные вопросы патологической анатомии: четвёртые научные чтения, посвящённые памяти член-корреспондента РАМН, з.д.н. РФ, профессора О.К. Хмельницкого», Санкт-Петербург, 2011; VI междисциплинарной конференции по акушерству, перинатологии, неонатологии «Здоровая женщина – здоровый новорождённый», Санкт-Петербург, 2011; V съезде Российского общества детских патологов, Санкт-Петербург – Зеленогорск, 2012; VI пленуме президиума Российского общества патологоанатомов, Нижний Новгород, 2012; 24 Европейском конгрессе по патологии, Прага, Республика Чехия, 2012; международной конференции «Женщина, ребёнок и ВИЧ», Санкт-Петербург, 2012; 25 Европейском конгрессе по патологии, Лиссабон, Португалия,

2013; международной научно–практической конференции «Актуальные вопросы профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку», Санкт-Петербург, 2015; 27 Европейском конгрессе по патологии, Белград, Сербия, 2015; IX междисциплинарной Всероссийской конференции с международным участием по акушерству, перинатологии, неонатологии «Здоровая женщина – здоровый новорожденный», Санкт-Петербург, 2016; научно-практической конференции с международным участием «ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. Тяжёлые и коморбидные формы ВИЧ-инфекции. Эпидемиология и современные стратегии», Санкт-Петербург, 2016; V съезде Российского общества патологоанатомов, Челябинск, 2017; IV национальном конгрессе «Дискуссионные вопросы современного акушерства», Санкт-Петербург, 2017; 31 Европейском конгрессе по патологии, Ницца, Франция, 2019; VI Санкт-Петербургском форуме по ВИЧ-инфекции с международным участием, Санкт-Петербург, 2021; XIII научно-практической конференции с международным участием «ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. Социально-значимые инфекции, как причина медицинских и социальных проблем», Санкт-Петербург, 2021; VII Петербургском медицинском инновационном форуме, Санкт-Петербург, 2024; международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции у детей», Санкт-Петербург, 2024.

Диссертация выполнена в Медицинском институте ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет». Результаты исследований внедрены в учебный процесс кафедр патологии, акушерства и гинекологии с курсом репродуктологии Медицинского института ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», практическую и научную деятельность лаборатории патоморфологии ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА», отдела иммунологии и межклеточных взаимодействий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», научно-исследовательской лаборатории патоморфологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства

здравоохранения Российской Федерации, отдела эпидемиологии и отдела новых технологий ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера».

По теме диссертации опубликовано 52 работы, в том числе 21 статья в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для опубликования основных результатов диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук, 1 учебно-методическое пособие, 1 учебное пособие, 1 глава в монографии, 28 тезисов докладов на научных конгрессах, конференциях и съездах.

#### Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.3.2. Патологическая анатомия (медицинские науки), на современном этапе занимающейся решением проблем теории (общая и частная патология человека и животных) и практики (диагноз, эффективность лечения, прогноз заболевания, ятрогении и др.) медицины, в частности, областям исследования патогенетических механизмов развития заболеваний в целом и отдельных их проявлений (симптомы, синдромы), создание основ патогенетической терапии (пункт 3), исследованию морфо- и танатогенеза заболеваний, причастности различных органных и тканевых систем к становлению основного заболевания (полиорганность патологии) и исходу его (пункт 4).

## Личный вклад автора в проведённое исследование

Автор участвовал в исследовании на всех этапах работы, а именно: самостоятельно набирал материал, создавал электронную базу данных, проводил морфологический (макроскопический, гистологический, в том числе – иммуногистохимический) и морфометрический анализ, обобщение и статистическую обработку полученных результатов, сформулировал цель, задачи, выводы, практические рекомендации и положения, выносимые на защиту.

## Объём и структура диссертации

Текст диссертации изложен на 183 страницах машинописного текста, иллюстрирован 11 таблицами и 69 рисунками. Диссертация состоит из введения, трёх глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы исследования, списка сокращений, списка литературы и списка иллюстративного материала, включающего список Таблиц и список Рисунков. Библиографический указатель включает 261 источник, из них 74 – отечественной и 187 – зарубежной литературы.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Проблема инфекционных осложнений беременности

Плацентарный микробиом, по данным K. Aagaard et al. (2014), наиболее близок микрофлоре полости рта и состоит из непатогенной комменсальной микрофлоры типов Firmicutes, Tenericutes, Proteobacteria, Bacteroides и Fusobacteria [237]. Кроме того, физиологическая иммуносупрессия при беременности обуславливает благоприятные условия как для восходящей интраамниотической инфекции, вызванной комменсальной микрофлорой, так и для гематогенного инфицирования [14, 19, 31, 32, 94, 120, 160, 178, 222, 238]. Причиной плацентита вследствие гематогенного инфицирования, как правило, являются коагулазопозитивные стафилококки, стрептококки, пневмококки, гемофильная палочка, эшерихии, сальмонеллы, *Clostridium perfringens*, коринебактерии, *Campylobacter fetus*, стрептобациллы, гарднереллы [100, 133, 157, 208]. Наличие бактериальных и вирусных инфекционных агентов увеличивает синтез воспалительных цитокинов (например, интерферона, фактора некроза опухоли и интерлейкинов) клетками организма беременной женщины, что в итоге приводит к плацентарной недостаточности и последующей задержке внутриутробного развития плода [228].

Есть данные, что состав вагинальной флоры, в частности – одновременное выявление *Bacteroides*, *Prevotella*, *Porphyromonas* spp., *M. hominis*, *U. urealyticum* и *T. vaginalis* повышает вероятность задержки внутриутробного развития плода в два раза [99]. Кроме того, A. Stupak et al. (2023) отметили, что при задержке внутриутробного развития плода во внеплацентарных оболочках преобладают *Actinopolyspora erythraea*, *Listeria costaricensis*, *E. coli*, *Methylobacterium*, *Acidobacteria bacterium*, *Bacteroidetes bacterium*, *Paenisporsarcina* sp., *Thiodiazotropha endoloripes* и *Clostridiales bacterium*, тогда как в контрольной группе статистически чаще обнаруживали *Flavobacterial bacterium*, *Aureimonas* sp. и *Bacillus cereus* [99].

Также в исследовании Hu J. et al. (2021) в наблюдениях с задержкой внутриутробного развития плода показано увеличение частоты выявляемости β-гемолитической бактерии *Neisseriaceae* и анаэробной бактерии *Desulfovibrio* [157].

Следует отметить, что воспалительные заболевания при беременности, как правило, являются латентными или субклиническими. Инфекционно-воспалительные поражения органов репродуктивной системы развиваются у 36,7% женщин в ранние сроки беременности и у 44,7% женщин – на поздних сроках [59]. При этом часто встречается одновременное поражение влагалища и шейки матки, а у 98,1% женщин отмечается неблагоприятное течение и исход беременности. Так, осложнённые роды отмечаются в 2,5 раза чаще, а угроза выкидыша встречается в 76,1% случаев. Кроме того, внутриутробная гипоксия плода выявляется в 80,7% случаев, асимметричная форма задержки внутриутробного развития плода – в 9,1% случаев и в 6,0% – инфицирование плода [23, 59].

В 2000-х годах увеличилась доля невынашивания беременности из-за инфицирования плаценты и внеплацентарных оболочек. В то же время, внутриутробная инфекция в сочетании с досрочным родоразрешением являются основной причиной младенческой смертности [181, 187, 251]. По данным А.П. Надеева и соавт. (2022) воспалительные изменения в плацентах и внеплацентарных оболочках отмечаются в 77% случаев, причём базальный децидуит выявляется в 54% наблюдений, мембранит – в 46,2%, а виллузит – в 17% [61]. При преждевременных родах интраамниотическая инфекция диагностируется в 10–15% и в 50–80% – при очень ранних преждевременных родах [69]. Так, у беременных женщин с большей частотой встречаются клинические проявления кандидоза, бактериального вагиноза, неспецифического колпита [76, 181, 251, 257].

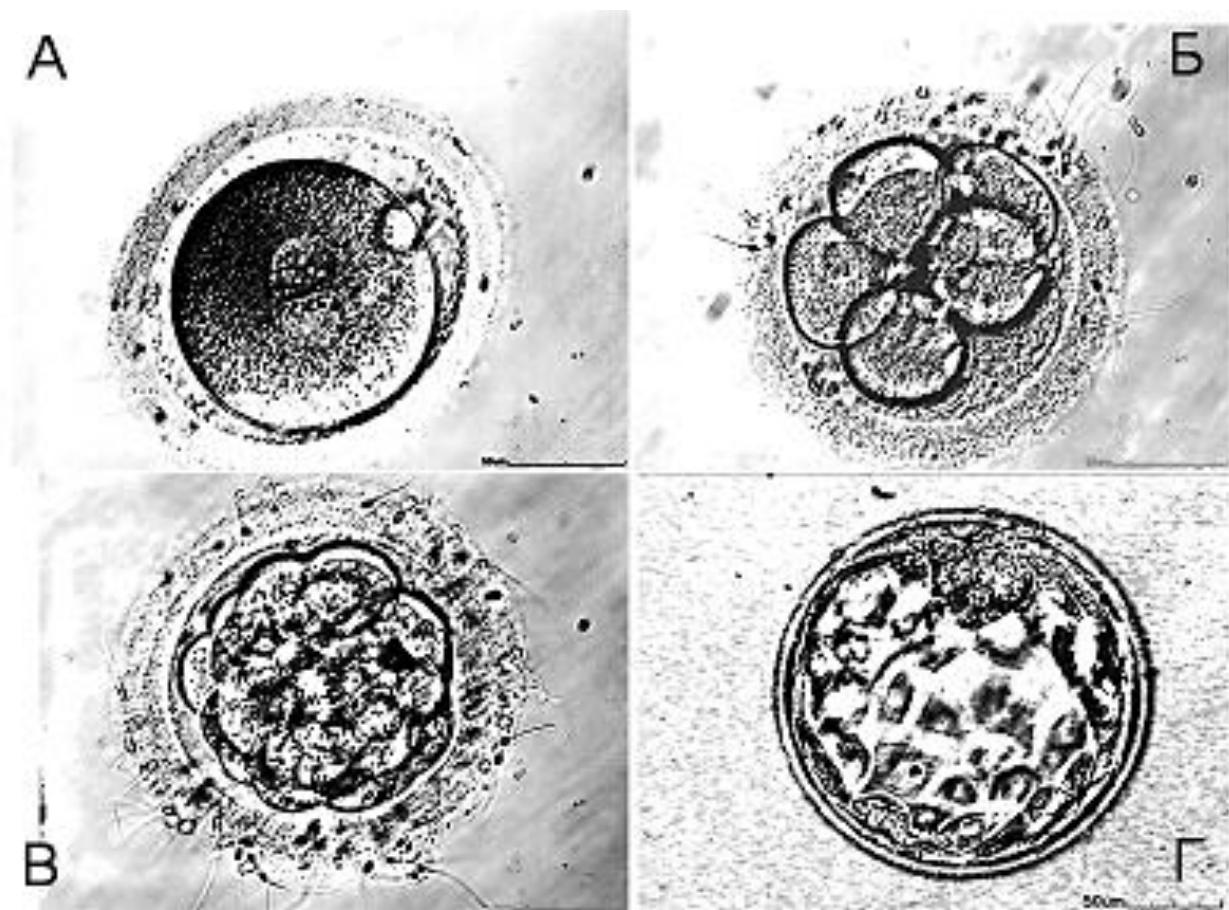
Как ВИЧ-инфекция, так и герпесвирусная инфекция являются частой причиной невынашивания беременности [3, 57, 83, 115]. Так, самопроизвольные abortionы среди беременных женщин, инфицированных вирусами герпеса, встречаются в 20%, а в 2% случаев производится прерывание беременности из-за врождённых пороков развития у плода.

Первичная инфекция и реактивация латентной инфекции могут оказывать особенно неблагоприятное воздействие на плод, если она манифестирует непосредственно во время беременности [3]. При этом, для герпесвирусной инфекции в целом свойственна ассоциация с другими инфекционными агентами – хламидиями, условно-патогенными бактериями [221]. При этом возрастает угроза раннего выкидыша, в частности, при сочетании с хламидийной инфекцией – в 1,7 раза [3]. Кроме того, рецидивирующий генитальный герпес является наиболее частой причиной неонатального инфицирования [62].

## 1.2. Нарушения морфогенеза плаценты человека при вирусной инфекционной патологии как морфологический субстрат плацентарной недостаточности

Развитие плаценты человека начинается с имплантации (nidации) и включает в себя на первых этапах ряд ключевых процессов, которые определяют благополучное развитие беременности. К таковым относятся плацентация и первая волна цитотрофобластической инвазии [36, 149, 223]. Нидации подвергается бластоциста, которая в свою очередь является результатом дробления бластомеров с последующим образованием полости (бластоцеля) и формированием наружного слоя клеток – трофобласта, дающего начало плаценте и внеплацентарным оболочкам, и внутреннего скопления клеток – зародышевого узелка, или эмбриобласта, из которого в дальнейшем развивается плод (Рисунок 1) [13, 25, 196]. В то же время, образование зиготы иnidация являются критическими фазами эмбриогенеза, обусловливающими формирование органов зародыша [4, 25, 223].

Ворсинчатые структуры плаценты происходят из клеток трофобласта, которые на ранних этапах развития образуют протоплазматические выросты, состоящие из клеток цитотрофобласта, и представляют собой первичные ворсины. Поскольку эти ворсины не имеют кровеносных сосудов, питательные вещества и кислород, которые эмбрион получает из материнской крови, поступают к нему по механизму осмоса и диффузии.



Примечание – А – зигота, ув. 400; Б – 3-х дневный зародыш (7 бластомеров), ув. 400; В – морула, ув. 400; Г – бластоциста, ув. 200

Рисунок 1 – Стадии развития зародыша в периоде бластогенеза

В конце второй недели гестации появляются вторичные ворсины с соединительной тканью в качестве основы, покрытой синцитио- и цитотрофобластом. При этом первичные и вторичные ворсины равномерно распределены по поверхности плодного яйца и образуют хорион вокруг зародыша [25, 194].

В дальнейшем часть ворсинчатого хориона, расположенная вокруг полюсаnidации, даёт начало фетальной части плаценты, а на остальных участках происходит редукция ворсин с образованием гладкого хориона [25, 196].

С третьей недели гестации начинается аутохтонный ангиогенез, при котором часть мезенхимальных клеток вторичных ворсин дифференцируется в клеточные компоненты стенки капилляров, что соотносится с периодом плацентации,

дляющимся до двенадцатой недели беременности. В это же время растут кровеносные сосуды из аллантоиса. При этом результатом соединения кровеносных сосудов аллантоиса и капилляров ворсин хориона примерно через 32 дня после образования зиготы является образование третичных ворсин и начало кровообращения между эмбрионом и плацентой [25, 194].

При формировании плаценты на ранних этапах происходит образование третичных, или мезенхимальных, ворсин – предшественниц всех типов ворсин зрелой плаценты. Так, в первом и втором триместрах гестации третичные ворсины в процессе роста с образованием трофобластических почек, удлинения и дихотомического ветвления со временем дифференцируются сначала в незрелые промежуточные ворсины, а в дальнейшем – в стволовые. Начиная с четвёртой недели гестации, большинство ворсин должно содержать кровеносные сосуды [25, 196].

В первой половине беременности ворсинчатый хорион представлен стволовыми, промежуточными незрелыми и мезенхимальными ворсинами с фетальными сосудами и преобладанием крупных стволовых (опорных) ворсин диаметром от 160 мкм до 2 мм. Уже в сроке гестации 5 – 6 недель эпителиальный пласт ворсин на две трети состоит из синцитиотрофобласта. В интерстиции стромы ворсин появляются тонкие ретикулярные волокна, фибробласты разной степени дифференцировки и плацентарные макрофаги (клетки Кащенко-Гофбауэра) [233]. Представленные в ворсинах хориона на протяжении всей беременности крупные (10 – 40 мкм в диаметре) округлой формы клетки Кащенко-Гофбауэра составляют до 40% нетрофобластных клеток и локализованы в области стромальных каналов [58, 206]. При этом их число во время наиболее быстрого роста плаценты к 18-й неделе гестации значительно увеличивается, а в течение третьего триместра – уменьшается [24, 91, 236].

«Универсальным» маркером моноцитов и макрофагов является CD14. Макрофаги плаценты, как и макрофаги других органов, несут эту молекулу на клеточной мемbrane. При изучении плаценты или выделенных из неё клеток экспрессия CD14 рассматривается как достаточный критерий принадлежности к

макрофагам [117, 159, 161, 176, 246]. Однако, в работах некоторых авторов отмечено, что в зрелой плаценте клетки Кащенко-Гофбауэра имеют фенотип CD14low и даже CD14- [79, 156, 215]. Также для плацентарных макрофагов характерна экспрессия CD68, CD163 и лектина [161]. Есть мнение о недостаточной специфичности CD68 как маркера макрофагов, поскольку его экспрессия обнаруживается в других типах клеток, в частности, фибробластах [154, 175]. Кроме того, в более низкой степени, чем для других макрофагов, клеткам Кащенко-Гофбауэра свойственна экспрессия CD4 и CCR5 [25, 93, 214].

На 4 – 6-й и 8 – 12-й неделях беременности активность периферического трофобласта приводит к волнообразно увеличивающемуся притоку крови матери к плаценте. В результате пролиферации и ферментативной активности островков цитотрофобласта, как интерстициального (в строме эндометрия), так и внутрисосудистого, эндометрий прогрессивно разрушается, вследствие чего вскрываются эндометриальные сегменты спиральных артерий и устанавливается постоянное маточно–плацентарное кровообращение [196]. Это ещё одна критическая фаза эмбрионального развития человека [4, 25].

В свою очередь, цитотрофобласт (клетки Лангханса) на ранних стадиях плацентации представлен монослоем митотически пролиферирующего эпителия, в дальнейшем дифференцирующегося в многоядерный синцитиотрофобласт – структуру, которая со временем из–за редукции цитотрофобласта превращается в однослойный и непрерывный трофобласт [25, 196]. Этот процесс находится под контролем, в частности, генов эндогенных ретровирусов человека семейства HERVs (*human endogenous retroviruses*), о существовании которых было известно еще в конце XX века, но экспрессия и функции которых в геноме человека были прояснены лишь недавно. При этом на настоящее время известно более 30 семейств HERVs [25, 138, 151, 245, 249].

Синцитин-1 (ERVWE1 – Endogenous Retrovirus W Family Env (C7), member 1) стал первым белком семейства HERV, играющим ведущую роль в слиянии плацентарных клеток [25, 138]. В физиологических условиях синцитин-1 экспрессируется только клетками трофобласта, причём в большей степени –

клетками синцитиотрофобласта [25, 216, 217, 230]. Экспрессия синцитина-1 на мембране клеток внутрисосудистого периферического трофобласта не исключает иммуносупрессии и способствует активации провоспалительных цитокинов, в частности – IL- $\beta$  и iNOS. Кроме того, 5'LTR синцитина-1 активируется вирусами – вирусом простого герпеса I типа и вирусом гриппа A/WSN/33 [25, 138].

В ассоциации с трансформирующим фактором роста (TGF) – TGF- $\beta$ 1 или TGF- $\beta$ 3, ERVWE1 осуществляет контроль над пролиферацией как ворсинчатого, так и периферического трофобласта, в том числе посредством ингибирования апоптоза при участии Bcl-2 [25, 243, 244].

Апоптоз регулируется лигандом Fas (FasL) и его рецептором [241]. Важно отметить, что устойчивость плода к ВИЧ обусловлена именно взаимодействием активированного рецептора Fas с трансмембранным белком FasL Т-киллеров, запускающим программу клеточной гибели ВИЧ-инфицированных клеток [116, 146]. Наряду с этим, в ряде научных трудов показано, что регуляция апоптоза осуществляется факторами, активируемыми при недостаточности кислорода (hypoxia inducible factor, HIF), в частности – HIF-1 $\alpha$ , HIF-2 $\alpha$ , HIF-1 $\beta$  [25, 105, 153, 224, 261].

В образовании синцитиотрофобласта активно участвует и синцитин-2, принадлежащий к семейству HERV-FRD [134, 207]. Также синцитин-2 обладает иммуносупрессивной активностью, которая, по данным M. Mangeney et al. (2007), выше, чем у синцитина-1 [207].

Клеткам периферического трофобласта и ворсинчатого цитотрофобласта свойственна экспрессия ТМ белка эндогенного ретровируса HERV-K. При этом известно, что HERV-K активно участвует в иммунной защите плода [150].

В первом триместре гестации особенно выражена иммунная устойчивость, обусловленная дендритными клетками децидуальной оболочки, презентирующими DC-SIGN (dendritic cell-specific ICAM-grabbing non-integrin, CD209) [112]. Также отмечено, что DC-SIGN взаимодействует с ICAM-3 на Т-лимфоцитах и экспрессируется клетками Кащенко-Гофбауэра [128, 129]. Наряду с этим, в

SSR5(+) плацентарных макрофагах выявлена экспрессия мРНК DC-SIGN1 [25, 203].

Крайне важно учитывать межклеточное взаимодействие. В частности, ввиду того, что широкий спектр антигенов группы HLA – А и В, функционально тесно связанных с NK-клетками, не представлен на поверхности трофобласта натуральные киллеры активируются плацентарным интерфероном, а наиболее важным антигеном клеток трофобласта считается HLA-G [171]. Кроме того, клетки синцитиотрофобласта презентируют рецепторы для Fc-фрагмента IgG [234].

Пролиферация, дифференцировка, инвазия, а также миграция трофобласта регулируются, в частности, плацентарным фактором роста, инсулиноподобным фактором роста, эндотелиальным фактором роста сосудов (VEGF), включающим изоформы VEGF-A VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, и трансформирующим фактором роста TGF- $\beta$ 2 [25, 172, 188, 197].

Ангиогенез в первом триместре беременности имеет характер ветвления и осуществляется в условиях недостаточности кислорода под контролем VEGF посредством рецептора VEGFR-2 [152, 188, 204]. В свою очередь, результатом стимуляции VEGFR-2 являются, в частности – эндотелиальная дисфункция и, в целом, угнетение ангиогенеза [88]. Так, при плацентарной недостаточности отмечено усиление экспрессии VEGFR-2, ангиогенина (посредника между VEGF и VEGFR-2), и ангиопоэтина-2 (посредника между VEGF и VEGFR-1) [22]. Кроме того, успешность ангиогенеза может быть оценена на основании степени экспрессии молекулы клеточной адгезии CD31, представленной в межклеточных соединениях эндотелиоцитов [211].

В третьем триместре гестации образование сосудов осуществляется без ветвления при достаточном насыщении тканей кислородом и регулируется плацентарным фактором роста посредством рецептора VEGFR-1. При этом, экспрессия плацентарного фактора роста увеличивается пропорционально повышению парциального давления кислорода и, соответственно, уменьшается при его снижении. Следует отметить, что экспрессия VEGF максимальна при низком парциальном давлении кислорода [25, 89, 204].

Фактор роста фибробластов (fibroblast growth factors – FGF) является проангиогенным, а семейство состоит из девяти представителей, среди которых FGF-1 (кислый: acid fibroblast growth factor – aFGF) и FGF-2 (основной: basic fibroblast growth factor – bFGF) на 53% гомологичны по набору аминокислот [185]. Также в семейство входят опухолевые белки int-2 (FGF-3) и hst (FGF-4), FGF-5, фактор роста кератиноцитов, VEGF [192]. Фактор роста фибробластов стимулирует синтез дезоксирибонуклеиновой кислоты и деление различных мезенхимальных клеток, в частности – гладкомышечных и эндотелиальных, участвующих в формировании стенки кровеносного сосуда [183]. В свою очередь, bFGF способствует выживанию эндотелиальных клеток, повышая экспрессию Bc1-2 и предотвращая запуск программы клеточной гибели. Исследования *in vitro* выявили возможный синергетический эффект эндотелиального фактора роста сосудов и основного фактора роста фибробластов в индукции ангиогенеза [25, 119].

Тромбоспондин (Tsp-1) вследствие значительного влияния на адгезию и пролиферацию эндотелиоцитов и конкуренции с FGF за связывание с клетками считается одним из основных ингибиторов ангиогенеза [82, 87, 184].

Необходимые для роста и развития вещества плод получает из плаценты. При этом как питательные вещества, так и различные патогены преодолевают барьер, представленный структурами ворсинчатого хориона [200]. Хотя плацентарный барьер функционально соответствует свойствам плаценты, приспособленным к интенсивным процессам диффузии, в более узком смысле он рассматривается как ультраструктурная часть синцитиокапиллярной мембранны. Электронно-микроскопическое исследование показывают, что эта мембрана состоит из семи слоев: синцитиотрофобlasta, светлого пространства, двух базальных мембран трофобlasta, перемежающихся коллагеновой тканью, базальной мембранны эндотелия фетального капилляра и эндотелиоцитов [240]. Нарушение плацентарного барьера рассматривается как недостаточность плаценты, следствием которой может быть внутриутробное инфицирование.

В свою очередь, плацентарная недостаточность (ПН) – это синдром, обусловленный главным образом морфофункциональными изменениями ворсин, приводящими к недостаточному обмену в системе «мать – плацента – плод» [20]. Крайне важно рассматривать плацентарную недостаточность как самостоятельный симптомокомплекс, связанный с основным заболеванием [15].

При многофакторности плацентарной недостаточности в её патогенезе выделено несколько основных патогенетических механизмов. Это нарушение маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровообращения, изменение метаболизма и проницаемости клеточных мембран; незрелость ворсинчатого дерева при недостаточном ремоделировании спиральных артерий; нарушение компенсаторно-приспособительных иммунных реакций в системе «мать – плацента – плод» и другие нарушения [41, 75].

Функциональная несостоятельность плаценты влечёт за собой внутриутробную гипоксию плода, задержку его внутриутробного развития и повреждения в процессе родов, обуславливая высокую заболеваемость новорождённых [47, 48, 60, 85, 139].

Выделяют, в зависимости от срока гестации, первичную (до 16 недель беременности) и вторичную плацентарную недостаточность.

Исходом первичной недостаточности плаценты является, как правило, несостоявшийся выкидыш в первом триместре беременности или самопроизвольный аборт. Морфологическими критериями первичной плацентарной недостаточности являются неполноценная инвазия вневорсинчатого цитотрофобласта в спиральные артерии плацентарного ложа; реологические нарушения; патологическая незрелость ворсин; нарушение перфузии ворсин; патология плацентарного барьера; эндокринная дисфункция [39]. Кроме того, при первичной плацентарной недостаточности значительно снижены уровни VEGFR-1 и плацентарного фактора роста, а уровень VEGF повышен [22]. В исследовании Л.П. Перетятко и соавт. (2010) было отмечено, что к маркерам первичной плацентарной недостаточности можно отнести и выраженность экспрессии TGF- $\beta$ 2 [55].

Нарушение функции плаценты по механизму подразделяют на:

- плацентарно-мембранную недостаточность (снижение способности плацентарной мембранны к транспорту метаболитов);
- клеточно-паренхиматозную недостаточность (нарушение клеточной активности трофобласта и плаценты);
- гемодинамическую недостаточность (нарушения в сосудах маточно-плацентарного и плодово-плацентарного бассейнов);
- смешанную недостаточность [46].

Вариантами функционального состояния плаценты являются:

- компенсированное состояние (плацента без патологии);
- острая плацентарная недостаточность;
- хроническая компенсированная недостаточность;
- хроническая субкомпенсированная недостаточность (как со ЗВУР, так и без нее);
- хроническая декомпенсированная недостаточность [71].

Острая плацентарная недостаточность встречается, как правило, при патологии родового акта. Морфологическими признаками острой плацентарной недостаточности являются нарушения маточно-плацентарного кровообращения в виде усиленного кровенаполнения фетальных сосудов. При макроскопическом исследовании цвет плаценты на разрезе тёмно-красный или вишнёвый, на материнской поверхности и под амнионом выявляются крупные гематомы. При исследовании в светооптическом микроскопе отмечается диффузная гиперемия ворсинчатого хориона [28].

Морфологическими маркерами хронической плацентарной недостаточности являются патологическая незрелость ворсин, проявляющаяся в их диссоциированном созревании, инволютивно-дистрофические изменения и циркуляторные расстройства с редукцией сосудистого русла и наличием полей хаотически склерозированных ворсин [46].

Трактовать морфологические изменения ворсинчатого хориона как «патологическую незрелость» (иначе – задержку созревания ворсин) следует только после 35 недель беременности [132]. При этом признаками незрелости является малое количество синцитиокапиллярных мембран с преобладанием ворсин промежуточного типа [227]. Данные о представленных в плаценте типах ворсин позволяют судить о механизмах нарушения морфогенеза ворсинчатого хориона [8]. Вариант недифференцированных промежуточных ворсин характеризуется достаточным количеством терминальных ворсин наряду с промежуточными. В то же время, вариант преждевременного созревания ворсин характеризуется значительным снижением количества промежуточных ветвей [8].

Наиболее тяжёлые формы плацентарной недостаточности формируются при сочетании варианта хаотически склерозированных ворсин с их преждевременным созреванием. Кроме того, при вариантах недифференцированных промежуточных и хаотичных склерозированных ворсин чаще встречается преждевременное родоразрешение [8].

Методом иммуногистохимического исследования показано, что в норме коллаген I и III типов представлен в строме ворсин умеренно с незначительным преобладанием последнего, а при патологической незрелости происходит ослабление коллагенеза с уменьшением содержания коллагена этих двух типов. Следует отметить, что вариант хаотичных склерозированных ворсин характеризуется усилением образования стромального коллагена при дерегуляции васкулогенеза [8]. Дальнейшее общее снижение экспрессии VEGF закономерно при уменьшении степени васкуляризации ворсин с нарушением их дифференцировки [46]. В то же время, уровень VEGF в сыворотке крови беременных во II триместре при субкомпенсированной плацентарной недостаточности выше в 1,9 раз, при декомпенсированной плацентарной недостаточности – в 3 раза, а в III триместре – в 3 и 1,5 раза соответственно, чем при неосложненной беременности [66].

Для оценки степени тяжести хронической плацентарной недостаточности рекомендуют использовать комплексную шкалу с балльной градацией следующих диагностических критериев: степени несоответствия данных ультразвуковой фетометрии гестационному возрасту плода, оценки по диагностической шкале плацентарной недостаточности (ультразвуковая составляющая и лабораторное тестирование), степени нарушения кровотоков, интегрального показателя состояния плода, реакции сердечно–сосудистой системы плода. При расчете по комплексной балльной шкале итогового показателя от 1 до 3 баллов диагностируют I степень тяжести хронической плацентарной недостаточности (дисфункция плаценты); от 4 до 9 баллов – II степень тяжести хронической плацентарной недостаточности (декомпенсированная плацентарная недостаточность); от 10 до 13 баллов – III степень тяжести хронической плацентарной недостаточности (прогрессирующая декомпенсированная плацентарная недостаточность); 14 баллов и более – IV степень тяжести хронической плацентарной недостаточности (критическая плацентарная недостаточность) [27, 60].

К выраженной плацентарной недостаточности может привести как лёгкая, так и малосимптомная, а также бессимптомная инфекция у беременной женщины [71]. Показано, что частота плацентарной недостаточности у пациенток с вирусной и бактериальной инфекцией достигает 60% [68]. В свою очередь, наличие инфекционного фактора, играющего важную роль в формировании плацентарной недостаточности, обуславливает осложнения в периоде новорождённости [42].

При поражении плаценты вирусом иммунодефицита человека морфологические неспецифические изменения представлены выраженным в разной степени инволютивно-дистрофическими проявлениями с расстройством кровообращения, проявляющимися хронической плацентарной недостаточностью [25, 51]. Также, A. Vermaak et al. (2012) выявили статистически значимое снижение массы плаценты при беременности, протекавшей с ВИЧ-инфекцией. В этом же исследовании было акцентировано внимание на увеличении частоты краевых инфарктов в ВИЧ-инфицированных плацентах [186].

Основные события в сборке вириона ВИЧ, включая связывание с плазматической мембраной, осуществляют полипротеин Gag-Pol совместно с полипротеином Gag. Полипротеин Gag-Pol может регулировать собственную трансляцию, связывая геномную РНК в 5'-UTR, при высокой концентрации полипротеин инкапсулирует геномную РНК. Капсидный белок p24 образует коническое ядро, которое инкапсулирует геномный РНК-нуклеокапсидный комплекс в вирионе. Иммуногистохимический анализ на вирусный антиген p24 позволяет определять белок вирусного капсида (core компонент) [191]. В частности, было показано, что уже на восьмой неделе беременности антигены вируса иммунодефицита человека экспрессированы в клетках как синцитии –, так и цитотрофобласта, эндотелиальных клетках и плацентарных макрофагах, а инфицированные клетки подвергаются гигантоклеточному метаморфозу с увеличением, в ряде случаев – с деформацией, ядер без гиперхроматоза [164, 194, 205].

В дополнение эта трансформация клеток сопровождается нарушением дифференцировки ворсин, чаще – диссоциированным созреванием с участками, представленными незрелыми ворсинами с гиповаскуляризированной и отёчной стромой, содержащей большое число плацентарных макрофагов [25, 97].

Синтез коллагена в структурах плаценты, поражённых вирусом иммунодефицита человека, нарушен. В частности, коллаген III типа («молодой коллаген») обнаруживается как в интерстиции терминальных ворсин, так и в базальной мемbrane фетальных капилляров, что сопровождается её утолщением. Кроме того, повышенное образование коллагена «молодого коллагена» наблюдается в сосудистых стенках как стволовых, так и промежуточных ворсин. Содержание коллагена I и IV типов зависит от получения женщиной во время беременности антиретровирусной терапии. Так, показано, что при леченой ВИЧ-инфекцией повышается содержание коллагена I и IV типов, в то время как в наблюдениях без антиретровирусной терапии, оптическая плотность коллагена I типа соответствует нормальным значениям, а коллагена IV типа снижается [2, 25].

При ассоциации инфекции, вызванной вирусами простого герпеса I и/или II типов, с цитомегаловирусной и хламидийной инфекцией чаще выявляется преждевременное созревание ворсин, а с условно-патогенной инфекцией – задержка созревания [3]. При герпетической инфекции часто наблюдается несоответствие между дифференцировкой ворсин и сроком беременности с преимущественно диссоциированным их созреванием. Кроме того, в плацентах при сопутствующих инфекциях вирусной этиологии (цитомегаловирус, вирус простого герпеса I и II типа) в 1,6 раза чаще выявляется продуктивное воспаление [11, 25].

При герпесвирусной инфекции клетки базальной пластинки претерпевают гигантоклеточный метаморфоз за счёт крупных ядер с неровными контурами, неравномерным распределением хроматина по периферии, гомогенным сероватым окрашиванием центральных участков и прогрессирующей со временем базофилией. Типичные «герпетические» клетки, как правило, крупные, с бесструктурным базофильным включением в ядре и светлым ободком [23, 37]. Со временем происходит некроз инфицированной клетки, ядра распадаются по механизму рекисса с последующим развитием перифокального воспаления, представленного лимфоплазмоцитарными инфильтратами. При длительном течении инфекции в местах поражения выявляются участки склероза [71]. В результате инфицирования клеток плаценты обоими типами герпесвирусов альтеративные изменения встречаются реже, чем при поражении только одним типом. В то же время, длительное течение воспаления сопровождается выраженной клеточной реакцией в ворсинах и слабо выраженными инфильтратами в базальной пластинке [71].

Кроме того, антигены вирусов простого герпеса стимулируют усиленный выброс интерлейкинов провоспалительного действия в периферическую кровь беременной женщины. Повышение коэффициентов соотношений про- и противовоспалительных цитокинов при высоких титрах антител к вирусам простого герпеса свидетельствует о Th-1 – пути развития иммунологического ответа матери.

Такое изменение цитокинового статуса, оказывающего регуляторное действие на развитие иммунного ответа, свидетельствует в пользу того, что наиболее чувствительной к воздействию антигенов вируса герпеса является супрессорная активность Т-лимфоцитов, число которых снижается почти вдвое [65].

Цитомегаловирусные плацентиты описаны многими исследователями [108, 132, 141, 194]. Патогномоничным для цитомегаловирусного плацентита признаком являются плазмоцитарные инфильтраты в строме ворсин. Характерная для цитомегаловируса клеточная трансформация, напоминающая совиный глаз, в плаценте встречается редко и, как правило, отмечается в клетках эндотелия сосудов ворсин и цитотрофобласте в первой половине беременности [108, 141].

Крайне мало работ посвящено изучению механизмов, с помощью которых цитомегаловирус проникает в фетальный кровоток. В качестве одного из механизмов предлагается прямое проникновение патогена, находящегося в крови матери. При этом сначала вирус поражает децидуальные клетки функционального слоя эндометрия и его репликация на ранних сроках происходит преимущественно в клетках базальной пластинки, а во второй половине беременности – в клетках внеплацентарных оболочек. В дальнейшем происходит инфицирование клеток периферического трофобlasta, выполняющих роль векторов в передаче вируса от матери к плоду. Вторая гипотеза предполагает способность цитомегаловируса к репликации в эпителиальных, стромальных и иммунных клетках, в том числе – NK-клетках, вследствие чего инфекционный агент проникает в периферический трофобласт с последующим поражением трофобlasta ворсин. Ещё одним предположением стало проникновение вирусных частиц в клетку посредством иммуноопосредованных рецепторов [259]. Высокая концентрация гликопroteина В цитомегаловируса и высокая степень экспрессии DC-SIGN макрофагами и дендритными клетками указывают на ведущую роль этих клеток в распространении возбудителя, в частности – в вовлечении клеток ворсинчатого хориона. Кроме того, в репликации вируса участвуют IGFBP-1 – позитивные (insulin-like growth factor 1 and its binding protein) децидуальные клетки [140].

В свою очередь, синцитиотрофобласт резистентен к цитомегаловирусу и тем самым препятствует вертикальному распространению инфекционного агента. При этом эффективная репликация вируса возможна только в клетках цитотрофобласта, проникновению в которые способствует связывание вириона с Fc-рецепторами, представленными клетками синцитиотрофобласта, опосредованно обеспечивающими транспорт большого количества иммуноглобулина G [183]. Также как интрануклеарно, так и в цитоплазме трофобласта терминальных ворсин происходит активная вирусная репликация и экспрессия вирусных белков. В отличие от клеток трофобласта, плацентарные макрофаги экспрессируют вирусные белки исключительно в цитоплазматических везикулах, что отражает фагоцитоз [148, 229].

Следствием альтерации эндотелиоцитов внутриклеточным микроорганизмом является плацентарная недостаточность. Флогогенный фактор при этом способствует развитию воспаления в виде очагового или диффузного виллузита [12]. В свою очередь, патогенез и выраженность недостаточности плаценты зависит от ассоциации инфекционных агентов, в результате которой гипоксемия из-за торможения эритропоэза и снижения функциональной активности эритроцитов с газотранспортной функцией приводит к гипоксическому кровотоку в интервиллённом пространстве и снижению выделения кислорода как причины нарушения дыхательной функции плаценты, следствием чего является гипоксия плода [21].

### 1.3. Проблема трансплацентарного инфицирования плода

Для инфицирования внутриутробно развивающегося плода актуальными являются трансплацентарный, он же – гематогенный, и контактный (вследствие инфицирования околоплодных вод или в периоде изгнания) пути [24, 35, 104, 113, 115, 183, 190, 225, 239, 248].

Прохождение вируса иммунодефицита человека через плаценту считается вторым «эффективным» путём, в то время как для ВИЧ-инфекции в целом актуальным механизмом инфицирования является гемотрансфузия. Заражение плода может осуществляться на любом сроке гестации, однако, наиболее вероятно – в конце третьего триместра. Нарушение целостности плаценты создаёт благоприятные условия для проникновения вируса в кровоток плода [24, 127, 239]. Вероятность внутриутробного инфицирования при ВИЧ-инфекции особенно высока как при острой инфекции, так и в стадии СПИД у матери [72, 130, 165, 179, 242]. По данным А.В. Самариной (2014), основные факторы внутриутробного заражения вирусом иммунодефицита человека – это содержание в крови матери рибонуклеиновой кислоты вируса иммунодефицита человека в высокой концентрации непосредственно перед родами, особенно – при отсутствии химиопрофилактики в течении гестации и у новорождённых детей, а также наличие данных о том, что беременные являются наркопотребительницами [56, 57]. Так, выявление в крови матери РНК ВИЧ в концентрации более 1000 копий/мл может свидетельствовать об поражении плода [197]. Если вирусная нагрузка у беременной женщины низкая, то вероятность инфицирования плода зависит от предрасполагающих факторов, таких как присутствие у матери других инфекций, в частности – передающихся преимущественно половым путем, недоедание матери, никотиновая интоксикация, использование инъекционных наркотических веществ [24, 113, 130, 143]. Также возможно интранатальное инфицирование при контакте кожи и слизистых оболочек плода с кровью и секретом родовых путей матери.

В то же время, при длительном безводном промежутке повышается риск перинатальной передачи вируса иммунодефицита человека в 2 раза [24, 145, 158]. Причём есть данные, что в околоплодных водах отсутствуют признаки инфицирования даже при высоком титре вируса в плазме крови беременных женщин. Этому факту противопоставляется эффективная секреция вируса иммунодефицита человека молоком матери, что указывает на важную роль грудного вскармливания в передаче вируса [24, 52, 110, 125, 158].

Восходящая интраамниотическая инфекция, проявляющаяся хориоамнионитом и/или плацентитом, также способствует вертикальной передаче вируса иммунодефицита человека [183]. Однако факт поражения плацентарных клеток данным вирусом не означает гарантированного внутриутробного инфицирования плода, так как плацента представляет собой физический барьер для вируса [24, 77, 81, 90, 126, 164]. К тому же клетки трофобласта могут не презентировать рецепторы для контакта с инфекционным агентом или ограничивать его репликацию, что делает невозможным интрацеллюлярное проникновение вируса [212, 213]. В частности, клетки синцитиотрофобласта являются препятствием для диссеминации вируса иммунодефицита человека и, кроме того, синтезируют оксид азота и интерфероны [71]. При этом поражение плацентарных структур вирусом иммунодефицита человека сопровождается снижением секреции как интерлейкина 2, так и гамма-интерферона, тогда как секреция интерлейкинов 4 и 1 $\beta$  увеличивается [2, 24]. Следует отметить, что при патологической незрелости ворсин продукция интерлейкина 1 $\beta$  может быть низкой и соответствовать показателям при неосложнённой беременности [2]. Антиген gp120 вируса иммунодефицита человека по своей структуре идентичен антигенам трофобласта, что позволяет инфекционному агенту напрямую путём эндоцитоза из лимфоцитов проникать в плацентарные клетки. Также эксперименты на клеточных культурах показали возможность развития латентной инфекции в клетках моноцитарного ростка, а контроль над репликацией вируса осуществляется цитокинами, синтезируемыми этими клетками [24, 135]. Вирус иммунодефицита человека использует CD4 рецептор и его корецепторы – CCR5 и CXCR4 для

прохождения через клеточную мембрану, причём степень экспрессии этих рецепторов клетками трофобласта изменяется в течении беременности [114, 232].

В субпопуляциях CD4+ Т-лимфоцитов при ВИЧ-инфекции синтез цитокинов нарушен [118, 147]. Также есть данные, что вирус поражает клетки, минуя CD4 receptor, посредством клатрин-опосредованного эндоцитоза и макропиноцитоза с вовлечением свободного холестерола [252]. В свою очередь, взаимодействуя с рецепторами hASCT1 и hASCT2, синцитин-1 через феномен receptorной интерференции оказывает влияние на восприимчивость вируса иммунодефицита человека 1 типа CD4- клеткам, что позволяет таким образом защищать от экзогенных ретровирусов клетки плаценты [249]. Также CD14+ дендритные клетки децидуальной оболочки обеспечивают защиту организма плода от попадания вируса иммунодефицита человека [24, 80].

На прогрессирование инфекции у новорождённых детей влияет подкласс полученного от матери вируса иммунодефицита человека [169, 193, 195, 254]. Инфицирование штаммами с высокой репликативной активностью и синцитиообразованием закономерно приводит к иммунодефициту [24, 174]. Результаты полимеразной цепной реакции в периферической крови убедительно свидетельствуют о том, что риск неонатальной инфекции минимален при условии надлежащего лечения ВИЧ-инфицированных беременных женщин [24, 174]. Вместе с тем, имеются интегрированные формы вируса иммунодефицита человека, при которых микроорганизм в периферической крови не выявляется [51].

При инфекции, вызванной вирусом простого герпеса, время заражения матери имеет основополагающее значение. Так, риск передачи вируса плоду высок (30–50%), когда женщины заражаются вирусом незадолго до родов, и низкий (<1%), если женщина была инфицирована до беременности [123]. При этом, вертикальная передача вирусной инфекции может происходить во внутриутробном периоде (5%), интранатально (85,9%) или постнатально (10%) [218].

При обострении герпетической инфекции у беременных в первом триместре и титре иммуноглобулинов к вирусам простого герпеса 1:6400 – 1:12800 осложнения беременности и родов, заболеваемость новорождённых выше, чем у

беременных с титром антител 1:1600 – 1:3200 [3]. Кроме того, при наличии высоких титров антител к вирусам простого герпеса I и II типов (1:6400 – 1:12800) выявляются неполноценные как первая, так и вторая волны миграции клеток трофобласта [36].

Внутриутробная цитомегаловирусная инфекция выявляется с частотой 0,5 – 1,08% [23, 86, 210]. При этом, инфицирование цитомегаловирусом детей, рожденных матерями с ВИЧ-инфекцией, наблюдается чаще в 10 раз и более [11]. Вероятность инфицирования плода цитомегаловирусом выше после первичного заражения, при этом риск возрастает с увеличением срока беременности [124]. Однако тяжелые последствия для плода более вероятны, когда заражение происходит до 20 недель гестации [170]. Внутриутробная цитомегаловирусная инфекция может сопровождаться формированием пороков развития, в частности – центральной нервной системы, задержкой внутриутробного развития плода и потерей плода [63, 189]. При этом преждевременно рождаются 34% внутриутробно инфицированных детей и лишь у 11% новорожденных детей отмечаются клинические признаки заболевания [109, 199]. При наличии цитомегаловируса в цервикальном и вагинальном секретах интранатально заражаются до 5 – 7 % новорожденных детей [64].

Учет функциональных и структурных показателей плаценты в диагностике и лечении осложнений беременности, а также в научном анализе имеет большое практическое и теоретическое значение. В то же время многие важные вопросы не имеют обоснованных ответов и, хотя они и очевидны, но практически не сформулированы [25].

На данный момент не представляется возможным полное предотвращение вертикальной трансплацентарной передачи инфекционных агентов [30]. При широком спектре мер, активно реализуемых в рамках региональных и национальных программ, для эффективной борьбы с ВИЧ-инфекцией у детей необходимо, в частности, изучить биологические механизмы, лежащие в основе как внутриутробного инфицирования, так и вирусной резистентности [24].

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Общая характеристика материала

Проведён ретроспективный анализ результатов скринингового патоморфологического исследования плаценты и внеплацентарных оболочек, полученных в 2009 – 2012 годах из стационаров Санкт-Петербурга – родильного дома № 16, городской больницы № 33, городской больницы № 38 им. Н.А. Семашко. Всего проанализировано 12371 заключение.

Проведено углублённое исследование 239 плацент, полученных с 2005 по 2011 годы в Санкт-Петербурге при родах в родильном отделении ФГБНУ «Научно–исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», родильном доме № 16 и клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина. Весь материал был разделен на 3 группы:

- 1) плаценты при ВИЧ-инфекции у матери – 78 наблюдений (в том числе, 12 плацент от ВИЧ-инфицированных новорождённых); 2) плаценты с инфекцией, вызванной вирусами семейства Herpesviridae – 81 наблюдение (в том числе, 32 – с вирусом простого герпеса, 43 – с цитомегаловирусом, сочетание двух вирусов – 6 наблюдений); 3) плаценты женщин без ВИЧ-инфекции или инфекционной патологии, вызванной вирусами семейства Herpesviridae – 80 плацент (группа контроля).

### 2.2. Методы исследования

Анализ анамнестических данных в группах углублённого изучения проводился при участии к.м.н. Л.И. Королёвой на основании первичной медицинской документации с оценкой социально-демографических данных женщин (возраст, употребление алкоголя и психоактивных веществ во время беременности и в анамнезе); акушерско-гинекологического анамнеза (количество беременностей и их исходы, особенности родоразрешения, гинекологические

заболевания); эпидемиологического анамнеза (сроки установления диагноза ВИЧ-инфекции и/или инфекции, вызванной вирусами семейства Herpesviridae, а также предполагаемый срок и путь инфицирования); анамнеза заболевания (стадия ВИЧ-инфекции, наличие коинфекций и оппортунистических заболеваний, получаемая терапия, включая антиретровирусную терапию), антропометрических и функциональных показателей новорождённых детей (масса и длина тела при рождении, оценка по шкале Апгар). В отдельных наблюдениях анализировались доступные данные анамнеза.

Лабораторное обследование беременных женщин и новорождённых детей включало следующие исследования: клинический анализ крови, определение методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) РНК вируса иммунодефицита человека, исследование иммунного статуса с определением CD4+ лимфоцитов, определение маркеров вирусных гепатитов В, С методом иммуноферментного анализа (ИФА) и ПЦР.

Качественную ПЦР ДНК вируса иммунодефицита человека проводили с использованием отечественной тест-системы «Ампли Сенс ДНК-ВИЧ-96 М» и коммерческой тест-системы фирмы «Roche» – «Amplicor HIV-1 Monitor test».

Количественная оценка РНК вируса иммунодефицита человека проводилась с использованием автоматизированного комплекса Abbott m2000 RealTime System методом полимеразной цепной реакцией на обратную транскриптазу (RT-PCR) *in vitro* для определения уровня РНК ВИЧ-1 в диапазоне 10 – 20 млн копий/мл. Диагноз инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека, устанавливался на основании двух положительных результатов, полученных при иммуноферментном анализе с использованием двух альтернативных тест-систем в сочетании с положительным тестом в реакции иммунного блоттинга. Иммунологическое обследование включало определение количественных показателей клеточного иммунитета: Т-хелперов/индукторов (CD4). В качестве материала исследований использовали сыворотку крови пациентов, полученную стандартным методом. Исследования осуществляли с использованием

моноклональных антител фирмы Berhing в лимфоцитотоксическом тесте (NIH USA).

При герпесвирусной инфекции для обнаружения специфических антител классов IgG, IgM к вирусам простого герпеса и цитомегаловирусу у матерей проводилось серологическое исследование. Диагноз внутриутробной инфекции герпесвирусной этиологии ставили на основании выявления у детей в крови ДНК HSV I/II типа и/или CMV методом ПЦР. Кровь для выявления антител классов IgG, IgM к HSV и CMV у матерей брали из подкожной вены локтевого сгиба в количестве 2 мл в раннем послеродовом периоде. У детей кровь брали из поверхностных вен головы в количестве 2 мл в первые сутки жизни и повторно на седьмые сутки после рождения [29].

Морфологическое исследование плацент проводилось стандартизованным методом согласно «Методическим рекомендациям по проведению массовых морфологических исследований последов» [34]. Материал сразу после родов упаковывался и впоследствии доставлялся в патолого–анатомическое отделение, где осуществлялась вырезка фрагментов из различных частей плаценты (плодная и материнская поверхности плаценты в центральных и периферических отделах), внеплацентарных оболочек и пуповины с последующей фиксацией образцов 10% нейтральным (рН 7,2) раствором формалина. В дальнейшем фрагменты последа подвергались обезвоживанию, обезжириванию и заливались в парафин. Срезы окрашивались гематоксилином и эозином. При гистологическом исследовании в светооптическом микроскопе оценивались зрелость плаценты, степень выраженности компенсаторно-приспособительных реакций и инволютивно-дистрофических изменений. Для оценки степени выраженности тех или иных признаков был использован полуколичественный метод: обозначение в виде (+++) свидетельствует о высокой выраженности признака, (++) – об умеренной, (+) – о низкой. Отрицательный результат обозначается минусом (-).

Кроме того, анализировались клинико-анамнестические данные, приведённые в направлениях, поступавших из родильных домов.

По совокупности выявленных морфологических признаков выделяли следующие варианты моррофункционального состояния плаценты:

- компенсированное состояние (плацента без патологии);
- острая плацентарная недостаточность;
- хроническая компенсированная недостаточность;
- хроническая субкомпенсированная недостаточность;
- хроническая декомпенсированная недостаточность [34].

В компенсированной плаценте преобладали зрелые терминальные ворсины с 3 – 5 капиллярами, среди которых ворсины с синцитиокапиллярными мембранами составляли не менее 50,0%. Активные синцитиальные узелки мелких и средних размеров встречались не менее, чем в 40,0% терминальных ворсин. Отмечались слабо выраженные инволютивно-дистрофические изменения.

Проявлениями острой плацентарной недостаточности была диффузная гиперемия, связанная с парезом сосудов, и очаговые кровоизлияния (Рисунок 2).

При хронической компенсированной недостаточности плаценты зрелость ворсинчатого хориона в целом соответствовала сроку гестации. Однако, более 50,0% ворсин было с избыточной васкуляризацией и активными синцитиальными узелками средних и крупных размеров. Инволютивно-дистрофические изменения были выражены умеренно, преимущественно за счет отложения фибринолиза в субхориальном межворсинчатом пространстве (Рисунок 3).

Хроническая субкомпенсированная недостаточность характеризовалась нарушением ветвления ворсинчатого хориона с преобладанием зрелых промежуточных ворсин, наличием очагов с диссоциированным созреванием ворсинчатого хориона, утолщением синцитиокапиллярных мембран, инволютивно-дистрофическими процессами – перивиллёзным отложением фибринолиза (Рисунок 4) и кальцинозом (Рисунок 5).

При хронической декомпенсированной недостаточности отмечалась выраженная патологическая незрелость ворсинчатого хориона – наличие

эмбриональных или незрелых промежуточных ворсин, хаотичное ветвление ворсин, инволютивно-дистрофические процессы при слабо развитых компенсаторно-приспособительных реакциях, как клеточных – инволютивные, в том числе, обузвествлённые синцитиальные узелки, так и сосудистых – редукция сосудистого русла и наличием полей хаотически склерозированных ворсин (Рисунок 6). Также встречалось сочетание варианта хаотически склерозированных ворсин с их преждевременным созреванием. В дополнение к этим изменениям в плацентах отмечено нарушение кровообращения.

Постановка иммуногистохимических реакций проводилась в отделе тканевых и патоморфологических методов исследования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА» (руководитель отдела – д.м.н. Карев В.Е.). Проведение иммуногистохимических реакций осуществлялось согласно рекомендациям производителей, содержащимся в протоколах, приведённых в сопроводительных документах к реагентам и руководстве «Иммуногистохимические методы» [16].

Высокотемпературная демаскировка антигенов (ВТДА) проводилась путём обработки материала с 10 ммоль/л цитратным буфером, pH 6,0 в водяной бане при температуре 97°C в течение 20 минут. Экспрессия антигенов выявлялась при постановке иммуногистохимической реакции по стандартному одноэтапному протоколу. Использовалась универсальная полимерная ИГХ система визуализации EnVision Quanto (Thermo, США). В качестве оптически плотной метки применялся диаминобензидин. Исследования выполнялись аппаратным методом с использованием аппарата для автоматического иммуноцитохимического и иммуногистохимического окрашивания (Autostainer A360, Thermo, США).

Во всех случаях иммуногистохимического исследования проводилась оценка качества антител и иммуногистохимической системы путём постановки контрольных реакций (Рисунок 7). На основании рекомендаций производителей антител осуществлялся как положительный, так и отрицательный контроль одновременно с исследуемым материалом.

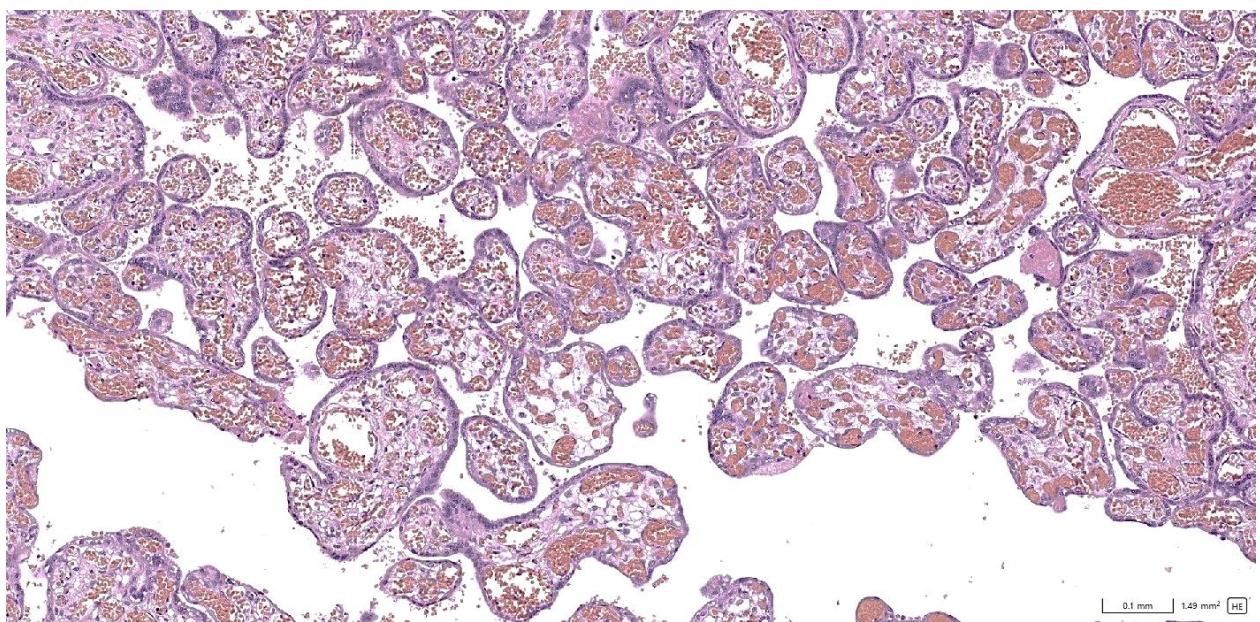


Рисунок 2 – Морфологические признаки острой плацентарной недостаточности: расширенные полнокровные сосуды промежуточных и терминальных ворсин; г-э, ув. 100

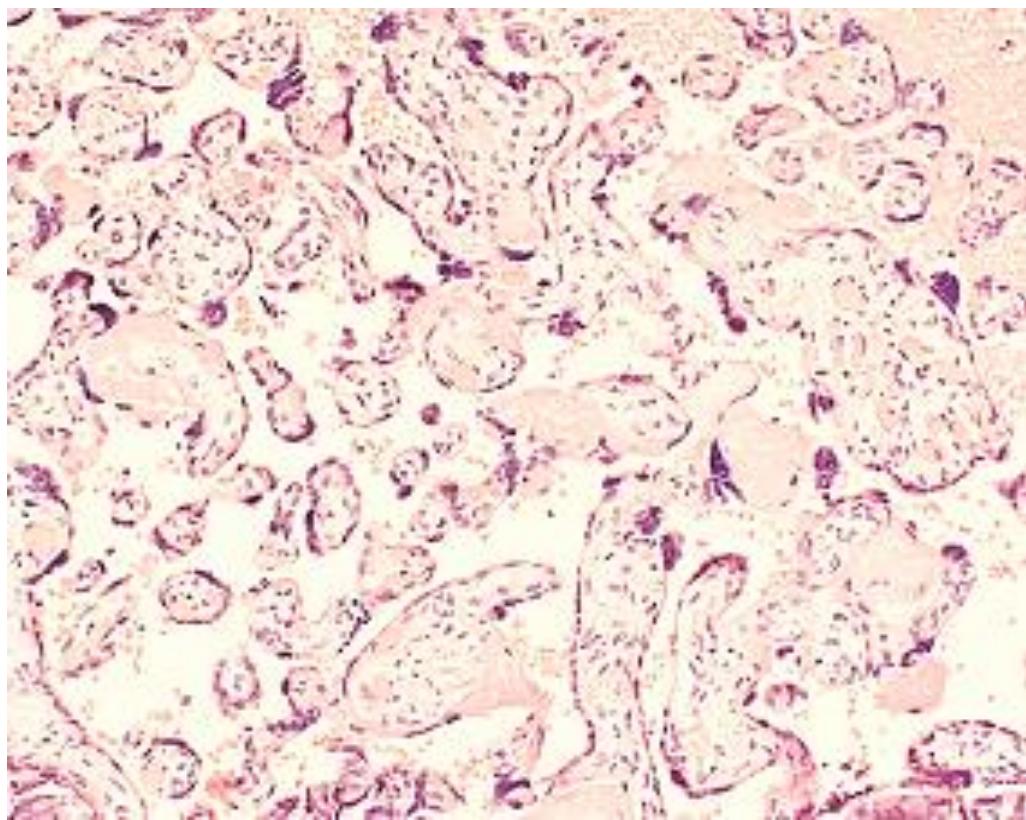


Рисунок 3 – Морфологические признаки хронической компенсированной плацентарной недостаточности: крупные синцитиальные узелки, умеренно выраженные отложения фибриноида в межворсинчатом пространстве;  
г-э, ув. 200

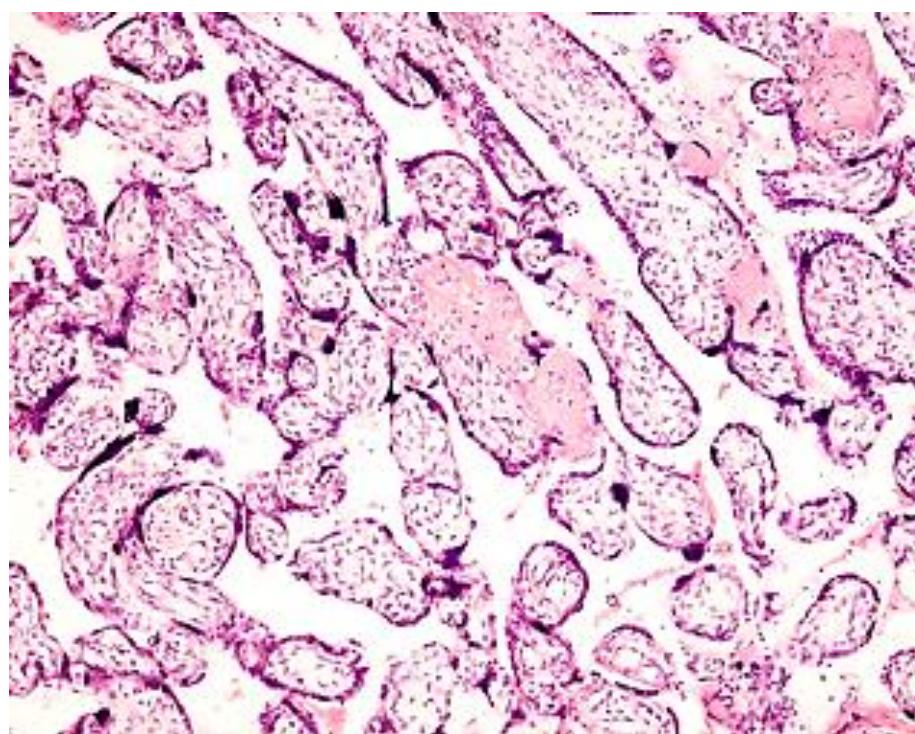


Рисунок 4 – Морфологические признаки хронической субкомпенсированной недостаточности плаценты: нарушение ветвления ворсинчатого хориона с преобладанием промежуточных ворсин, крупные синцитиальные узелки, отложение фибриноида в межворсинчатом пространстве; г-э, ув. 100

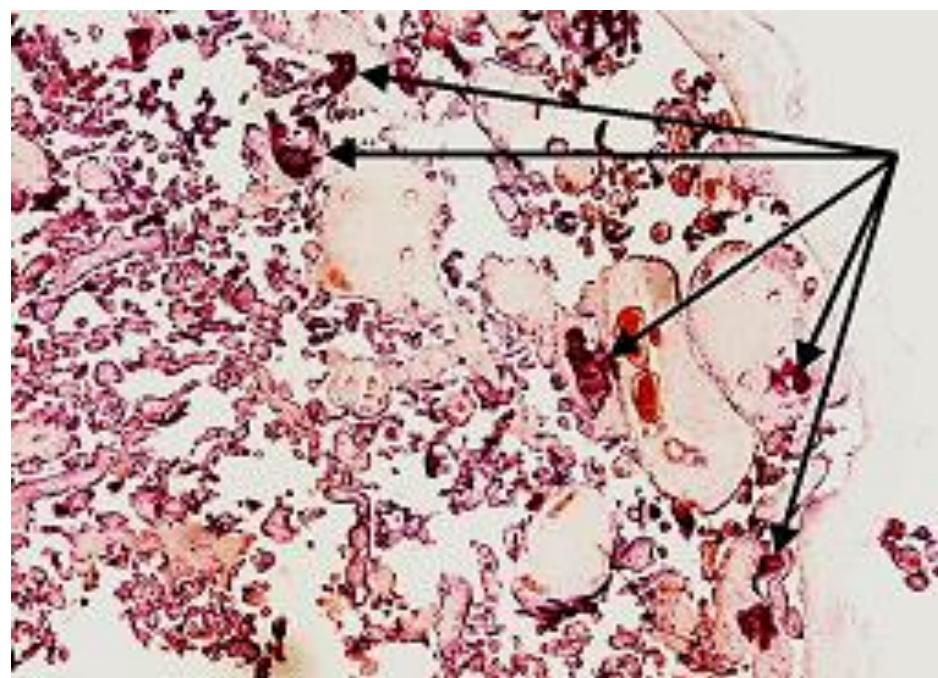


Рисунок 5 – Петрификаты в плаценте (стрелки); г-э, ув. 20

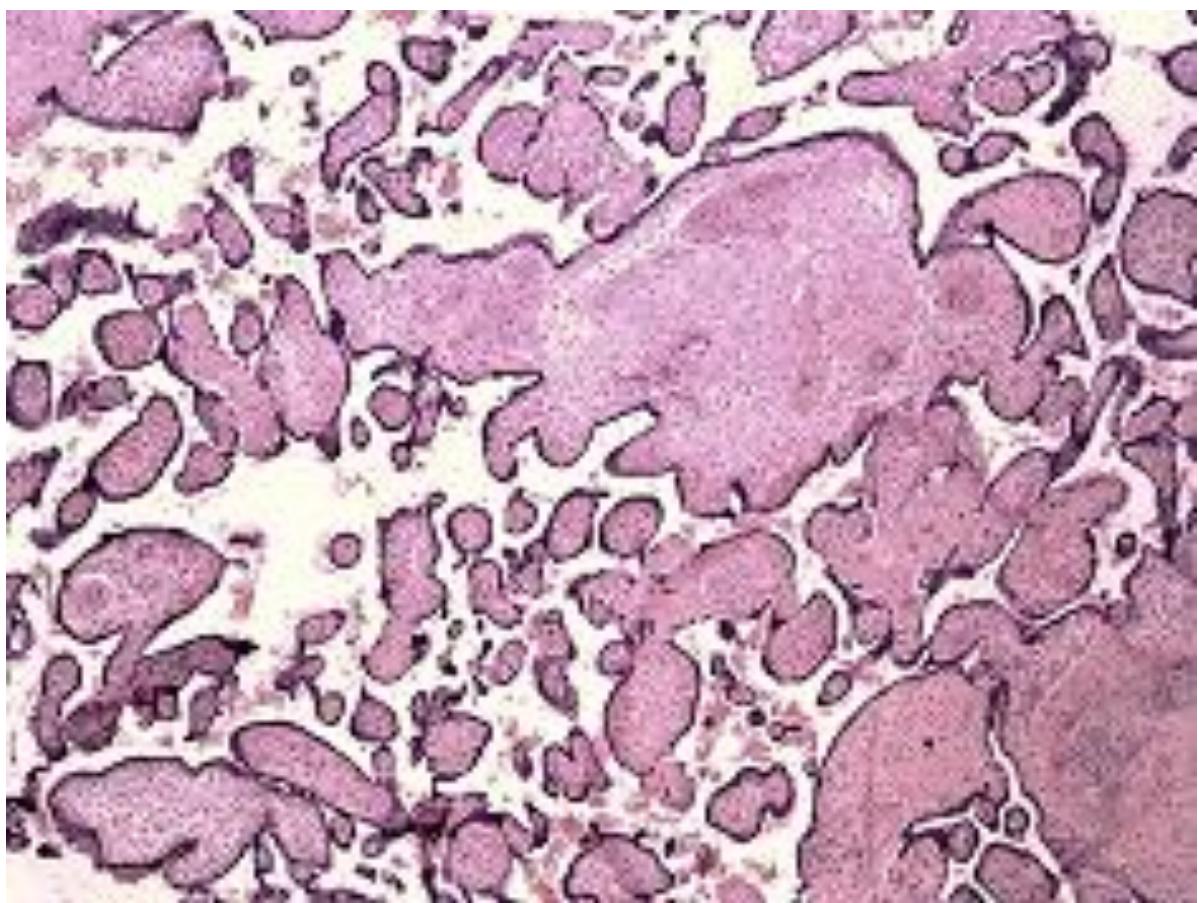


Рисунок 6 – Морфологические признаки хронической декомпенсированной недостаточности плаценты: выраженное нарушение ветвления и созревания ворсинчатого хориона с преобладанием крупных склерозированных ворсин; г-э, ув. 50

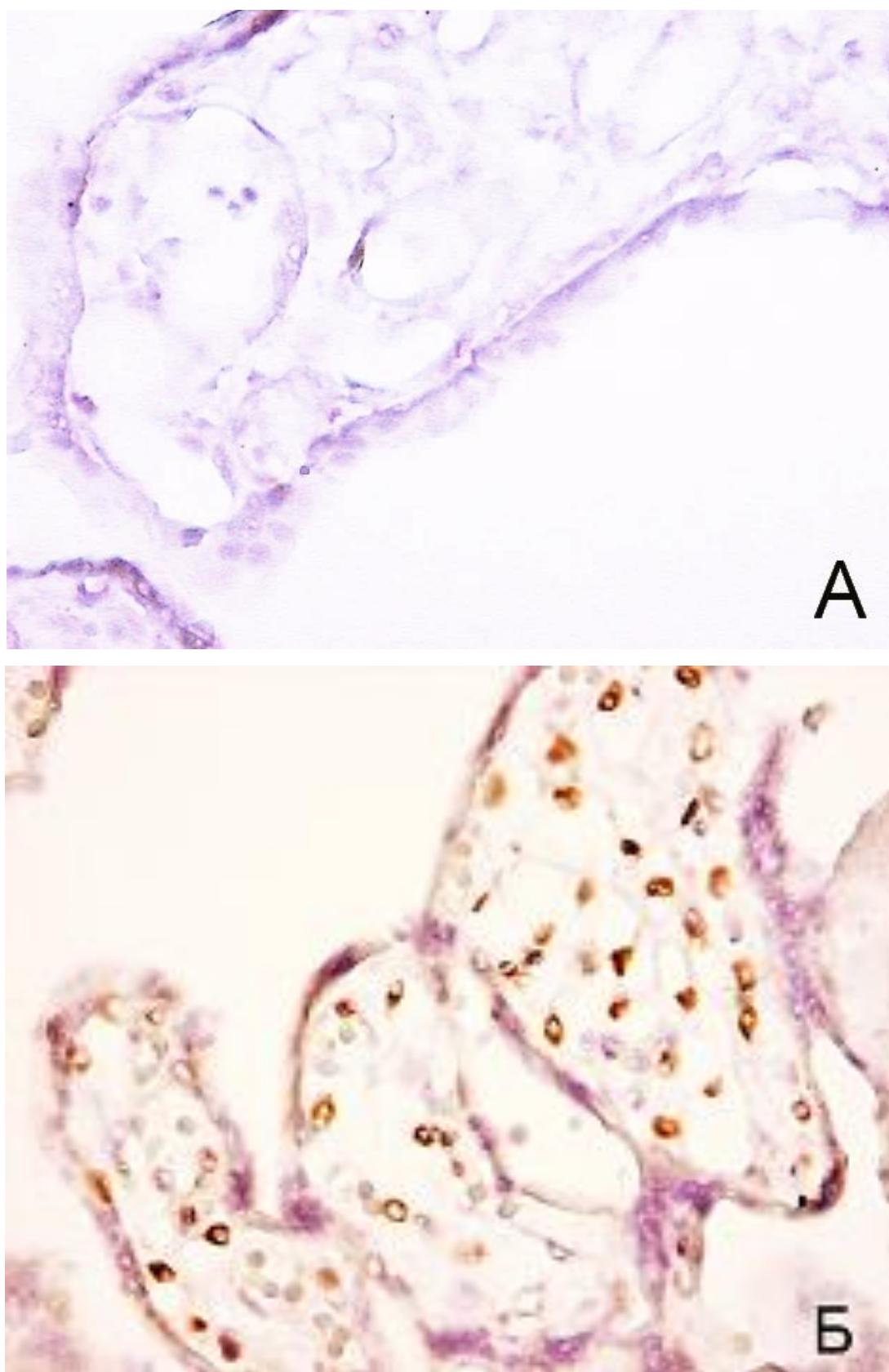


Рисунок 7 – Иммуногистохимическое исследование: А – отрицательный контроль, Б – положительный контроль (экспрессия bFGF); ув. 400

Рекомендованный отрицательный контроль – моноклональный мышиный IgG в той же концентрации, что и первичные антитела. Кроме того, при проведении негативного контроля исключались вторичные антитела, а первичные антитела замещали 0,1% раствором бычьего сывороточного альбумина.

Наличие и локализация инфекционного агента в плацентах определялось иммуногистохимическим методом с использованием антител к белку p24 вируса иммунодефицита человека, вирусам простого герпеса I и II типов и цитомегаловирусу (Таблица 1).

Также после проведения иммуногистохимической обработки материала изучалась экспрессия в препаратах плацент как проангиогенных факторов (ПАФ) ангиогенеза (VEGF, bFGF, CD31), так и антиангиогенных факторов (ААФ) – TGF- $\beta$ 1, Tsp-1, маркера апоптоза FasL и макрофагального антигена CD14 (Таблица 2).

Таблица 1 – Характеристика применённых в исследовании антител к антигенам инфекционных агентов

Антитело	Описание	Фирма– производитель	Разведение	Условия ИГХ	Литературные источники
p24	Антитело к белку p24 ВИЧ	Dako	1:10	ВТДА	[191]
HSV I&II	Антитела к антигенам ВПГ I и II типов	Diagnostic BioSystems	без разведения	без ВТДА	[92]
CMV	Антитела к антигенам ЦМВ	Diagnostic BioSystems	1:25	ВТДА	[124]
Примечание – ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; ВПГ – вирус простого герпеса; ЦМВ – цитомегаловирус; ВТДА – высокотемпературная демаскировка антигена					

Таблица 2 – Перечень и характеристика применённых для исследования ангиогенеза и апоптоза антител

Антитело	Описание	Фирма– производитель	Разведение	Условия ИГХ	Литературные источники
VEGF	ПАФ	BD Biosciences Pharmingen	1:100	ВТДА	[88]
bFGF	ПАФ	Santa Cruz Biotechnology	1:50	ВТДА	[185]
CD31	ПАФ	Dako	1:100	ВТДА	[211]
TGF-β1	ААФ	Novocastra	1:40	ВТДА	[244]
Tsp-1	ААФ	Diagnostic BioSystems	1:50	ВТДА	[82]
FasL	Лиганд Fas, маркер апоптоза	Diagnostic BioSystems	1:75	ВТДА	[241]
CD14	Маркер макрофагов	Dako	1:75	ВТДА	[117]
Примечание – ПАФ – проангиогенный фактор; ААФ – антиангиогенный фактор; ВТДА – высокотемпературная демаскировка антигена					

Полуколичественная оценка результатов имmunогистохимического исследования проводилась с помощью системы компьютерного анализа микроскопических изображений, состоящей из микроскопа Leica DMR, персонального компьютера на базе Intel Pentium 4 и программы Leica QWin. В каждом случае анализировалось 10 полей зрения при увеличении ×400, определялась относительная площадь экспрессии сигнальных молекул, которая представляет собой отношение площади, занимаемой иммунопозитивными клетками, к общей площади клеток в поле зрения, выражаемое в процентах.

### 2.3. Статистическая обработка данных

Для статистической обработки полученных данных использовалась программа AtteStat (версия 13.1), для визуализации (графического представления) исходных данных и результатов их статистического описания использовалась функция построения диаграмм пакета MS Office.

Для данных, относящихся к непрерывной шкале измерения, описание меры центральной тенденции производилось в виде среднего арифметического ( $M$ ), для оценки точности среднего арифметического использовалась стандартная ошибка среднего ( $m$ ). С целью большей наглядности в некоторых случаях приводилось значение меры рассеяния – стандартное отклонение ( $\sigma$ ). Для дискретных данных описание производилось с помощью абсолютных значений, процентов (%) либо долями от единицы. Округление получаемых значений осуществлялось до десятых, при необходимости до сотых.

Для непрерывных данных, при проверке нулевой гипотезы равенства средних в исследуемых подгруппах, использовался критерий Фишера в случае неотклонения нулевых гипотез равенства дисперсий критерием Ливене и нормальности распределения остатков критерием Шапиро-Франсии. В случае отклонения допущений дисперсионного анализа использовался критерий Краскела-Уоллиса. При парных сравнениях использовалась поправка Бонферронни в критериях Шеффе и Данна. В случае сравнения двух групп, сравнение проводилось критерием Стьюдента или критерием Манна-Уитни согласно вышеизложенной процедуре. Для проверки нулевой гипотезы о независимости распределения дискретных признаков использовался критерий хи-квадрат. Для проверки нулевой гипотезы равенства долей использовалась процедура сравнения долей с аппроксимацией статистикой хи-квадрат. Нулевые гипотезы тестов отклонялись при значении вероятности ошибки первого рода менее 0,05 [40].

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1. Анамнестические, клинико-лабораторные и катамнестические данные

В группе контроля средний возраст женщин составил  $24,4 \pm 3,8$  года. Течение беременности не было осложнено. Все новорождённые дети появились на свет в результате срочных естественных родов. Средняя масса новорождённых детей составила  $3346,11 \pm 104,35$  г при средней длине тела  $50,10 \pm 0,36$ , оценка по шкале Апгар у всех детей была 8/9 баллов. Дети контрольной группы имели нормальный период ранней постнатальной адаптации, характеризовались гармоничным физическим развитием. Все они были приложены к груди матери в родильном зале и выписаны домой в удовлетворительном состоянии на 4–5 день жизни.

В группу I был включён материал (плацента и внеплацентарные оболочки) полученные в результате родов у женщин, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (78 наблюдений). В зависимости от реализации вертикальной передачи вируса иммунодефицита человека, исследованный материал был разделён на 2 подгруппы: подгруппа IA – плаценты при наличии ВИЧ-инфекции у женщин, но отсутствия признаков ВИЧ-инфекции у новорождённых детей (66 наблюдений); и подгруппа IB – плаценты при наличии как ВИЧ-инфекции у матерей, так и у новорождённых детей (12 наблюдений).

Положительный ВИЧ статус в подгруппе IA был выявлен у 52 женщин (78,8%) до беременности, у 14 (21,2%) – при беременности. В подгруппе IB положительный ВИЧ статус до беременности был установлен у 11 женщин (91,7%). Одна женщина данной подгруппы до наступления беременности на ВИЧ-инфекцию не обследовалась и во время беременности на учёте в женской консультации не состояла, а родоразрешение было проведено на дому.

Средний возраст женщин, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, составил  $27,1 \pm 0,5$  лет. Социальная характеристика женщин, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, представлена на Рисунке 8.

Среди женщин подгруппы IB по сравнению с женщинами подгруппы IA статистически значимо преобладают потребители инъекционных наркотиков ( $\chi^2=3,9$ ;  $p<0,05$ ).

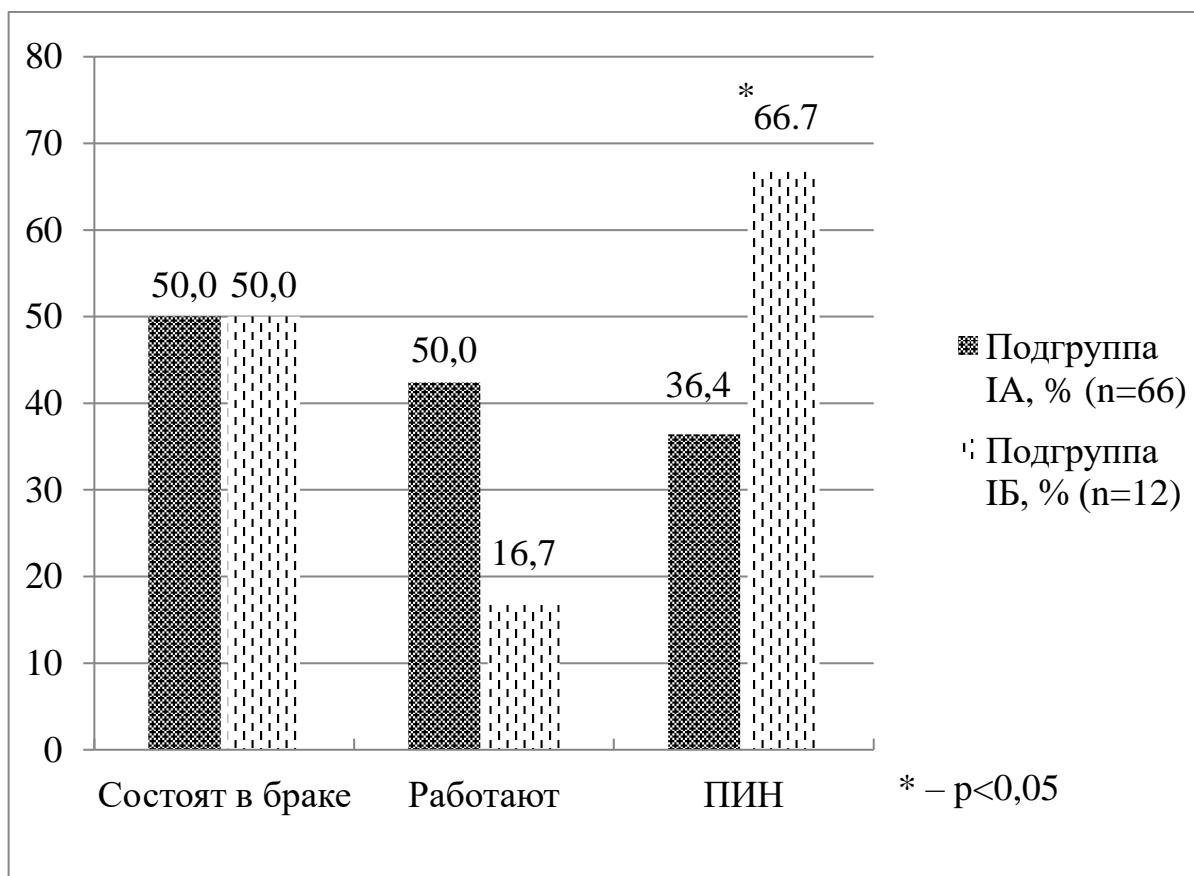


Рисунок 8 – Социальная характеристика женщин, инфицированных вирусом иммунодефицита человека

Стадии инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека, у женщин первой группы представлены в Таблице 3. В обеих подгруппах отмечено, что у большинства женщин была 3 стадия ВИЧ-инфекции – у 37 пациенток (56,0%) в подгруппе IA и у 8 человек (66,7%) в подгруппе IB.

Таблица 3 – Стадии ВИЧ-инфекции у обследованных беременных

Стадия ВИЧ	Женщины, родившие неинфицированных детей (n=66)		Женщины, реализовавшие механизм вертикальной передачи ВИЧ (n=12)	
	Абс.	%	Абс.	%
3	37	56,0	8	66,7
4а	25	37,9	3	25,0
4б	4	6,1	1	8,3

На учёт в женской консультации на ранних сроках беременности встали 48 женщин (72,7%) подгруппы IA и только 2 женщины (16,7%) подгруппы IB ( $\chi^2=13,9$ ;  $p<0,001$ ) (Рисунок 9). Кроме того, 3 женщины (25,0%) из подгруппы IB в течение всего срока беременности не наблюдались специалистами женской консультации.

Все женщины подгруппы IA, инфицированные вирусом иммунодефицита человека, получали антиретровирусную терапию, причём 63 женщины (95,5%) получили полноценное этиотропное лечение во время беременности (Рисунок 10). В подгруппе IB несмотря на то, что до наступления беременности были извещены о своем позитивном вирусном статусе 11 женщин, ни у одной из них антиретровирусная терапия не была завершена. При этом в трёх случаях отмечено позднее начало профилактики в 26, 28 и 34 недели, у двух пациенток прием препаратов был нерегулярным с многократной приостановкой лечения, а одна женщина самовольно прервала лечение. Химиопрофилактика в процессе родов проводилась 11 женщинам подгруппы IB (имелся один случай родов на дому) при том, что девять из них поступили в родовспомогательное учреждение после начала родовой деятельности, что воспрепятствовало полноценному проведению профилактики.

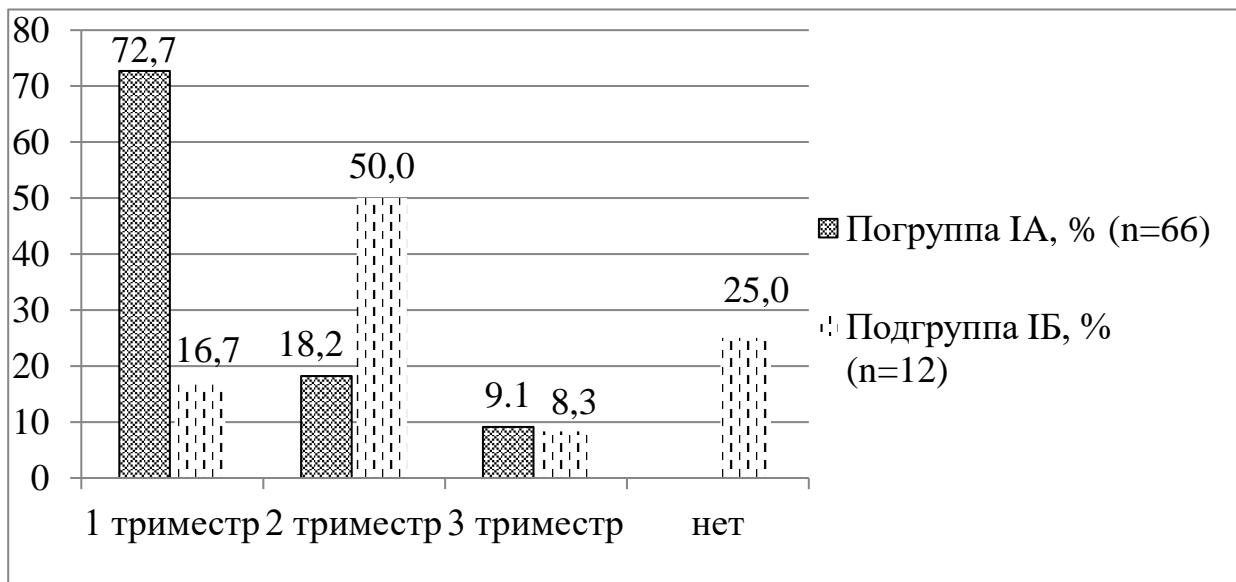


Рисунок 9 – Распределение ВИЧ-инфицированных женщин в зависимости от срока беременности во время постановки на учёт в женской консультации

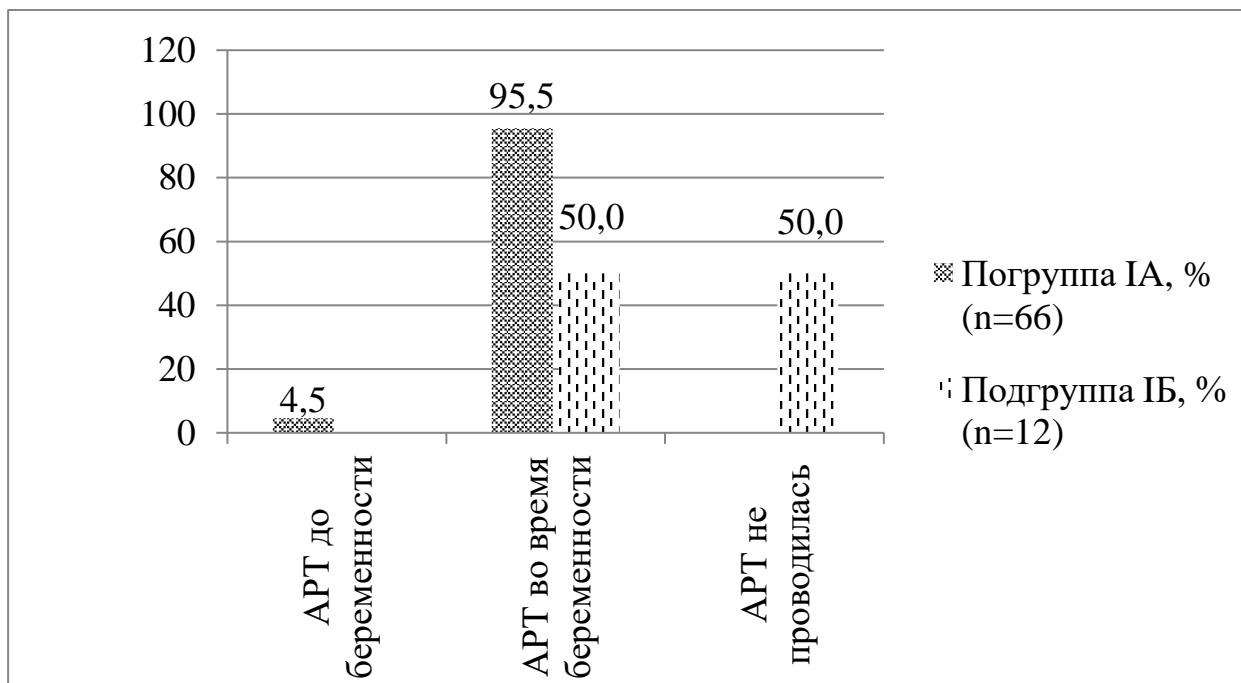


Рисунок 10 – Распределение ВИЧ-инфицированных женщин в зависимости от проведения антиретровирусной терапии

Среди женщин погруппы IA иммуносупрессия (CD4+ менее 350 кл/мкл) была отмечена в 27 случаях из 66 наблюдений (40,9%). Сочетание высокой вирусной нагрузки с иммуносупрессией было в 33,3% (9 беременных), а среди пациенток без иммуносупрессии высокая вирусная нагрузка выявлена лишь в пяти случаях (12,8%) ( $\chi^2=4,0$ ;  $p<0,05$ ).

Из неинфекционных осложнений беременности наиболее часто встречалась анемия беременных наряду с несвоевременным излитием околоплодных вод и угрозой самопроизвольного прерывания беременности (Таблица 4).

Таблица 4 – Частота возникновения неинфекционных осложнений во время беременности при наличии ВИЧ-инфекции у женщин, но отсутствия признаков ВИЧ-инфекции у новорождённых детей (подгруппа IA)

Показатель	CD4+ <350 кл/мкл n=27		CD4+ >350 кл/мкл n=39	
	Абс.	%	Абс.	%
Преэклампсия (всего)	8	29,6	12	30,7
преэклампсия умеренной степени	5	18,5	9	23,1
преэклампсия тяжёлой степени	3	11,1	3	7,7
Угроза самопроизвольного прерывания	4	14,8	7	18,0
Анемия железодефицитная	19	70,4	23	59,0
Маловодие	1	3,7	0	0,0
Многоводие	1	3,7	3	7,7
Предлежание плаценты	1	3,7	–	–
Несвоевременное излитие вод	4	14,8	9	23,1

В структуре гинекологических заболеваний у женщин, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, значительное место занимают инфекции, передающиеся половым путём, в частности – микоплазмоз, уреаплазмоз, хламидиоз, сифилис, гонорея, составляя 51,9% у пациенток с иммуносупрессией и 61,5% у женщин без иммуносупрессии. Кроме того, у женщин с выраженным иммунодефицитом в 25,9% случаях отмечался кандидамикоз, в то время как у пациенток с числом CD4–позитивных клеток более 350 кл/мкл данное заболевание не встречалось вообще.

Болезни мочевыделительной системы, в том числе – хронический пиелонефрит в состоянии обострения, были диагностированы у 18,5% беременных женщин с иммуносупрессией, в то время как у ВИЧ-инфицированных пациенток без иммуносупрессии этот показатель составил 30,8%.

Таким образом, у женщин, инфицированных вирусом иммунодефицита человека с лабораторными признаками иммуносупрессии, по сравнению женщинами без иммуносупрессии акушерско-гинекологический анамнез был более отягощен, главным образом за счёт преобладания инфекционно-воспалительных и грибковых заболеваний.

У женщин подгруппы IБ вирусная нагрузка была хотя бы один раз определена за время беременности у 9 человек и в 5 наблюдениях (41,7%) она превышала 50000 коп/мл. В половине наблюдений (6 человек) осложнением беременности стала железодефицитная анемия, а преэклампсия была диагностирована в четырёх случаях, составив 33,3%. У четырёх пациенток (33,3%) во время гестации, родов или в раннем послеродовом периоде встречалось кровотечение. С такой же частотой, 33,3%, отмечалось обострение хронических урогенитальных заболеваний (микоплазменный, уреаплазменный кольпит, бактериальный вагиноз). Несвоевременное (раннее или преждевременное) излитие околоплодных вод было у пяти женщин (41,7%).

Лишь одна женщина подгруппы IБ была родоразрешена путём экстренного кесарева сечения, причём причиной стала вторичная слабость родовой деятельности при тазовом предлежании плода. Девять женщин поступили в родовспомогательное учреждение уже в родах, одна была доставлена после самопроизвольных родов на дому, что не позволило провести плановое кесарево сечение в качестве метода профилактики передачи вируса иммунодефицита человека. Кроме того, одна пациентка, поступившая до начала родовой деятельности, родоразрешилась естественным путём.

Средняя масса новорождённых с ВИЧ-инфекцией (подгруппа IA) составила  $3078,0 \pm 51,1$  г, в подгруппе IБ –  $2885,0 \pm 198,9$  г. Данные о состоянии новорождённых детей приведены в Таблице 5. По шкале Апгар большинство новорождённых было

оценено на 7/8 баллов. Но, среди ВИЧ-инфицированных новорождённых детей было статистически значимо больше, чем в подгруппе IA, детей с оценкой по шкале Апгар 5/6 баллов – 41,7% и 15,2% соответственно ( $\chi^2=4,6$ ;  $p<0,05$ ).

В группу, где у женщин во время беременности была выявлена инфекция, вызванная вирусами семейства Herpesviridae (вирусами простого герпеса I/II типов и цитомегаловирусом) – группа II, была включена 81 плацента, которым соответствовали доношенные новорождённые дети, инфицированные герпесвирусами. Весь материал был сгруппирован в зависимости от морффункционального состояния плацент: 43 – с хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточностью (подгруппа IIА), 13 – с хронической компенсированной плацентарной недостаточностью (подгруппа IIБ) и 25 – без морфологических признаков плацентарной недостаточности (подгруппа IIВ).

В подгруппе IIА в развитии хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности существенную роль играло наличие у матерей патологии эндокринной (69,7%), сердечно–сосудистой систем (65,7%), органов дыхания (34,0%), урогенитального тракта (88,4%). Причём у каждой второй из них был отягощён акушерский анамнез за счёт искусственных и самопроизвольных выкидышей, а также преждевременных родов. Во всех случаях в данной подгруппе беременность осложнялась угрозой прерывания, а у каждой второй – преэкламсией. Нарастание степени тяжести преэкламсии и прогрессирование хронической гипоксии плода послужили показаниями для родоразрешения путём кесарева сечения одиннадцати женщин подгруппы IIА.

Анализ показал, что в подгруппе IIБ, где имела место хроническая компенсированная плацентарная недостаточность, у матерей отсутствовала сочетанная соматическая патология. При этом у всех имелась патология урогенитальной системы (хронический пиелонефрит, хронический цистит, воспалительные заболевания гениталий).

Таблица 5 – Состояние новорождённых детей

Показатель	Подгруппа IA (n=66)		Подгруппа IB (n=12)	
	Абс.	%	Абс.	%
<b>Оценка по шкале Апгар:</b>				
3/4 балла	–	–	1	8,3
5/6 баллов*	10	15,2	5	41,7
7/8 баллов	47	71,2	6	50,0
8/9 баллов	9	13,6	–	–
Гипотрофия	30	45,5	8	66,7
Примечание – *Статистически значимая разница при p<0,05				

Только у двух из них течение беременности осложнилась преэкламсией, у троих – угрозой прерывания. В 10 случаях матери родили самостоятельно, еще в трёх – роды завершились оперативным родоразрешением путём кесарева сечения, причём показаниями к операции стали в двух случаях рубец на матке и в одном наблюдении – слабость родовой деятельности у первородящей старшего возраста.

Следует отметить, что в подгруппе IIБ без недостаточности плаценты у женщин соматический и акушерский анамнез не были отягощены. Однако, в половине случаев в анамнезе были отмечены воспалительные заболевания органов мочевыделительной системы. При этом в 19 наблюдениях женщины родоразрешились самостоятельно, а в 6 случаях было проведено оперативное вмешательство в связи с рубцом на матке (3 случая) и миопией высокой степени (3 случая).

Изучены особенности ранней неонатальной адаптации у 81 доношенных новорождённых детей второй группы (Таблица 6). Из таблицы видно, что средние показатели массы тела детей подгрупп ПА ( $2627,67 \pm 43,79$  г) и ПБ ( $2802,30 \pm 70,34$  г) были ниже, чем в контрольной группе ( $3346,11 \pm 104,35$  г,  $p<0,001$ ), средние показатели длины тела детей подгрупп ПА ( $48,18 \pm 0,26$  см) и ПБ ( $48,84 \pm 0,50$  см) также были ниже, чем в контрольной группе ( $50,10 \pm 0,36$  см,  $p<0,001$ ;  $p<0,05$  соответственно).

При этом средние значения массы тела у детей подгруппы IIВ ( $3400,0 \pm 71,80$  г) и контрольной группы ( $3346,11 \pm 104,35$  г) не отличались между собой, а показатели средних значений длины тела составили  $51,40 \pm 0,37$  см и были выше, чем в контрольной группе ( $50,10 \pm 0,36$  см,  $p < 0,05$ ).

Из особенностей клинического состояния 43 детей подгруппы IIА следует отметить наличие у 31 ребенка (72,1%) асимметричной формы задержки внутриутробного развития на фоне дисгармоничного физического развития (гипотрофия III степени). У всех этих детей сосательный рефлекс был сохранён, однако отмечались умеренные транзиторные неврологические расстройства в виде синдрома гипервозбудимости центральной нервной системы (раздражённый крик, трепет конечностей и подбородка, оживление врождённых рефлексов). По данным нейросонографии отмечалась повышенная гиперэхогенность в перивентрикулярных зонах головного мозга, которая регressedировала к исходу 3 – 4 суток жизни. Неврологические нарушения регressedировали к 5 – 7 дню жизни на фоне проведения симптоматической терапии.

Клиническое состояние еще 12 детей (27,9%) подгруппы IIА, а также всех детей подгрупп IIБ и IIВ в раннем периоде новорождённости не имели каких-либо клинических проявлений заболевания. С первых суток жизни они находились на грудном вскармливании, а максимальная убыль массы тела к четырём суткам не превышала 6%. Причём дети восстановили массу, которая была при рождении, к 5 – 7-м суткам. При нормальном течении раннего неонатального периода все новорождённые были выписаны без этиотропного лечения.

Персистенции вирусов простого герпеса и цитомегаловируса по результатам трёхлетнего катамнестического наблюдения у этих детей отмечено не было, равно как констатирована редкая заболеваемость при хорошем физическом и психомоторном развитии.

Таблица 6 – Массо-ростовые показатели и оценка по шкале Апгар в исследованных подгруппах новорождённых с герпесвирусной инфекцией

Подгруппы	Масса тела		Длина тела		Оценка Апгар (1 минута жизни)
	г	M±m	см	M±m	
подгруппа IIIA (n=43)	2140–3630	2627,67±43,79 ***	45–53	48,18±0,26 ***	7–8 баллов
подгруппа IIIB (n=13)	2430–3280	2802,30±70,34 ***	46–52	48,84±0,50 *	6–8 баллов
подгруппа IIIC (n=25)	3030–4380	3400,0±71,80	49–55	51,40±0,37 *	7–8 баллов
контрольная группа (n=20)	2830–4050	3346,11±104,35	48–52	50,10±0,36	8–9 баллов

Примечание – Статистически значимая разница при \* –  $p<0,05$ ; \*\*\* –  $p<0,001$  – достоверность различий показателей по сравнению с контрольной группой

### 3.2. Результаты морфологической оценки плаценты и внеплацентарных оболочек

При ретроспективном анализе результатов патоморфологического исследования последов живорождённых, полученных в 2009 – 2012 гг. из стационаров Санкт-Петербурга – родильного дома № 16, городской больницы № 33, городской больницы № 38 им. Н. А. Семашко (12371 заключений), показано, что 11665 (94,2%) беременностей закончилось срочными родами, а в 706 случаях (5,7%) были отмечены преждевременные роды: из них – 39 (0,3%) ранних преждевременных родов (срок беременности от 22 до 28 недель), в том числе, индуцированные по медицинским показаниям ранние преждевременные роды – 8 (0,07%), преждевременные роды при сроке беременности 28 – 36 недель через естественные родовые пути – 526 (4,3%), преждевременные роды при сроке беременности 28 – 36 недель путём кесарева сечения – 141 (1,1%).

Инфицирование последа отмечалось при ранних преждевременных родах во всех случаях (100%), а при преждевременных родах на сроке беременности 28 – 36 недель: в 97,4% при естественном родоразрешении и 92,1% при

родоразрешении путём кесарева сечения. В последах при срочных родах воспалительные инфекционные изменения были в 56,4% наблюдений.

Признаки восходящей амниотической инфекции (гнойный хориоамнионит, интервиллезит – Рисунок 11, 12) на нашем материале отмечены в 80,7% случаев при естественных ранних преждевременных родах (Рисунок 13, ряд I), в 62,5% – при индуцированных ранних преждевременных родах (Рисунок 13, ряд II), в 58,6% – при естественных преждевременных родах (Рисунок 13, ряд III) и в 51,54% – при преждевременных родах путём кесарева сечения (Рисунок 13, ряд IV). В то же время при срочных родах гнойный хориоамнионит был выявлен в 31,4% последов (Рисунок 13, ряд V).

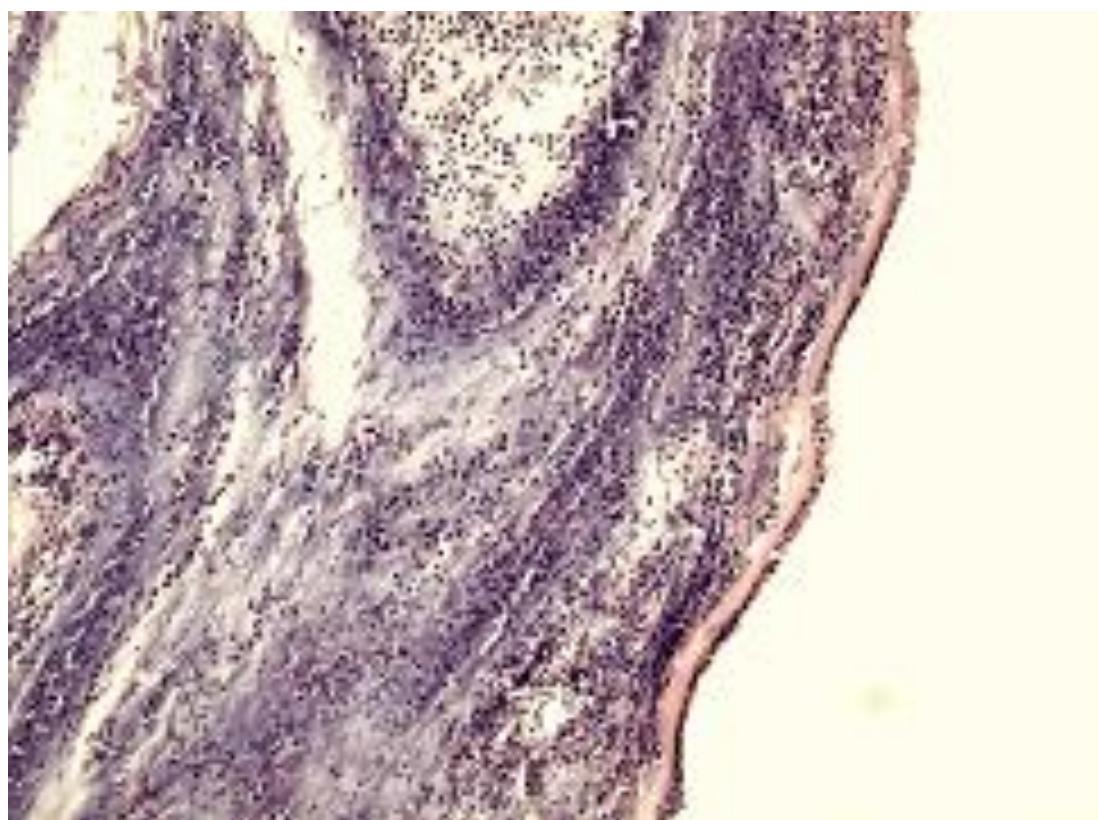


Рисунок 11 – Гнойный хориоамнионит, г-э, ув. 200

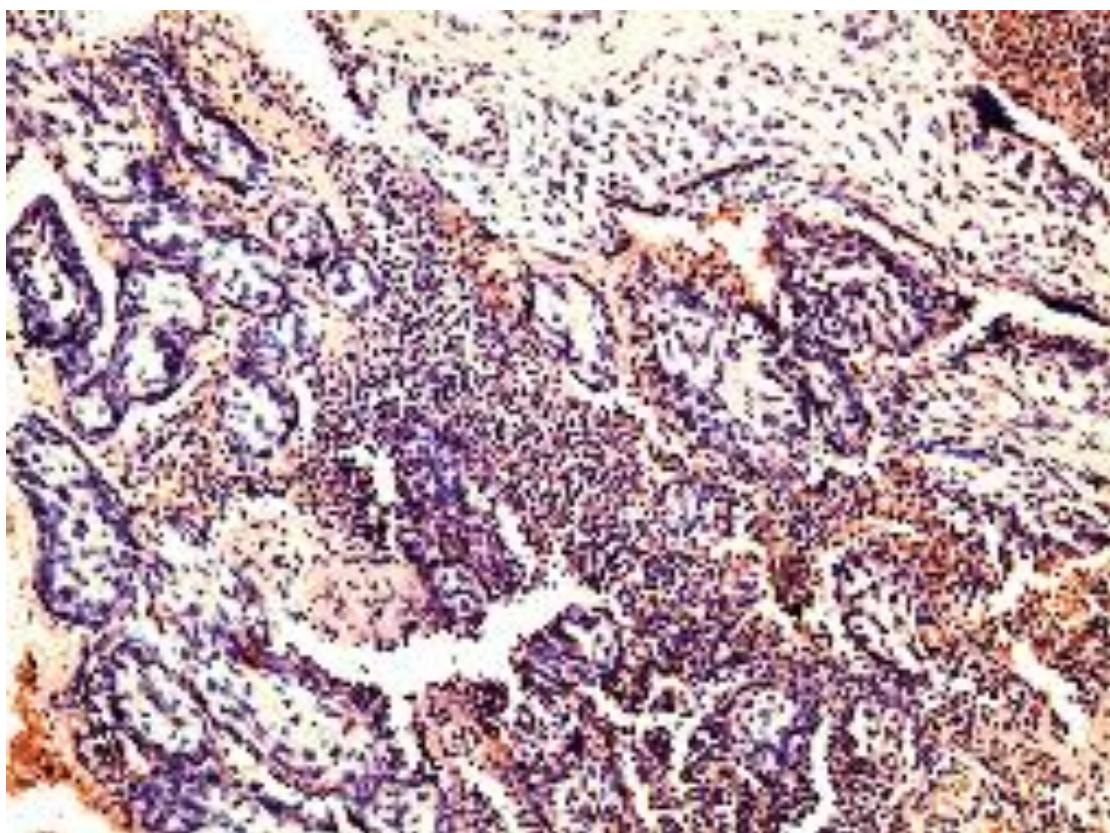
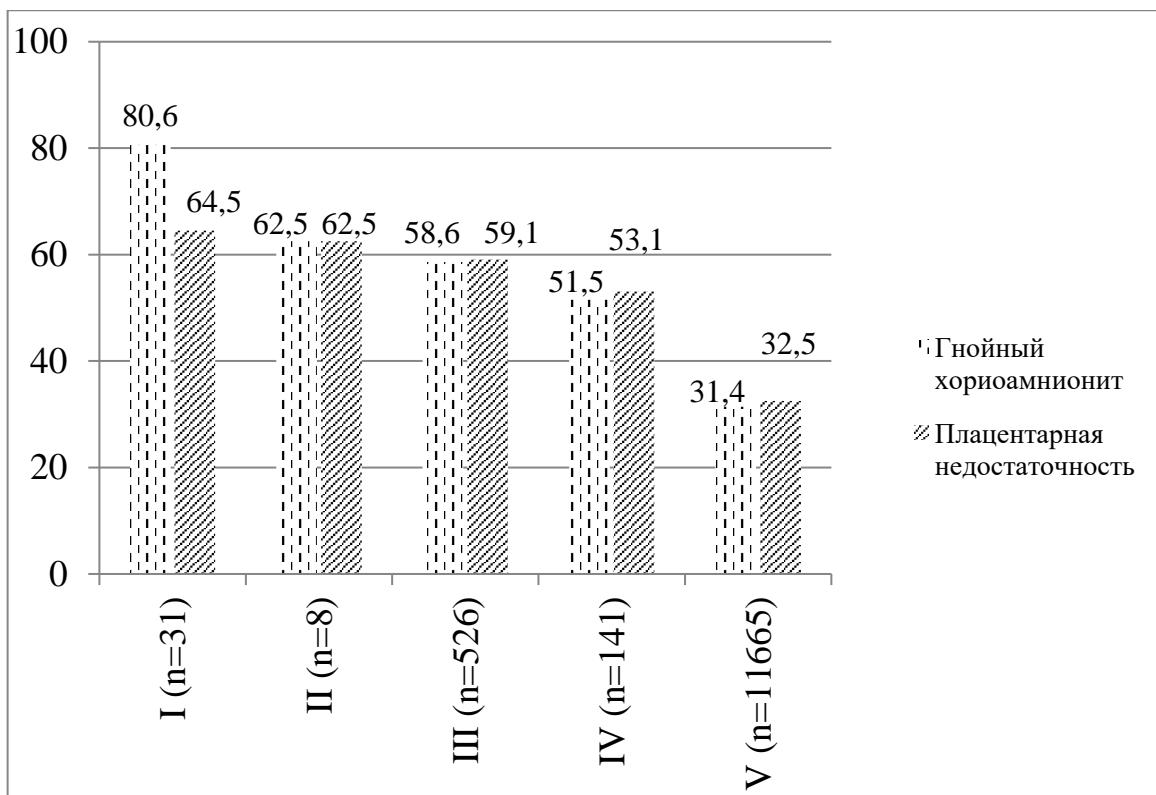


Рисунок 12 – Гнойный интервиллезит, г-э, ув. 200

В результате микробиологического исследования 115 последов при стандартных посевах на аэробную микробиоту наиболее часто выявляемыми бактериями были: *Escherichia coli* (46 наблюдений – 40%), энтерококки (32 наблюдения – 27,8%), их сочетание (22 наблюдения – 19,1%). В 6 случаях (5,2%) отмечался высеv *Staphylococcus aureus*, а в 2 случаях (1,7%) – *Streptococcus viridans*.

Инфекционные процессы, вызванные вирусами и другими, преимущественно внутриклеточными, микроорганизмами (микоплазмами и/или хламидиями), выявлялись при естественных ранних преждевременных родах 19,4%, при индуцированных ранних преждевременных родах – в 37,5%, при естественных преждевременных родах – в 41,4%, при преждевременных родах путём кесарева сечения – 48,5%, при срочных родах – в 24,6%.

Структура плацентарной недостаточности представлена на Рисунке 14.



Примечание – ряд I – естественные ранние преждевременные роды; ряд II – индуцированные ранние преждевременные роды; ряд III – естественные преждевременные роды; ряд IV – преждевременные роды путём кесарева сечения; ряд V – срочные роды

Рисунок 13 – Распределение восходящей амниотической инфекции и плацентарной недостаточности (%) на морфологическом материале при скрининговом исследовании плаценты и внеплацентарных оболочек

При естественных ранних преждевременных родах хроническая субкомпенсированная плацентарная недостаточность составила 61,3%, хроническая декомпенсированная плацентарная недостаточность – 3,2%.

При индуцированных ранних преждевременных родах острыя плацентарная недостаточность отмечена в 12,5% случаев, хроническая субкомпенсированная плацентарная недостаточность – в 50,0%.



Примечание – ряд I – естественные ранние преждевременные роды; ряд II – индуцированные ранние преждевременные роды; ряд III – естественные преждевременные роды; ряд IV – преждевременные роды путём кесарева сечения; ряд V – срочные роды

Рисунок 14 – Структура плацентарной недостаточности (%) на морфологическом материале при скрининговом исследовании плаценты и внеплацентарных оболочек

При естественных преждевременных родах осткая плацентарная недостаточность выявлена в 0,6% наблюдений, хроническая субкомпенсированная плацентарная недостаточность – в 58,4%, хроническая декомпенсированная плацентарная недостаточность – в 0,2%.

При преждевременных родах путём кесарева сечения осткая плацентарная недостаточность была в 3,5% плацент; хроническая субкомпенсированная плацентарная недостаточность – в 49,7%.

При срочных родах осткая плацентарная недостаточность отмечена в 17,5% случаев, хроническая субкомпенсированная плацентарная недостаточность – в 15,0%.

При морфологическом исследовании в плацентах из контрольной группы зрелость ворсин хориона соответствовала сроку гестации. Морффункциональное состояние в 65,0% было расценено как хроническая компенсированная недостаточность плаценты на основании выявленных умеренно выраженных компенсаторно-приспособительных реакций за счёт активных синцитиальных узлов средних и крупных размеров, достаточной васкуляризации терминальных ворсин, а также умеренно выраженных инволютивно-дистрофических изменений, представленных отложениями фибринолиза и кальция в периферических отделах плаценты.

Кроме того, в 35,0% наблюдений морфологических признаков плацентарной недостаточности не было выявлено (Таблица 7).

В плацентах при инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека, отмечено нарушение созревания ворсин с фиброзом стромы, перивиллёзное отложение фибринолиза с петрификатами, которые являлись морфологическим субстратом хронической плацентарной недостаточности с разной степенью компенсации (Таблица 8). Так, диссоциированное созревание ворсин было отмечено в 66,7% наблюдений в подгруппе IA с иммуносупрессией, в 59,0% – без иммуносупрессии и только в 10,0% в группе контроля ( $p<0,01$ ).

Фиброз стромы ворсин отмечался исключительно в плацентах подгруппы IA и статистически значимо чаще выявлялся в материале случаев с иммуносупрессией (в 33,3%) по сравнению с материалом без иммуносупрессии – 10,3% ( $\chi^2=11,8$ ;  $p<0,01$ ). Кроме того, в плацентах подгруппы IA с иммуносупрессией в 66,7% выявлялись инволютивные синцитиальные узелки и утолщенные синцитиокапиллярные мембранны (в 33,3%): при сопоставлении данных с группой контроля –  $\chi^2=14,7$  ( $p<0,01$ ).

Таблица 7 – Морфофункциональное состояние плацент группы контроля

Признак	Группа контроля (n=80)	
	Абс.	%
<b>нарушение созревания ворсин:</b>		
патологическая незрелость	–	–
диссоциированное созревание	8	10,0
фиброз стромы ворсин	–	–
<b>компенсаторно-приспособительные реакции:</b>		
<b>синцитиальные узелки:</b>		
активные	80	100,0
инволютивные	–	–
<b>синцитиокапиллярные мембранны:</b>		
умеренно выражены	76	95,0
утолщены	4	5,0
<b>васкуляризация ворсин:</b>		
сниженная	10	12,5
достаточная	70	87,5
избыточная	–	–

*Продолжение таблицы 7*

Признак	Группа контроля (n=80)	
	Абс.	%
<b>инволютивно-дистрофические изменения:</b>		
<b>отложение фибриноида:</b>		
в периферических отделах	41	51,3
в центральных отделах	6	7,5
диффузное	5	6,2
псевдоинфаркты	—	—
<b>петрификаты (степень):</b>		
низкая	53	66,3
умеренная	11	13,8
высокая	—	—
<b>заключение по морффункциональному состоянию плаценты:</b>		
острая ПН	—	—
хроническая компенсированная ПН	52	65,0
без плацентарной недостаточности	28	35,0

Нарушение ангиогенеза статистически значимо чаще выявлялось в плацентах подгруппы женщин с иммуносупрессией во время беременности и проявлялось как сниженной (40,7% – при сопоставлении данных с контрольной группой  $\chi^2=10,2$ ;  $p<0,01$ ; при сравнении с плацентами подгруппы женщин без иммуносупрессии во время беременности  $\chi^2=12,8$ ;  $p<0,01$ ), так и избыточной (40,7% – при сравнении с плацентами в случаях без иммуносупрессии  $\chi^2=10,4$ ;  $p<0,01$ ) васкуляризацией терминальных ворсин. При этом диффузное перивиллёзное отложение фибринолиза статистически значимо чаще отмечалось в плацентах с инфекцией, вызванной вирусом иммунодефицита человека, чем в плацентах контрольной группы – в 33,3% материала в случаях с иммуносупрессией (при сопоставлении данных с группой контроля  $\chi^2=13,0$ ;  $p<0,01$ ) и 51,3% материала в случаях без иммуносупрессии (при сопоставлении данных с группой контроля  $\chi^2=32,0$ ;  $p<0,001$ ).

В плацентах подгруппы женщин с иммуносупрессией во время беременности статистически значимо чаще (в 88,9%) отмечались морфологические признаки хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности в сравнении с плацентами подгруппы женщин без иммуносупрессии во время беременности (53,8%) –  $\chi^2=9,0$ ;  $p<0,01$ .

Кроме того, в плацентах и внеплацентарных оболочках подгруппы женщин с иммуносупрессией во время беременности статистически значимо чаще (в 88,9%), чем в плацентах и внеплацентарных оболочках подгруппы женщин без иммуносупрессии (в 30,8%), выявлялись воспалительные изменения (Таблица 9) –  $\chi^2=21,7$ ;  $p<0,01$ . Так, морфологические признаки поражения плаценты и внеплацентарных оболочек РНК-содержащим вирусом были выявлены в 44,4% случаев с иммуносупрессией и в 10,3% случаев без иммуносупрессии ( $\chi^2=8,7$ ;  $p<0,01$ ). Морфологические признаки поражения плаценты и внеплацентарных оболочек бактериями были выявлены в 55,6% случаев с иммуносупрессией и в 20,5% случаев без иммуносупрессии ( $\chi^2=8,3$ ;  $p<0,01$ ).

Таблица 8 – Морфофункциональное состояние плацент подгруппы с наличием ВИЧ-инфекции у женщин, но отсутствия признаков ВИЧ-инфекции у новорождённых детей (подгруппа IA)

Признак	CD4+ <350кл/мкл A (n=27)		CD4+ >350кл/мкл B (n=39)		Группа контроля C (n=80)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
<b>нарушение созревания ворсин:</b>						
патологическая незрелость	6	22,2	8	20,5	–	–
диссоциированное созревание A>C**, B>C**	18	66,7	23	59,0	8	10,0
фиброз стромы ворсин A>B**	9	33,3	1	10,3	–	–
<b>компенсаторно-приспособительные реакции:</b>						
<b>синцитиальные узелки:</b>						
активные A<C**	9	33,3	20	51,3	80	100,0
инволютивные	18	66,7	19	48,7	–	–
<b>синцитиокапиллярные мембранны:</b>						
умеренно выражены A<C**	18	66,7	35	89,7	76	95,0
утолщены A>C**	9	33,3	4	10,3	4	5,0
<b>васкуляризация ворсин:</b>						
сниженная A>C**, A>B*	11	40,7	2	5,1	10	12,5
достаточная A<C**, A<B*	5	18,6	34	87,3	70	87,5
избыточная A>B*	11	40,7	3	7,6	–	–

### *Продолжение таблицы 8*

Признак	CD4+ <350кл/мкл (n=27)		CD4+ >350кл/мкл (n=39)		Группа контроля (n=80)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
<b>Инволютивно-дистрофические изменения:</b>						
<b>отложение фибринолита:</b>						
в периферических отделах	15	55,6	16	41,0	41	51,3
в центральных отделах	3	11,1	3	7,7	6	7,5
диффузное A>C*; B>C*	9	33,3	20	51,3	5	6,2
псевдоинфаркты	3	11,1	0	0,0	—	—
<b>патрификаты (степень):</b>						
низкая	5	55,6	4	40,0	53	66,3
умеренная	3	33,3	3	30,0	11	13,8
высокая	1	11,1	1	10,0	—	—
<b>заключение по морфофункциональному состоянию плаценты:</b>						
острая ПН	—	—	7	18	2	2,5
хроническая субкомпенсированная ПН A>B*	24	88,9	21	53,8	—	—
компенсированная ПН	3	11,1	11	28,2	52	65,0
без плацентарной недостаточности	—	—	—	—	26	32,5

Таблица 9 – Воспалительные изменения в плацентах и внеплацентарных оболочках подгруппы с наличием ВИЧ-инфекции у женщин, но отсутствия признаков ВИЧ-инфекции у новорождённых детей (подгруппа IA)

Признак	CD4+ <350 кл/мкл n=27		CD4+>350 кл/мкл n=39	
	Абс.	%	Абс.	%
<b>воспалительные инфильтраты:</b>				
нейтрофилы***	21	77,8	8	20,5
мононуклеары**	18	66,7	12	30,8
<b>заключение по инфекционному поражению:</b>				
поражение РНК-содержащим вирусом**	12	44,4	4	10,3
бактериальное поражение**	15	55,6	8	20,5
нет признаков инфекционного поражения***	3	11,1	27	69,2
Примечание – Статистически значимая разница при ** – p<0,01; *** – p<0,001				

Для плацент женщин, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, при реализации вертикальной передачи инфекционного агента характерно нарушение созревания ворсин с фиброзом стромы и перивиллёзное отложение фибриноида, что можно расценить в качестве морфологического субстрата хронической субкомпенсированной недостаточности плаценты (Таблица 10).

Так, диссоциированное созревание ворсин отмечалось статистически значимо чаще, чем в группе контроля – в 41,7% и 10,0% соответственно ( $\chi^2=8,6$ ; p<0,01). Кроме того, в плацентах подгруппы IB статистически значимо чаще выявлялись инволютивные синцитиальные узелки (в 75,0%) при сопоставлении данных с группой контроля  $\chi^2=8,6$  (p<0,01). Во всех случаях отмечалось утолщение синцитиокапиллярных мембран.

Наряду с этим, в плацентах подгруппы IБ статистически значимо чаще выявлялись признаки нарушения ангиогенеза в виде сниженной (при сопоставлении данных с группой контроля  $\chi^2=19,5$ ;  $p<0,01$ ) или избыточной васкуляризации ворсин.

Диффузное отложение фибринолиза статистически значимо чаще отмечалось в плацентах подгруппы IБ (58,3%), чем в группе контроля (6,2%) –  $\chi^2=25,0$ ;  $p<0,01$ . Также статистически значимо чаще в подгруппе IБ при сопоставлении данных с группой контроля выявлялась петрификация умеренной степени – 83,3% и 13,8% соответственно ( $\chi^2=28,7$ ;  $p<0,01$ ).

Морфологические признаки плацентарной недостаточности были выявлены в 100,0% наблюдений, причем во всех случаях это была хроническая субкомпенсированная недостаточность плаценты (Таблица 10).

Инфицирование плаценты и внеплацентарных оболочек отмечалось во всех случаях, причём воспалительные изменения бактериальной этиологии (хориоамниониты, мембранииты) составили 9 случаев (75,0%), 5 из них – в сочетании с вирусным поражением, а у 3 пациенток были выявлены изолированные вирусные поражения.

Гистологические признаки вирусного поражения сопровождались гигантоклеточным метаморфозом клеток трофобласта и плацентарных макрофагов с лимфоцитарной инфильтрацией как стромы ворсин, так и базальной пластинки (Рисунок 15). В результате иммуногистохимического исследования в клетках трофобласта, стромы ворсин и децидуальных клетках были отмечены признаки экспрессии p24 (Рисунок 16).

Таблица 10 – Морфофункциональное состояние плацент подгруппы с наличием ВИЧ-инфекции как у матерей, так и у новорождённых детей (подгруппа IБ)

Показатель	Подгруппа IБ (n=12)		Группа контроля (n=80)	
	Абс.	%	Абс.	%
<b>нарушение созревания ворсин:</b>				
патологическая незрелость	7	58,3	-	-
диссоциированное созревание**	5	41,7	8	10,0
фиброз стромы ворсин	9	75,0	-	-
<b>компенсаторно-приспособительные реакции:</b>				
<b>синцитиальные узелки:</b>				
активные	3	25,0	80	100,0
инволютивные	9	75,0	-	-
<b>синцитиокапиллярные мембранны:</b>				
умеренно выражены	-	-	76	95,0
утолщены**	12	100,0	4	5,0
<b>васкуляризация ворсин:</b>				
сниженная**	8	66,7	10	12,5
достаточная	-	-	70	87,5
избыточная	4	33,3	-	-

*Продолжение таблицы 10*

Показатель	Подгруппа IБ (n=12)		Группа контроля (n=80)	
	Абс.	%	Абс.	%
<b>инволютивно-дистрофические изменения:</b>				
<b>отложение фибриноида:</b>				
в периферических отделах	5	41,7	41	51,3
в центральных отделах	-	-	6	7,5
диффузное**	7	58,3	5	6,2
псевдоинфаркты	3	25,0	-	-
<b>петрификаты (степень):</b>				
низкая	-	-	53	66,3
умеренная**	10	83,3	11	13,8
высокая	2	16,7	-	-
<b>заключение по морффункциональному состоянию плаценты:</b>				
острая ПН	-	-	2	2,5
хроническая субкомпенсированная ПН	12	100,0	-	-
компенсированная ПН	-	-	52	65,0
без плацентарной недостаточности	-	-	26	32,5
Примечание – Статистически значимая разница при ** – p<0,01				

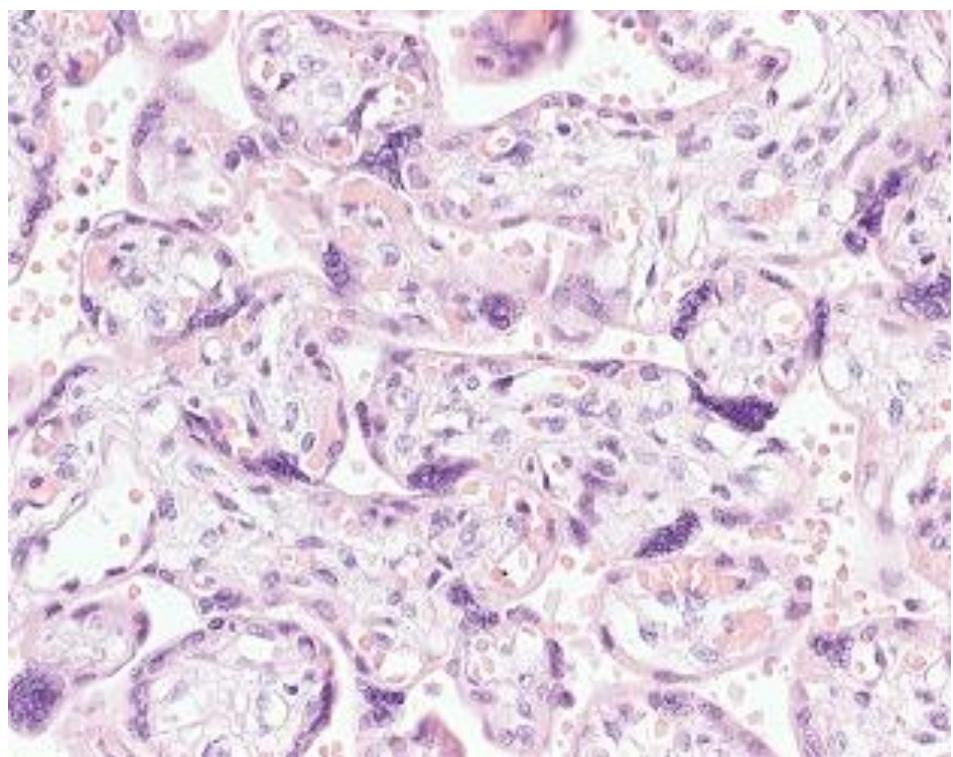


Рисунок 15 – Морфологические изменения в ворсинах хориона при ВИЧ-инфекции, г-э, ув. 400

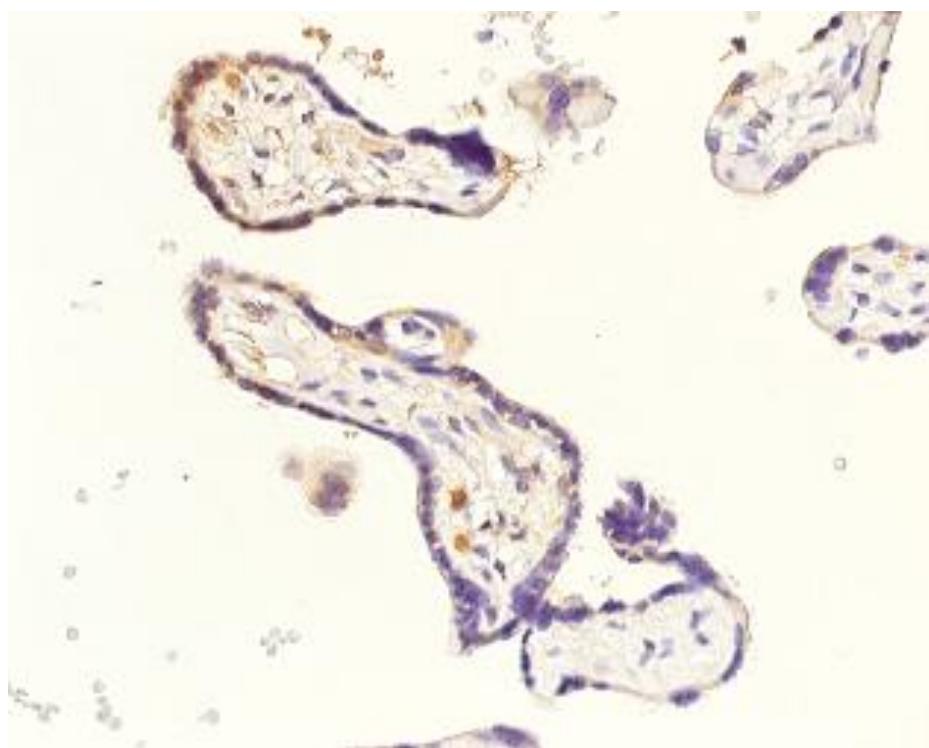


Рисунок 16 – Экспрессия p24 в плацентарных макрофагах, иммуногистохимическое исследование, ув. 400

## Клинико–морфологическое наблюдение № 1

Ребёнок А. родился 6 января 2011 года от четвёртой беременности, третьих самопроизвольных преждевременных родов при сроке беременности 34/35 недель с массой при рождении 2150 г, длиной тела 43 см, оценка по шкале Апгар 6/7 баллов.

Мать (В23 + ХВГ С) состояла на учёте по поводу инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека, с 2003 г. Получала химиопрофилактику с 25 недель беременности (калетра, видекс, эпивир).

При обследовании новорождённого мальчика факта внутриутробного инфицирования не установлено. Состояние ребёнка расценено как перинатальный контакт с ВИЧ (R75). С рождения ребёнок получал в качестве антиретровирусной профилактики ретровир.

При морфологическом исследовании плаценты и внеплацентарных оболочек выявлены признаки восходящей бактериальной амниотической инфекции – гнойный хориоамнионит, ставший причиной досрочного родоразрешения. Кроме того, отмечены изменения, характерные для вируса иммунодефицита человека: гигантоклеточный метаморфоз клеток трофобласта и макрофагов стромы ворсин, а также инфильтрация плаценты иммунокомпетентными клетками (лимфоцитами и макрофагами). Морффункциональное состояние плаценты было расценено как хроническая компенсированная недостаточность на основании того, что зрелость ворсинчатого хориона в целом соответствовала сроку беременности, в трети ворсин отмечалась избыточная васкуляризация, преобладали синцитиальные узелки средних и крупных размеров. Инволютивно-дистрофические изменения были выражены умеренно и представлены фибринOIDНЫМИ отложениями в межворсинчатом пространстве (Рисунок 17).

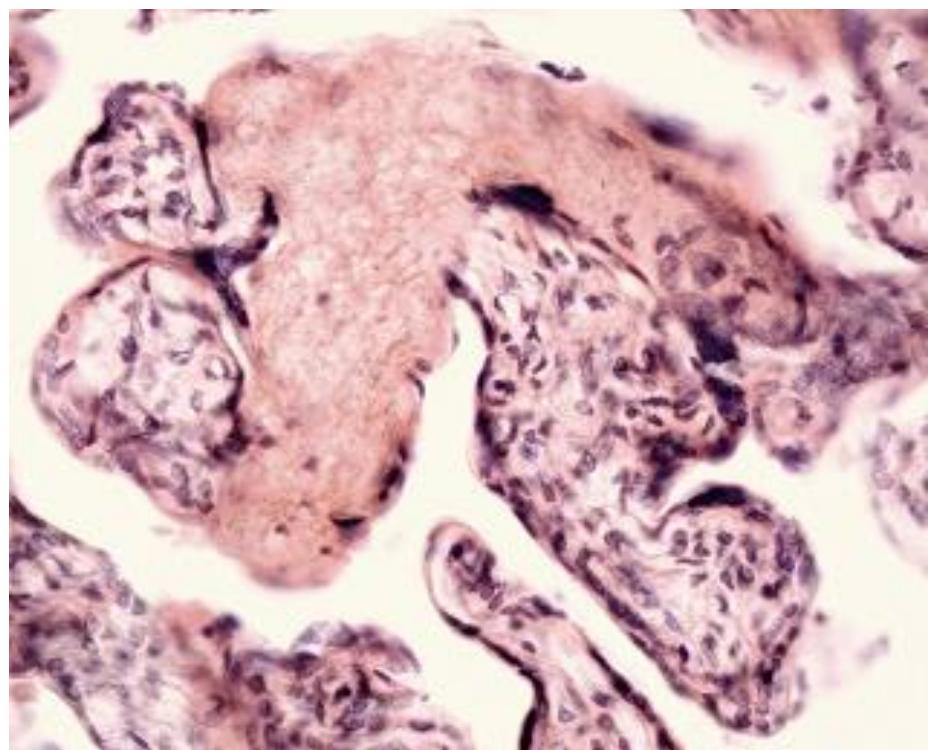


Рисунок 17 – Отложение фибриноида в межворсинчатом пространстве;  
г-э, ув. 200

## Клинико–морфологическое наблюдение № 2

Ребёнок Б. родился 10 апреля 2010 года от шестой беременности, третьих самопроизвольных преждевременных родов при сроке беременности 35/36 недель с массой тела при рождении 3180 г, длиной тела 50 см. По шкале Апгар мальчик был оценен на 6/7 баллов. Мать состояла на учёте в центре СПИД с 18 недель беременности, в женской консультации не наблюдалась. Специфическую антиретровирусную терапию в течение беременности мать не получала по причине низкой приверженности к наблюдению. Вирусная нагрузка у матери перед родами составляла 88300 коп/мл. Внутриутробное инфицирование верифицировано положительным результатом полимеразной цепной реакции с дезоксирибонуклеиновой кислотой вируса иммунодефицита человека, полученной из крови новорождённого ребёнка, взятой на третий сутки после родов.

Инфицирование ребёнка произошло в связи с отсутствием антиретровирусной профилактики во время беременности на фоне высокой вирусной нагрузки (88300 коп/мл).

При морфологическом исследовании плаценты и внеплацентарных оболочек были отмечены признаки инфекционного поражения последа – очаговый гнойный хориодецидуит (Рисунок 18) и изменения, патогномоничные для вируса иммунодефицита человека: гигантоклеточный метаморфоз клеток трофобласта и плацентарных макрофагов в сопровождении лимфоцитарной инфильтрации стромы ворсин (Рисунок 19). Кроме того, выявленное нарушение ветвления ворсинчатого хориона с преобладанием промежуточных ворсин, а также диссоциированное созревание ворсин были расценены как морфологический субстрат хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности (Рисунок 19). При проведении иммуногистохимической реакции с p24 была отмечена интенсивная положительная реакция в клетках Кащенко-Гофбауэра (Рисунок 20).

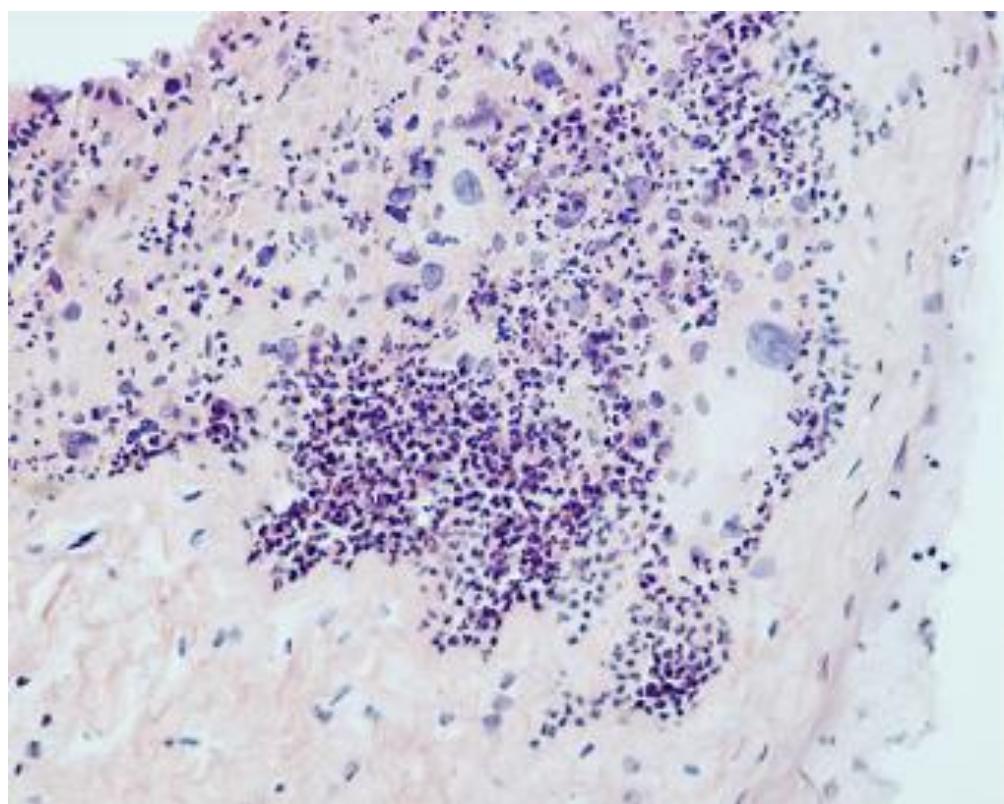


Рисунок 18 – Очаговый гнойный хориодецидуит; г-э, ув. 200

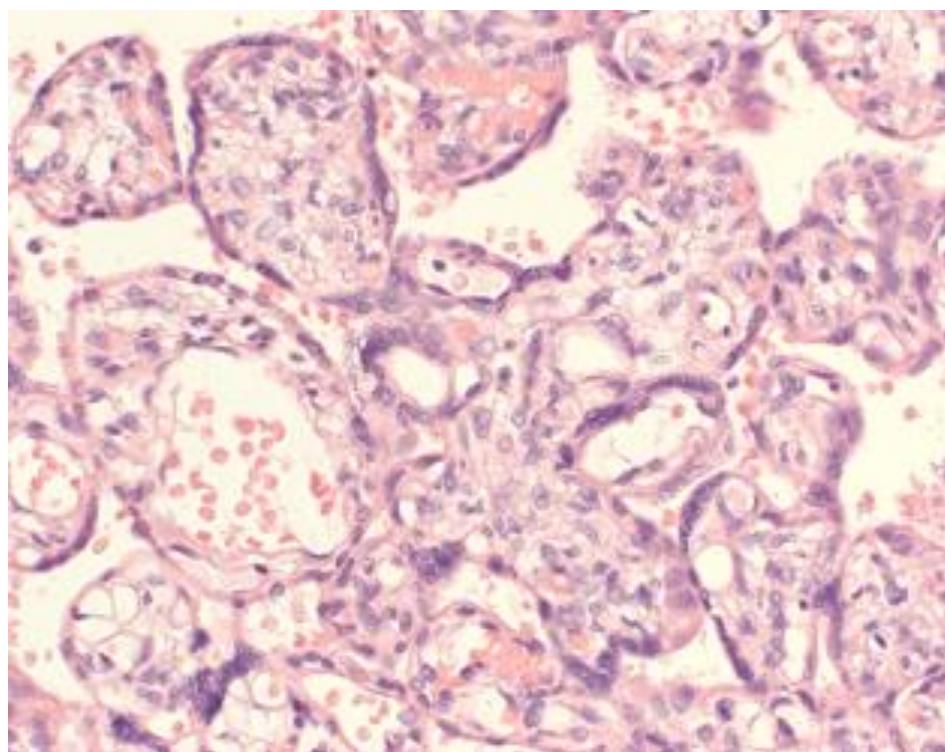


Рисунок 19 – Нарушение ветвления и диссоциированное созревание ворсин с гигантоклеточным метаморфозом клеток стромы ворсин; г-э, ув. 400

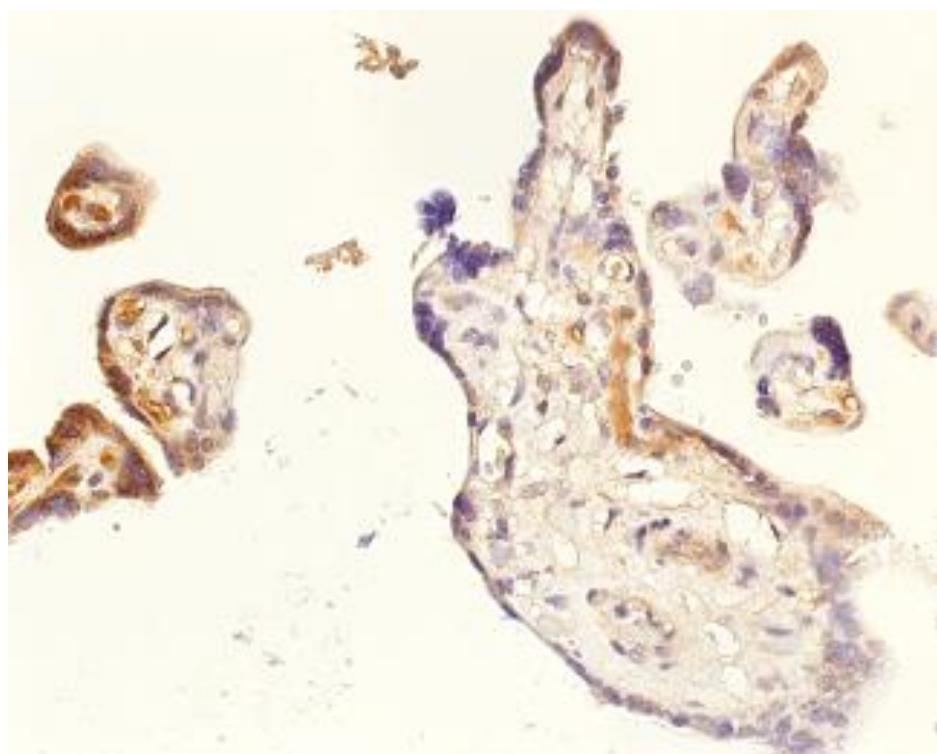


Рисунок 20 – Экспрессия p24 в плацентарных макрофагах, иммуногистохимическое исследование, ув. 400

Результаты морфологической оценки плаценты и внеплацентарных оболочек в группе с инфекцией, вызванной вирусами семейства Herpesviridae (вирусами простого герпеса I/II типов и цитомегаловирусом) представлены в Таблице 11.

В плацентах подгруппы IIА имелись характерные морфологические признаки хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности. Так, для данной подгруппы было характерным несоответствие зрелости плаценты сроку гестации с нарушением созревания ворсин преимущественно по диссоциированному типу, а доля таких нарушений составила 0,9 с 95% ДИ от 0,7 до 1,0 против 0,1 с 95% ДИ от 0,01 до 0,4 в контроле ( $p<0,001$ ). Кроме зрелых, хорошо васкуляризованных терминальных ворсин в препаратах выявлялись зрелые и незрелые промежуточные ворсины. Встречались участки с тесно расположенными ворсинами, многие из которых были лишены трофобласта с массивными перивиллёзными отложениями фибриноида. В отдельных местах ворсины были «замурованы» в фибриноиде, толщина которого достигала половины диаметра ворсин. В таких наблюдениях синцитиальные узелки находились в нефункционирующем состоянии и были петрифицированы.

Инволютивно-дистрофические изменения были значительны, в том числе и за счёт диффузного отложения фибриноида, доля таких нарушений составила 0,7 с 95% ДИ от 0,5 до 0,8 против 0,1 с 95% ДИ от 0,01 до 0,4 в контроле ( $p<0,001$ ). Отмечалась сниженная васкуляризация фиброзированных ворсин, доля таких нарушений составила 0,6 с 95% ДИ от 0,4 до 0,8 против 0,0 с 95% ДИ от 0,0 до 0,2 в контроле ( $p<0,001$ ).

Таблица 11 – Морфофункциональное состояние плацент при инфекции, вызванной вирусами семейства Herpesviridae (вирусами простого герпеса I/II типов и цитомегаловирусом)

Признак	Подгруппа IIА (n=43)		Подгруппа IIБ (n=13)		Подгруппа IIВ (n=25)		Группа контроля С (n=80)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
<b>нарушение созревания ворсин:</b>								
патологическая незрелость	6	14,0	–	–	–	–	–	–
диссоциированное созревание А>С***	37	86,0	2	15,4	–	–	8	10,0
фиброз стромы ворсин	12	28,0	5	38,5	–	–	–	–
<b>компенсаторно-приспособительные реакции:</b>								
<b>синцитиальные узелки:</b>								
активные	28	65,0	3	23,1	25	100,0	80	100,0
инволютивные	15	35,0	10	76,9	–	–	–	–
<b>синцитиокапиллярные мембранны:</b>								
умеренно выражены	10	23,3	12	92,3	25	100,0	76	95,0
утолщены***	33	76,7	1	7,7	–	–	4	5,0
<b>васкуляризация ворсин:</b>								
сниженная	13	30,2	2	15,4	–	–	10	12,5
достаточная	3	7,0	11	84,6	25	100,0	70	87,5
избыточная***	27	62,8	–	–	–	–	–	–

### *Продолжение таблицы 11*

Признак	Подгруппа IIА (n=43)		Подгруппа IIБ (n=13)		Подгруппа IIВ (n=25)		Группа контроля С (n=80)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
<b>инволютивно-дистрофические изменения:</b>								
<b>отложение фибриноида:</b>								
в периферических отделах	7	16,3	10	77,0	20	80,0	41	51,3
в центральных отделах	8	18,6	—	—	—	—	6	7,5
диффузное А>С***	28	65,1	3	23,1	5	20,0	5	6,2
псевдоинфаркты	4	9,3	1	7,7	—	—	—	—
<b>петрификаты (степень):</b>								
низкая	—	—	5	38,5	22	88,0	53	66,3
умеренная	20	46,5	8	61,5	3	12,0	11	13,8
высокая	1	2,3	—	—	—	—	—	—
<b>заключение по морфофункциональному состоянию плаценты:</b>								
острая ПН	—	—	—	—	—	—	2	2,5
хроническая субкомпенсированная ПН	43	100,0	—	—	—	—	—	—
компенсированная ПН	—	—	13	100,0	—	—	52	65,0
без плацентарной недостаточности	—	—	—	—	25	100,0	26	32,5

При этом в достаточной степени были выражены компенсаторно-приспособительные реакции, прежде всего – за счёт гиперплазии капилляров с утолщением синцитиокапиллярных мембран, доля которых составила 0,8 с 95% ДИ от 0,6 до 0,9 против 0,1 с 95% ДИ от 0,01 до 0,3 в контроле ( $p<0,001$ ).

Из таблицы видно, что в плацентах были признаки вирусного плацентита, представленные диффузной мононуклеарной инфильтрацией септ, стромы ворсин и внеплацентарных оболочек (Рисунок 21). Характерные для ДНК-вирусной инфекции изменения в виде гигантоклеточного метаморфоза и гиперхроматоза ядер клеток отмечались в экстравиллёзном цитотрофобласте и синцитиотрофобласте ворсин, в эндотелии сосудов и в внеплацентарных оболочках (Рисунок 22). Эти изменения сопровождались мелкоглыбчатым распадом ядер клеток, прежде всего – базальной пластинки, с формированием базофильных некрозов (Рисунок 23).

В подгруппе IIБ отмечены морфологические признаки компенсированной плацентарной недостаточности. Степень зрелости ворсинчатого хориона в основном соответствовала сроку доношенной беременности. Инволютивно-дистрофические изменения были выражены умеренно за счёт перивиллёзного отложения фибриноида в периферических отделах плаценты. В строме ряда ворсин отмечались фиброз и отложение кальция в межворсинчатом пространстве. Степень выраженности компенсаторно-приспособительных реакций была преимущественно высокой за счёт активных синцитиальных узелков, доля которых составила 0,8 с 95% ДИ от 0,4 до 1,0 против 0,1 с 95% ДИ от 0,01 до 0,4 в контроле ( $p<0,05$ ) (Таблица 10). Воспалительные изменения носили очаговый характер и характеризовались специфическими ДНК-вирусной трансформацией клеток экстравиллёзного цитотрофобlasta с мононуклеарной инфильтрацией в септах.

В плацентах подгруппы IIВ морфологические признаки плацентарной недостаточности отсутствовали. Ворсинчатый хорион во всех наблюдениях соответствовал по степени зрелости сроку доношенной беременности. Морффункциональное состояние было расценено как компенсированное на основании умеренно выраженных компенсаторно-приспособительных реакций за

счёт активных синцитиальных узелков и достаточной васкуляризации терминальных ворсин. Инволютивно-дистрофические изменения были слабо выражены и представлены незначительными отложениями фибринолиза и кальция в периферических отделах плаценты. Воспалительные изменения в этой подгруппе характеризовались очаговыми инфильтратами преимущественно в базальной пластинке.

Таким образом, при морфологическом исследовании плацент детей с внутриутробной герпесвирусной инфекции в 53,1% случаев выявлена хроническая субкомпенсированная плацентарная недостаточность, в 16,0% – хроническая компенсированная плацентарная недостаточность и еще 30,9% случаев плацентарная недостаточность отсутствовала.

Установлено, что доношенные дети рождались инфицированными вирусом простого герпеса и/или цитомегаловирусом независимо от наличия и выраженности характерных для герпесвирусной инфекции воспалительных изменений в плаценте (плацентит, очаговые воспалительные изменения или отсутствие воспалительных изменений). Это свидетельствует в пользу гематогенного пути инфицирования плода герпесвирусами. Выраженные компенсаторно-приспособительные реакции (повышенная васкуляризация терминальных ворсин, увеличение числа и размеров синцитиальных узлов, утолщение синцитиокапиллярных мембран) препятствовали реализации инфекционного процесса в период внутриутробного развития.

При иммуногистохимическом исследовании с антителами к вирусам простого герпеса I и II типов в инфицированных клетках отмечалась положительная реакция (Рисунок 24).

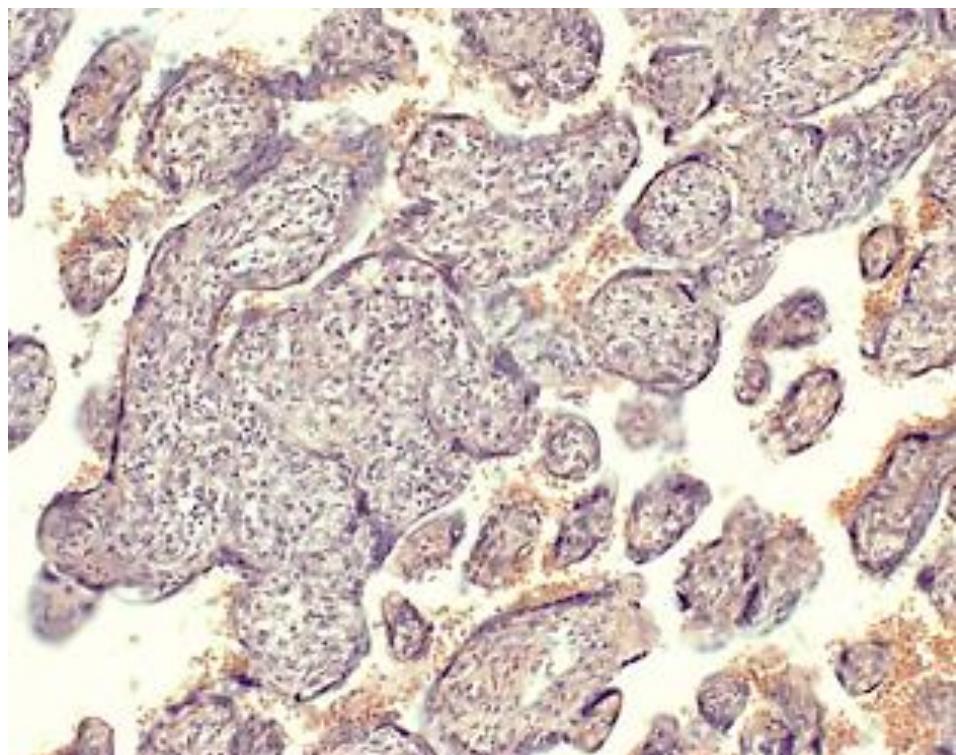


Рисунок 21 – Герпетический виллузит, г-э, ув. 200

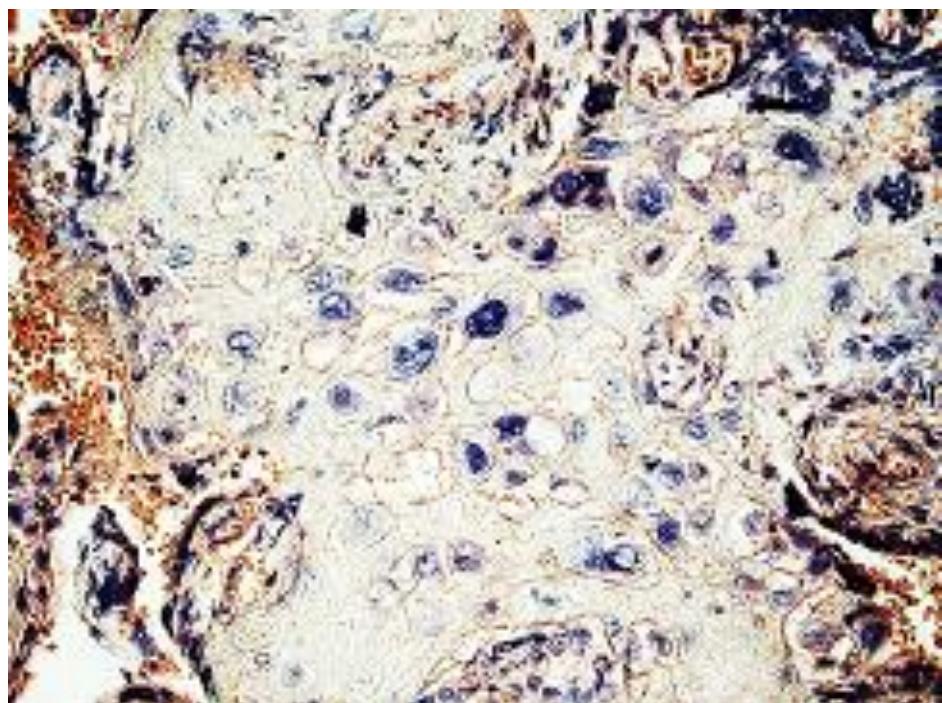


Рисунок 22 – Гигантоклеточный метаморфоз с гиперхроматозом ядер клеток периферического цитотрофобlasta, г-э, ув. 200

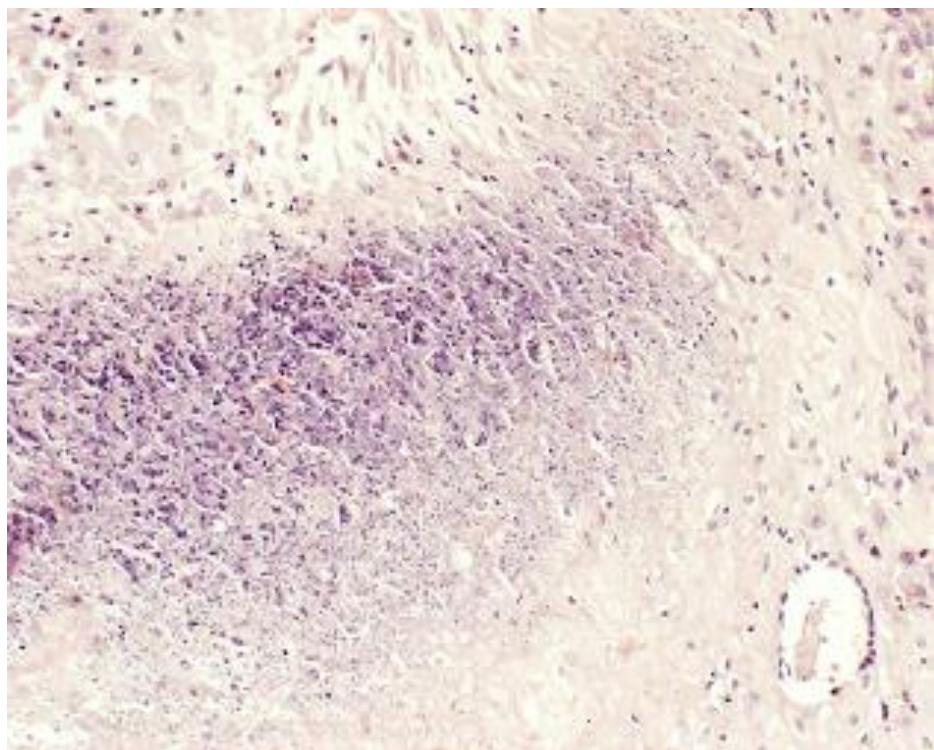


Рисунок 23 – Базофильный некроз в базальной пластинке при герпетической инфекции,  
г-э, ув. 200

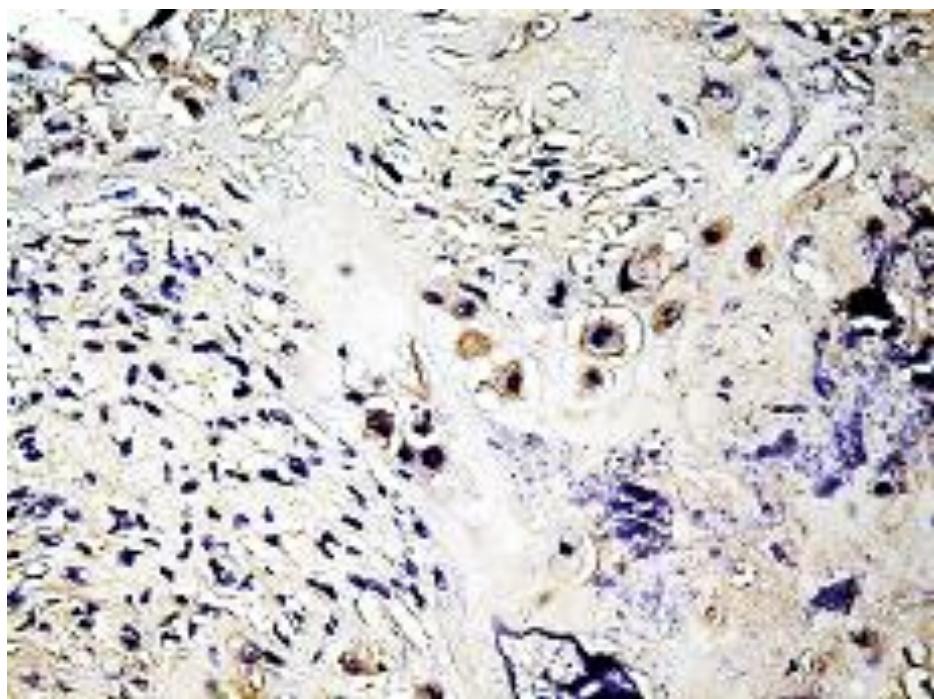


Рисунок 24 – Положительная реакция с анти-ВПГ I/II антителами,  
иммуногистохимическое исследование, ув. 200

В наблюдениях с цитомегаловирусной инфекцией в клетках стромы ворсин и в клетках Лангханса отмечался гигантоклеточный метаморфоз по типу «совиного глаза» (Рисунок 25) с положительной иммуногистохимической реакцией с антителами к цитомегаловирусу (Рисунок 26).

### Клинико–морфологическое наблюдение № 3

Доношенный мальчик родился от третьей беременности, вторых срочных родов при сроке беременности 39 недель. Матери 28 лет. В анамнезе у матери вегето-сосудистая дистония (по гипертоническому типу), хронический гайморит, миокардиодистрофия, аутоиммунный тиреоидит (до родов принимала L-тиroxин в дозе 50 мг). Акушерско-гинекологический анамнез отягощён 1 искусственным выкидышем. Предыдущая беременность при доношенном сроке закончилась путём операции кесарева сечения ввиду начавшейся гипоксии плода.

Настоящая беременность с ранних сроков осложнялась угрозой прерывания, в связи с чем женщина неоднократно госпитализировалась и получала стационарное лечение в ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта» (9/10, 22/23, 25/26, 30/31 и 36/37 недель беременности). При сроке 34 недели беременности однократно отмечена бактериурия (получила антибактериальное лечение с учётом чувствительности к патогенной флоре). При обследовании беременной в дородовом отделении в ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта» в соскобах из цервикального канала хламидии, микоплазмы, уреаплазмы и другая патогенная флора не обнаружены. Настоящая беременность на поздних сроках осложнилась преэкламсией умеренной степени, хронической плацентарной недостаточностью и гипотрофией плода.

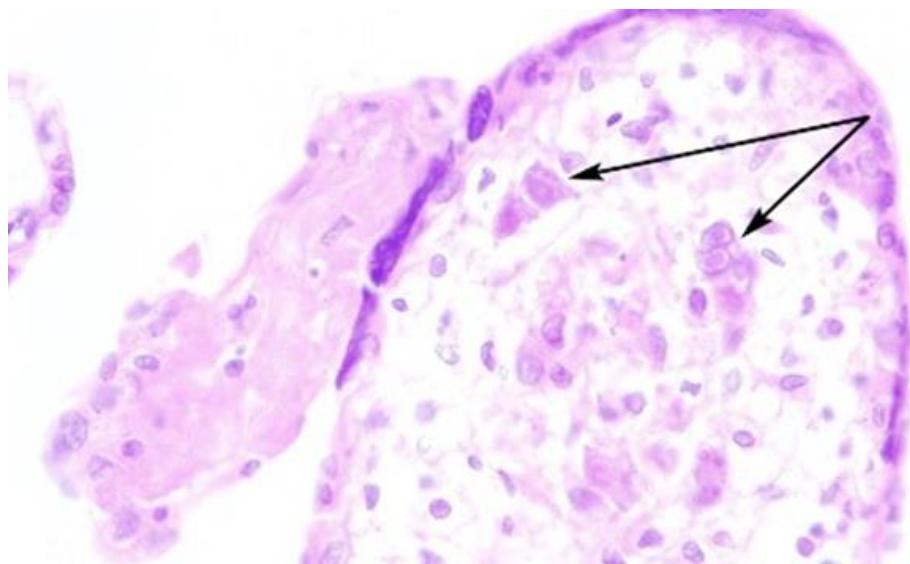


Рисунок 25 – Цитомегаловирусный виллузит: гигантоклеточный метаморфоз клеток Кащенко-Гофбауэра по типу «совиного глаза» (стрелки), г-э, ув. 600

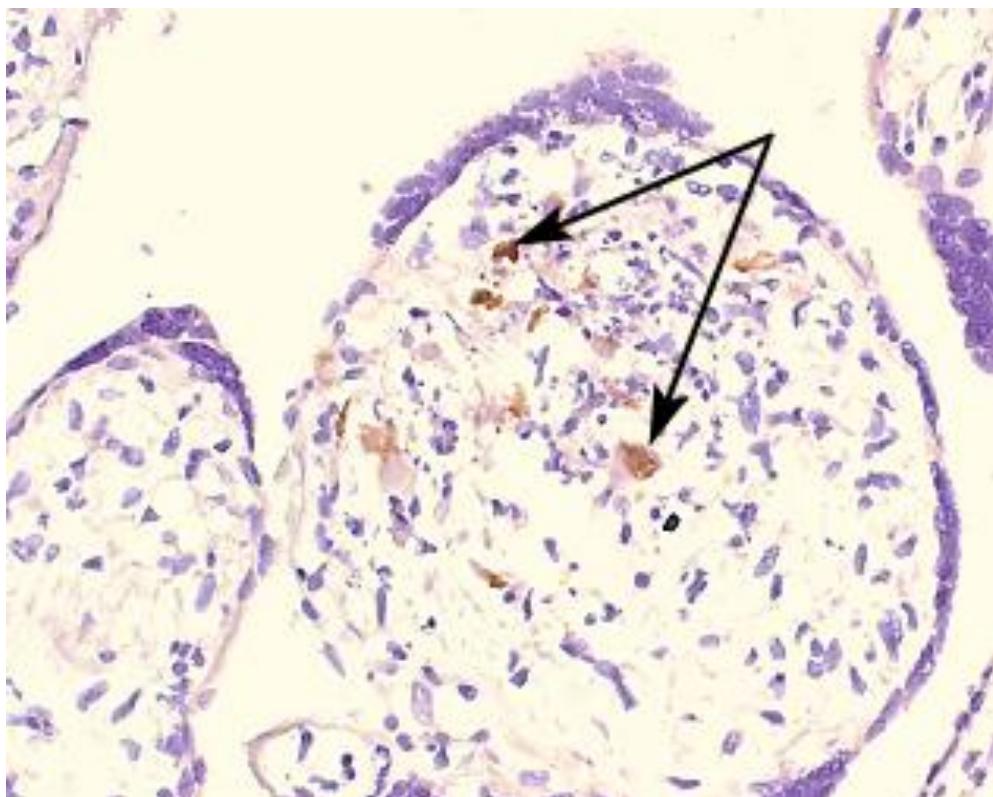


Рисунок 26 – Цитомегаловирусный виллузит: положительная реакция с анти-ЦМВ антителами (стрелки), иммуногистохимическое исследование, ув. 400

Масса тела доношенного ребёнка при рождении составила 2140 г, длина 47 см, окружность головы – 32,5 см, а окружность груди – 29 см. Обращало внимание асимметричное отставание окружности головы и массы тела (<5%) при нормальном росте для данного гестационного возраста, что позволило диагностировать у новорождённого ребёнка асимметричную форму ЗВУР (гипотрофия III). Оценка по шкале Апгар в конце первой минуты жизни составила 7 баллов, через пять минут – 8 баллов. Однако уже с первых часов жизни появились симптомы угнетения функций центральной нервной системы в виде мышечной гипотонии, гипорефлексии, гиподинамии, в связи, с чем состояние ребёнка с первых часов жизни оценивалось как среднетяжёлое. По данным нейросонографического исследования специфических изменений не было обнаружено, при этом отмечалась повышенная гиперэхогенность в перивентрикулярных зонах головного мозга, которая регрессировала к исходу пятых суток жизни. Со стороны лёгких, сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта патологии не отмечено. Максимальная потеря массы тела на четвёртый день жизни у ребёнка составила 8%, её восстановление отмечалось к девятому дню жизни. Из особенностей клинического анализа крови на пятый день жизни отмечался моноцитоз до 15,9% и замедленный перекрёст лейкоцитарной формулы.

Было проведено углублённое микробиологическое и вирусологическое обследование ребенка и его матери для выявления вируса простого герпеса и/или цитомегаловируса, а также других патогенных возбудителей (хламидий, микоплазм, стрептококков, стафилококков, дрожжеподобных грибов).

В результате обследования у ребёнка в крови методом полимеразной цепной реакции выявлен генетический материал вируса простого герпеса I типа. Показатели интерферонового статуса на трети сутки составили: содержание сывороточного IFN 24 МЕ/мл (норма 27,8 – 30,5 МЕ/мл), уровень индуцированной продукции IFN- $\alpha/\beta$  279 МЕ/мл (норма 128,6 – 193,9 МЕ/мл) и IFN- $\gamma$  55 МЕ/мл (норма 64 – 82,8 МЕ/мл).

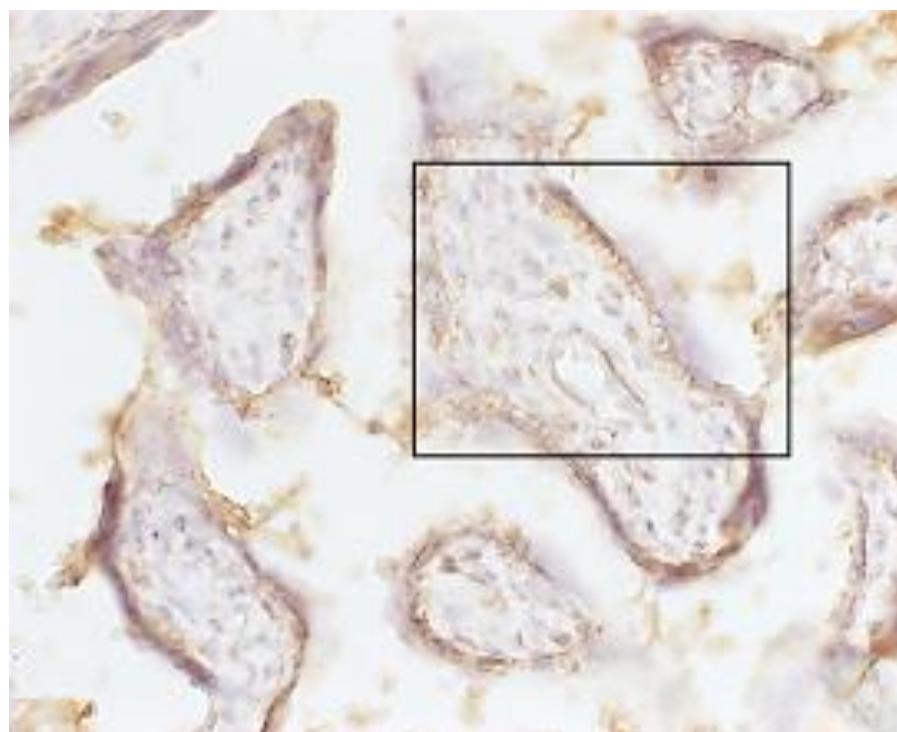
Таким образом, интерфероновый статус у доношенного с герпесвирусной инфекцией характеризовался усиленной способностью к продукции лейкоцитами крови IFN- $\alpha/\beta$ .

При морфологическом исследовании плаценты выявлены признаки хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности. Так, отмечено диссоциированное созревания ворсинчатого хориона (в препаратах выявлялись зрелые и незрелые промежуточные ворсины), значительно выраженные инволютивно-дистрофические процессы были представлены избыточным перивиллёмным отложением фибринолида преимущественно в центральных отделах ворсинчатого хориона. Воспалительная реакция сопровождалась преимущественно лимфоцитарной инфильтрацией, в то время как клетки периферического трофобласта претерпевали гигантоклеточный метаморфоз с гиперхроматозом и рексисом ядер вплоть до базофильных некрозов базальной пластиинки.

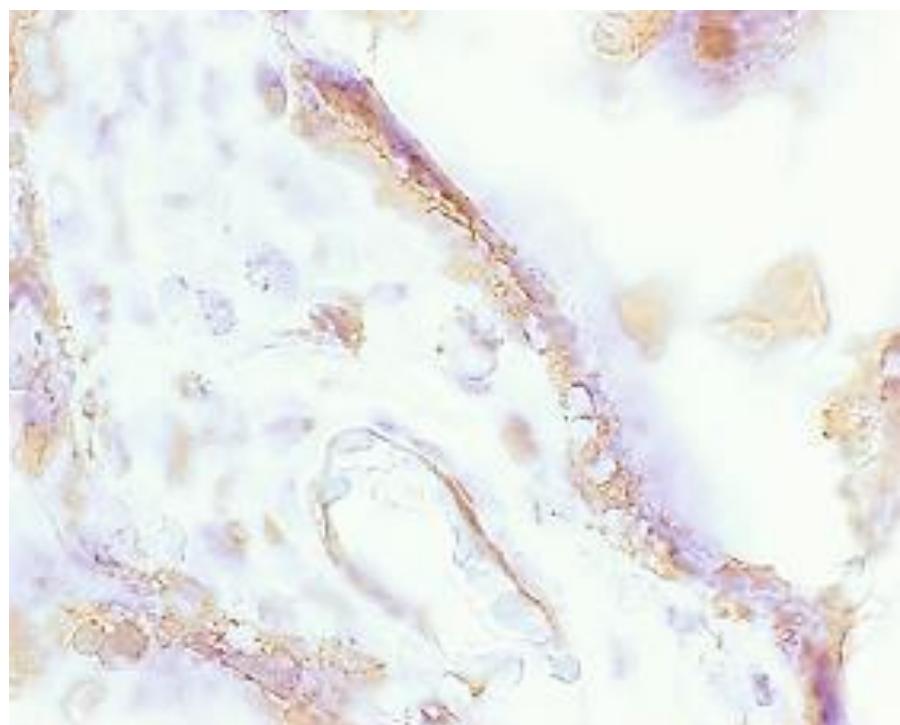
### 3.3. Результаты имmunогистохимического исследования плаценты

В плацентах контрольной группы экспрессия VEGF отмечалась в эндотелиоцитах, клетках трофобласта и плацентарных макрофагах (Рисунок 27). Экспрессия bFGF отмечалась в клетках стромы ворсин – фибробластах и макрофагах, а также в эндотелиоцитах (Рисунок 28). Экспрессия CD31 отмечалась в эндотелиоцитах сосудов ворсин (Рисунок 29).

Относительная площадь экспрессии проангиогенных факторов VEGF, bFGF и CD31 в плацентах группы контроля представлена на Рисунке 30.

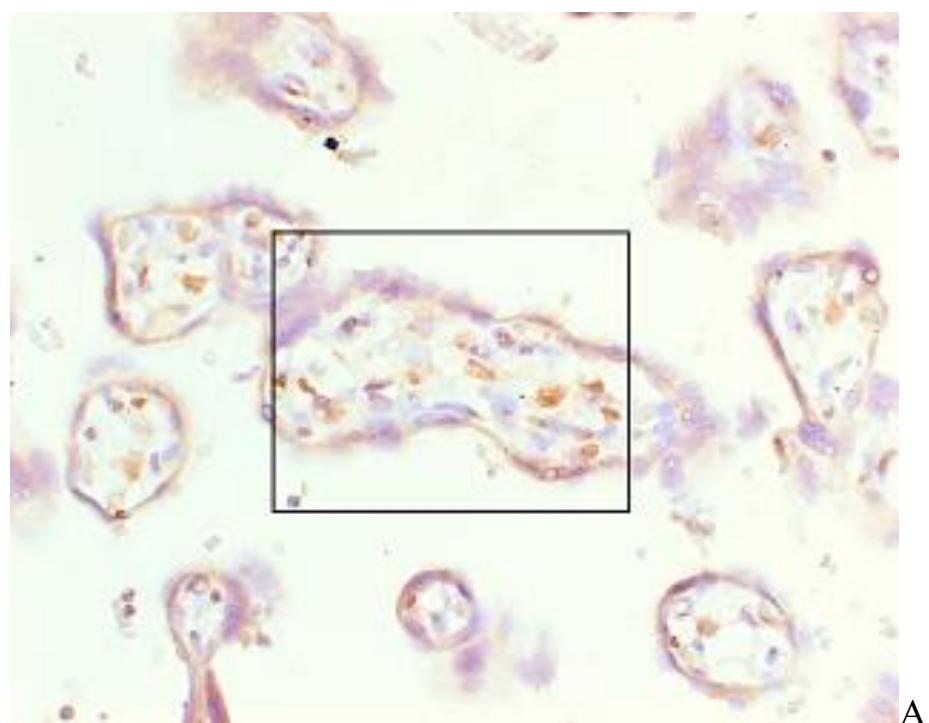


А

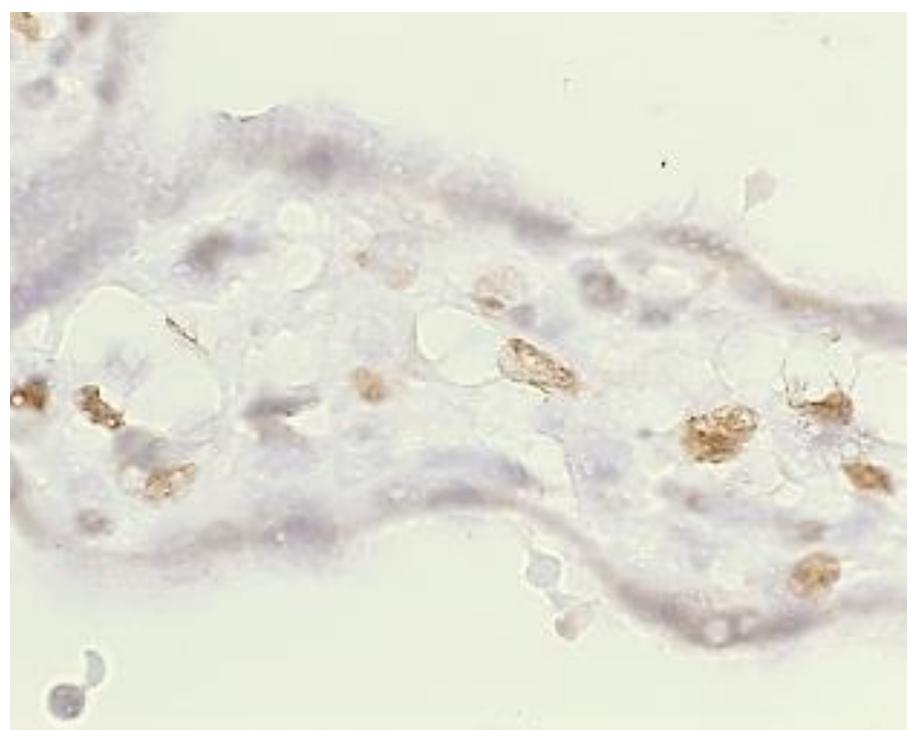


Б

Рисунок 27 – Экспрессия VEGF клетками ворсин в группе контроля, иммуногистохимическое исследование, А – ув. 400; Б – ув. 1000



A



Б

Рисунок 28 – Экспрессия bFGF клетками ворсин в группе контроля, иммуногистохимическое исследование, А – ув. 400; Б – ув. 1000

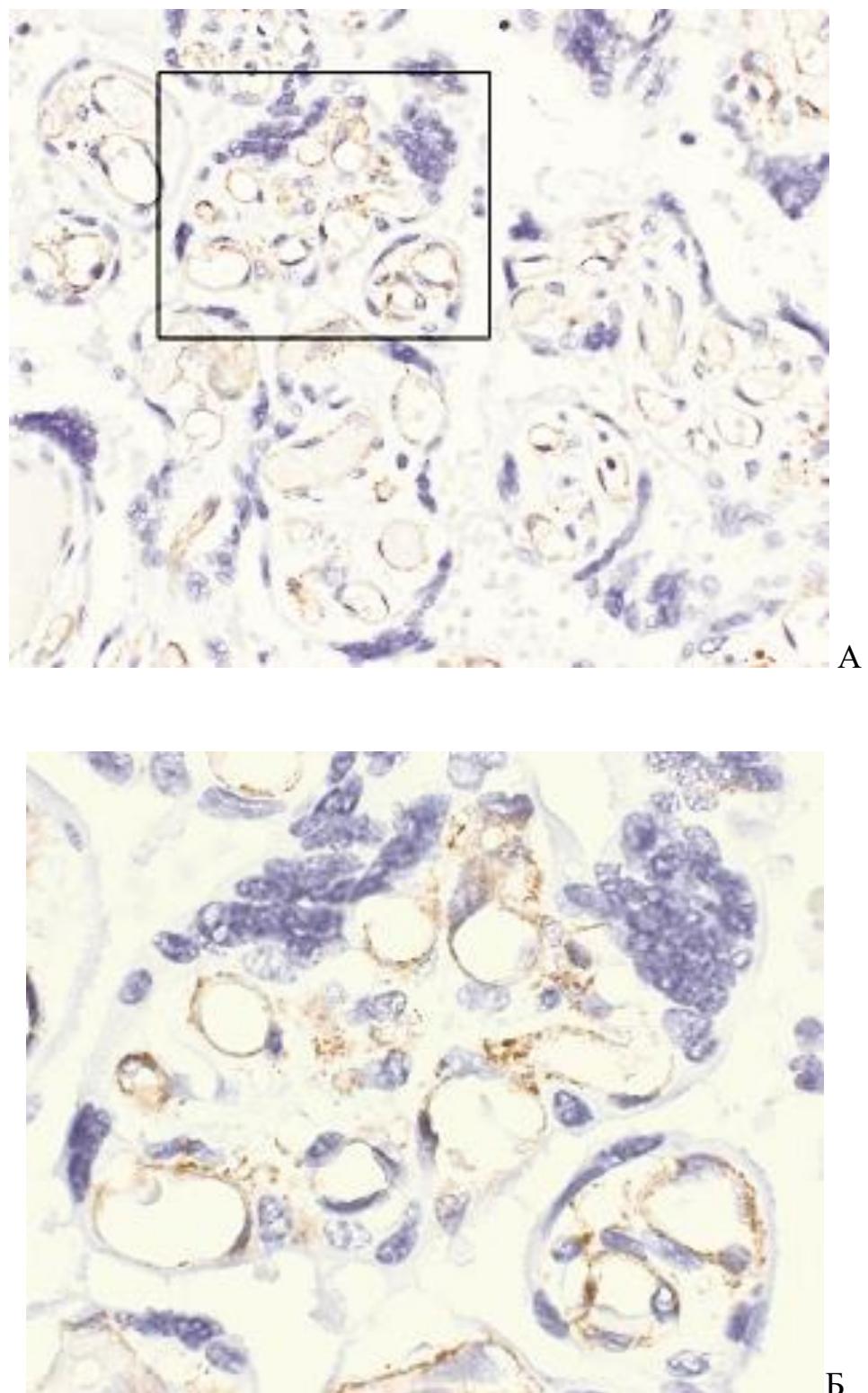


Рисунок 29 – Экспрессия CD31 в эндотелиоцитах сосудов ворсин в группе контроля, иммуногистохимическое исследование, А – ув. 400; Б – ув. 1000

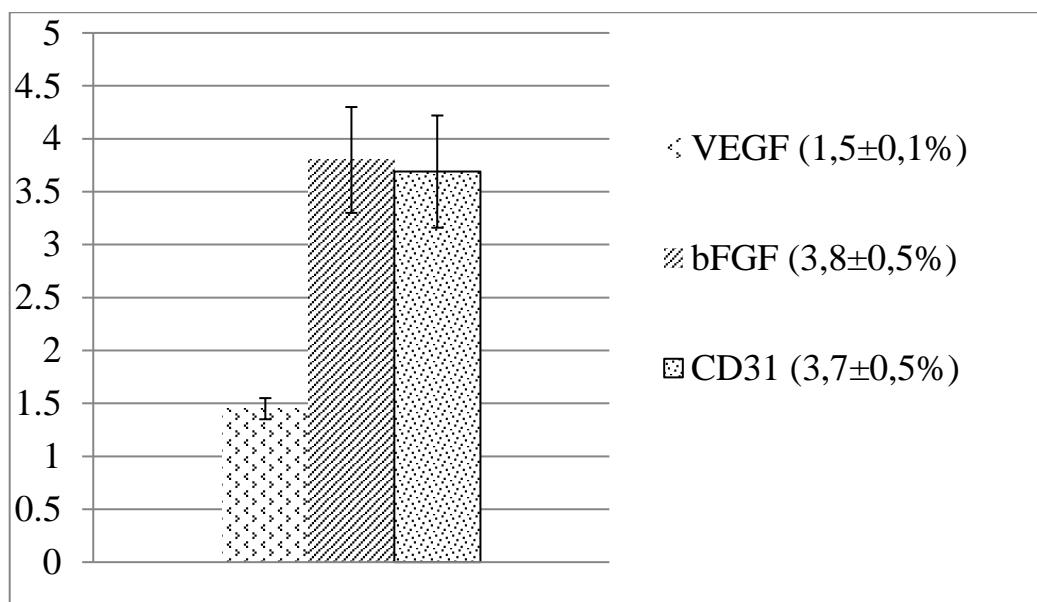


Рисунок 30 – Относительная площадь экспрессии (%) проангиогенных факторов VEGF, bFGF и CD31 в плацентах группы контроля

Экспрессия TGF- $\beta$ 1 отмечалась в плацентарных макрофагах и эндотелиоцитах сосудов ворсинчатого хориона (Рисунок 31). Экспрессия Tsp-1 отмечалась в области синцитиокапиллярных мембран (Рисунок 32). Экспрессия FasL была представлена преимущественно в эндотелиоцитах и плацентарных макрофагах (Рисунок 33). Экспрессия провоспалительного фактора CD14 выявлялась в цитоплазме плацентарных макрофагов (Рисунок 34).

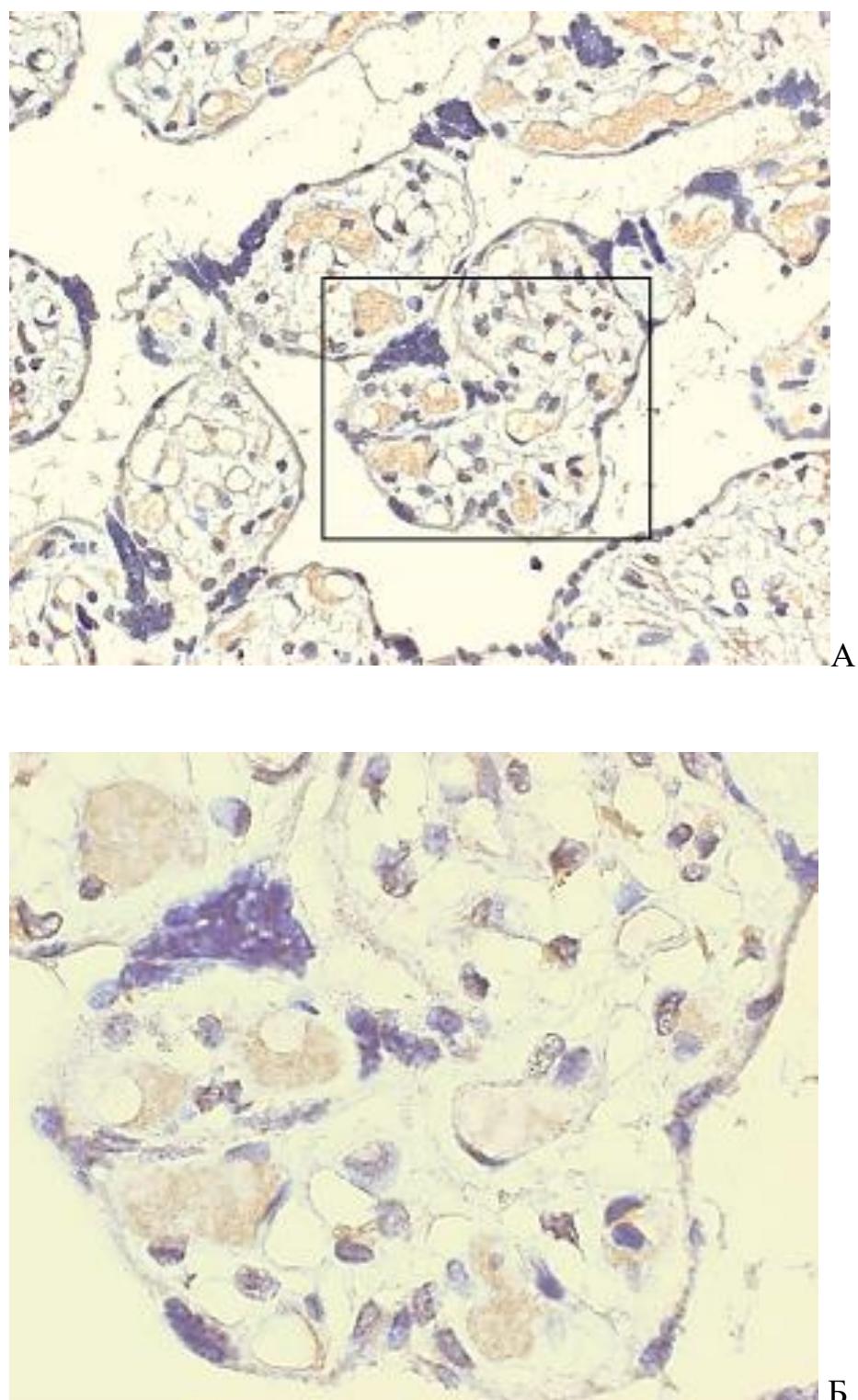


Рисунок 31 – Экспрессия TGF- $\beta$ 1 клетками ворсин в группе контроля, иммуногистохимическое исследование, А – ув. 400; Б – ув. 1000

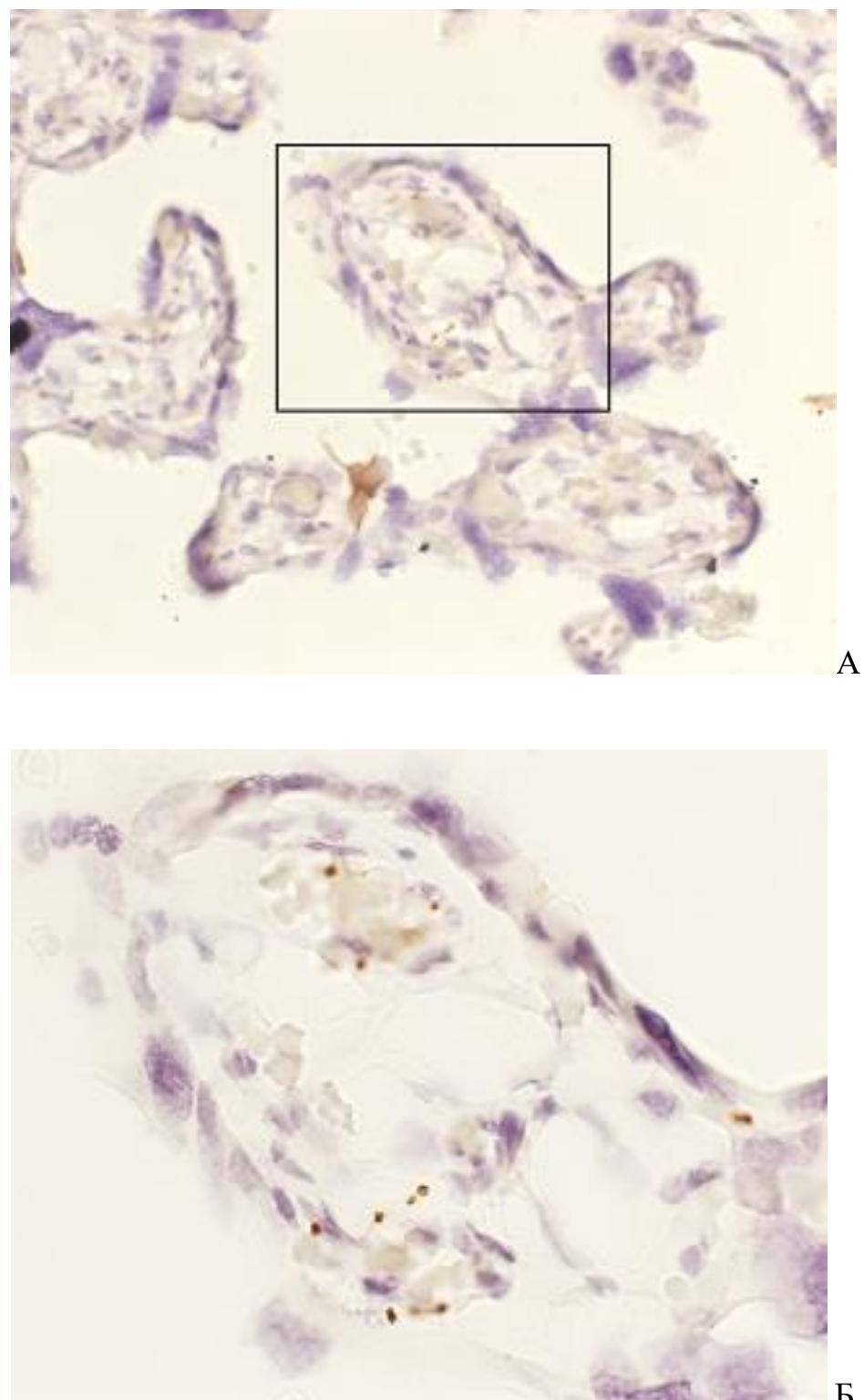
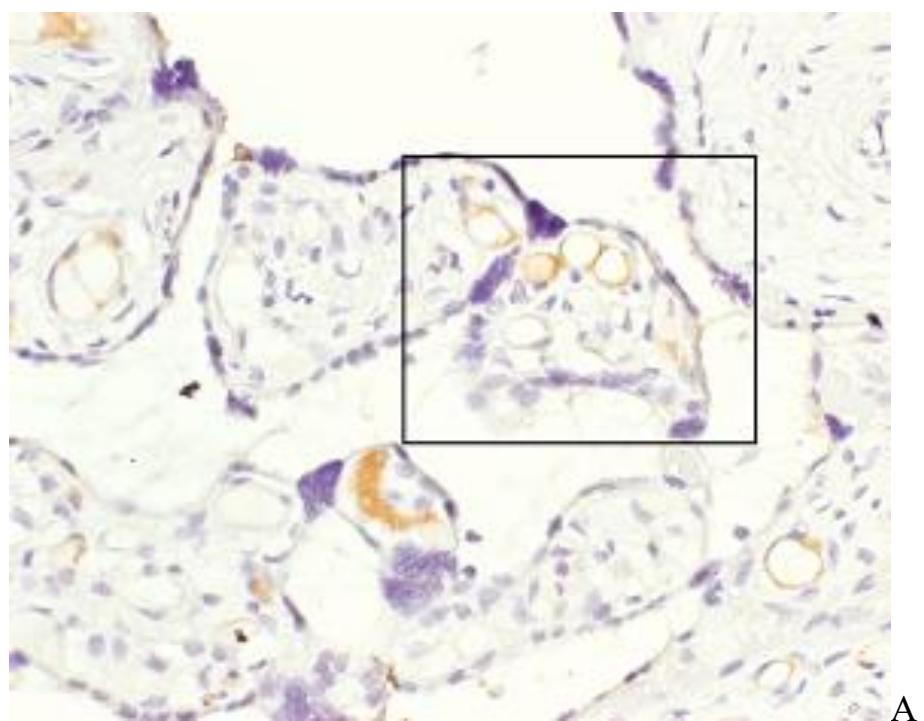
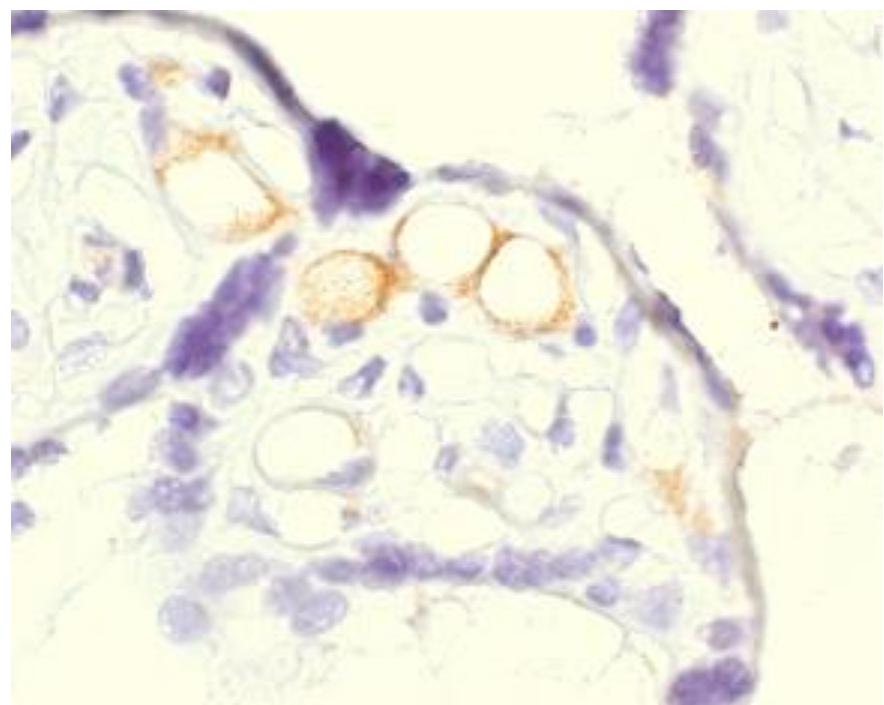


Рисунок 32 – Экспрессия Tsp-1 клетками ворсин в группе контроля, иммуногистохимическое исследование, А – ув. 400; Б – ув. 1000



A



Б

Рисунок 33 – Экспрессия FasL клетками ворсин в группе контроля, иммуногистохимическое исследование, А – ув. 400; Б – ув. 1000

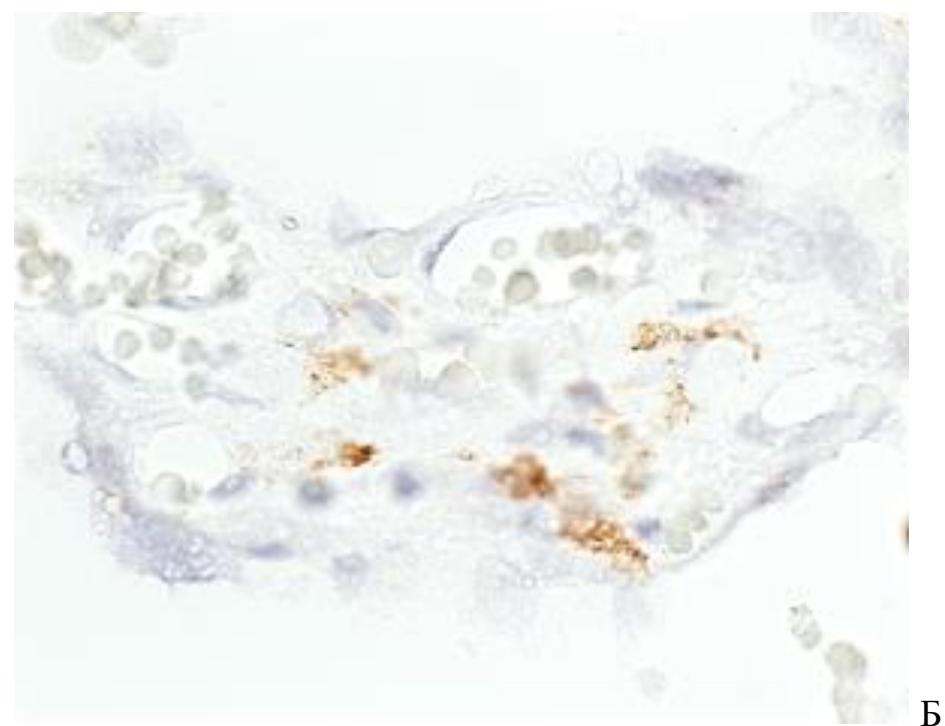
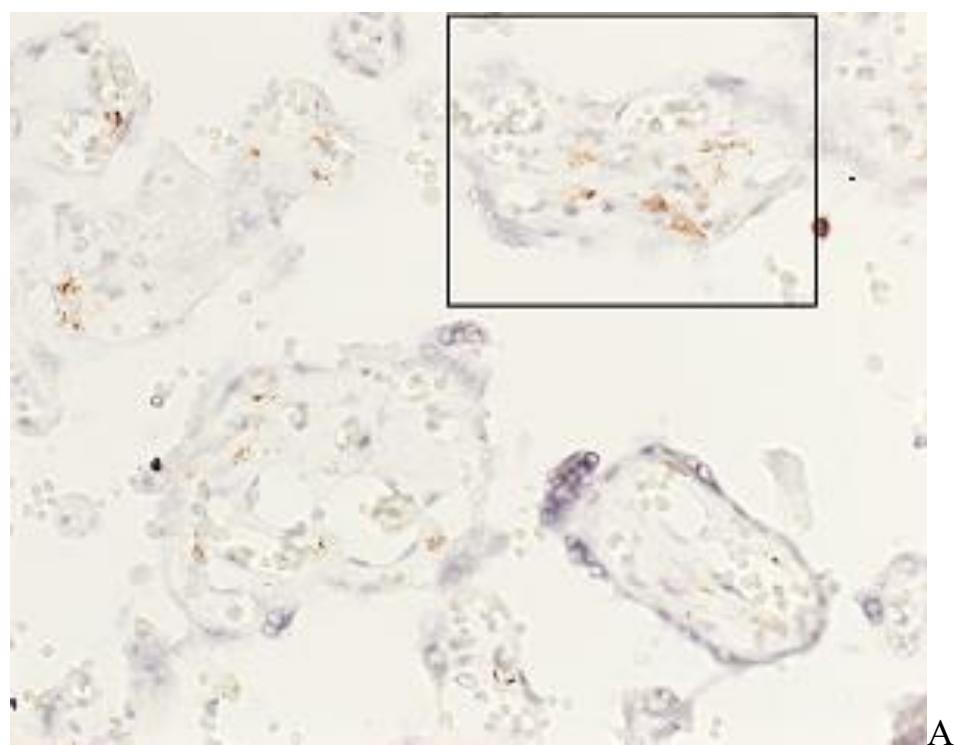


Рисунок 34 – Экспрессия CD14 клетками ворсин в группе контроля, иммуногистохимическое исследование, А – ув. 400; Б – ув. 1000

Относительная площадь экспрессии антиангиогенных факторов TGF- $\beta$ 1, Tsp-1, фактора апоптоза FasL и провоспалительного маркера макрофагов CD14 в плацентах группы контроля представлена на Рисунке 35.

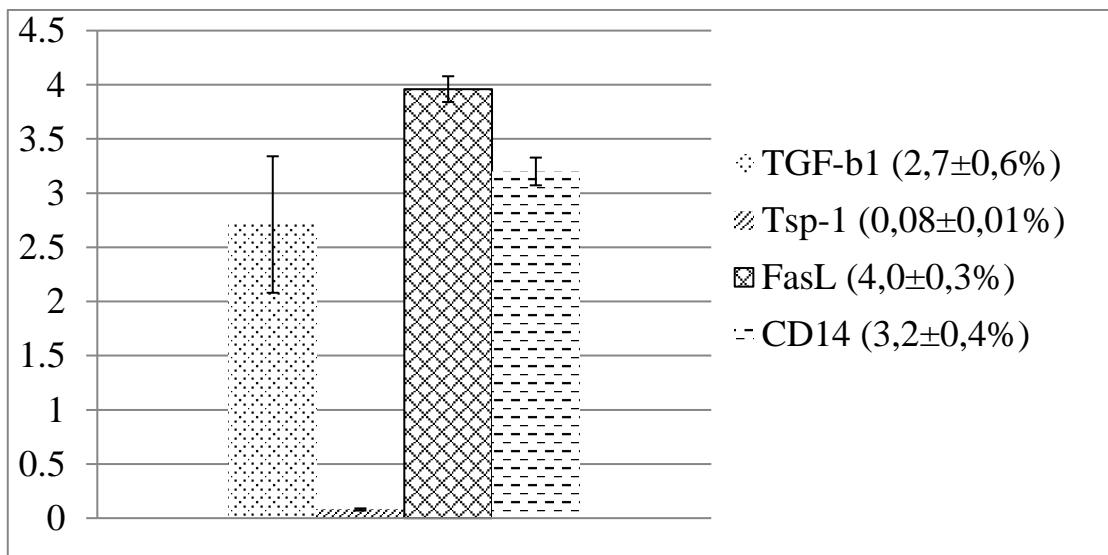


Рисунок 35 – Относительная площадь экспрессии (%)  
TGF- $\beta$ 1, Tsp-1, FasL и CD14 в плацентах группы контроля

Для плацент группы контроля характерен баланс в экспрессии проангиогенных (VEGF, bFGF, CD31) и антиангиогенных факторов (TGF- $\beta$ 1, FasL) (Рисунок 36).

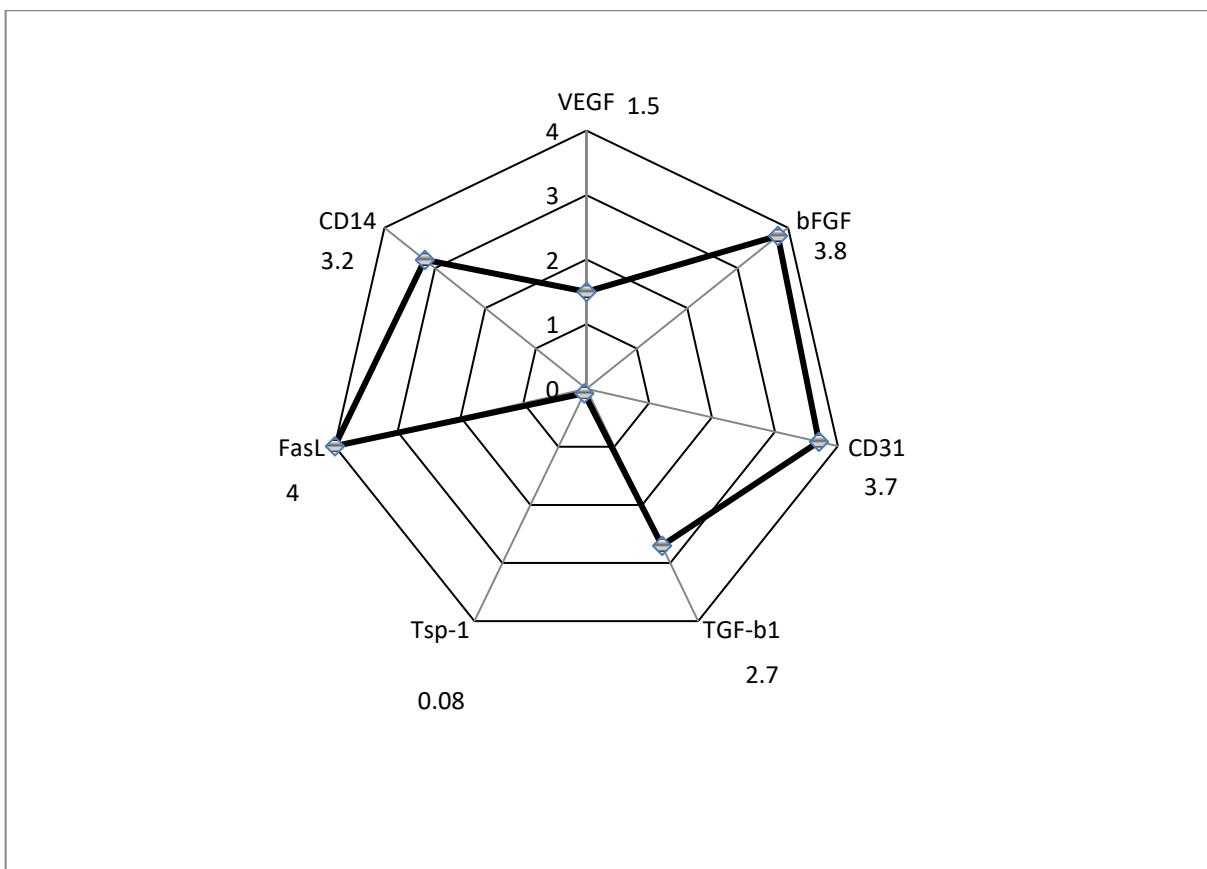


Рисунок 36 – Распределение экспрессируемых факторов в соответствии с относительной площадью экспрессии (%) в плацентах группы контроля

Экспрессия VEGF в плацентах группы с ВИЧ-инфекцией отмечалась в клетках трофобласта и плацентарных макрофагах (Рисунок 37).

Относительная площадь экспрессии VEGF в плацентах группы ВИЧ-инфицированных женщин представлена на Рисунке 38. Статистически значимых различий в относительной площади экспрессии VEGF между подгруппами не отмечено. В то же время, при сопоставлении показателей относительной площади экспрессии VEGF в плацентах подгрупп с ВИЧ-инфекцией и группой контроля установлено статистически значимое увеличение относительной площади экспрессии VEGF в плацентах погрупп IA и IB: относительная площадь экспрессии VEGF в подгруппе IA составила  $3,3 \pm 0,8\%$ , в подгруппе IB –  $4,6 \pm 0,2\%$ , а в группе контроля –  $1,5 \pm 0,1\%$  ( $p < 0,01$ ).

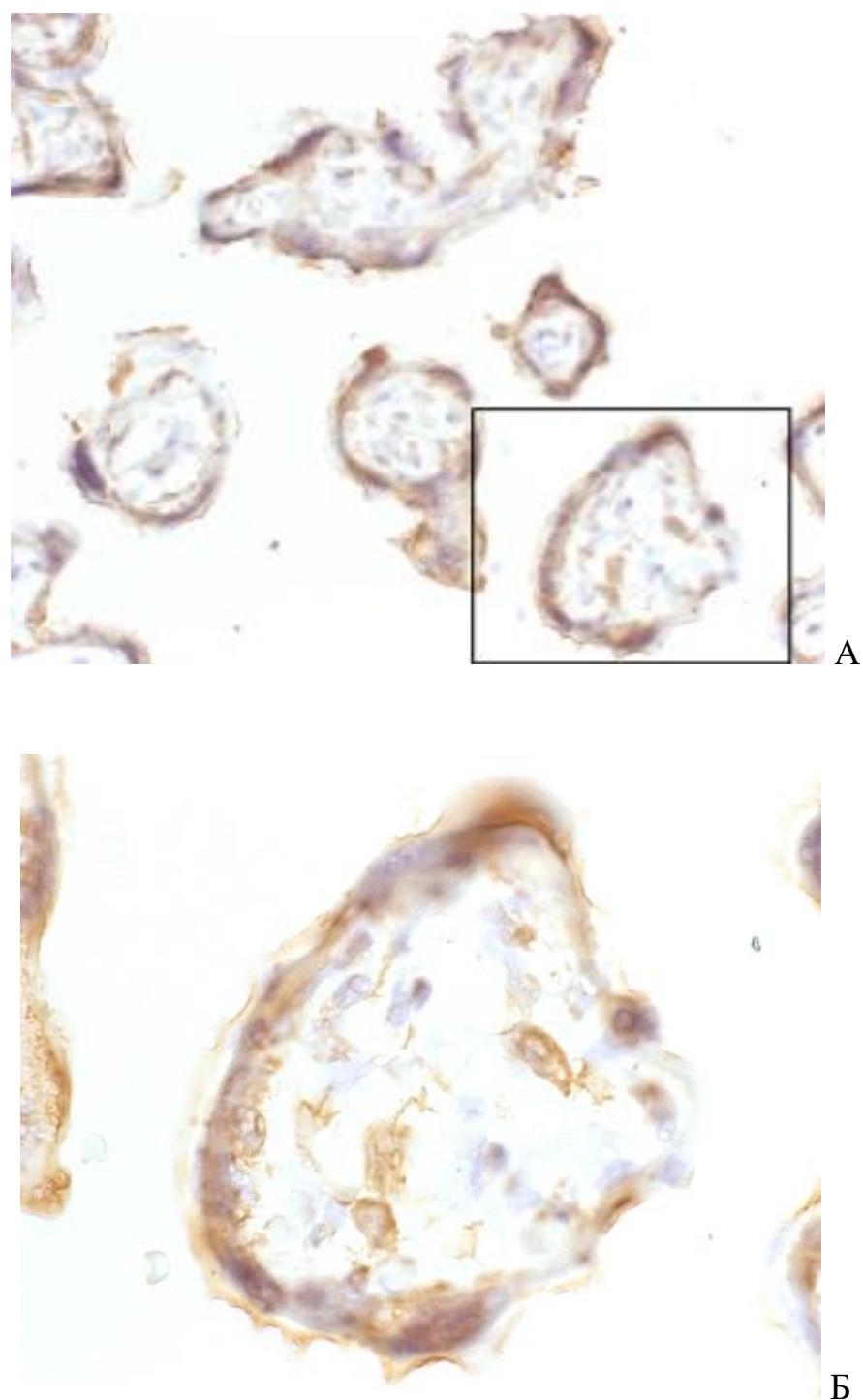


Рисунок 37 – Экспрессия VEGF клетками ворсин при ВИЧ-инфекции, иммуногистохимическое исследование, А – ув. 400; Б – ув. 1000

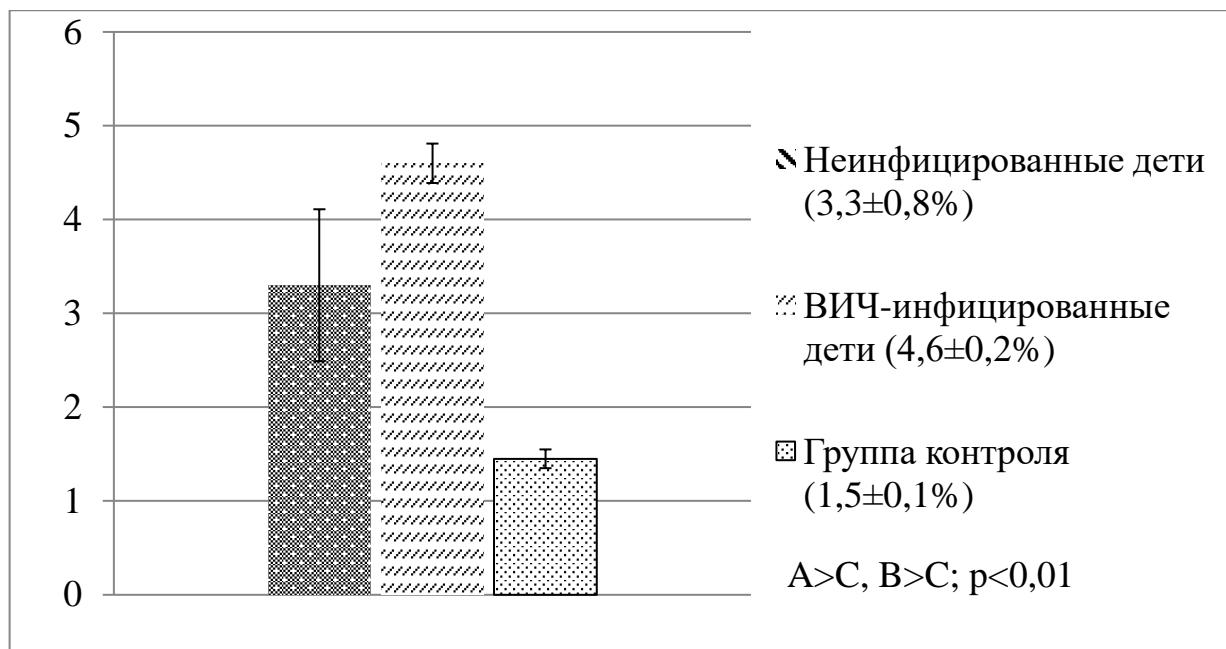


Рисунок 38 – Относительная площадь экспрессии (%) VEGF в плацентах группы ВИЧ-инфицированных женщин и группы контроля

Экспрессия bFGF отмечалась в клетках стромы ворсин – фибробластах и макрофагах, а также в эндотелиоцитах (Рисунок 39). Относительная площадь экспрессии bFGF в плацентах группы ВИЧ-инфицированных женщин представлена на Рисунке 40.

Статистически значимых различий в относительной площади экспрессии bFGF между подгруппами при сравнении с плацентами группы контроля не отмечено.

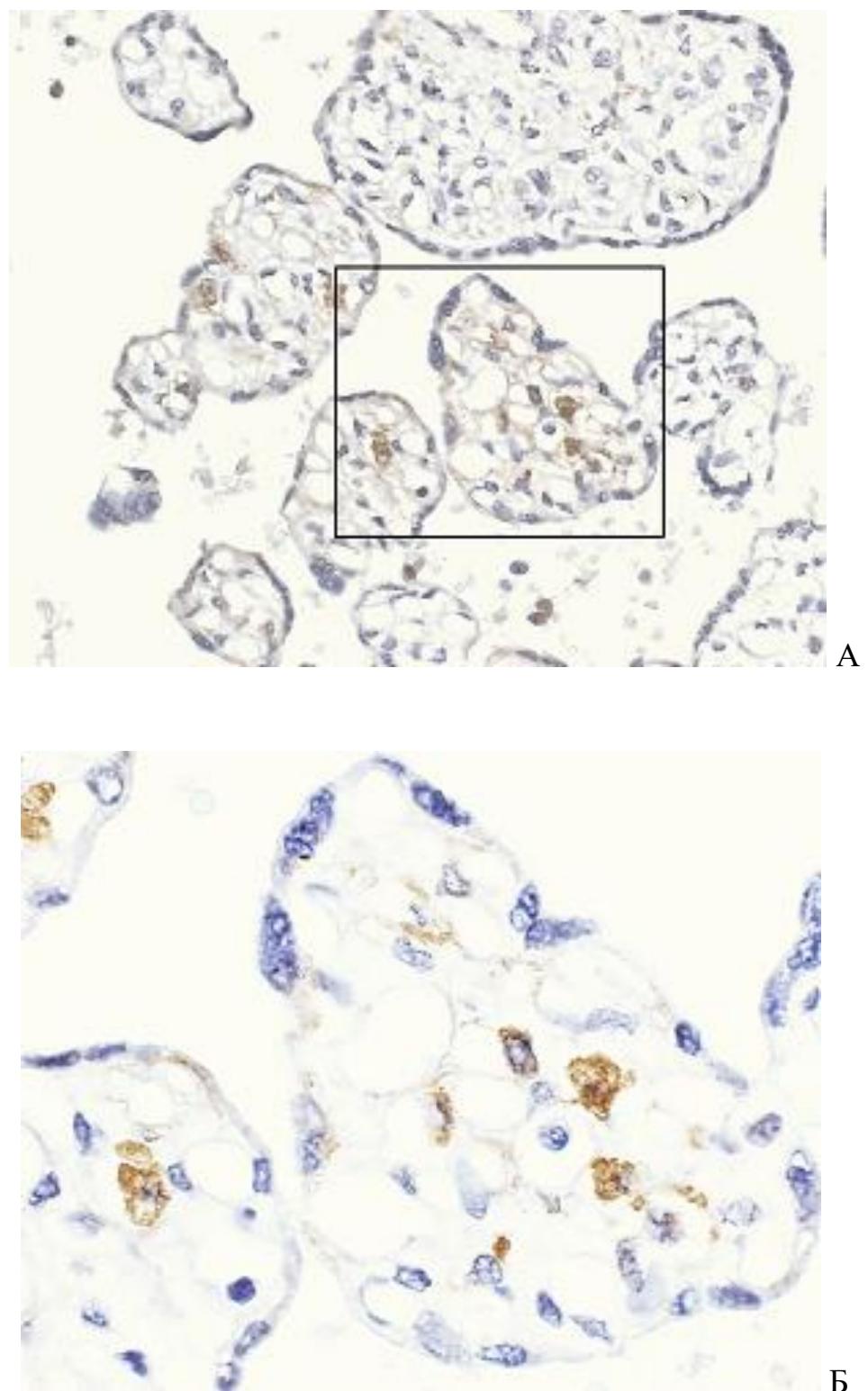


Рисунок 39 – Экспрессия bFGF клетками ворсин при ВИЧ-инфекции, иммуногистохимическое исследование, А – ув. 400; Б – ув. 1000

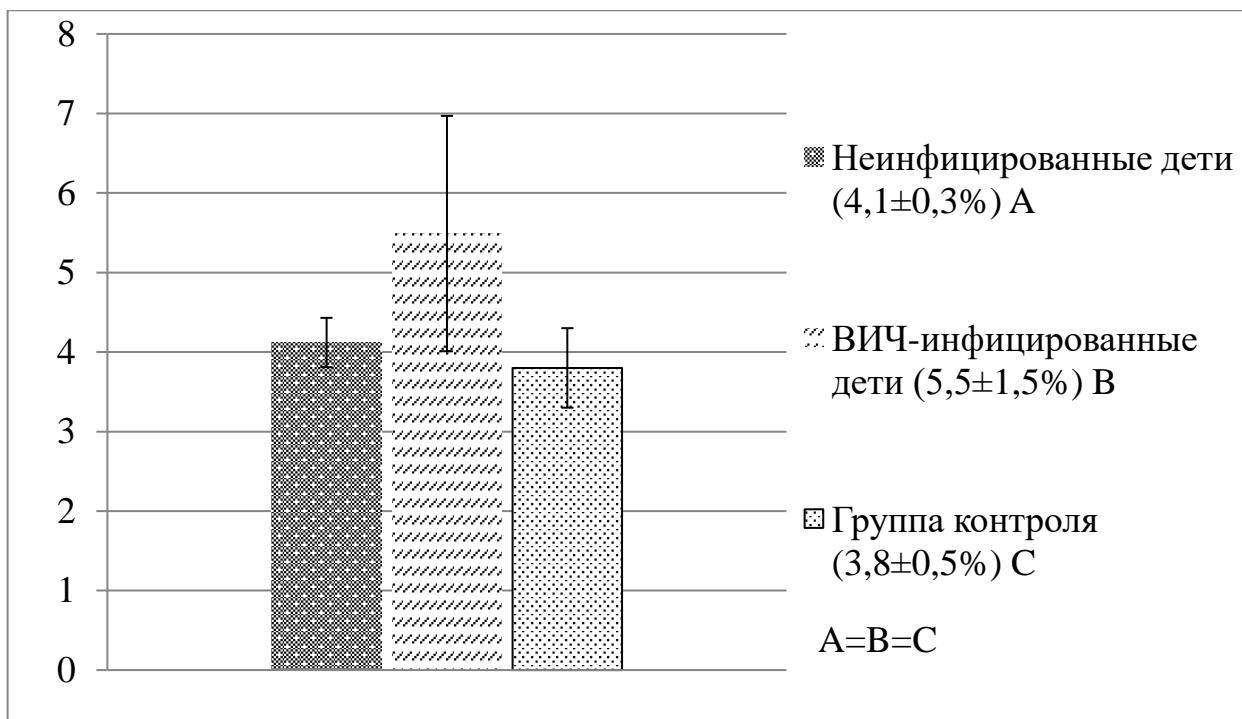


Рисунок 40 – Относительная площадь экспрессии (%) bFGF в плацентах группы ВИЧ-инфицированных женщин и группы контроля

Экспрессия CD31 отмечалась в эндотелиоцитах сосудов ворсин (Рисунок 41).

Относительная площадь экспрессии CD31 в плацентах группы ВИЧ-инфицированных женщин представлена на Рисунке 42.

При сравнении относительной площади экспрессии CD31 в плацентах подгруппы с вертикальной передачей ВИЧ установлено статистически значимое снижение относительной площади экспрессии CD31 ( $1,0\pm0,2\%$ ), в то время как в подгруппе без инфицирования новорождённых вирусом иммунодефицита человека относительная площадь экспрессии CD31 составила  $4,2\pm0,9\%$ , а в группе контроля –  $3,7\pm0,5\%$  ( $p<0,01$ ).

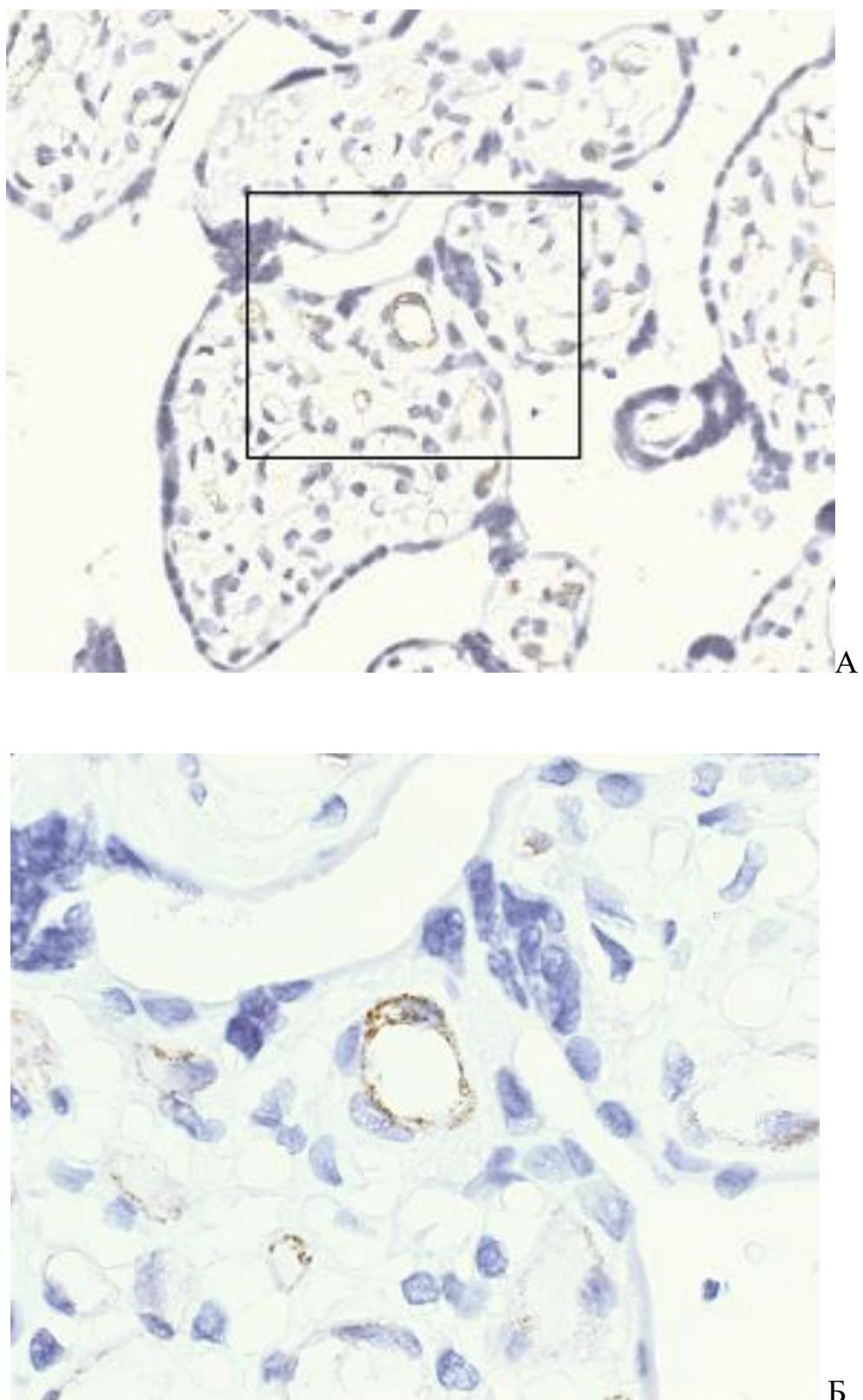


Рисунок 41 – Экспрессия CD31 в эндотелиоцитах сосудов ворсин при ВИЧ-инфекции, иммуногистохимическое исследование, А – ув. 400; Б – ув. 1000

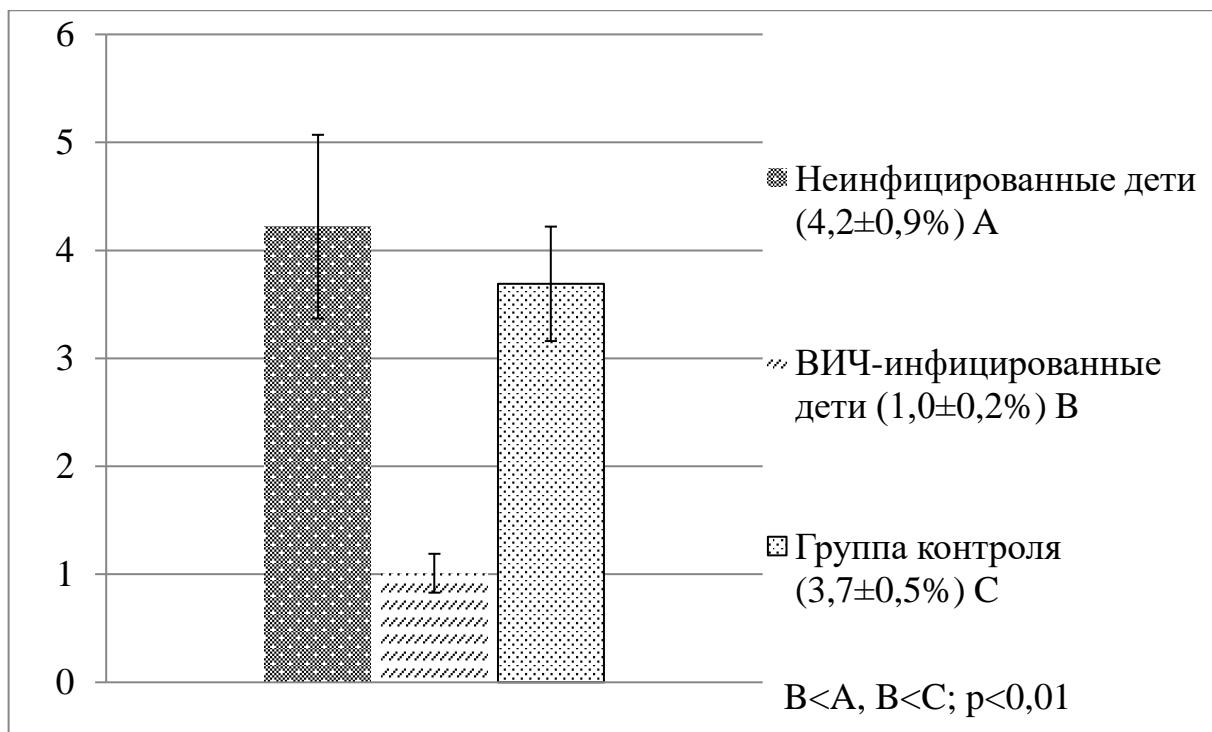


Рисунок 42 – Относительная площадь экспрессии (%) CD31 в плацентах группы ВИЧ-инфицированных женщин и группы контроля

Экспрессия TGF- $\beta$ 1 отмечалась в плацентарных макрофагах и эндотелиоцитах сосудов ворсин хориона (Рисунок 43).

Относительная площадь экспрессии TGF- $\beta$ 1 в плацентах группы ВИЧ-инфицированных женщин представлена на Рисунке 44.

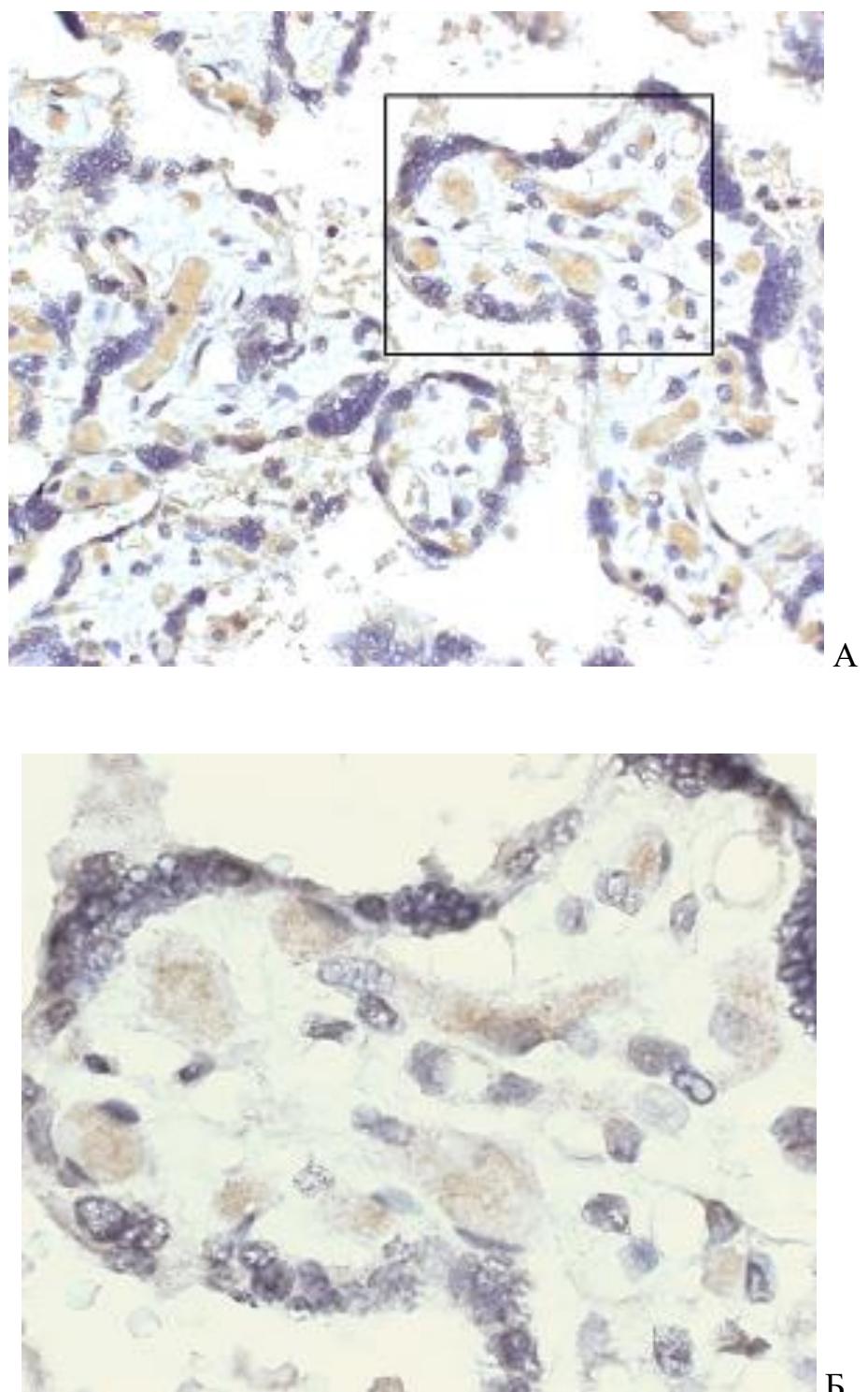


Рисунок 43 – Экспрессия TGF- $\beta$ 1 клетками ворсин при ВИЧ-инфекции,  
имmunогистохимическое исследование, А – ув. 400; Б – ув. 1000

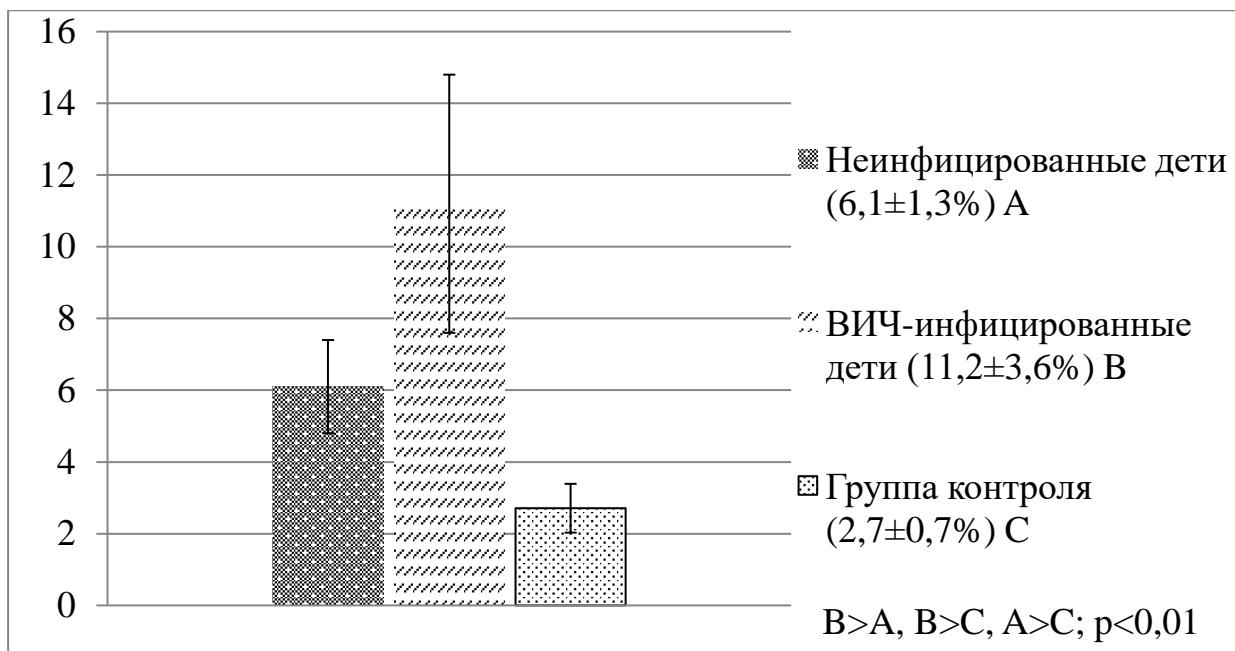


Рисунок 44 – Относительная площадь экспрессии (%) TGF- $\beta$ 1 в плацентах группы ВИЧ-инфицированных женщин и группы контроля

Установлено статистически значимое увеличение относительной площади экспрессии TGF- $\beta$ 1 в плацентах группы ВИЧ-инфицированных женщин при сопоставлении данных с группой контроля. Так, относительная площадь экспрессии TGF- $\beta$ 1 в подгруппе IA составила 6,1±1,3%, в подгруппе IB – 11,2±3,6%, а в группе контроля – 2,7±0,7% ( $p<0,01$ ). Кроме того, отмечено статистически значимое различие в относительной площади экспрессии TGF- $\beta$ 1 между подгруппами в группе ВИЧ-инфицированных женщин (подгруппа IA – 6,1±1,3%; подгруппа IB – 11,2±3,6%;  $p<0,01$ ).

Экспрессия Tsp-1 отмечалась в области синцитиокапиллярных мембран (Рисунок 45).

Относительная площадь экспрессии Tsp-1 в плацентах группы ВИЧ-инфицированных женщин представлена на Рисунке 46.

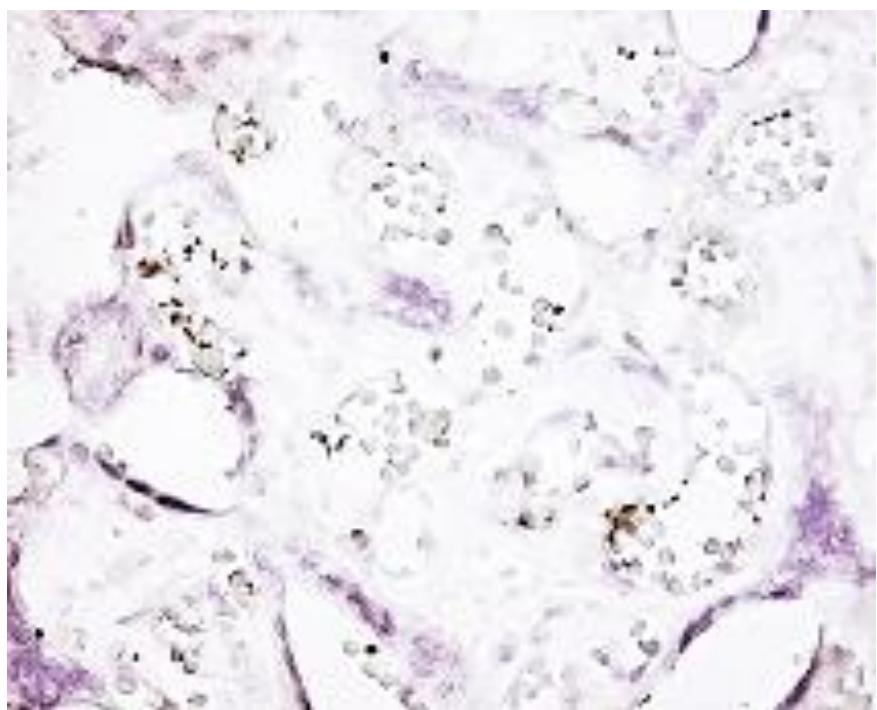


Рисунок 45 – Экспрессия Tsp-1 клетками ворсин при ВИЧ-инфекции, иммуногистохимическое исследование, ув. 400

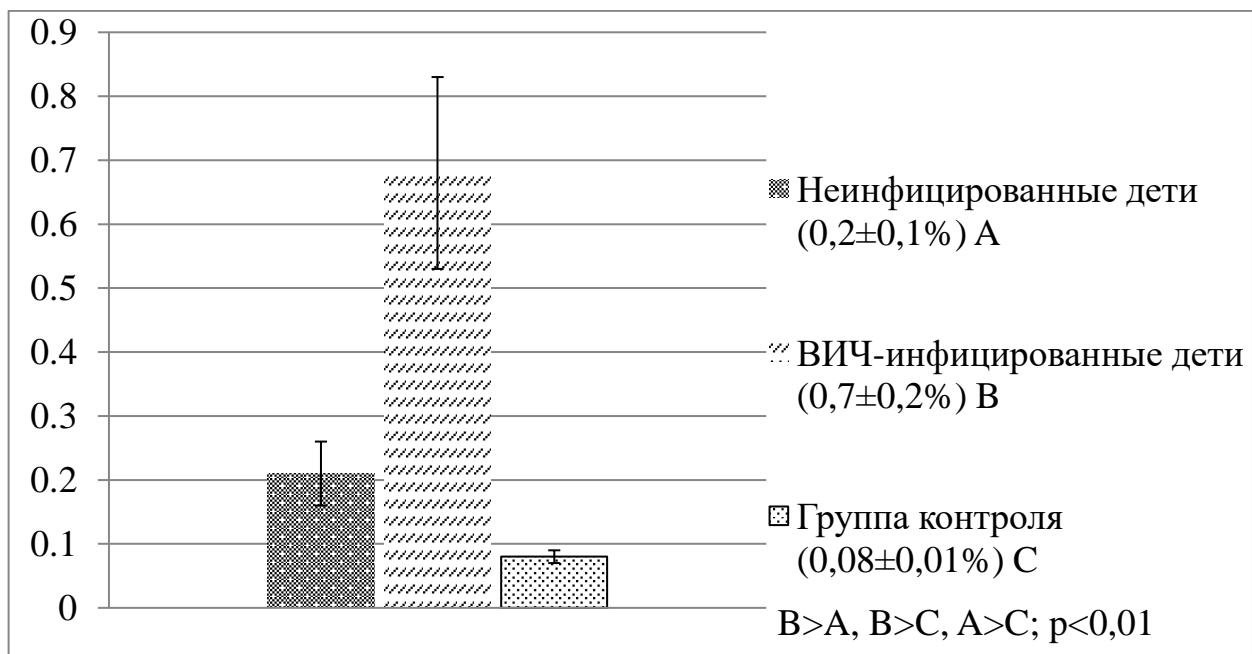


Рисунок 46 – Относительная площадь экспрессии (%) Tsp-1 в плацентах группы ВИЧ-инфицированных женщин и группы контроля

Установлено статистически значимое увеличение относительной площади экспрессии Tsp-1 в плацентах группы ВИЧ-инфицированных женщин при сопоставлении данных с группой контроля. Так, относительная площадь экспрессии Tsp-1 в подгруппе IA составила  $0,2\pm0,1\%$ , в подгруппе IB –  $0,7\pm0,2\%$ , а в группе контроля –  $0,08\pm0,01\%$  ( $p<0,01$ ). Кроме того, между подгруппами в группе ВИЧ-инфицированных женщин отмечено статистически значимое различие в относительной площади экспрессии Tsp-1 в сторону усиления в подгруппе IB ( $p<0,01$ ).

Экспрессия FasL была представлена в эндотелиоцитах и плацентарных макрофагах (Рисунок 47).

Относительная площадь экспрессии FasL в плацентах группы ВИЧ-инфицированных женщин представлена на Рисунке 48. Установлено статистически значимое уменьшение относительной площади экспрессии FasL в плацентах группы ВИЧ-инфицированных женщин при сопоставлении данных с группой контроля. Так, относительная площадь экспрессии FasL в подгруппе IA составила  $0,9\pm0,1\%$ , в подгруппе IB –  $1,4\pm0,1\%$ , а в группе контроля –  $4,0\pm0,4\%$  ( $p<0,01$ ).

Экспрессия маркера макрофагов CD14 выявлялась в цитоплазме плацентарных макрофагов (Рисунок 49). Относительная площадь экспрессии CD14 в плацентах группы ВИЧ-инфицированных женщин представлена на Рисунке 50.

Установлено статистически значимое увеличение относительной площади экспрессии CD14 в плацентах группы ВИЧ-инфицированных женщин при отсутствии вертикальной передачи вируса по сравнению с группой контроля. Так, относительная площадь экспрессии CD14 в подгруппе IA составила  $9,2\pm1,2\%$ , а в группе контроля –  $3,2\pm0,4\%$  ( $p<0,01$ ). Кроме того, между подгруппами в группе ВИЧ-инфицированных женщин отмечено статистически значимое различие в относительной площади экспрессии CD14 в сторону увеличения в подгруппе IA: относительная площадь экспрессии CD14 в плацентах подгруппы IA составила  $9,2\pm1,2\%$ , а в плацентах подгруппы IB –  $2,8\pm0,1\%$  ( $p<0,01$ ).

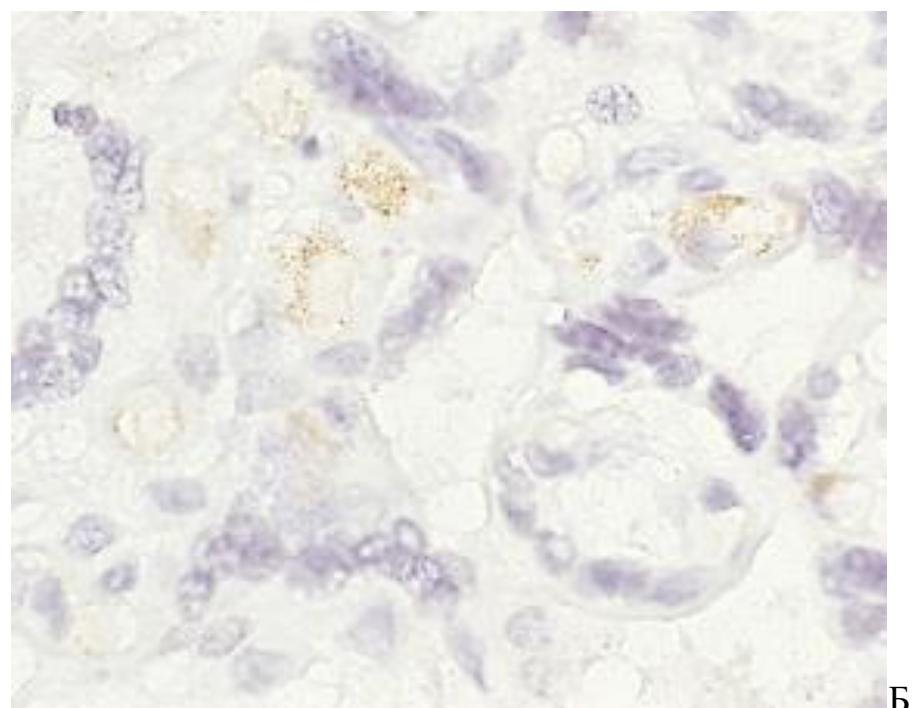
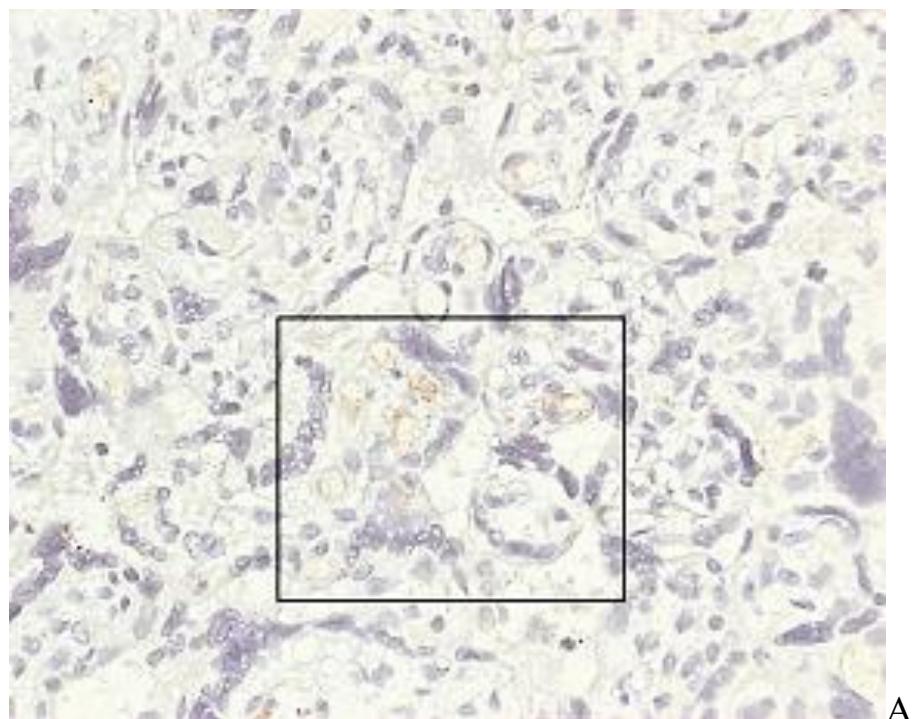


Рисунок 47 – Экспрессия FasL клетками ворсин при ВИЧ-инфекции, иммуногистохимическое исследование, А – ув. 400; Б – ув. 1000

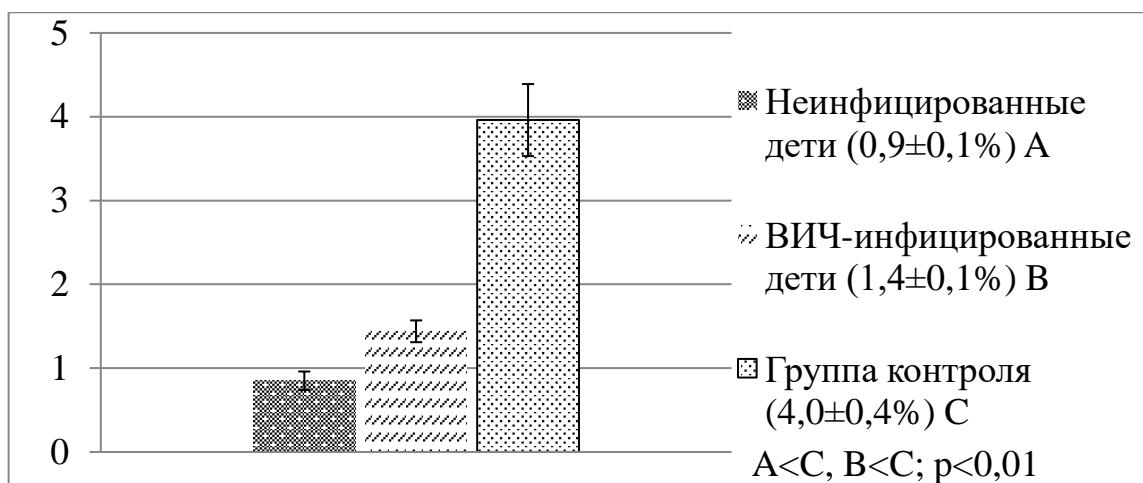


Рисунок 48 – Относительная площадь экспрессии (%) FasL в плацентах группы ВИЧ-инфицированных женщин и группы контроля

При сопоставлении результатов экспрессии факторов ангиогенеза, апоптоза и воспаления отмечено, что в плацентах из подгруппы IA (Рисунок 51) происходит дисбаланс между про- и антиангиогенными факторами в сторону усиления экспрессии последних.

При сопоставлении результатов экспрессии факторов ангиогенеза, апоптоза и воспаления в плацентах из подгруппы IB (Рисунок 52) отмечен дисбаланс между про- и антиангиогенными факторами в сторону значительного усиления экспрессии антиангиогенного фактора TGF- $\beta$ 1.

Кроме того, в подгруппе IA отмечено увеличение в плацентах числа плацентарных макрофагов, в то время как при реализации вертикальной передачи вируса иммунодефицита человека число CD14+ макрофагов значительно снижено.

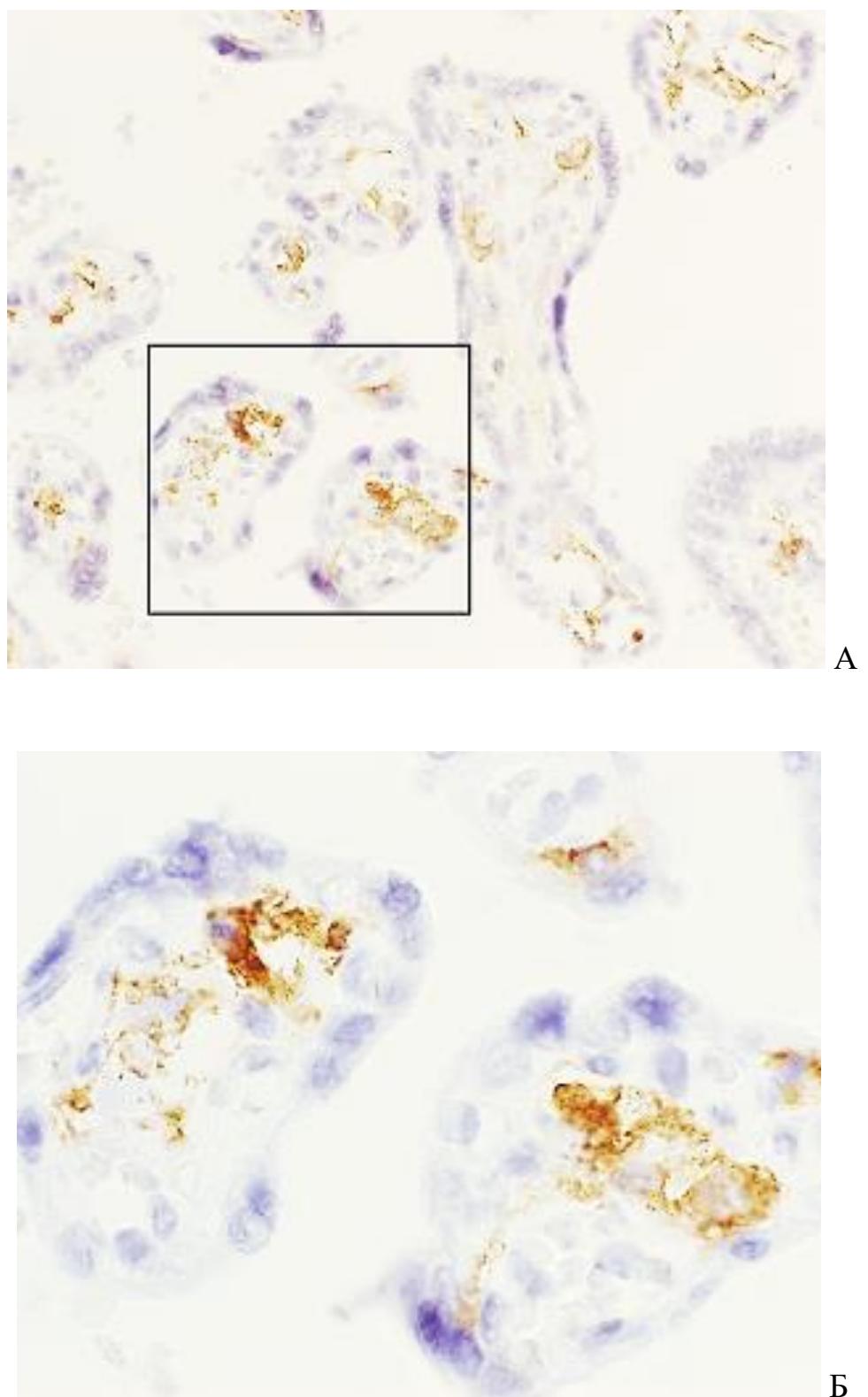


Рисунок 49 – Экспрессия CD14 в плацентарных макрофагах при ВИЧ-инфекции, иммуногистохимическое исследование, А – ув. 400; Б – ув. 1000

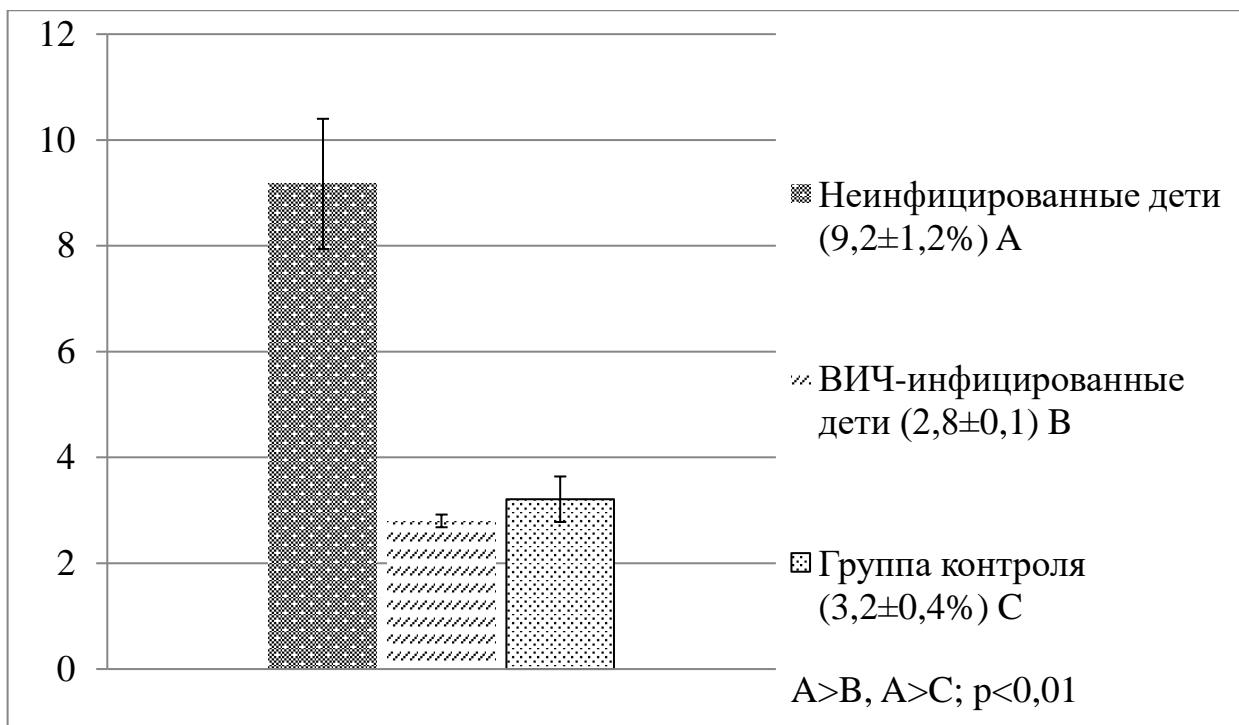


Рисунок 50 – Относительная площадь экспрессии (%) CD14 в плацентах группы ВИЧ-инфицированных женщин и группы контроля

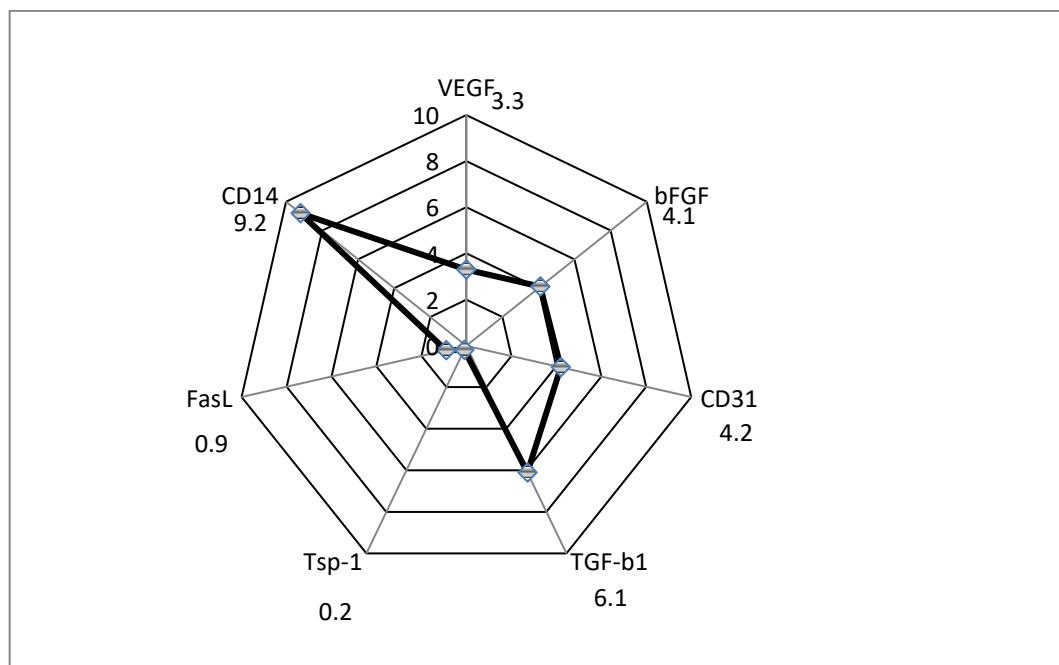


Рисунок 51 – Распределение экспрессируемых факторов в соответствии с относительной площадью экспрессии (%) в плацентах подгруппы с ВИЧ-инфекцией при отсутствии вертикальной передачи ВИЧ

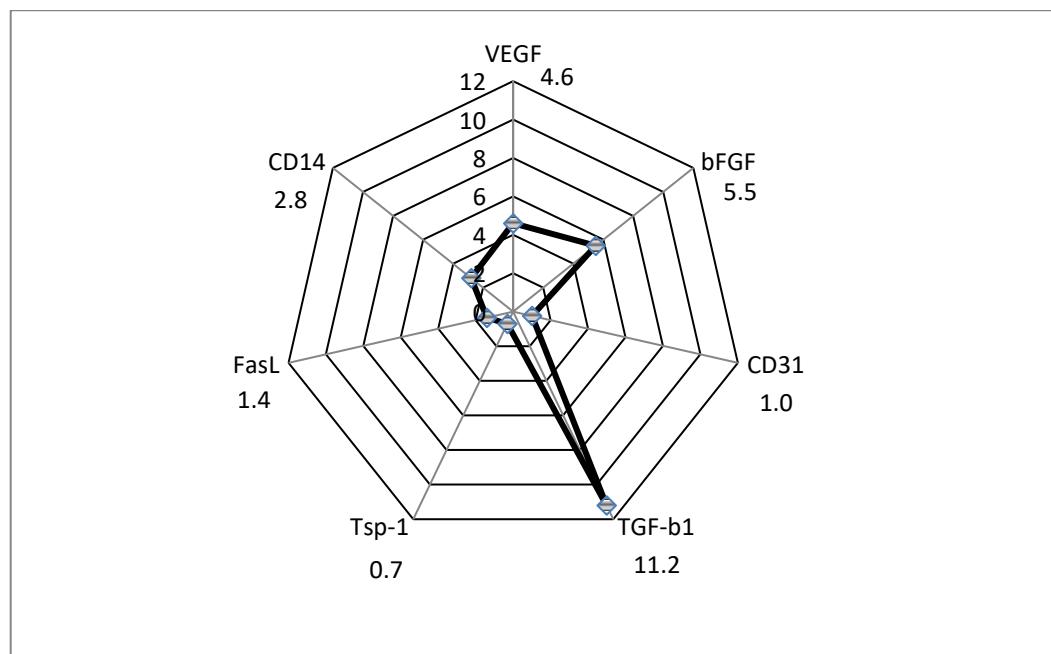


Рисунок 52 – Распределение экспрессируемых факторов в соответствии с относительной площадью экспрессии (%) в плацентах подгруппы с ВИЧ-инфекцией при вертикальной передаче ВИЧ

В плацентах группы с инфекцией, вызванной вирусами семейства Herpesviridae (вirusами простого герпеса I/II типов и цитомегаловирусом) экспрессия VEGF отмечалась в клетках трофобласта и плацентарных макрофагах (Рисунок 53). Относительная площадь экспрессии VEGF в плацентах при герпетической инфекции представлена на Рисунке 54. При сравнении относительной площади экспрессии VEGF в плацентах при герпетической инфекции и группы контроля установлено статистически значимое увеличение относительной площади экспрессии VEGF в группе с герпетической инфекцией: относительная площадь экспрессии VEGF в группе II составила  $2,8 \pm 0,5\%$ , а в группе контроля –  $1,5 \pm 0,1\%$  ( $p < 0,05$ ).

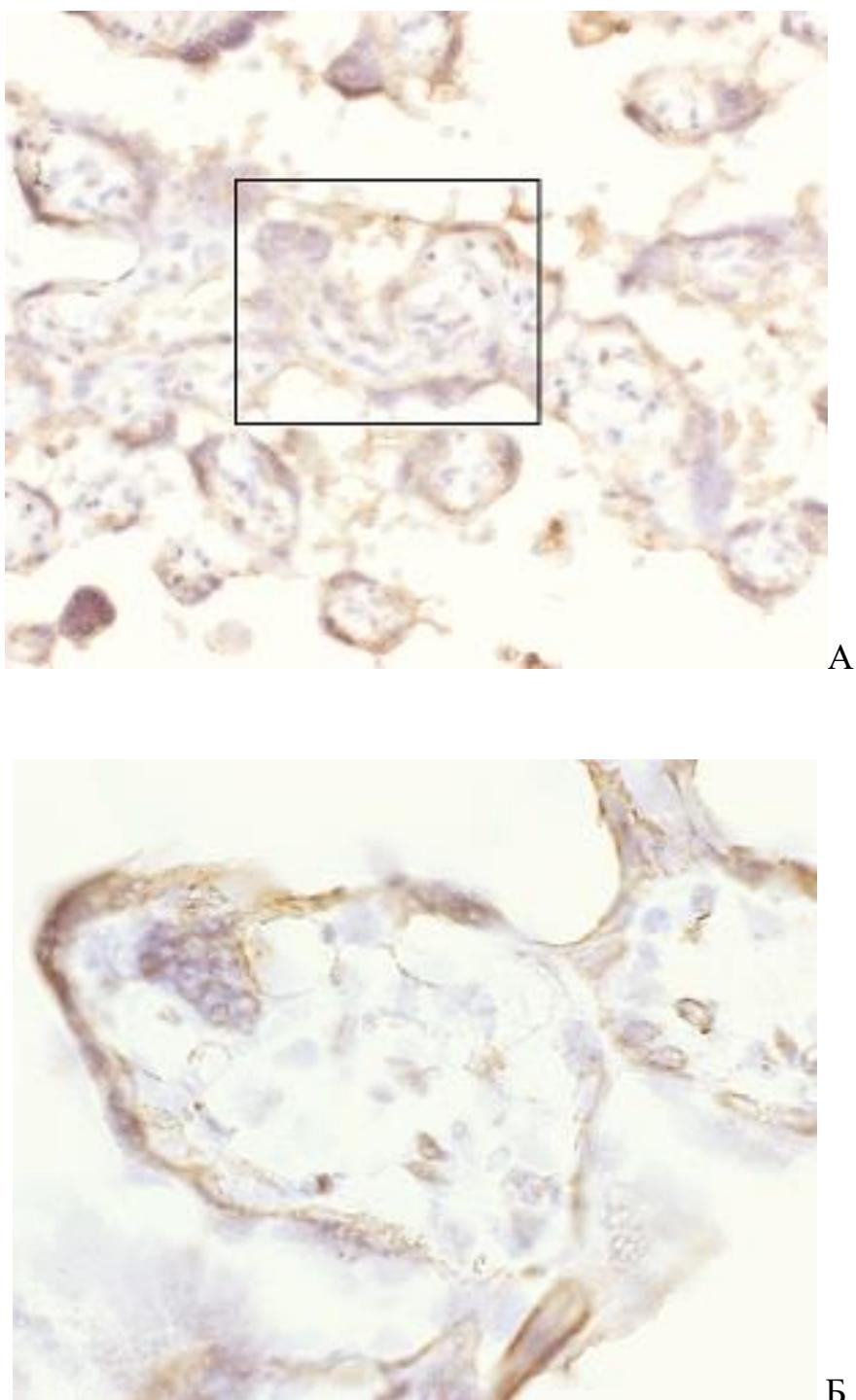


Рисунок 53 – Экспрессия VEGF клетками ворсин при герпетической инфекции, иммуногистохимическое исследование, А – ув. 400; Б – ув. 1000

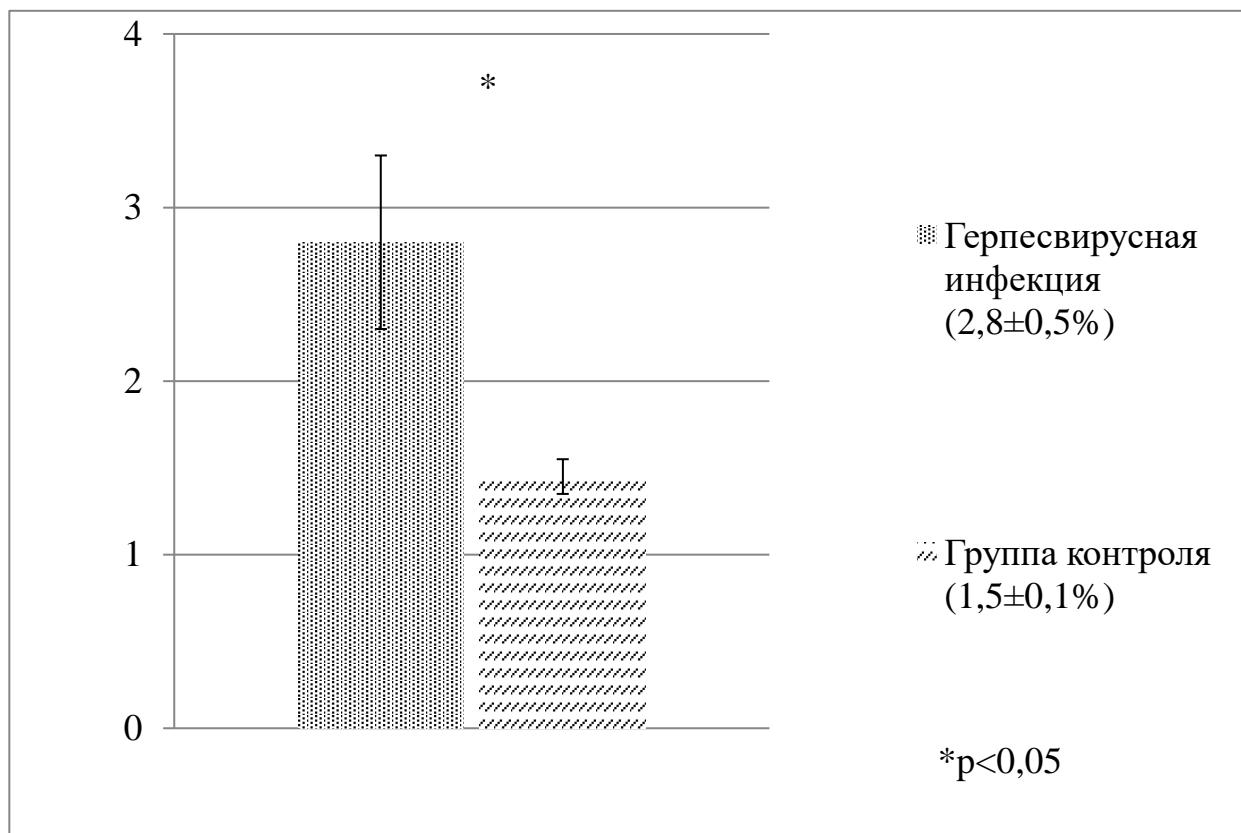


Рисунок 54 – Относительная площадь экспрессии (%) VEGF в плацентах при герпетической инфекции и в группе контроля

Экспрессия bFGF отмечалась в клетках стромы ворсин – фибробластах и макрофагах, а также в эндотелиоцитах (Рисунок 55). Относительная площадь экспрессии bFGF в плацентах при герпетической инфекции представлена на Рисунке 56. При сравнении относительной площади экспрессии bFGF в плацентах при герпетической инфекции и группы контроля установлено статистически значимое уменьшение относительной площади экспрессии bFGF в группе с герпетической инфекцией: относительная площадь экспрессии bFGF в группе II составила  $1,2 \pm 0,5\%$ , а в группе контроля –  $3,8 \pm 0,5\%$  ( $p < 0,01$ ).

Экспрессия CD31 отмечалась в эндотелиоцитах сосудов ворсин (Рисунок 57). Относительная площадь экспрессии CD31 в плацентах при герпетической инфекции представлена на Рисунке 58. При сравнении относительной площади экспрессии CD31 в плацентах при герпетической инфекции и группы контроля выявлена тенденция угнетения данного проангиогенного фактора в условиях герпетической инфекции, однако статистически значимых различий не выявлено.

Экспрессия TGF- $\beta 1$  отмечалась в плацентарных макрофагах и эндотелиоцитах сосудов ворсинчатого хориона (Рисунок 59). Относительная площадь экспрессии TGF- $\beta 1$  в плацентах при герпетической инфекции представлена на Рисунке 60.

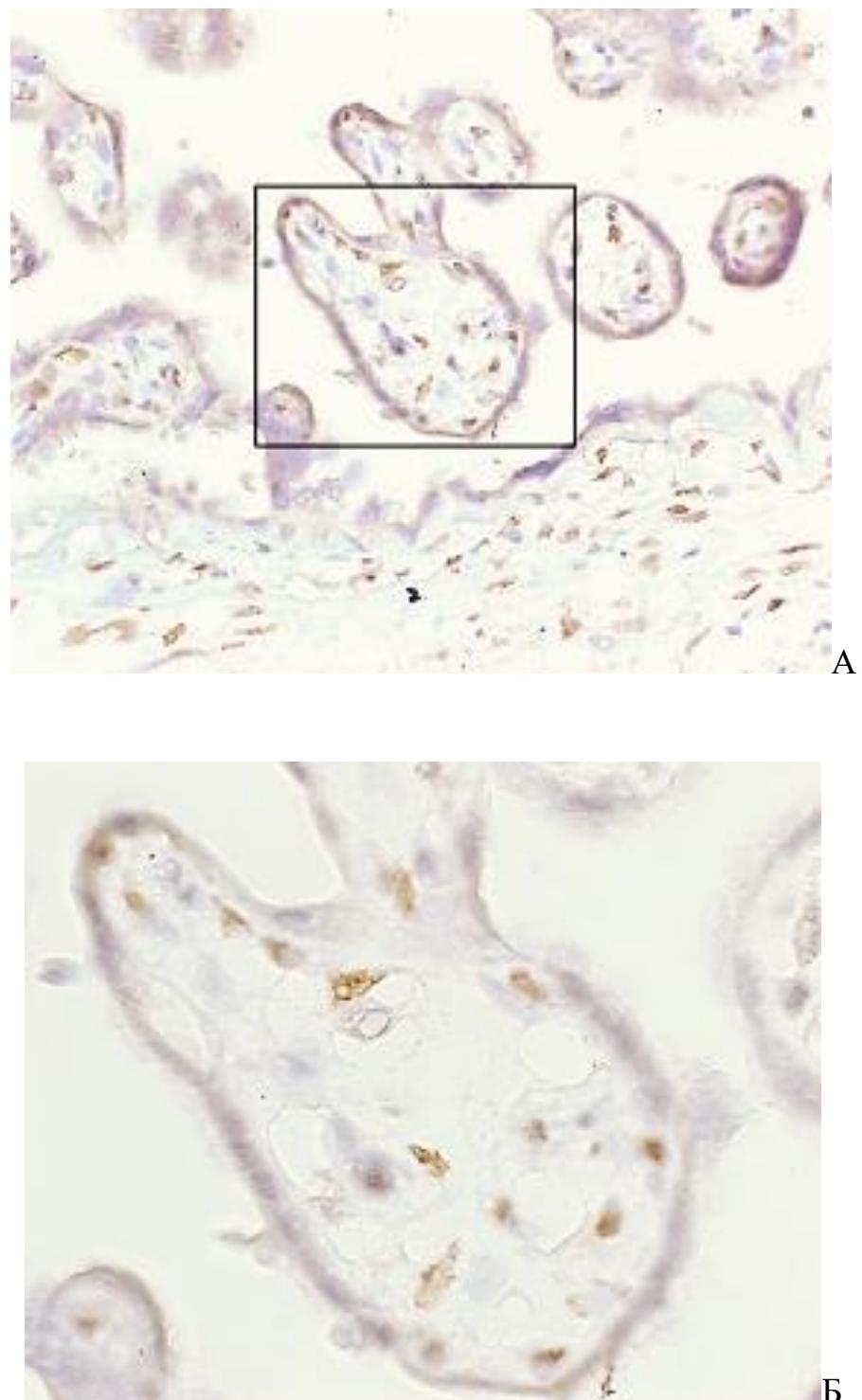


Рисунок 55 – Экспрессия bFGF клетками ворсин при герпетической инфекции, иммуногистохимическое исследование, А – ув. 400; Б – ув. 1000

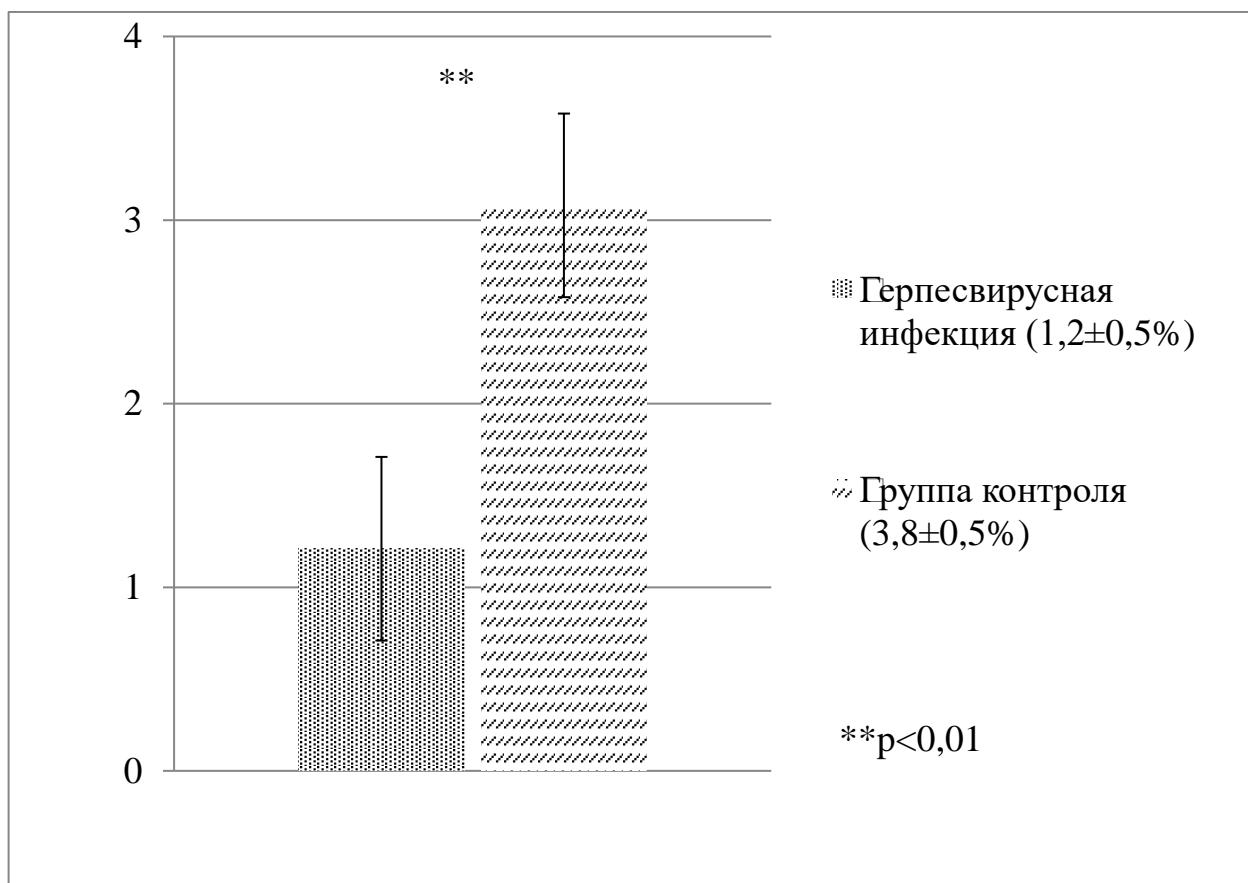


Рисунок 56 – Относительная площадь экспрессии (%) bFGF в плацентах при герпетической инфекции и в группе контроля

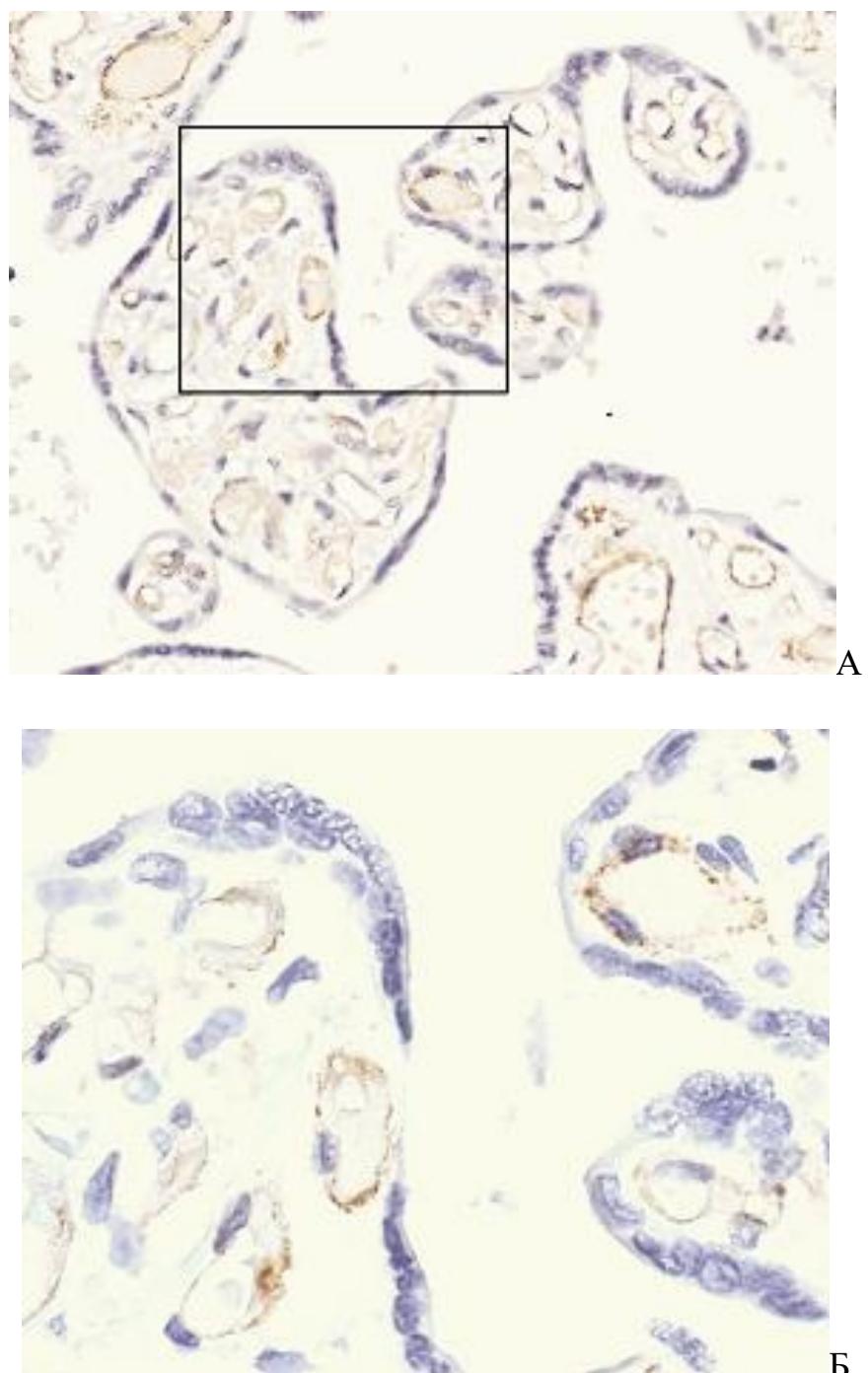


Рисунок 57 – Экспрессия CD31 в эндотелиоцитах сосудов ворсин при герпетической инфекции, иммуногистохимическое исследование, А – ув. 400; Б – ув. 1000

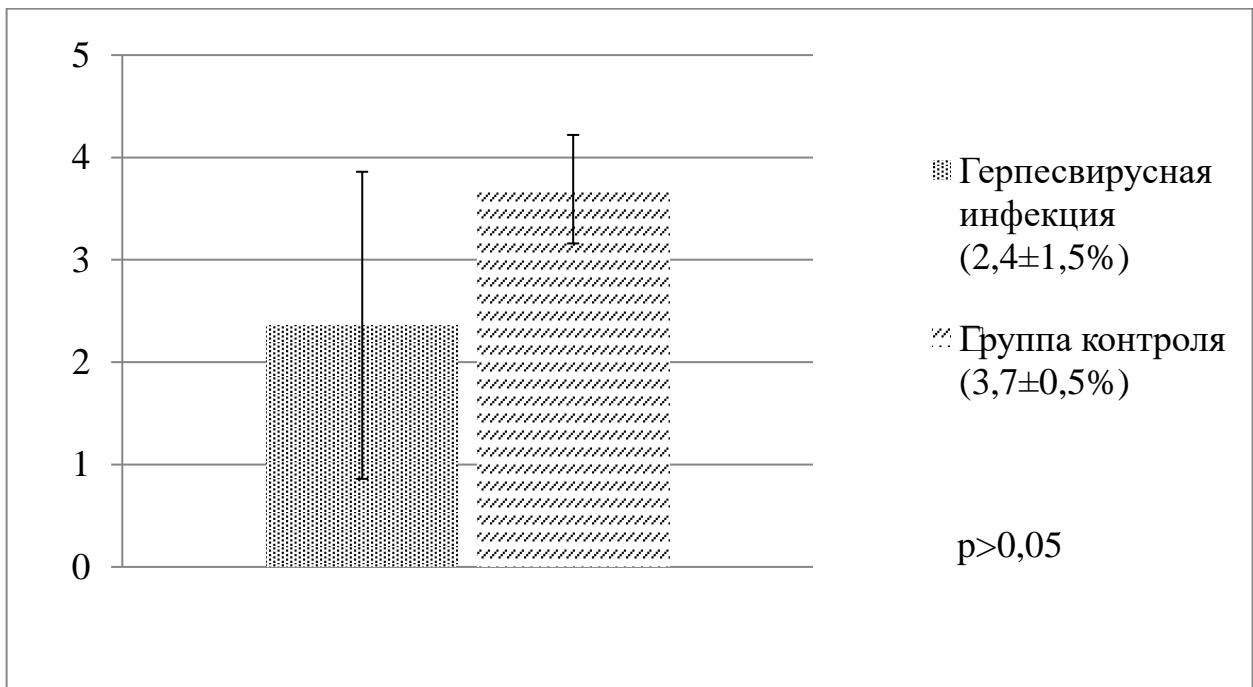
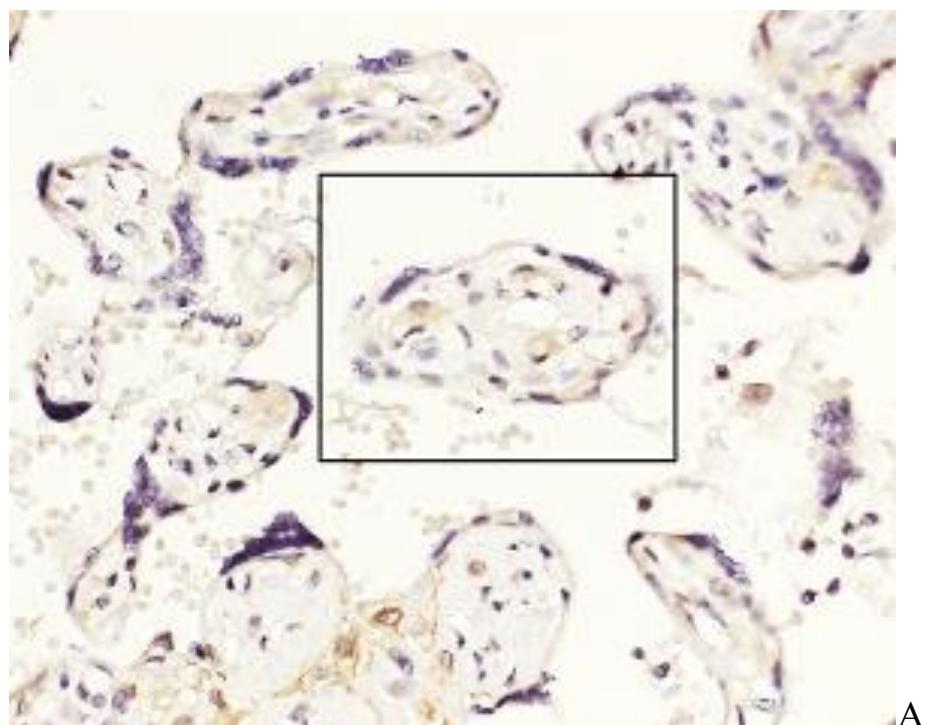
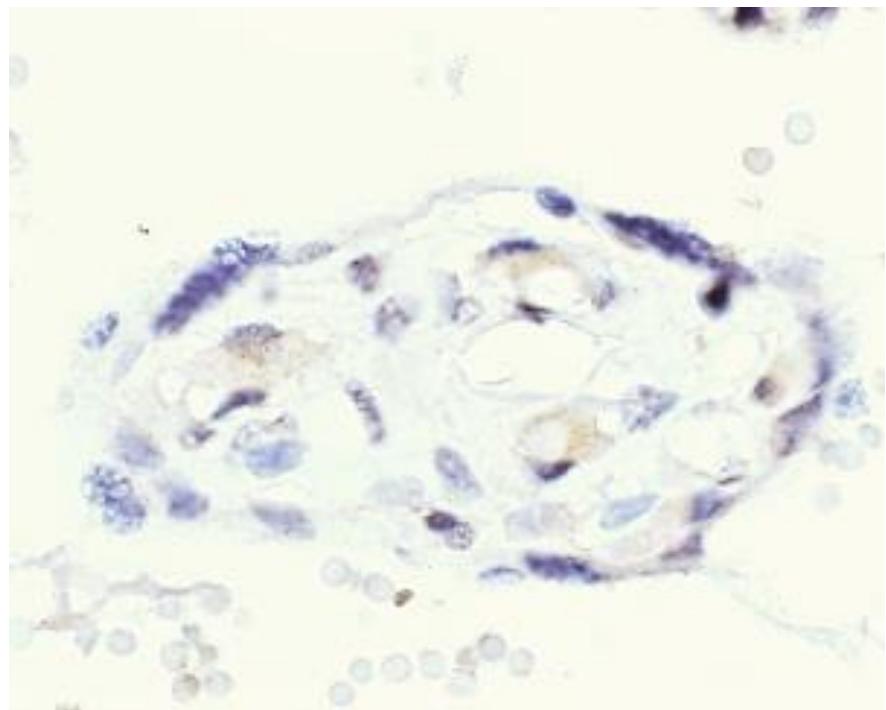


Рисунок 58 – Относительная площадь экспрессии (%) CD31 в плацентах при герпетической инфекции и в группе контроля



А



Б

Рисунок 59 – Экспрессия TGF- $\beta$ 1 клетками ворсин при герпетической инфекции, иммуногистохимическое исследование, А – ув. 400; Б – ув. 1000

При сравнении относительной площади экспрессии TGF- $\beta$ 1 в плацентах при герпетической инфекции и группы контроля статистически значимых различий не выявлено.

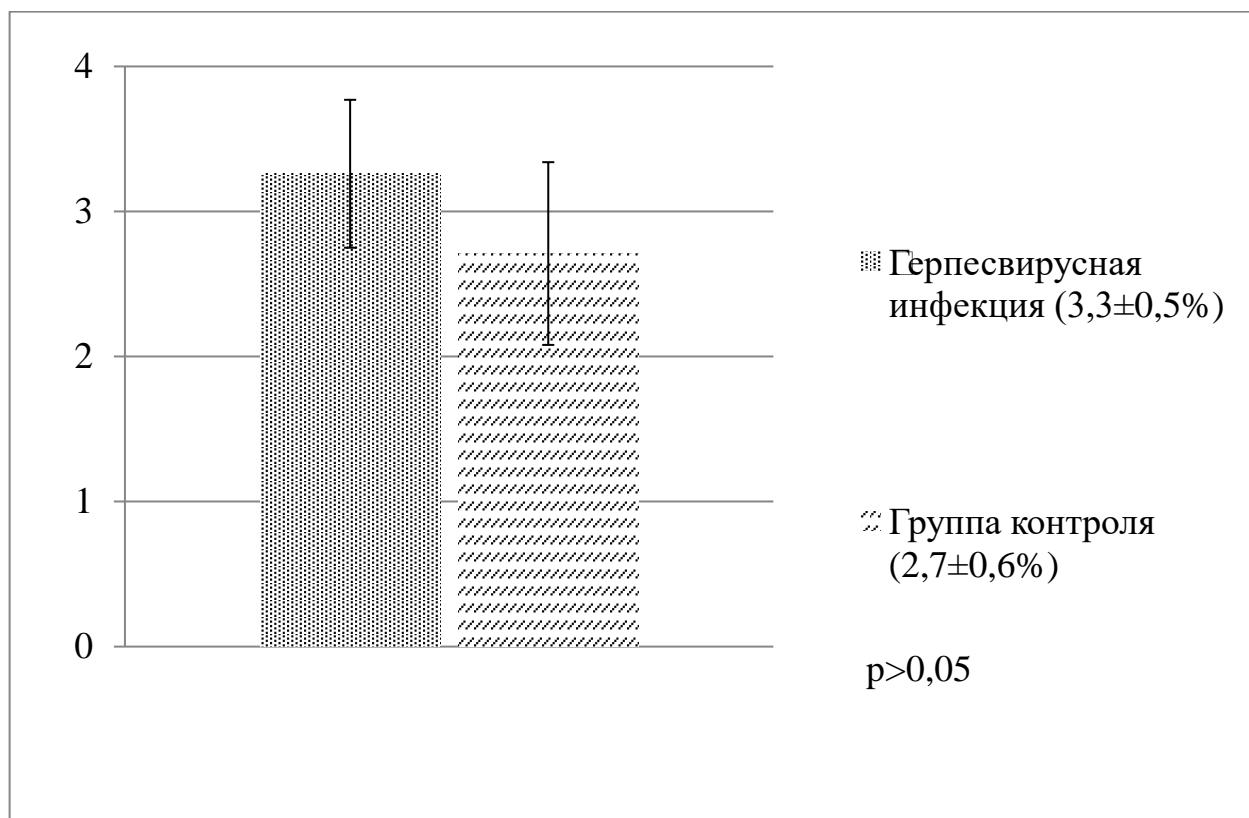
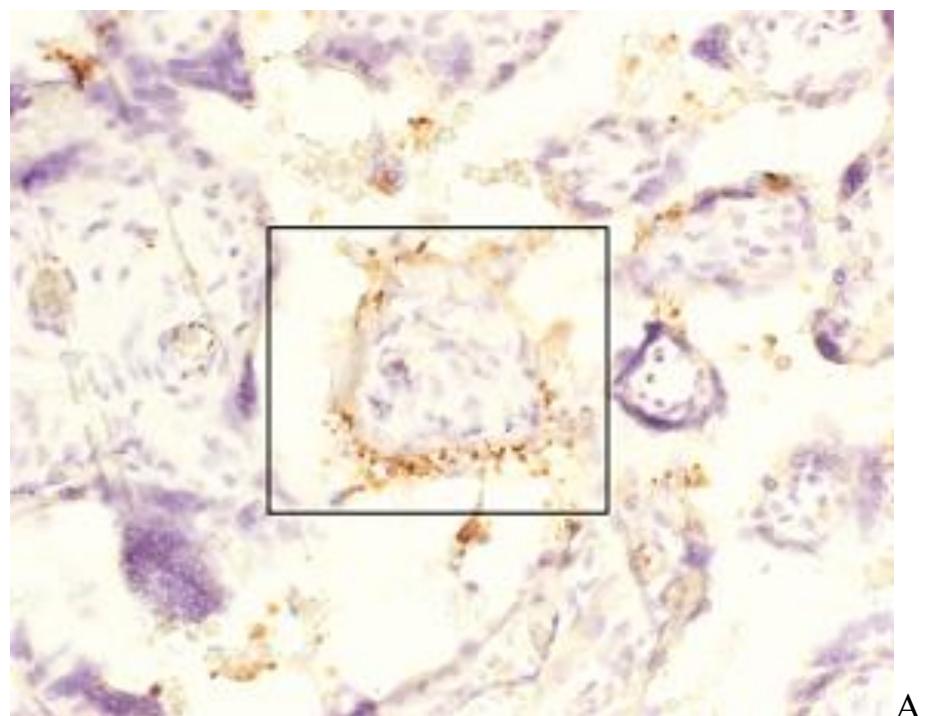
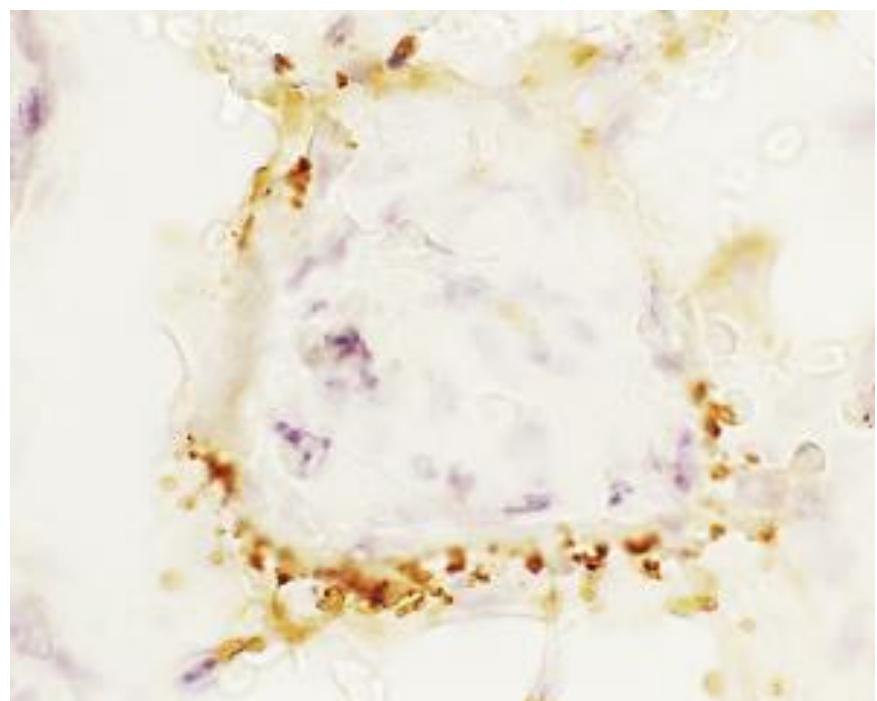


Рисунок 60 – Относительная площадь экспрессии (%) TGF- $\beta$ 1 в плацентах при герпетической инфекции и в группе контроля

Экспрессия Tsp-1 отмечалась в области синцитиокапиллярных мембран (Рисунок 61). Относительная площадь экспрессии Tsp-1 в плацентах при герпетической инфекции представлена на Рисунке 62.



A



Б

Рисунок 61 – Экспрессия Tsp-1 клетками ворсин при герпетической инфекции, иммуногистохимическое исследование, А – ув. 400; Б – ув. 1000

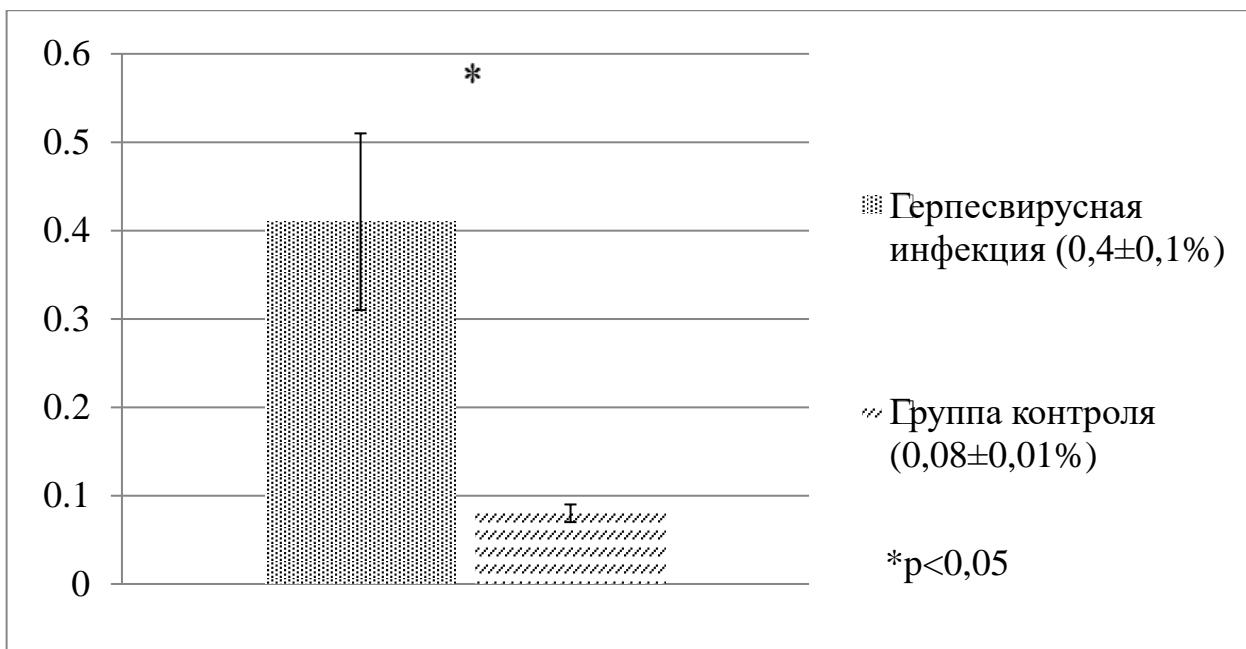


Рисунок 62 – Относительная площадь экспрессии (%) Tsp-1 в плацентах при герпетической инфекции и в группе контроля

При сравнении относительной площади экспрессии Tsp-1 в плацентах при герпетической инфекции и группы контроля установлено статистически значимое увеличение относительной площади экспрессии Tsp-1 в группе с герпетической инфекцией: относительная площадь экспрессии Tsp-1 в группе II составила  $0,4\pm0,1\%$ , а в группе контроля –  $0,08\pm0,01\%$  ( $p<0,05$ ).

Экспрессия FasL была представлена преимущественно в эндотелиоцитах и плацентарных макрофагах (Рисунок 63). Относительная площадь экспрессии FasL в плацентах при герпетической инфекции представлена на Рисунке 64.

При сравнении относительной площади экспрессии FasL в плацентах при герпетической инфекции и группы контроля установлено статистически значимое увеличение относительной площади экспрессии FasL в группе с герпетической инфекцией: относительная площадь экспрессии FasL в группе II составила  $6,0\pm0,5\%$ , а в группе контроля –  $4,0\pm0,3\%$  ( $p<0,05$ ).

Экспрессия CD14 выявлялась в цитоплазме плацентарных макрофагов (Рисунок 65). Относительная площадь экспрессии CD14 в плацентах при герпетической инфекции представлена на Рисунке 66.

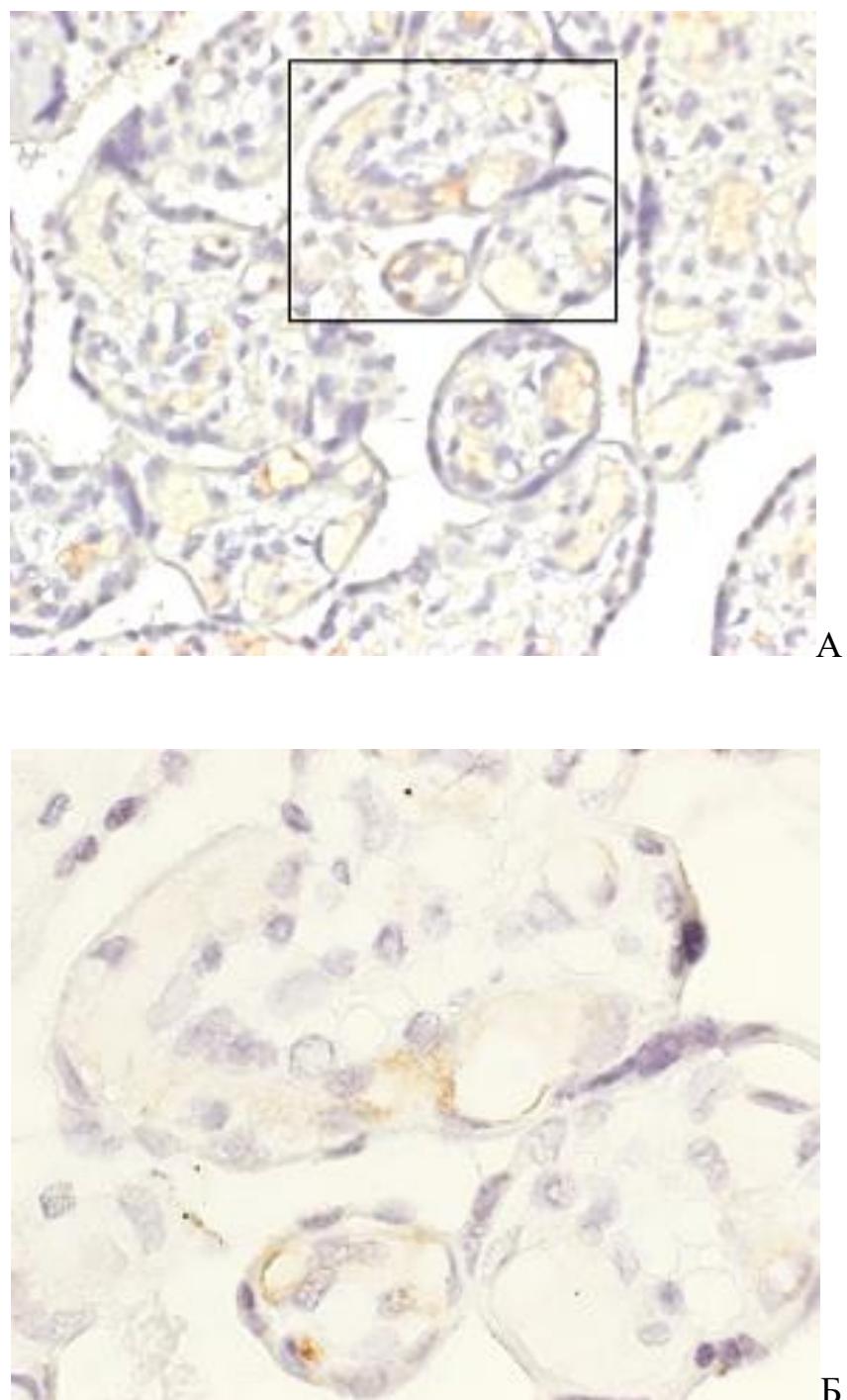


Рисунок 63 – Экспрессия FasL клетками ворсин при герпетической инфекции, иммуногистохимическое исследование, А – ув. 400; Б – ув. 1000

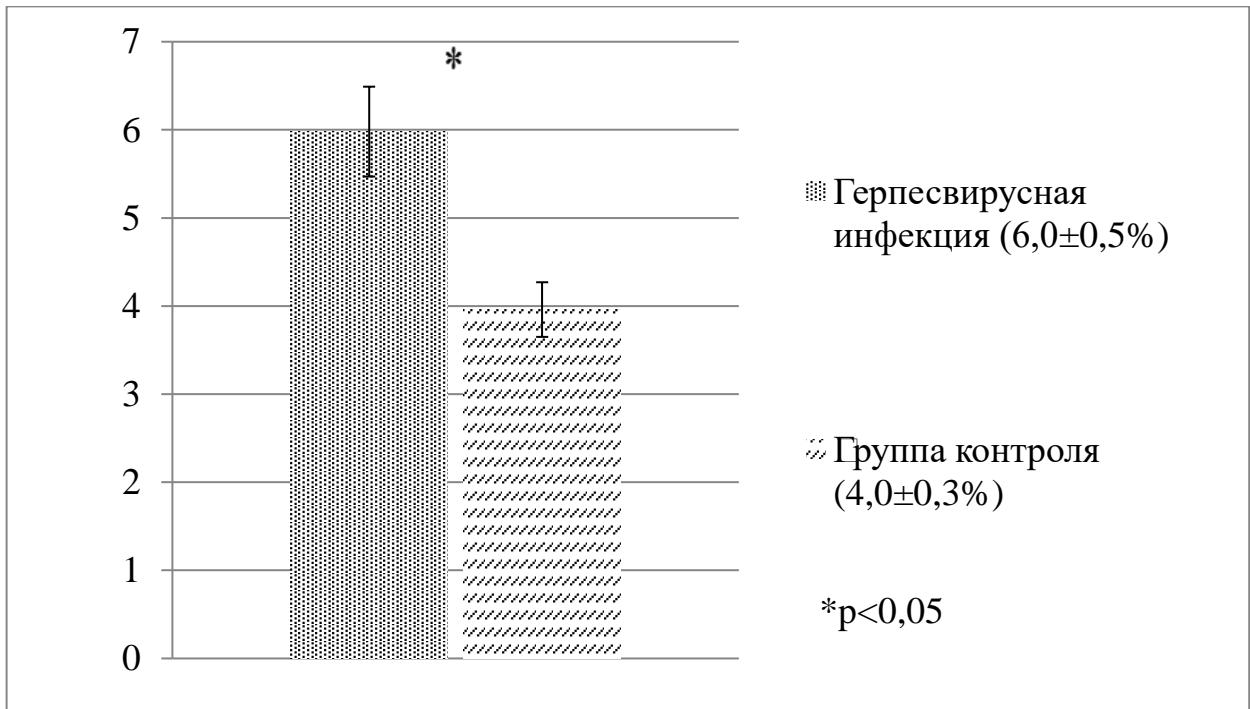


Рисунок 64 – Относительная площадь экспрессии (%) FasL в плацентах при герпетической инфекции и в группе контроля

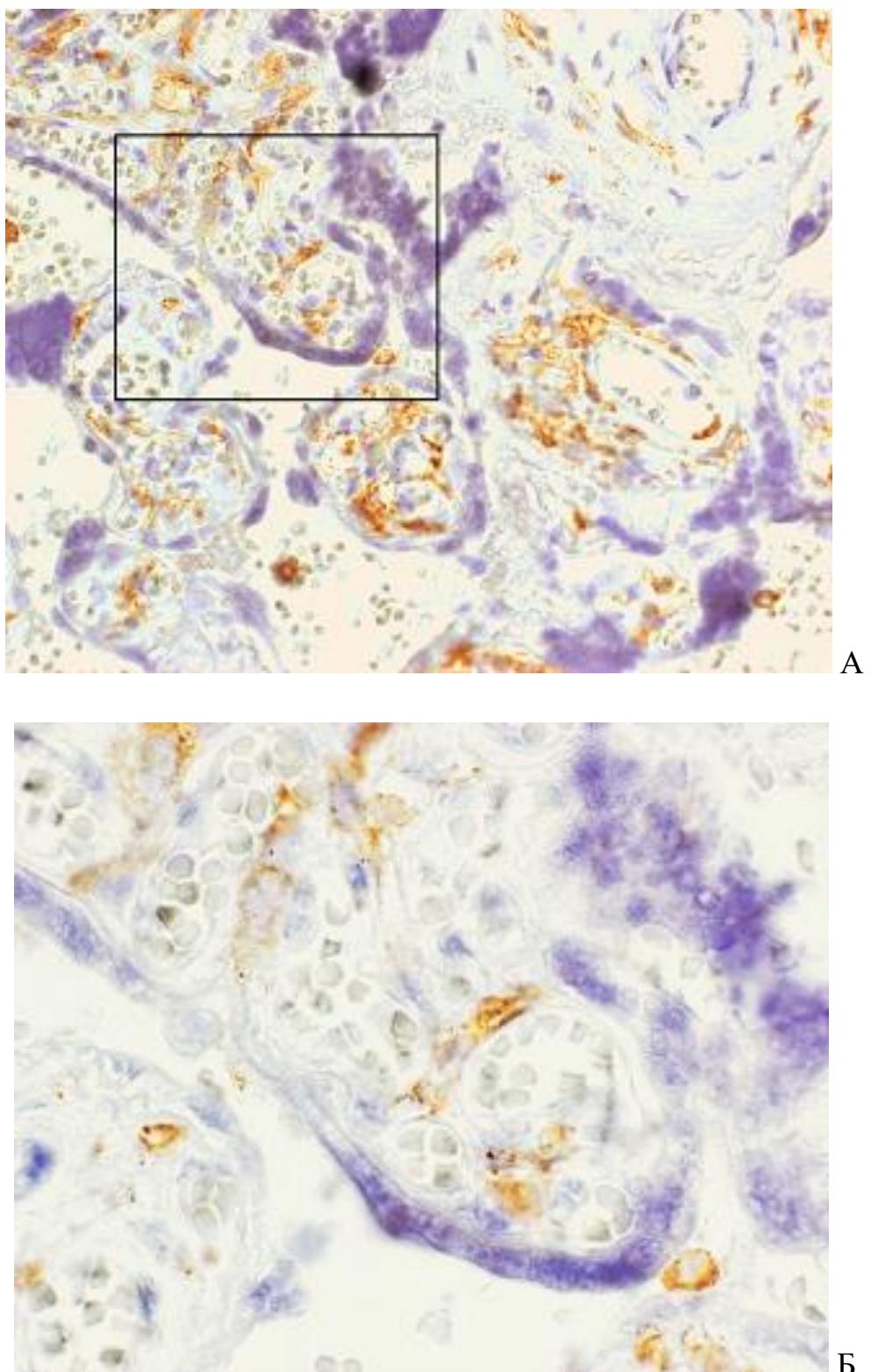


Рисунок 65 – Экспрессия CD14 плацентарными макрофагами при герпетической инфекции, иммуногистохимическое исследование, А – ув. 400; Б – ув. 1000

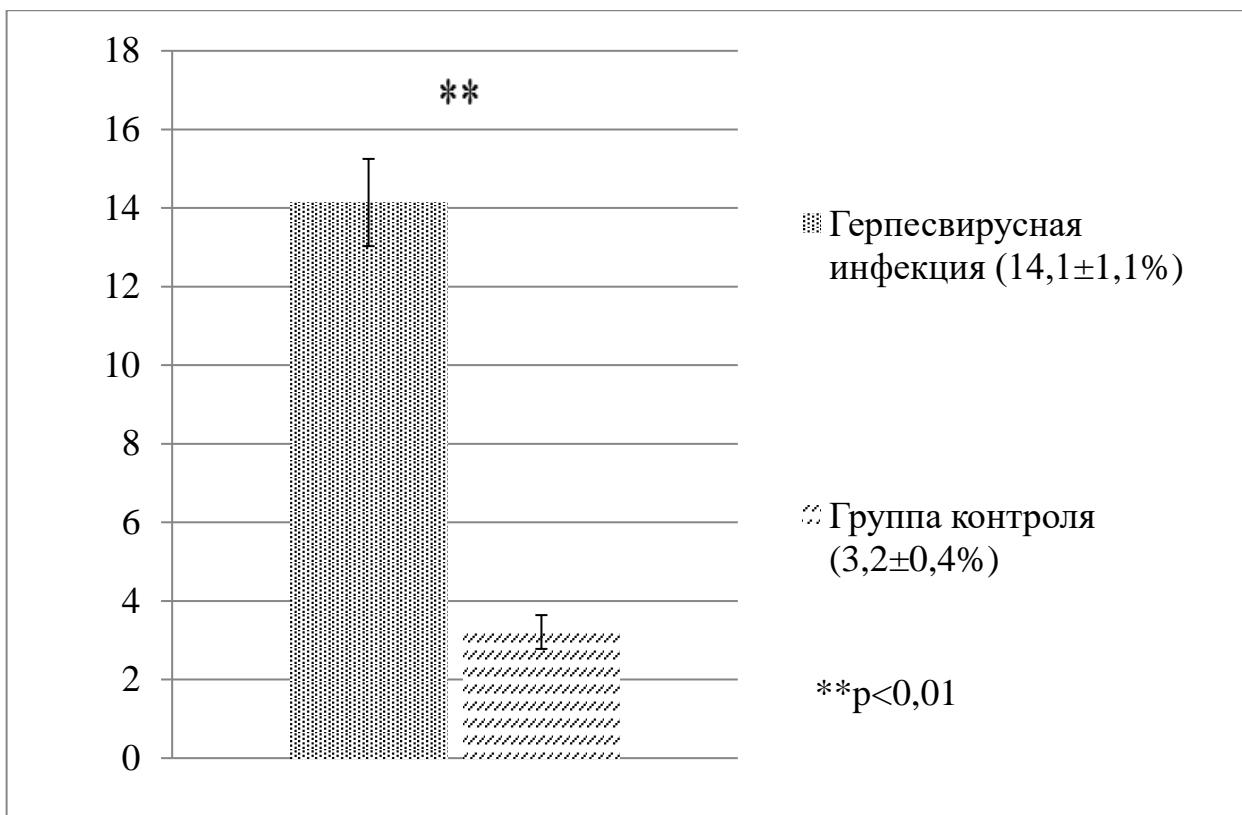


Рисунок 66 – Относительная площадь экспрессии (%) CD14 в плацентах при герпетической инфекции и в группе контроля

При сравнении относительной площади экспрессии CD14 в плацентах при герпетической инфекции и группы контроля установлено статистически значимое увеличение относительной площади экспрессии CD14 в группе с герпетической инфекцией: относительная площадь экспрессии CD14 в группе II составила  $14,1\pm1,1\%$ , а в группе контроля –  $3,2\pm0,4\%$  ( $p<0,01$ ).

При сопоставлении результатов экспрессии факторов ангиогенеза, апоптоза и воспаления в плацентах группы с герпетической инфекцией (Рисунок 67) отмечено угнетение факторов ангиогенеза и активация фактора апоптоза FasL и макрофагов.

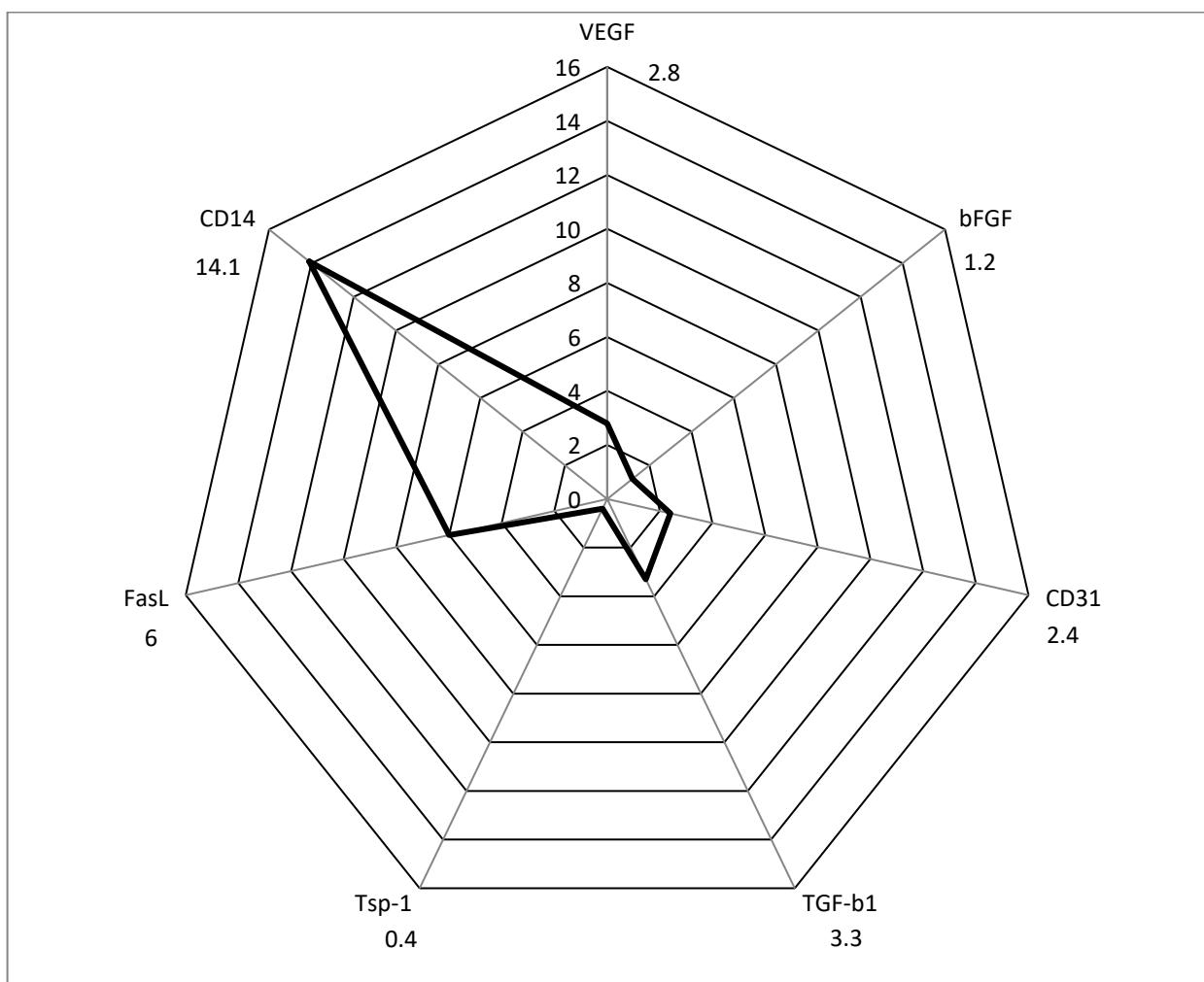


Рисунок 67 – Распределение экспрессируемых факторов в соответствии с относительной площадью экспрессии (%) в группе плацент с герпетической инфекцией

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основными жизнеугрожающими заболеваниями в педиатрии, особенно – в периоде ранней новорождённости, являются внутриутробные инфекции с инфекционно–токсическими осложнениями и неблагоприятными вариантами исхода с инвалидизацией и высокими показателями смертности.

Под внутриутробными инфекциями в большинстве случаев подразумеваются лишь те формы заболевания, которые клинически проявляются в раннем неонатальном периоде. Данный факт обуславливает недостаточный интерес к этой проблеме многих, особенно зарубежных исследователей.

Инфекционный процесс как проявление взаимодействия микроорганизма и макроорганизма и инфекционную болезнь как крайнюю степень развития процесса наряду с «инфицированием» и «инфекцией» пытаются разграничить на основании наличия клинических симптомов, которые, в свою очередь, нельзя считать достоверным критерием. Теоретически важным является выявление и оценка степени альтерации, связанной как напрямую, так и косвенно, с особенностями флогогенного агента и реактивностью макроорганизма. Это вполне возможно при полноценном использовании разнообразных методов, таких как электронно-микроскопический, биохимический, иммунологический и молекулярно-биологический, что практически невоспроизводимо. Первоочередным является то, что широкая вариабельность взаимного влияния макро- и микроорганизма обусловлена многочисленными двусторонними факторами и многогранностью патологических состояний вследствие воздействия извне. В то же время существуют различные мнения относительно достоверности подтверждения этиологии инфекционного процесса. В частности, декларируется необходимость применения актуальных на сегодняшний день методов, таких как полимеразная цепная реакция и гибридизация *in situ*. С другой стороны, в многочисленных научных исследованиях под руководством А.В. Цинзерлинга продемонстрировано, что совпадение результатов минимум двух из трёх традиционных – гистологического, иммунофлюoresцентного и серологического, методов является

достаточным для верификации инфекционного агента, а важную для клиницистов информацию можно извлечь, в частности, при скрининговом исследовании материала гистологическим и/или цитологическим методом. Использование же исключительно молекулярно-биологических методов, например, качественной полимеразной цепной реакции для выявления генетического материала микроорганизма – это путь к гипердиагностике.

Хотя понимание фундаментальных механизмов взаимоотношений на молекулярном уровне микро- и макроорганизма крайне важно, обнаружение очень малого количества патогена в тканях и жидкостях новорождённого ребёнка не является поводом ни для постановки диагноза инфекционного заболевания, ни для проведения этиотропной терапии, особенно, если это требует применения противовирусных препаратов с цитотоксическим эффектом. Важно понимать, что биологические возбудители способны вмешиваться и во многие процессы, определяющие как созревание, так и функционирование органов – ангиогенез, коллагеногенез, клеточную пролиферацию, апоптоз. В отношении этих процессов в литературе имеются лишь очень немногочисленные данные.

Также следует акцентировать внимание на том, что не всякое альтеративное изменение в плаценте или внеплацентарных оболочках – результат воздействия инфекционного агента. При этом в подавляющем большинстве случаев исходом беременности являются срочные роды, а новорождённые дети являются клинически здоровыми, в связи с чем крайне необходимо исследование плаценты, в частности, её компенсаторных реакций и защитных функций, в том числе – специфических иммунных реакций, тем более, что информация о данных процессах скучная, а морфологические исследования малочисленны.

У беременной женщины острый инфекционный процесс в большинстве случаев сопровождаются гематогенной диссеминацией микроорганизма с поражением, в том числе, плаценты. При этом проблема гематогенного инфицирования плаценты и плода остаётся малоизученной.

В настоящей работе при скрининговом исследовании была показана высокая частота воспалительных изменений в последах: при срочных родах – в 56,4% наблюдений, а при преждевременных родах – до 100,0%. При этом они коррелировали с плацентарной недостаточностью. Эти показатели существенно превышают данные ряда авторов, но практически совпадают с числами, приводимыми другими исследователями [14, 35, 38, 61]. Представляется, что столь выраженные различия в частоте плацентитов по данным различных исследователей могут быть объяснены как особенностями здоровья беременных в разных регионах, так и отсутствием общепринятых чётких критериев для диагностики плацентита. По данным ряда исследователей только выраженная лейкоцитарная инфильтрация рассматривается в качестве признака воспаления [35, 61].

Внутриутробные инфекции могут быть вызваны разнообразными возбудителями, относящимися ко всем классам. К числу самых частых, но недостаточно изученных процессов относятся вирусные. Нами для углубленного исследования были выбраны две часто встречающиеся нозологические формы, в отношении которых существуют доступные методы диагностики, в том числе морфологические и существенно отличающиеся между собой по клинико–морфологическим проявлениям – инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека, и герпесвирусная инфекция.

При формировании групп для исследования мы столкнулись с трудностью подбора группы контроля. Выбрать необходимое число наблюдений с физиологическим течением беременности и полным отсутствием воспалительных изменений оказалось невозможным. Пришлось сформировать группу, в которой родились здоровые дети, а клинико–морфологические признаки повреждения последа оказались минимальными. В ходе проведённых исследований нами впервые в мировой литературе удалось охарактеризовать экспрессию изученных факторов ангиогенеза, апоптоза и макрофагов в «норме». В нашем исследовании в последах при инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека, отмечена высокая частота выявления морфологических признаков восходящей бактериальной интраамниотической инфекции – гнойных хориоамнионитов,

мембранистов, субхориальных виллузитов. В наблюдениях, где дети не были инфицированы вирусом иммунодефицита человека (76 случаев), в плацентах и внеплацентарных оболочках сочетанная РНК–вирусно–бактериальная инфекция выявлялась с частотой 36,8%, а в плацентах детей с внутриутробной ВИЧ-инфекцией (12 наблюдений) – 75,0%. Углублённое изучение смешанных инфекционных поражений в задачи настоящего исследования не входило.

По нашим данным, в плацентах с признаками инфекционного поражения были проявления хронической плацентарной недостаточности наряду неспецифическими инволютивно-дистрофическими изменениями и острым нарушением кровообращения. В то же время, есть данные, что воспалительные процессы не играют принципиальной роли в патогенезе плацентарной недостаточности [8]. С другой стороны, она может быть результатом косвенного влияния микроорганизмов на процессы дифференцировки ворсинчатого хориона, прежде всего – ангиогенеза сосудов ворсин [25]. Признаками, свойственными собственно плацентарному звену недостаточности плаценты, являются патологические варианты строения ворсинчатого хориона, степень васкуляризации ворсин, сосудосуживающая патология с тромбозом артерий стволовых ворсин [8].

Плацентарная недостаточность является главным звеном в патогенетической цепочке внутриутробного инфицирования. Для снижения показателя перинатальной передачи инфекционного агента необходимо учитывать, в частности, морффункциональное состояние поражённой вирусом плаценты, особенно в условиях коморбидности. Следует заметить, что в нашем исследовании среди ВИЧ-инфицированных беременных женщин с реализованной вертикальной передачей вируса в акушерском анамнезе отмечалась высокая частота преждевременных родов, а также продолжительного безводного промежутка. Наряду с этим, даже если инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека, выявлена у женщины своевременно, это не равнозначно адекватному лечению и вследствие виремии происходит поражение клеток плаценты с нарушением её защитных функций и трансплацентарной передачей инфекционного агента внутриутробно развивающемуся плоду.

Этому способствует ко-инфекция, как герпесвирусная, так и вызванная разнообразными вирусами гепатита, а также являющаяся результатом хронических заболеваний женской мочеполовой системы.

Результаты иммуногистохимического исследования продемонстрировали значительное уменьшение при внутриутробной ВИЧ-инфекциии числа плацентарных макрофагов, презентирующих CD14. На основании этого факта можно постулировать высокую значимость клеток Кащенко-Гофбауэра в передаче вируса от матери к ребёнку. При этом дальнейшему изучению подлежит функция разнообразных популяций макрофагов. Также в данном исследовании впервые показано, что как при внутриутробной ВИЧ-инфекциии, так и нереализованном внутриутробном инфицировании баланс ангиогенных (VEGF, bFGF, CD31) и антиангийогенных факторов (TGF- $\beta$ 1, Tsp-1) нарушается в пользу последних. Это сопровождается диссоциированным созреванием ворсин с формированием хронической недостаточности плаценты. Данный факт перекликается с результатами исследования И.Н. Волощук (2002), где показано, что внутриутробная гипоксия плода патогенетически является следствием гиповаскуляризации терминальных ворсин [8].

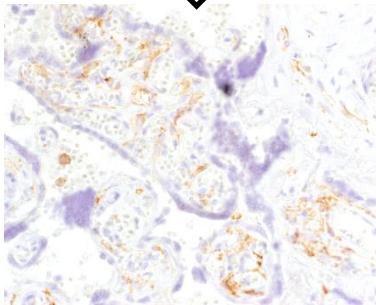
Для верификации инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека, используется иммуногистохимический метод, при котором экспрессия антигена p24 отражает внутриклеточную репликацию вируса, причём, по нашим данным, она чаще проявляется именно в клетках Кащенко-Гофбауэра, хотя также присутствует и в клетках трофобласта. На основании многочисленных сообщений последних лет о том, что возникновение синцитиотрофобласта обусловлено встраиванием в геном человека элементов ретровирусных нуклеиновых кислот, реальная частота нахождения вируса в этих клеточных популяциях может быть еще выше. В этом контексте следует отметить, что при хроническом течении инфекции с интегрированными вирусными формами результат изначально бывает негативным.

В настоящем исследовании отмечено, что вирус иммунодефицита человека вызывает структурные изменения в синцитиокапиллярной мемbrane, а также дисфункцию эндотелиальных клеток и клеток Кащенко-Гофбауэра. Таким образом, патогенетически для недостаточности плаценты при данной инфекции характерен плацентарно-мембранный тип. Схема поражения плаценты при ВИЧ-инфекции может быть представлена следующим образом (Рисунок 68).

Инфекция, вызванная вирусами простого герпеса, является сравнительно хорошо изученным и широко распространенным заболеванием, значение которого общепризнано и в перинатальной патологии. В настоящее время хорошо известны свойства основных возбудителей и показано, что поражения плода и плаценты могут практически равнозначно вызывать вирусы простого герпеса как первого, так и второго типов, что позволяет в диагностике, в том числе базирующейся на иммуногистохимическом методе исследования, не проводить дифференцирование между ними. Вирусы простого герпеса характеризуются пантропностью и способностью вызывать латентные, острые и хронические поражения. Морфологические изменения при остро протекающей герпетической инфекции любой локализации сходны и весьма характерны [71].

Все авторы, изучавшие этот вопрос, отмечают гиперхроматоз ядер поражённых клеток, нередко содержащих базофильные включения. Весьма характерным считается также коагуляционный некроз клеток с выраженным кариорексисом. Воспалительный экссудат, как правило, представлен мононуклеарами с примесью нейтрофилов. Учитывая, что вирусы простого герпеса не способны вызывать прямой цитопатический эффект, а другие теоретически возможные механизмы альтерации не имеют фактических подтверждений, В.А. Цинзерлингом (2014) выдвигалась гипотеза о вероятной роли апоптоза [70]. В пользу такого механизма свидетельствует и явное сходство морфологических изменений при тяжёлой герпетической инфекции с классическими описаниями апоптоза. Вместе с тем, в доступной литературе нам не удалось найти специальных морфологических исследований, посвящённых данному вопросу.

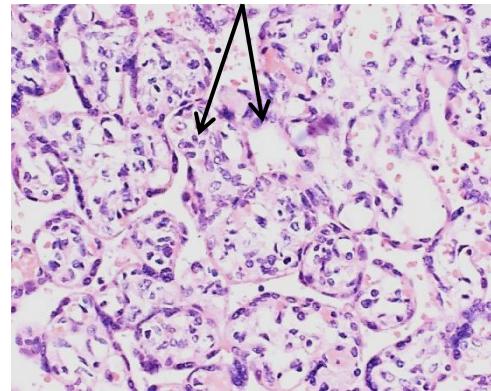
Вирус иммунодефицита человека



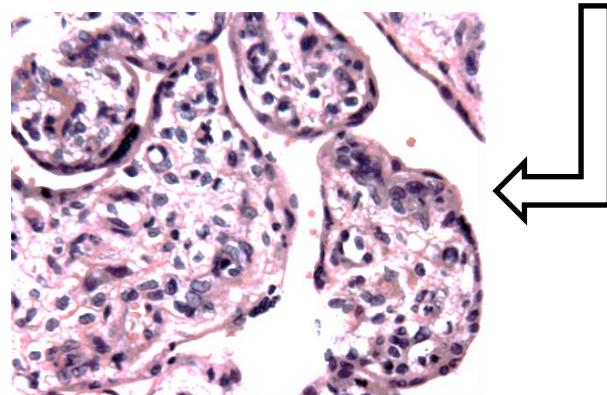
Вовлечение в процесс CD14+ плацентарных макрофагов

Усиление экспрессии TGF- $\beta$ 1, Tsp-1

повреждение синцитиокапиллярной мембраны



Нарушение проницаемости синцитиокапиллярной мембраны



Результат: плацентарно-мембранный тип недостаточности плаценты

Рисунок 68 – Схема патогенеза плацентарной недостаточности при ВИЧ-инфекции

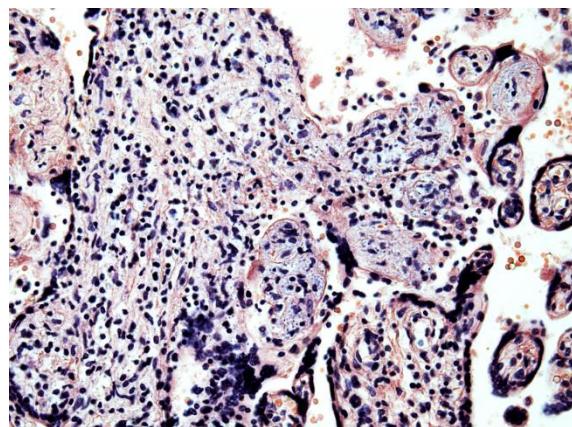
В настоящей работе нами были полностью подтверждены представления о характере структурных изменений в плаценте при тяжёлой герпетической инфекции, сложившиеся в школе А.В. Цинзерлинга [33]. Вместе с тем, благодаря использованию ряда ранее недоступных методических приемов, были получены и принципиально новые факты, касающиеся патогенеза этого заболевания. Результаты нашего исследования показывают, что герпесвирусная инфекция сопровождается характерным специфическим воспалительным ответом против возбудителя и активацией механизмов апоптоза в поражённых инфекционным агентом клетках-мишениях, что подтверждается статистически значимым увеличением экспрессии FasL. Типичным для этой инфекции является угнетение проангиогенного фактора bFGF и усиление экспрессии антиангиогенного фактора Tsp-1. Эти данные подтверждают ранее высказывавшиеся предположения, что вирусы простого герпеса способны приводить к патологической незрелости плаценты с развитием её хронической недостаточности.

Хотя в задачи настоящего исследования и не входила детальная характеристика всех звеньев апоптоза, можно с уверенностью говорить об его активации. Этот факт позволяет обосновать тезис, что при тяжёлом течении герпетической инфекции выраженная альтерация связана не с истинным некрозом, а апоптозом.

В настоящем исследовании показано также резкое увеличение при герпетической инфекции относительной площади, занимаемой CD14+ макрофагами.

В группу герпетических поражений нами наряду с обусловленными вирусами простого герпеса был включен и ряд наблюдений цитомегаловирусной инфекции. Несмотря на некоторые характерные клинические и морфологические особенности цитомегаловирусной инфекции у новорождённых детей, изменения в плаценте, связанные с представителями разных типов семейства Herpesviridae, оказались сопоставимыми.

Совокупность проведённых нами исследований перинатальных герпетических инфекций позволяет говорить об их определенных клинических и морфологических особенностях, а типом плацентарной недостаточности рассматривать клеточно–паренхиматозный. Наши представления о патогенезе поражения плаценты при герпетических инфекциях обобщены на Рисунке 69.



Нарушение ангиогенеза:  
снижение экспрессии проангиогенного фактора bFGF;  
усиление экспрессии антиангийогенного фактора Tsp-1;  
усиление экспрессии FasL – активация апоптоза.



Результат: трофобластный тип недостаточности плаценты

Рисунок 69 – Схема патогенеза плацентарной недостаточности при герпетической инфекции

## ВЫВОДЫ:

1. В плаценте и внеплацентарных оболочках выявляется высокая частота инфекционных поражений: признаки восходящей амниотической инфекции были отмечены в 80,7% случаев при естественных ранних преждевременных родах, в 62,5% – при индуцированных ранних преждевременных родах, в 58,6% – при естественных преждевременных родах и в 51,5% – при преждевременных родах путём кесарева сечения. При срочных родах гнойный хориоамнионит и интервиллезит встретились в 31,4% случаев.

2. Выявлена корреляционная связь между инфекционными поражениями плаценты и плацентарной недостаточностью. При естественных ранних преждевременных родах плацентарная недостаточность составляет 64,5%; при индуцированных ранних преждевременных родах – 62,5% случаев; при естественных преждевременных родах – 59,2%; при преждевременных родах путём кесарева сечения – 53,2%; при срочных родах – 32,5%.

3. Во всех наблюдениях среди беременных женщин, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, в клетках плаценты определяется присутствие вируса. При реализованной вертикальной передаче отмечается высокая частота ассоциации ВИЧ с восходящей амниотической инфекцией, которую следует рассматривать, как предиктор внутриутробного инфицирования плода вируса иммунодефицита человека.

4. В плаценте при ВИЧ-инфекции у матери выражен дисбаланс между про- и антиангиогенными факторами за счёт усиления экспрессии TGF- $\beta$ 1 и снижения экспрессии FasL, причём экспрессия TGF- $\beta$ 1 значительно выше в клетках плаценты при реализованной вертикальной передаче вируса иммунодефицита человека, чем при отсутствии вертикальной передачи вируса иммунодефицита человека (относительная площадь экспрессии 11,2±3,6 и 6,1±1,3% соответственно). В плацентах при реализованной вертикальной передаче вируса иммунодефицита человека отмечается выраженное угнетение ангиогенеза, что подтверждается низкой экспрессией маркера эндотелиоцитов CD31.

5. При герпетической инфекции в плаценте происходит угнетение проангиогенного фактора bFGF (относительная площадь экспрессии  $1,2\pm0,5\%$ ), усиление экспрессии антиангиогенного фактора Tsp-1 (относительная площадь экспрессии  $0,4\pm0,1\%$ ) и активация апоптоза (относительная площадь экспрессии FasL –  $6,0\pm0,5\%$ ).

6. При герпетической инфекции выражена реакция плацентарных макрофагов – относительная площадь экспрессии CD14 составила  $14,1\pm1,1\%$ . При ВИЧ-инфекции у матери и реализованной вертикальной передаче вируса иммунодефицита человека выявлено значительное уменьшение числа CD14+ клеток с относительной площадью экспрессии CD14 –  $2,8\pm0,1\%$ .

7. При инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека, в плаценте структурное изменение синцитиокапиллярной мембранны сопровождается функциональными нарушениями эндотелиальных клеток и плацентарных макрофагов. При инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека, основным типом плацентарной недостаточности является плацентарно-мембранный.

8. При герпесвирусной инфекции специфическая воспалительная реакция против возбудителя наряду с активацией апоптоза в клетках-мишениях, поражённых инфекционным агентом, является ведущей в патогенезе трофобластного типа плацентарной недостаточности.

9. Критериями неблагоприятного течения перинатального периода новорождённого ребенка, обусловленного трансплацентарный инфицированием плода вследствие реализации вертикальной передачи вируса является симптомокомплекс «плацентарная недостаточность и инфекция» с определением маркеров инфекционного процесса и механизма плацентарной недостаточности.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При морфологическом исследовании плаценты и экстраплацентарных оболочек необходимо обращать внимание на изменения, характерные для повреждения вирусами (вирусный децидуит, плацентит). При инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека, в незрелых ворсинах с отёчной стромой отмечается гигантоклеточная трансформация клеток трофобласта и плацентарных макрофагов с инфильтрацией стромы ворсин иммунокомпетентными клетками. В базальной пластинке при этом выявляются многочисленные симпласты, как правило, с крупными просветленными ядрами. При инфекции, вызванной вирусами простого герпеса, поражённые клетки крупные, с интрануклеарным бесструктурным базофильным включением со светлым ободком. Часть клеток может подвергаться коагуляционному некрозу с рекисом ядер и перифокальным воспалением, представленным лимфоплазмоцитарной инфильтрацией. Цитомегаловирусная инфекция проявляется как очаговым, так и диффузным поражением ворсин с некротическими изменениями и лимфоплазмоцитарной инфильтрацией с последующим склерозом ворсин. В ряде случаев клетки трофобласта и плацентарные макрофаги подвергаются гигантоклеточному метаморфозу по типу «совиного глаза». При выявлении признаков бактериального воспаления (гнойный мембранит, гнойный плацентит и фуникулит) риск внутриутробного инфицирования плода увеличивается.

2. При выявлении морфологических признаков инфекционного поражения плаценты целесообразно осуществлять верификацию этиологии патологического процесса, при необходимости проводить иммуногистохимическую верификацию флогогенного агента с использованием специфических антител к белку p24 вируса иммунодефицита человека, вирусам простого герпеса I и II типов и цитомегаловирусу.

3. При прогнозировании вероятности трансплацентарной передачи инфекционного агента важно определить наличие, тип и выраженность плацентарной недостаточности с использованием иммуногистохимического метода и оценке экспрессии TGF- $\beta$ 1, bFGF и CD14.

4. Исходя из установленной высокой частоты трансплацентарный передачи вируса иммунодефицита человека в условиях восходящей амниотической инфекции, ее наличие у ВИЧ-инфицированной женщины следует рассматривать как высокий риск вертикальной передачи инфекционного агента.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В диссертационном исследовании акцентируется внимание на исключительной важности для инфекционной перинатологии морфологических исследований плаценты. В части случаев, как, например, при ВИЧ-инфекции, результаты таких исследований должны учитываться при обосновании лечебной стратегии у конкретного ребёнка. Кроме того, без учёта данных морфологических исследований, базирующихся на современных методах, невозможно получить достоверные данные как по патогенезу внутриутробного инфицирования, так и по формированию различных видов плацентарной недостаточности. Материалы настоящего исследования показывают, что многие исключительно важные вопросы нуждаются в дальнейшем комплексном мультидисциплинарном изучении.

Необходимым является продолжение изучения проблемы перинатальной передачи инфекционного агента, на который можно воздействовать этиотропным лечением оппортунистических инфекций как во время подготовки женщины к беременности, так и в течение гестации.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ААФ – антиангиогенный фактор  
Абс. – абсолютное число  
АРТ – антиретровирусная терапия  
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека  
ВПГ – вирус простого герпеса  
ВТДА – высокотемпературная демаскировка антигена  
ВУИ – внутриутробная инфекция  
г-э – окраска гематоксилином и эозином  
ДИ – доверительный интервал  
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота  
ИГХ – имmunогистохимическое исследование  
ИППП – инфекции, передающиеся половым путём  
ИФА – иммуноферментный анализ  
ПАФ – проангиогенный фактор  
ПИН – потребители инъекционных наркотиков  
ПН – плацентарная недостаточность  
ПЦР – полимеразная цепная реакция  
РНК – рибонуклеиновая кислота  
СПИД – синдром приобретённого иммунодефицита  
ув. – увеличение  
ХПН – хроническая плацентарная недостаточность  
ХУГИ – хронические урогенитальные инфекции  
ЦМВ – цитомегаловирус  
bFGF – фактор роста фибробластов (основной)  
CMV – цитомегаловирус  
DC-SIGN – специфичный для дендритных клеток ICAM-захватывающий неинтегрин  
HERV – эндогенный ретровирус человека

HIF – факторы, активируемые при недостаточности кислорода

HIV – вирус иммунодефицита человека

HSV – вирус простого герпеса

IFN – интерферон/–ы

Ig – иммуноглобулин/–ы

IL – интерлейкин/–ы

TGF- $\beta$ 1 – трансформирующий фактор роста  $\beta$ 1

TORCH – акроним: Toxoplasma–other–Rubella–Cytomegalovirus–Herpes

Tsp-1 – тромбоспондин 1

UNAIDS – Объединённая программа Организации Объединённых Наций по  
ВИЧ/СПИД (Joint United Nations Programme on HIV/AIDS)

VEGF – эндотелиальный фактор роста сосудов

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Беременность и роды при ВИЧ-инфекции / Р.Ю. Лагоша, С.А. Дворянский, О.А. Полуэктова // Вятский медицинский вестник. – 2022. – Т. 74, № 2. – С. 34–37.
2. Бурячковский, Э.С. Иммуноморфологические особенности плаценты при ВИЧ-инфекции / Э.С. Бурячковский // Патология. – 2011. – Т. 8, № 1. – С. 22–25.
3. Веревкина, Е.В. Дифференцированный подход к диагностике и профилактике плацентарной недостаточности у беременных с обострением герпесвирусной инфекции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.В. Веревкина. – Челябинск, 2009. – 22 с.
4. Вивогенез и критические фазы развития человека и животных / Л.П. Тельцов, Т.А. Романова, В.А. Здоровинин, И.Р. Шашанов [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2008. – № 12. – С. 9–12.
5. Викулов, Г.Х. Герпесвирусные инфекции человека в новом тысячелетии: классификация, эпидемиология и медико-социальное значение / Г.Х. Викулов // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2014. – № 3. – С. 35–40.
6. ВИЧ-инфекция. Информационный бюллетень № 38 / В.В. Покровский [и др.]. – М.: Федеральный центр СПИД, 2013. – 52 с.
7. Внутриутробные инфекции: современное состояние проблемы / Н.В. Садова, А.Л. Заплатников, О.Ю. Шипулина [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2013. – Т. 8, № 5. – С. 63–66.
8. Волощук, И.Н. Морфологические основы и патогенез плацентарной недостаточности: Автореф. дис. ... докт. мед. наук / И.Н. Волощук. – Москва, 2002. – 48 с.
9. Генитальный герпес: клинические и патогенетические аспекты его течения у беременных / Д.З. Аллахяров, Ю.А. Петров, Н.В. Аллахярова, Н.В. Палиева // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 4. – С. 140.

10. Герпесвирусные инфекции человека. Руководство для врачей / Под ред. В.А. Исакова / В.А. Исаков, Е.И. Архипова, Д.В. Исаков. – СПб.: СпецЛит, 2013. – 670 с.
11. Горленко, А.В. Клинико-лабораторные особенности осложнений беременности и родов при ВИЧ-инфекции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.В. Горленко. – Челябинск, 2005. – 23 с.
12. Долгушина, Н.В. Эндотелиальные повреждения и плацентарная недостаточность у беременных с вирусными инфекциями / Н.В. Долгушина, А.Д. Макацария // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2008. – Т. 7, № 2. – С. 12–17.
13. Женщина, ребенок и ВИЧ / Под. ред. Н.А. Белякова, Н.Ю. Рахманиной, А.Г. Рахмановой. – СПб., Вашингтон: БМОЦ, 2012. – 600 с.
14. Жидкова, М.Л. Использование метода флюоресцирующих антител для установления этиологического фактора при инфекционном поражении плода и последа в наблюдении мертворождения / М.Л. Жидкова // Труды IV съезда Российского общества детских патологов. – Выборг, 2010. – С. 247–251.
15. Зефирова, Т.П. Новые аспекты патогенеза плацентарной недостаточности / Т.П. Зефирова, М.Е. Железова // Consilium medicum. – 2018. – Т. 20, № 6. – С. 46–49.
16. Иммуногистохимические методы: Руководство / Ed. by George L. Kumar, Lars Rudbeck: DAKO / Пер. с англ. под ред. Г.А. Франка и П.Г. Малькова. – М., 2011. – 224 с.
17. Информационный бюллетень «ВИЧ-инфекция в Санкт-Петербурге по состоянию на 01.01.2022г.» / Т.Н. Виноградова [и др.] // chrome-extension://efaidnbmnnibpcajpcgkclefindmkaj/https://www.hiv-spb.ru/%D0%B8%D0%BD%D1%84%D0%BE%D1%80%D0%BC%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%BE%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B9%20%D0%B1%D1%8E%D0%BB%D0%BB%D0%B5%D1%82%D0%B5%D0%BD%D1%8C%20%20%21%D0%B3%D0%BE%D0%B4%D0%BF%D1%80%D0%BE%D0%B5%D0%BA%D1%82%D2%BD%D0%BD%D0%BF..pdf

18. Информационный бюллетень «ВИЧ-инфекция в Санкт-Петербурге по состоянию на 01.01.2024 г.» / Т.Н. Виноградова, Н.А. Бембеева, А.В. Пирогова, И.Г. Пискарев // [https://www.hiv-spb.ru/%D0%98%D0%BD%D1%84%D0%BE%D1%80%D0%BC%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%BE%D0%BD%D0%BD%D0%BD%D0%BC%D0%8202023.pdf](https://www.hiv-spb.ru/%D0%98%D0%BD%D1%84%D0%BE%D1%80%D0%BC%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%BE%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%82%D0%BD%D0%BD%D0%BC%D0%8202023.pdf)

19. Исаков, В.А. Иммуномодуляторы в терапии и профилактике герпесвирусных инфекций / В.А. Исаков, Д.В. Исаков // Клиническая Медицина. – 2015. – Т. 93, № 4. – С. 16–24.

20. Калугина, И.С. Клинико-анамнестические предикторы развития плацентарной недостаточности / И.С. Калугина, Н.В. Путилова // Женское здоровье и репродукция. – 2023. – № 4 (59). – С. 43–55.

21. Квиткина, И.Г. Профилактика и ранняя диагностика плацентарной недостаточности у беременных с герпес-вирусной инфекцией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / И.Г. Квиткина. – Челябинск, 2009. – 19 с.

22. Климов, В.А. Нарушение продукции факторов роста при ФПН / В.А. Климов // Материалы X юбилейного Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – Москва, 2009. – С. 91–92.

23. Колобов, А.В. Вирусные плацентиты: морфологические особенности и возможности верификации / А.В. Колобов, В.Е. Карев // Журнал инфектологии. – 2018. – Т. 10, № 4. – С.24–29.

24. Колобов, А.В. Место ретровирусов в перинатальной патологии (обзор литературы) / А.В. Колобов // Журнал инфектологии. – 2012. – Т. 4, № 4. – С.13–19.

25. Колобов, А.В. Морфогенез плаценты человека и ее морфофункциональное состояние при патологии беременности / А.В. Колобов // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11: Медицина. – 2015. – № 2. – С.5–18.

26. Колобов, А.В. Перинатальная ВИЧ-инфекция и оппортунистическая инфекционная патология: морфологические особенности плаценты / А.В. Колобов // ВИЧ инфекция и иммуносупрессии. – 2024. – Т. 16, № 2. – с.94–99.
27. Комплексная оценка степени тяжести хронической плацентарной недостаточности / А.Н. Стрижаков, И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 3. – С. 20–25.
28. Концепция плацентарной недостаточности / В.Ф. Мельникова, О.А. Аксенов, Т.А. Боронина, Р.А. Насыров // Педиатр. – 2013. – Т. 4, № 4. – С. 28–32.
29. Королева, Л.И. Моррофункциональные особенности плаценты при внутриутробном инфицировании ДНК-вирусами доношенных новорожденных детей / Л.И. Королева, А.В. Колобов // Журнал акушерства и женских болезней. – 2007. – Том LVI, выпуск 3. – С.30–36.
30. Кузьмин, В.Н. Вирусные инфекции и беременность / В.Н. Кузьмин, Л.В. Адамян. – М.: Дипак, 2005. – 176 с.
31. Маянский, А.Н. Инфекционные взаимоотношения в системе «мать-плод» (часть I) / А.Н. Маянский // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2009. – № 4. – С. 12–19.
32. Маянский, А.Н. Инфекционные взаимоотношения в системе «мать-плод» (часть II) / А.Н. Маянский // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2009. – № 5. – С. 5–13.
33. Мельникова, В.Ф. Патологическая анатомия поражений последа, вызванных вирусами (респираторными и простого герпеса) и микоплазмами: Автореф. дис. ... докт. мед. наук / В.Ф. Мельникова. – СПб., 1992. – 37 с.
34. Методические рекомендации по проведению массовых морфологических исследований последов / Под ред. проф. В.А. Цинзерлинга. – СПб, 1998. – 32 с.
35. Механизмы внутриутробного инфицирования плода / Т.А. Синюкова, Л.В. Коваленко, Л.Д. Белоцерковцева // Патогенез. – 2023. – Т. 21, № 4. – С. 23–31.

36. Милованов, А.П. Цитотрофобластическая инвазия – ключевой механизм развития нормальной и осложненной беременности / А.П. Милованов, А.К. Кириченко. – Красноярск: ГОУ ВПО КГМУ, 2009. – 161 с.
37. Мозалева, О.Л. Социально-демографические и эпидемиологические характеристики ВИЧ-инфицированных беременных женщин в Санкт-Петербурге как фактор риска перинатальной передачи ВИЧ / О.Л. Мозалева, А.В. Самарина // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2019. – Т. 11, № 3. – С. 7–15.
38. Морфологическая характеристика плаценты при инфекционном поражении / А.В. Агафонова, В.В. Васильев, Н.В. Рогозина // Практическая медицина. – 2021. – Т. 19, № 1. – С. 8–14.
39. Морфологические критерии первичной плацентарной недостаточности / Р.А. Кузнецов, Л.П. Перетятко, О.В. Рачкова // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2011. – № 5. – С. 34–39.
40. Морфологические особенности плаценты человека при кариотипированной трисомии 21-й хромосомы (синдроме Дауна) / А.В. Колобов, А.З. Пинчукова, В.Е. Карев // Клиническая патофизиология. – 2018. – Т. 24, № 2. – С.42–45.
41. Новые аспекты патогенеза плацентарной недостаточности / С.А. Гаспарян, И.А. Орфанова, С.М. Ахмедова, И.А. Василенко // Медицинский алфавит. – 2023. – № 19. – С. 44–48.
42. Особенности раннего неонатального периода и первого года жизни детей, родившихся у матерей с плацентарной недостаточностью инфекционного генеза / В.В. Зубков, О.И. Михайлова, В.Л. Тютюнник [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2010. – Т. 5, № 2. – С. 13–17.
43. Островская, О.В. Внутриутробные инфекции, клинико-морфологическая оценка современной специфической диагностики: Автореф. дис. .... докт. мед. наук / О.В. Островская. – Хабаровск, 2009. – 45 с.
44. Перинатальные исходы у беременных с высоким риском внутриутробного инфицирования плода / Н.И. Овсянникова, С.Б. Крюковский, Т.И. Смирнова // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – Т. XVII, № 4. – С. 39–41.

45. Плацента человека как эпидемический фактор риска вертикальной передачи ВИЧ в условиях коморбидности / Д.А. Ниаури, А.В. Колобов, В.А. Цинзерлинг [и др.] // ВИЧ инфекция и иммуносупрессии. – 2016. – Т. 8, № 4. – С.7–16.
46. Плацентарная недостаточность / Г.М. Савельева, М.В. Федорова, П.А. Клименко, Л.Г. Сичинава. – М.: Медицина, 1991. – 276 с.
47. Плацентарная недостаточность как базовая патология осложнений и исходов гестационного периода / Т.Ю. Пестрикова, Е.А. Юрасова, В.А. Ткаченко // Российский вестник акушера–гинеколога. – 2020. – Т. 20, № 1. – С. 5–15.
48. Плацентарная недостаточность: диагностика и лечение: Учебное пособие / О.Н. Аржанова, Н.Г. Кошелева, Г.Л. Громыко. – СПб.: ООО «Издательство Н–Л», 2001. – 32 с.
49. Посисеева, Л.В. Внутриутробная инфекция: вопросы и ответы / Л.В. Посисеева // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2020. – Т. 19, № 2. – С. 124–128.
50. Причины и дифференцированное лечение раннего невынашивания беременности (руководство для врачей) / под ред. А.П. Милованова, О.Ф. Серовой. – М.: Студия МДВ, 2011. – 216 с.
51. Профилактика перинатального заражения детей от ВИЧ-инфицированных матерей: предварительные результаты / И.А. Попова, А.Г. Рахманова, В.А. Цинзерлинг // Педиатрия. – 2000. – №3. – С. 26–32.
52. Рахманова, А.Г. Итоги и перспективы партнерских проектов по развитию службы материнства и детства при ВИЧ/СПИДе / А.Г. Рахманова // СПИД. Секс. Здоровье. – 2012. – № 1. – С. 2–7.
53. Роль нарушений ангиогенеза в формировании плацентарной недостаточности при герпесвирусной инфекции / А.В. Колобов, Д.И. Соколов, Л.И. Королева [и др.] // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11: Медицина. – 2008. – Вып. 2. – С.157–167.

54. Роль социальных и репродуктивных факторов в перинатальной передаче ВИЧ / Д.А. Ниаури, Е.В. Мусатова, А.В. Колобов [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2013. – Том LXII, выпуск 3. – С.50–57.
55. Роль факторов роста в формировании хронической плацентарной недостаточности в третьем триместре при невынашивании / Л.П. Перетятко, О.В. Рачкова, Р.А. Кузнецов [и др.] // Труды IV съезда Российского общества детских патологов. – Выборг, 2010. – С. 213–218.
56. Самарина, А.В. Реализация подходов по снижению перинатальной передачи ВИЧ / А.В. Самарина, Н.А. Беляков // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2014. – Т. 6, № 2. – С. 7–24.
57. Самарина, А.В. Стратегия ограничения распространения ВИЧ-инфекции у женщин репродуктивного возраста и риска перинатального заражения: Автореф. дис. ... докт. мед. наук / А.В. Самарина. – СПб., 2014. – 39 с.
58. Сельков, С.А. Плацентарные макрофаги. / С.А. Сельков, О.В. Павлов. – М.: Товарищество научных изданий КМК, 2007. – 186 с.
59. Сердюков, С.В. Профилактика и лечение осложнений беременности при воспалительных заболеваниях гениталий: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.В. Сердюков. – Волгоград, 2005. – 24 с.
60. Система оценки степени тяжести фетоплацентарной недостаточности у беременных и рожениц / В.И. Краснопольский, Л.С. Логутова, В.А. Петрухин, С.В. Новикова [и др.] // Рос. Вестн. Акушера–гинеколога. – 2008. – № 5. – С. 87–95.
61. Скрининговое патолого-анатомическое исследование послода как резерв для снижения перинатальной летальности / А.П. Надеев, М.А. Карпов, К.А. Низовцев // Сибирский медицинский вестник. – 2022. – Т. 6, № 3. – С. 9–15.
62. Современные аспекты тактики при генитальной герпес-вирусной инфекции: обзор литературы / Т.Ю. Пестрикова, Е.А. Юрасова, И.В. Юрасов, А.В. Котельникова // Гинекология. – 2018. – Т. 20, № 2. – С. 67–73.

63. Современные представления о механизмах развития врожденной цитомегаловирусной инфекции / В.В. Васильев, Н.В. Рогозина, И.В. Маркин // Журнал инфектологии. – 2023. – Т. 15, № 2. – С. 35–46.
64. Современные представления о цитомегаловирусной инфекции у детей раннего возраста / В.А. Щербак, Н.Г. Попова, Н.Н. Степанова // Забайкальский медицинский вестник. – 2013. – № 1. – С. 166–174.
65. Соловьева, А.С. Цитокиновая регуляция системного иммунного ответа у беременных с герпес-вирусной инфекцией / А.С. Соловьева, М.Т. Луценко // Дальневосточный медицинский журнал. – 2009. – № 2. – С. 42–44.
66. Тимохина, Е.В. Значение ангиогенных факторов роста в диагностике плацентарной недостаточности / Е.В. Тимохина, Т.В. Тарабрина // Материалы X юбилейного Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – Москва, 2009. – С. 213–214.
67. Трошина, И.Н. Клинические, функциональные и лабораторные изменения в фетоплацентарной системе при внутриутробной инфекции. Критерии диагностики, прогноза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / И.Н. Трошина. – Челябинск, 2012. – 23 с.
68. Тютюнник, В.Л. Тактика ведения беременных при плацентарной недостаточности инфекционного генеза / В.Л. Тютюнник // Русский медицинский журнал. – 2006. – № 18. – С. 1307–1310.
69. Факторы риска внутриутробной инфекции новорожденного у беременных с урогенитальной инфекцией / Т.Н. Захаренкова, Е.Л. Лашкевич, Е.Л. Лакудас // Проблемы здоровья и экологии. – 2021. – Т. 18, № 3. – С. 72–79.
70. Цинзерлинг, В.А. Внутриутробные инфекции: современный взгляд на проблему / В.А. Цинзерлинг // Журнал инфектологии. – 2014. – Т. 6, № 4. – С. 5–10.
71. Цинзерлинг, В.А. Перинатальные инфекции. Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений. Практическое руководство / В.А. Цинзерлинг, В.Ф. Мельникова. – СПб.: Элби СПб, 2002. – 352 с.

72. Частота встречаемости ВИЧ у новорождённых от инфицированных матерей / Д.А. Косенко, Г.С. Архипов, Е.А. Петрова // Международный научно-исследовательский журнал. – 2024. – № 4 (142).
73. Чернышева, М.Л. Современные представления о комплексной профилактике внутриутробной инфекции / М.Л. Чернышева // Вестник ТГУ. – 2014. – Т. 19, вып. 6. – С. 2004–2005.
74. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности / под ред. В.Е. Радзинского и А.П. Милованова. – М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – 393 с.
75. Adaptive responses in uteroplacental metabolism and fetoplacental nutrient shuttling and sensing during placental insufficiency / Hannah M. Kyllo, Dong Wang, Ramón A. Lorca [et al.] // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2023. – Vol. 324, № 6. – P. e556–e568.
76. Africa, C.W.J. Anaerobes and bacterial vaginosis in pregnancy: virulence factors contributing to vaginal colonization / Charlene W.J. Africa, Janske Nel, Megan Stemmet // Int. J. Environ. Res. Public. Health. – 2014. – Vol. 11, № 7. – P. 6979–7000.
77. Al-Husaini, A.M. Role of placenta in the vertical transmission of human immunodeficiency virus / A.M. Al-Husaini // J. Perinatol. – 2009. – Vol. 29, № 5. – P. 331–336.
78. Altered angiogenesis as a common mechanism underlying preterm birth, small for gestational age, and stillbirth in women living with HIV / Andrea L. Conroy, Chloe R. McDonald, Joel L. Gamble [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2017. – Vol. 217, № 6. – P. 684.e1–684.e17.
79. Antibody reaction patterns in first trimester placenta: implications for trophoblast isolation and purity screening / Astrid Blaschitz, Ursula Weiss, Gottfried Dohr, Gernot Desoye // Placenta. – 2000. – Vol. 21, № 7. – P. 733–741.
80. Antigen-presenting cells represent targets for R5 HIV-1 infection in the first trimester pregnancy uterine mucosa / Romain Marlin, Marie-Thérèse Nugeyre, Claire de Truchis [et al.] // PLoS ONE. – 2009. – Vol. 4, № 6. – P. e5971.

81. Antiretroviral regimen and pregnancy outcomes of women living with HIV in a US cohort / Charles M. Kopp, Nasim C. Sobhani, Barbara Baker [et al.] // Infect. Dis. Clin. Pract. (Baltimore Md). – 2023. – Vol. 31, № 6. – P. e1308.
82. Armstrong, L.C. Thrombospondins 1 and 2 function as inhibitors of angiogenesis / Lucas C. Armstrong, Paul Bornstein // Matrix Biol. – 2003. – Vol. 22, № 1. – P. 63–71.
83. Ascending in utero herpes simplex virus infection in an initially healthy-appearing premature infant / Morven S. Edwards, Edwina J. Popek, Brittany Wise [et al.] // Pediatr. Dev. Pathol. – 2015. – Vol. 18, № 2. – P. 155–158.
84. Assessing the cost of providing a prevention of mother-to-child transmission of HIV/AIDS service in Ethiopia: urban-rural health facilities setting / Elias Asfaw Zegeye, Josue Mbonigaba, Sylvia Kaye, Benjamin Johns // BMC Health Serv. Res. – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 148.
85. Biological features of placental programming / Kent L. Thornburg, Kevin Kolahi, Melinda Pierce [et al.] // Placenta. – 2016. – Vol. 48, Suppl. 1. – P. S47–S53.
86. Birth prevalence and natural history of congenital cytomegalovirus infection in a highly seroimmune population / Marisa M. Mussi-Pinhata, Aparecida Y. Yamamoto, Rosângela M. Moura Brito [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2009. – Vol. 49, № 4. – P. 522–528.
87. Bornstein, P. Thrombospondins as matricellular modulators of cell function / Paul Bornstein // J. Clin. Invest. – 2001. – Vol. 107, № 8. – P. 929–934.
88. Breen, E.C. VEGF in biological control / Ellen C. Breen // J. Cell. Biochem. – 2007. – Vol. 102, № 6. – P. 1358–1367.
89. Cébe-Suarez, S. The role of VEGF receptors in angiogenesis; complex partnerships / Stéphanie Cébe-Suarez, Ann Zehnder-Fjällman, Kurt Ballmer-Hofer // Cell. Mol. Life. Sci. – 2006. – Vol. 63, № 5. – P. 601–615.
90. Cerveny, L. HIV in pregnancy: mother-to-child transmission, pharmacotherapy, and toxicity / Lukas Cerveny, Padma Murthi, Frantisek Staud // Biochim. Biophys. Acta. Mol. Basis. Dis. – 2021. – Vol. 1867, № 10. – P. 166206.

91. Characterisation of Hofbauer cells in first and second trimester placenta: incidence, phenotype, survival in vitro and motility / Karen Ingman, Victoria J. Cookson, Carolyn J. Jones, John D. Aplin // *Placenta*. – 2010. – Vol. 31. – P. 535–544.
92. Characterization of polyclonal antibodies to herpes simplex virus types 1 and 2 / Joshua Lloyd, Raul Copaciu, Aril Yahyabeik [et al.] // *J. Histotechnol.* – 2019. – Vol. 42, № 4. – P. 202–214.
93. Characterization of the placental macrophage secretome: implications for antiviral activity / Kimberly García, V. García, Juliana Pérez Laspiur [et al.] // *Placenta*. – 2009. – Vol. 30, № 2. – P. 149–155.
94. Cheddadi, R. From mother to infant, from placenta to gut: understanding varied microbiome profiles in neonates / Riadh Cheddadi, Venkata Yeramilli, Colin Martin // *Metabolites*. – 2023. – Vol. 13, № 12. – P. 1184.
95. Chorioamnionitis in pregnancy: a comparative study of HIV-positive and HIV-negative parturients / Amaka N. Ocheke, Patricia A. Agaba, Godwin E. Imade [et al.] // *Int. J. STD AIDS*. – 2016. – Vol. 27, № 4. – P. 296–304.
96. Chronic inflammation of the placenta: definition, classification, pathogenesis, and clinical significance / Chong Jai Kim, Roberto Romero, Piya Chaemsathong, Jung-Sun Kim // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 213, 4 Suppl. – P. S53–S69.
97. Chronic placental inflammation among women living with HIV in Uganda / Lisa M. Bebell, Mark J. Siedner, Joseph Ngomzi [et al.] // *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* – 2020. – Vol. 85, № 3. – P. 320–324.
98. Combined evaluation of sexually transmitted infections in HIV-infected pregnant women and infant HIV transmission / Kristina Adachi, Jiahong Xu, Nava Yeganeh [et al.] // *PLoS One*. – 2018. – Vol. 13, № 1. – P. e0189851.
99. Comparative analysis of the placental microbiome in pregnancies with late fetal growth restriction versus physiological pregnancies / Aleksandra Stupak, Tomasz Gęca, Anna Kwaśniewska [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. – Vol. 24, № 8. – P. 6922.

100. Comparison of bacterial DNA profiles in mid-trimester amniotic fluid samples from preterm and term deliveries / Lisa Stinson, Maria Hallingström, Malin Barman [et al.] // *Front. Microbiol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 415.
101. Congenital and postnatal CMV and EBV acquisition in HIV-infected Zimbabwean infants / Hlanai Gumbo, Bernard Chasekwa, James A. Church [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, № 12. – P. e114870.
102. Congenital cytomegalovirus infection: a narrative review of the issues in screening and management from a panel of European experts / Tiziana Lazzarotto, Daniel Blázquez-Gamero, Marie-Luce Delforge [et al.] // *Front. Pediatr.* – 2020. – № 8. – P. 13.
103. Congenital cytomegalovirus infection: Clinical presentation, epidemiology, diagnosis and prevention / Wendy J. van Zuylen, Stuart T. Hamilton, Zin Naing [et al.] // *Obstet. Med.* – 2014. – Vol. 7, № 4. – P. 140–146.
104. Congenital infections in Hong Kong: beyond TORCH / Kam L.E. Hon, Karen K.Y. Leung, Alexander K.C. Leung [et al.] // *Hong Kong Med. J.* – 2020. – Vol. 26, № 4. – P. 318–322.
105. Controlling trophoblast cell fusion in the human placenta – transcriptional regulation of suppressyn, an endogenous inhibitor of syncytin-1 / Jun Sugimoto, Danny J. Schust, Makiko Sugimoto [et al.] // *Biomolecules.* – 2023. – Vol. 13, № 11. – P. 1627.
106. Correlates and outcomes of preterm birth, low birth weight, and small for gestational age in HIV-exposed uninfected infants / Jennifer A. Slyker, Janna Patterson, Gwen Ambler [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2014. – Vol. 14. – P. 7.
107. Correlation between maternal and infant HIV infection and low birth weight: a study in Mombasa, Kenya / Fabian Mwanyumba, Patricia Claeys, Philippe Gaillard [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2001. – Vol. 21, № 1. – P. 27–31.
108. Costa, M.L. Key infections in the placenta / Maria L. Costa, Guilherme de Moraes Nobrega, Arthur Antolini-Tavares // *Obstet. Gynecol. Clin. N. Am.* – 2020. – Vol. 47, № 1. – P. 133–146.

109. Cytomegalovirus in pregnancy: to screen or not to screen / Susan P. Walker, Ricardo Palma-Dias, Erica M. Wood [et al.] // BMC Pregnancy Childbirth. – 2013. – № 13. – P. 96.
110. Cytomegalovirus, and possibly Epstein–Barr virus, shedding in breast milk is associated with HIV-1 transmission by breastfeeding / Johannes Viljoen, Edouard Tuailion, Nicolas Nagot [et al.] // AIDS. – 2015. – Vol. 29, № 2. – P. 145–153.
111. Davis, N.L. Cytomegalovirus infection in pregnancy / Nicole L. Davis, Caroline C. King, Athena P. Kourtis // Birth. Defects. Res. – 2017. – Vol. 109, № 5. – P. 336–346.
112. DC-SIGN, a dendritic cell-specific HIV-1-binding protein that enhances trans-infection of T cells / Teunis B.H. Geijtenbeek, Douglas S. Kwon, Ruurd Torensma [et al.] // Cell. – 2000. – Vol. 100, № 5. – P. 587–597.
113. Deblonde, J. Antenatal HIV screening in Europe: a review of policies / Jessika Deblonde, Patricia Claeys, Marleen Temmerman // Eur. J. Public. Health. – 2007. – Vol. 17, № 5. – P. 414–418.
114. Denner, J. The transmembrane proteins contribute to immunodeficiencies induced by HIV-1 and other retroviruses / Joachim Denner // AIDS. – 2014. – Vol. 28, № 8. – P. 1081–1090.
115. Detection of cytomegalovirus, herpes virus simplex, and parvovirus B19 in spontaneous abortion placentas / Gabriela M. de Oliveira, Marcelo A. Pascoal-Xavier, Daniel R. Moreira [et al.] // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2019. – Vol. 32, № 5. – P. 768–775.
116. Differential actions of glycodelin-A on Th-1 and Th-2 cells: a paracrine mechanism that could produce the Th-2 dominant environment during pregnancy / Cheuk-Lun Lee, Philip C.N. Chiu, Kevin K.W. Lam [et al.] // Hum. Reprod. – 2011. – Vol. 26, № 3. – P. 517–526.
117. Differential expression of CD14-dependent and independent pathways for chemokine induction regulates neutrophil trafficking in infection / Shalaka Metkar, Kwang S. Kim, Jack Silver, Sanna M. Goyert // J. Leukoc. Biol. – 2012. – Vol. 92, № 2. – P. 389–396.

118. Differential expression of CXCR4 receptor in early and term human placenta / Ajay Kumar, Suresh Kumar, Amit K. Dinda, Kalpana Luthra // Placenta. – 2004. – Vol. 25. – P. 347–351.
119. Dipeptidyl peptidase IV inhibition activates CREB and improves islet vascularization through VEGF-A/VEGFR-2 signaling pathway / Balaji Samikannu, Chunguang Chen, Neelam Lingwal [et al.] // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, № 12. – P. e82639.
120. Does the human placenta delivered at term have a microbiota? Results of cultivation, quantitative real-time PCR, 16S rRNA gene sequencing, and metagenomics / Kevin R. Theis, Roberto Romero, Andrew D. Winters [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2019. – Vol. 220, № 3. – P. 267.e1–267.e39.
121. Dyer, J.S. Metabolic imprinting by prenatal, perinatal, and postnatal overnutrition: a review / Jennifer S. Dyer, Charles R. Rosenfeld // Semin. Reprod. Med. – 2011. – Vol. 29, № 3. – P. 266–276.
122. Early high CMV seroprevalence in pregnant women from a population with a high rate of congenital infection / Aparecida Y. Yamamoto, R.A.C. Castellucci, Davi C. Aragon, Marisa M. Mussi-Pinhata // Epidemiol. Infect. – 2013. – Vol. 141, № 10. – P. 2187–2191.
123. Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant / Zane A. Brown, Anna Wald, R Ashley Morrow [et al.] // JAMA. – 2003. – Vol. 289, № 2. – P. 203–209.
124. Efficiency of CMV serodiagnosis during pregnancy in daily laboratory routine / Jens Müller, Juliane Flindt, Marc Pollmann [et al.] // J. Virol. Methods. – 2023. – Vol. 314. – P. 114685.
125. Elevated concentrations of milk  $\beta$ 2-microglobulin are associated with increased risk of breastfeeding transmission of HIV-1 (vertical transmission study) / Alain Mangé, Edouard Tuailon, Johannes Viljoen [et al.] // J. Proteome Res. – 2013. – Vol. 12, № 12. – P. 5616–5625.

126. Evidence of long-lived founder virus in mother-to-child HIV transmission / Sivapragashini Danaviah, Tulio de Oliveira, Ruth Bland [et al.] // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, № 3. – P. e0120389.
127. Exposure to HIV-1 during delivery and mother-to-child transmission / Philippe Gaillard, Chris Verhofstede, Fabian Mwanyumba [et al.] // AIDS. – 2000. – Vol. 14, № 15. – P. 2341–2348.
128. Expression of human immunodeficiency virus (HIV)-binding lectin DC-SIGNR: consequences for HIV infection and immunity / Elizabeth J. Soilleux, Lesley S. Morris, Simon Rushbrook [et al.] // Hum. Pathol. – 2002. – Vol. 33, № 6. – P. 652–659.
129. Extensive repertoire of membrane-bound and soluble dendritic cell-specific ICAM-3-grabbing nonintegrin 1 (DC-SIGN1) and DC-SIGN2 isoforms. Interindividual variation in expression of DC-SIGN transcripts / Srinivas Mummidi, Gabriel Catano, LeeAnn Lam [et al.] // J. Biol. Chem. – 2001. – Vol. 276, № 35. – P. 33196–33212.
130. Factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 despite a maternal viral load <500 copies/ml at delivery: a case-control study nested in the French perinatal cohort (EPF-ANRS CO1) / Roland Tubiana, Jerome Le Chenadec, Christine Rouzioux [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 50, № 4. – P. 585–596.
131. Forbes, K. Maternal growth factor regulation of human placental development and fetal growth / Karen Forbes, Melissa Westwood // J. Endocrinol. – 2010. – Vol. 207, № 1. – P. 1–16.
132. Fox, H. Pathology of the Placenta / Harold Fox, Neil J. Sebire. – 3 Ed., Saunders. – Elsevier, 2007. – 574 p.
133. From gut to placenta: understanding how the maternal microbiome models life-long conditions / Jonathan Ruiz-Triviño, Daniel Álvarez, Ángela P. Cadavid J // Front. Endocrinol. (Lausanne). – 2023. – Vol. 14. – P. 1304727.

134. Functional characterization of the human placental fusogenic membrane protein syncytin 2 / Chie-Pein Chen, Liang-Fu Chen, Su-Ray Yang [et al.] // Biol. Reprod. – 2008. – Vol. 79, № 5. – P. 815–823.
135. Geijtenbeek, T.B. DC-SIGN: a novel HIV receptor on DCs that mediates HIV-1 transmission / Teunis B. Geijtenbeek, Yvette van Kooyk // Curr. Top. Microbiol. Immunol. – 2003. – Vol. 276. – P. 31–54.
136. Genital herpes simplex virus infection and perinatal transmission of human immunodeficiency virus / Katherine T. Chen, Marta Segú, Lambert H. Lumey [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2005. – Vol. 106, № 6. – P. 1341–1348.
137. Gestational viral infections: role of host immune system / Silvia Beltrami, Sabrina Rizzo, Giovanna Schiuma [et al.] // Microorganisms. – 2023. – Vol. 11, № 7. – P. 1637.
138. Grandi, N. Type W human endogenous retrovirus (HERV-W) integrations and their mobilization by L1 machinery: contribution to the human transcriptome and impact on the host physiopathology / Nicole Grandi, Enzo Tramontano // Viruses. – 2017. – Vol. 9, № 7. – P. 162.
139. Greenwood, P.L. Consequences of intra-uterine growth retardation for postnatal growth, metabolism and pathophysiology / Paul L. Greenwood, Alan W. Bell // Reprod. Suppl. – 2003. – Vol. 61. – P. 195–206.
140. HCMV infection of human trophoblast progenitor cells of the placenta is neutralized by a human monoclonal antibody to glycoprotein b and not by antibodies to the pentamer complex / Martin Zydek, Matthew Petitt, June Fang-Hoover [et al.] // Viruses. – 2014. – Vol. 6, № 3. – P. 1346–1364.
141. Heerema-McKenney A. Defense and infection of the human placenta / Amy Heerema-McKenney // APMIS. – 2018. – Vol. 126, № 7. – P. 570–588.
142. Herpes simplex virus type 2 (HSV-2) genital shedding in HSV-2-/HIV-1-co-infected women receiving effective combination antiretroviral therapy / Hélène Pétré, Aida Rascanu, Jérôme LeGoff [et al.] // Int. J. STD AIDS. – 2016. – Vol. 27, № 3. – P. 178–185.

143. Herpes simplex virus type 2 and risk of intrapartum human immunodeficiency virus transmission / Alison L. Drake, Grace C. John-Stewart, Anna Wald [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2007. – Vol. 109, № 2 Pt 1. – P. 403–409.
144. High prevalence of herpes simplex virus (HSV)-type 2 co-infection among HIV-positive women in Ukraine, but no increased HIV mother-to-child transmission risk / Karoline Aebi-Popp, Heather Bailey, Ruslan Malyuta [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2016. – Vol. 16. – P. 94.
145. HIV detection in amniotic fluid samples. Amniocentesis can be performed in HIV pregnant women? / Vicente Maiques, Amparo García-Tejedor, Alfredo Perales [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2003. – Vol. 108, № 2. – P. 137–141.
146. HIV/SIV infection primes monocytes and dendritic cells for apoptosis / Mireille Laforge, Laure Campillo-Gimenez, Valérie Monceaux [et al.] // *PLoS Pathog.* – 2011. – Vol. 7, № 6. – P. e1002087.
147. HIV-1 co-receptor expression on trophoblastic cells from early placentas and permissivity to infection by several HIV-1 primary isolates / Barbara Mognetti, Marlène Moussa, Juliana Croitoru [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 2000. – Vol. 119, № 3. – P. 486–492.
148. Human cytomegalovirus infection interferes with the maintenance and differentiation of trophoblast progenitor cells of the human placenta / Takako Tabata, Matthew Petitt, Martin Zydek [et al.] // *J. Virol.* – 2015. – Vol. 89, № 9. – P. 5134–5147.
149. Human embryo implantation / Joanne Muter, Vincent J. Lynch, Rajiv C. McCoy, Jan J. Brosens // *Development.* – 2023. – Vol. 150, № 10. – P. dev201507.
150. Human endogenous retrovirus K (HERV-K) is expressed in villous and extravillous cytotrophoblast cells of the human placenta / Ulrike Kämmerer, Ariane Germeyer, Sven Stengel [et al.] // *J. Reprod. Immunol.* – 2011. – Vol. 91, № 1–2. – P. 1–8.

151. Human endogenous retroviruses and the inflammatory response: a vicious circle associated with health and illness / Sara C. Rangel, Michelly D. da Silva, Amanda L. da Silva [et al.] // *Front. Immunol.* – 2022. – Vol. 13. – P. 1057791.
152. Hypoxia enhances FGF2- and VEGF-stimulated human placental artery endothelial cell proliferation: roles of MEK1/2/ERK1/2 and PI3K/AKT1 pathways / Kexin Wang, Yi-Zhou Jiang, D. Chen, Jianhua Zheng // *Placenta*. – 2009. – Vol. 30, № 12. – P. 1045–1051.
153. Hypoxia-inducible factor-2alpha is involved in enhanced apoptosis in the placenta from pregnancies with fetal growth restriction / Shu-Yan Dai, Kenji Kanenishi, Masaki Ueno [et al.] // *Pathol. Int.* – 2004. – Vol. 54, № 11. – P. 843–849.
154. Identification of markers that distinguish monocyte-derived fibrocytes from monocytes, macrophages, and fibroblasts / Darrell Pilling, Ted Fan, Donna Huang [et al.] // *PLoS ONE*. – 2009. – Vol. 4, № 10. – P. e7475.
155. Impact of highly active antiretroviral therapy (HAART) on the incidence of opportunistic infections, hospitalizations and mortality among children and adolescents living with HIV/AIDS in Belo Horizonte, minas gerais state, Brazil / Talitah M.S. Candiani, Jorge Pinto, Claudete A.A. Cardoso [et al.] // *Cad. Saude Publica*. – 2007. – Vol. 23, Suppl 3. – P. S414–S423.
156. In vitro models for studying human uterine and placental macrophages / Ramsey H. McIntire, Margaret G. Petroff, Teresa A. Phillips, Joan S. Hunt // *Methods Mol. Med.* – 2006. – Vol. 122. – P. 123–148.
157. Intrauterine growth restriction is associated with unique features of the reproductive microbiome / Jianzhong Hu, Paula Benny, Michelle Wang [et al.] // *Reprod. Sci.* – 2021. – Vol. 28, № 3. – P. 828–837.
158. Investigation of HIV in amniotic fluid from HIV-infected pregnant women at full term / Boshishi K.F. Mohlala, Timothy J. Tucker, Mitchell J. Besser [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 192, № 3. – P. 488–491.

159. Involvement of Hofbauer cells and maternal T cells in villitis of unknown aetiology / Jung-Sun Kim, Roberto J. Romero, Mi R. Kim [et al.] // Histopathology. – 2008. – Vol. 52, № 4. – P. 457–464.
160. Is there a placental microbiota? A critical review and re-analysis of published placental microbiota datasets // Jonathan J. Panzer, Roberto Romero, Jonathan M. Greenberg [et al.] // BMC Microbiol. – 2023. – Vol. 23, № 1. – P. 76.
161. Isolation of decidual macrophages and Hofbauer cells from term placenta – comparison of the expression of CD163 and CD80 / Manuel Lasch, Kritika Sudan, Corinna Paul [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2022. – Vol. 23, № 11. – P. 6113.
162. Jansson, T. Role of the placenta in fetal programming: underlying mechanisms and potential interventional approaches / Thomas Jansson, Theresa L. Powell // Clin. Sci (Lond). – 2007. – Vol. 113, № 1. – P. 1–13.
163. Jin, Q. Cytomegalovirus infection among pregnant women in Beijing: seroepidemiological survey and intrauterine transmissions / Qing'e Jin, Jianrong Su, Shanna Wu // J. Microbiol. Biotechnol. – 2017. – Vol. 27, № 5. – P. 1005–1009.
164. Johnson, E.L. HIV-1 at the placenta: immune correlates of protection and infection / Erica L. Johnson, Rana Chakraborty // Curr. Opin. Infect. Dis. – 2016. – Vol. 29, № 3. – P. 248–255.
165. Knowledge about vertical transmission of HIV and associated factors among women living with HIV or AIDS attending antiretroviral therapy clinic, Western Ethiopia / Bikila Balis, Nega Assefa, Gudina Egata [et al.] // Womens Health (Lond). – 2022. – Vol. 18. – P. 17455065211070675.
166. Knowledge and determinants of women's knowledge on vertical transmission of HIV and AIDS in South Africa / Eugene K.M. Darteh, Susanna A. Abraham, Abdul-Aziz Seidu [et al.] // AIDS Res. Ther. – 2021. – Vol. 18, № 1. – P. 40.
167. Kriebs, J.M. Understanding herpes simplex virus: transmission, diagnosis, and considerations in pregnancy management / Jan M. Kriebs // J. Midwifery Womens Health. – 2008. – Vol. 53, № 3. – P. 202–208.

168. Leach, L. Consequences of fetal programming for cardiovascular disease in adulthood / Lopa Leach, Giovanni E. Mann // Microcirculation. – 2011. – Vol. 18, № 4. – P. 253–255.
169. Leal, E. Selective pressures of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) during pediatric infection / Elcio Leal, Mario Janini, Ricardo S. Diaz // Infect. Genet. Evol. – 2007. – Vol. 7, № 6. – P. 694–707.
170. Leruez-Ville, M. Is it time for routine prenatal serological screening for congenital cytomegalovirus? / Marianne Leruez-Ville, Yves Ville // Prenat. Diagn. – 2020. – Vol. 40, № 13. – P.1671–1680.
171. Li, L. Isolation, purification and in vitro differentiation of cytotrophoblast cells from human term placenta / Liping Li, Danny J. Schust // Reprod. Biol. Endocrinol. – 2015. – Vol. 13. – P. 71.
172. Li, X. Novel VEGF family members: VEGF-B, VEGF-C and VEGF-D / Xuri Li, Ulf Eriksson // Int. J. Biochem. Cell. Biol. – 2001. – Vol. 33, № 4. – P. 421–426.
173. Lights and shadows of TORCH infection proteomics / Janaina Macedo-da-Silva, Claudio R.F. Marinho, Giuseppe Palmisano, Livia Rosa-Fernandes // Genes (Basel). – 2020. – Vol. 11, № 8. – P. 894.
174. Lynch, N.G. Congenital HIV: prevention of maternal to child transmission / Natalie G. Lynch, Alexandra K. Johnson // Adv. Neonatal Care. – 2018. – Vol. 18, № 5. – P. 330–340.
175. Macrophage specificity of three anti-CD68 monoclonal antibodies (KP1, EBM11, and PGM1) widely used for immunohistochemistry and flow cytometry / Elke Kunisch, Rosemarie Fuhrmann, Adam Roth [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2004. – Vol. 63, № 7. – P. 774–784.
176. Macrophages of human first trimester decidua express markers associated to alternative activation / Kristijan Cupurdija, Dagmar Azzola, Ursula Hainz [et al.] // Am. J. Reprod. Immunol. – 2004. – Vol. 51, № 2. – P. 117–122.

177. Managing women who decline HIV testing in pregnancy and their infants? A multidisciplinary team guideline / Natasha Astill, Lawrence Miall, James Shillito [et al.] // *HIV Med.* – 2019. – Vol. 20, № 9. – P. 601–605.
178. Maternal humoral immune correlates of peripartum transmission of clade C HIV-1 in the setting of peripartum antiretrovirals / Charmaine P. Mutucumarana, Joshua Eudailey, Erin P. McGuire [et al.] // *Clin. Vaccine Immunol.* – 2017. – Vol. 24, № 8. – P. e00062–17.
179. Maternal viral load and rate of disease progression among vertically HIV-1-infected children: an international meta-analysis / John P.A. Ioannidis, Athina Tatsioni, Elaine J. Abrams [et al.] // *AIDS*. – 2004. – Vol. 18, № 1. – P. 99–108.
180. Megli, C.J. Infections at the maternal-fetal interface: an overview of pathogenesis and defence / Christina J. Megli, Carolyn B. Coyne // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2022 – Vol. 20, № 2. – P. 67–82.
181. Mendz, G.L. Bacterial aetiological agents of intra-amniotic infections and preterm birth in pregnant women / George L. Mendz, Nadeem O. Kaakoush, Julie A. Quinlivan // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* – 2013. – № 3. – P. 58.
182. Metabolic and immunologic aspects of fetoplacental insufficiency / Yerbol Bekmukhambetov, Arstan Mamyrbayev, Timur Dzharkenov [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2016. – Vol. 76, № 4. – P. 299–306.
183. Microbial vertical transmission during human pregnancy / Nitin Arora, Yoel Sadovsky, Terence S. Dermody, Carolyn B. Coyne // *Cell. Host. Microbe*. – 2017. – Vol. 21, № 5. – P. 561–567.
184. Mirochnik, Y. Thrombospondin and apoptosis: molecular mechanisms and use for design of complementation treatments / Yelena Mirochnik, Agnieszka Kwiatek, Olga V. Volpert // *Curr. Drug. Targets*. – 2008. – Vol. 9, № 10. – P. 851–862.
185. Modulation of FGF pathway signaling and vascular differentiation using designed oligomeric assemblies / Natasha I. Edman, Ashish Phal, Rachel L. Redler [et al.] // *Cell*. – 2024. – Vol. 187, № 14. – P. 3726–3740.e43.

186. Morphologic changes in the placentas of HIV-positive women and their association with degree of immune suppression / Anine Vermaak, Gerhard B. Theron, Pawel T. Schubert [et al.] // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2012. – Vol. 119, № 3. – P. 239–243.
187. Muglia, L.J. The enigma of spontaneous preterm birth / Louis J. Muglia, Michael Katz // N. Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 362, № 6. – P. 529–535.
188. Nagy, J.A. VEGF-A(164/165) and PlGF: roles in angiogenesis and arteriogenesis / Janice A. Nagy, Ann M. Dvorak, Harold F. Dvorak // Trends Cardiovasc. Med. – 2003. – Vol. 13, № 5. – P.169–175.
189. Navti, O.B. Cytomegalovirus infection in pregnancy – an update / Osric B. Navti, Mariam Al-Belushi, Justin C. Konje // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2021. – Vol. 258. – P. 216–222.
190. Nielsen, K. Diagnosis of HIV infection in children / Karin Nielsen, Yvonne J. Bryson // Pediatr. Clin. North. Am. – 2000. – Vol. 47, № 1. – P. 39–63.
191. Orenstein, J.M. HIV expression in surgical specimens / Jan M. Orenstein // AIDS Res. Hum. Retroviruses. – 2008. – Vol. 24, № 7. – P. 947–955.
192. Ornitz, D. M. New developments in the biology of fibroblast growth factors / David M. Ornitz, Nobuyuki Itoh // WIREs Mech. Dis. – 2022. – Vol. 14, № 4. – P. e1549.
193. Paediatric HIV-1 infection: updated strategies of prevention mother-to-child transmission / Alessandra Lumaca, Luisa Galli, Maurizio de Martino, Elena Chiappini // J. Chemother. – 2018. – Vol. 30, № 4. – P. 193–202.
194. Pathology of the human placenta: 6th ed. / Kurt Benirschke, Graham J. Burton, Rebecca N. Baergen. – Springer, 2012. – 941 p.
195. Pediatric viral human immunodeficiency virus type 1 RNA levels, timing of infection, and disease progression in African HIV-1-infected children / François Rouet, Charlotte Sakarovitch, Philippe Msellati [et al.] // Pediatrics. – 2003. – Vol. 112, № 4. – P. e289.
196. Perinatal derivatives: where do we stand? a roadmap of the human placenta and consensus for tissue and cell nomenclature / Antonietta R. Silini, Roberta Di

- Pietro, Ingrid Lang-Olip [et al.] // *Front. Bioeng. Biotechnol.* – 2020. – Vol. 8. – P. 610544.
197. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads <1000 copies/ml / John P.A. Ioannidis, Elaine J. Abrams, Arthur Ammann [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2001. – Vol. 183, № 4. – P. 539–545.
198. Physical activity differentially regulates VEGF, PIgf, and their receptors in the human placenta / Jayonta Bhattacharjee, Shuhiba Mohammad, Alexandra D. Goudreau, Kristi B. Adamo // *Physiol. Rep.* – 2021. – Vol. 9, № 2. – P. e14710.
199. Pinninti, S. Congenital cytomegalovirus infection diagnostics and management / Swetha Pinninti, Suresh Boppana // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2022. – Vol. 35, № 5. – P. 436–441.
200. Placenta: an old organ with new functions / Sara Khorami-Sarvestani, Negar Vanaki, Sorour Shojaeian [et al.] // *Front. Immunol.* – 2024. – Vol. 15. – P. 1385762.
201. Placenta-derived proteins across gestation in healthy pregnancies – a novel approach to assess placental function? / Maren-Helene L. Degnes, Ane C. Westerberg, Manuela Zucknick [et al.] // *BMC Med.* – 2022. – Vol. 20, № 1. – P. 227.
202. Placental antibody transfer efficiency and maternal levels: specific for measles, coxsackievirus A16, enterovirus 71, poliomyelitis I–III and HIV-1 antibodies / Chuanxi Fu, Long Lu, Hao Wu [et al.] // *Sci. Rep.* – 2016. – № 6. – P. 38874.
203. Placental expression of DC-SIGN may mediate intrauterine vertical transmission of HIV / Elizabeth J. Soilleux, Lesley S. Morris, Benhur Lee [et al.] // *J. Pathol.* – 2001. – Vol. 195, № 5. – P. 586–592.
204. Placental expression of VEGF, PIgf and their receptors in a model of placental insufficiency-intrauterine growth restriction (PI-IUGR) / Timothy R.H. Regnault, Ryan J. Orbus, Barbra de Vrijer [et al.] // *Placenta.* – 2002. – Vol. 23, № 2–3. – P. 132–144.

205. Placental immune responses to viruses: molecular and histo-pathologic perspectives / Kavita Narang, Elizabeth H. Cheek, Elizabeth A.L. Enninga, Regan N. Theiler // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22, № 6. – P. 2921.
206. Placental macrophages: origin, heterogeneity, function and role in pregnancy-associated infections / Soraya Mezouar, Maria Katsogiannou, Amira B. Amara [et al.] // *Placenta*. – 2021. – Vol. 103. – P. 94–103.
207. Placental syncytins: genetic disjunction between the fusogenic and immunosuppressive activity of retroviral envelope proteins / Marianne Mangeney, Martial Renard, Géraldine Schlecht-Louf [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2007. – Vol. 104, № 51. – P. 20534–20539.
208. Pregnancy, infection, and epigenetic regulation: a complex scenario / Jasmin Pradhan, Swarupa Mallick, Neha Mishra [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta. Mol. Basis. Dis.* – 2023. – Vol. 1869, № 7. – P. 166768.
209. Prevention and management of genital herpes simplex infection during pregnancy and delivery: Guidelines from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF) / Marie-Victoire Sénat, Olivia Anselem, Olivier Picone [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2018. – Vol. 224. – P. 93–101.
210. Primary, secondary, and tertiary prevention of congenital cytomegalovirus infection / Pauline Sartori, Charles Egloff, Najeh Hcini [et al.] // *Viruses*. – 2023. – Vol. 15, № 4. – P. 819.
211. Privratsky, J.R. PECAM-1: regulator of endothelial junctional integrity / Jamie R. Privratsky, Peter J. Newman // *Cell Tissue Res.* – 2014. – Vol. 355, № 3. – P. 607–619.
212. Progesterone inhibits HIV-1 replication in human trophoblast cells through inhibition of autocrine tumor necrosis factor secretion / Laura D. Muñoz, María J. Serramía, Manuel Fresno, María A. Muñoz-Fernández // *J. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 195, № 9. – P. 1294–1302.
213. Proteasome-independent degradation of HIV-1 in naturally non-permissive human placental trophoblast cells / Anna L. Ross, Claude Cannou, Françoise Barré-Sinoussi, Elisabeth Menu // *Retrovirology*. – 2009. – Vol. 6. – P. 46.

214. Restricted HIV-1 replication in placental macrophages is caused by inefficient viral transcription / Katia E. García-Crespo, Carmen L. Cadilla, Richard Skolasky, Loyda M. Meléndez // *J. Leukoc. Biol.* – 2010. – Vol. 87, № 4. – P. 633–636.
215. Reyes, L. Hofbauer cells: their role in healthy and complicated pregnancy / Leticia Reyes, Thaddeus G. Golos // *Front. Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 2628.
216. Role of HERV-W syncytin-1 in placentation and maintenance of human pregnancy / Samina Noorali, Ioana C. Rotar, Cindi Lewis [et al.] // *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* – 2009. – Vol. 17, № 4. – P. 319–328.
217. Rote, N.S. The role of human endogenous retroviruses in trophoblast differentiation and placental development / Neal S. Rote, Susmita Chakrabarti, Bradley P. Stetzer // *Placenta*. – 2004. – Vol. 25, № 8–9. – P. 673–683.
218. Samies, N.L. Neonatal herpes simplex virus disease: updates and continued challenges / Nicole L. Samies, Scott H. James, David W. Kimberlin // *Clin. Perinatol.* – 2021. – Vol. 48, № 2. – P. 263–274.
219. Sampling and definitions of placental lesions. Amsterdam placental workshop group consensus statement / Teck Y. Khong, Eoghan E. Mooney, Ilana Ariel [et al.] // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2016. – Vol. 140, № 7. – P. 698–713.
220. Saw, S.N. A review of biomechanics analysis of the umbilical-placenta system with regards to diseases / Shier N. Saw, Yichen Dai, Choon H. Yap // *Front Physiol.* – 2021. – № 12. – P. 587635.
221. Seroprevalence of TORCH infections in antenatal and HIV positive patient populations / Lavan Singh, Siddhartha Mishra, Sarangan Prasanna, Mudera P. Cariappa // *Med. J. Armed. Forces India*. – 2015. – Vol. 71, № 2. – P. 135–138.
222. Sisti, G. Maternal immunity and pregnancy outcome: focus on preconception and autophagy / Giovanni Sisti, Tomi T. Kanninen, Steven S. Witkin // *Genes. Immun.* – 2016. – Vol. 17, № 1. – P. 1–7.
223. Soares, M.J. Hemochorial placentation: development, function, and adaptations / Michael J. Soares, Kaela M. Varberg, Khursheed Iqbal // *Biol. Reprod.* – 2018. – Vol. 99, № 1. – P. 196–211.

224. Soares, M.J. Hypoxia and placental development / Michael J. Soares, Khursheed Iqbal, Keisuke Kozai // Birth. Defects. Res. – 2017. – Vol. 109, № 17. – P. 1309–1329.
225. Soilleux, E. J. Transplacental transmission of HIV: a potential role for HIV binding lectins / Elizabeth J. Soilleux, Nicholas Coleman // Int. J. Biochem. Cell. Biol. – 2003. – Vol. 35, № 3. – P. 283–287.
226. Spectrum and mortality of opportunistic infections among HIV/AIDS patients in southwestern China / Sirun Meng, Qiao Tang, Zhiman Xie [et al.] // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2023. – Vol. 42, № 1. – P. 113–120.
227. Stallmach, T. Placental pathology: its impact on explaining prenatal and perinatal death / Thomas Stallmach, Gundula Hebsch // Virchows Arch. – 2004. – Vol. 445, № 1. – P. 9–16.
228. Study of the fetal and maternal microbiota in pregnant women with intrauterine growth restriction and its relationship with inflammatory biomarkers: a case-control study protocol (SPIRIT Compliant) / Sergi Fernandez-Gonzalez, Olimpia Ortiz-Arrabal, Ariadna Torrecillas [et al.] // Medicine. – 2020. – Vol. 99, № 46. – P. e22722.
229. Survey of cellular immune responses to HCMV infection in the microenvironment of the uterine-placental interface / Takako Tabata, Matthew Petitt, June Fang-Hoover, Lenore Pereira // Med. Microbiol. Immunol. – 2019. – Vol. 208, № 3–4. – P. 475–485.
230. Syncytins expressed in human placental trophoblast / Ray M. Roberts, Toshihiko Ezashi, Laura C. Schulz [et al.] // Placenta. – 2021. – Vol. 113. – P. 8–14.
231. Synoptic reporting in clinical placental pathology: a preliminary investigation into report findings and interobserver agreement / Sonia R. Dancey, Samantha J. Benton, Anthea J. Lafreniere [et al.] // Pediatr. Dev. Pathol. – 2023. – Vol. 26, № 4. – P. 333–344.

232. T cell responses to human endogenous retroviruses in HIV-1 infection / Keith E. Garrison, Richard B. Jones, Duncan A. Meiklejohn [et al.] // PLoS Pathog. – 2007. – Vol. 3, № 11. – P. 1617–1627.
233. The elusive role of placental macrophages: the Hofbauer cell / Michael Z. Zulu, Fernando O. Martinez, Siamon Gordon, Clive M. Gray // J. Innate. Immun. – 2019. – Vol. 11, № 6. – P. 447–456.
234. The immune checkpoint molecule, VTCN1/B7-H4, guides differentiation and suppresses proinflammatory responses and MHC class I expression in an embryonic stem cell-derived model of human trophoblast / Jie Zhou, Yuchen Tian, Ying Qu [et al.] // Front. Endocrinol. (Lausanne). – 2023. – Vol. 14. – P. 1069395.
235. The mother-to-child transmission of HIV-1 and profile of viral reservoirs in pediatric population: a systematic review with meta-analysis of the Cameroonian studies / Aude C. Ka'e, Alex D. Nka, Bouba Yagai [et al.] // PLoS One. – 2023. – Vol. 18, № 1. – P. e0278670.
236. The number of CD68(+) (Hofbauer) cells is decreased in placentas with chorioamnionitis and with advancing gestational age / Marie-Therese N. Vinnars, Erika Rindsjö, Sam Ghazi [et al.] // Pediatr. Dev. Pathol. – 2010. – Vol. 13, № 4. – P. 300–304.
237. The placenta harbors a unique microbiome / Kjersti Aagaard, Jun Ma, Kathleen M. Antony [et al.] // Sci. Transl. Med. – 2014. – Vol. 6, № 237. – P. 237ra65.
238. The preterm placental microbiome varies in association with excess maternal gestational weight gain / Kathleen M. Antony, Jun Ma, Kristen B. Mitchell [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2015. – Vol. 212, № 5. – P. e1–16.
239. The role of transplacental microtransfusions of maternal lymphocytes in in utero HIV transmission / Tzong-Hae Lee, Daniel M. Chafets, Robert J. Biggar [et al.] // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. – 2010. – Vol. 55, № 2. – P. 143–147.
240. Thornburg, K. L. Uteroplacental circulation and fetal vascular function and development / Kent L. Thornburg, Samantha Louey // Curr. Vasc. Pharmacol. – 2013. – Vol. 11, № 5. – P. 748–757.

241. Timmer, T. Fas receptor-mediated apoptosis: a clinical application? / Tineke Timmer, Elisabeth G. E. de Vries, Steven de Jong // J. Pathol. – 2002. – Vol. 196, № 2. – P. 125–134.
242. Toll-like receptor variants are associated with infant HIV-1 acquisition and peak plasma HIV-1 RNA level / Kristin M. Beima-Sofie, Abigail W. Bigham, Jairam R. Lingappa [et al.] // AIDS. – 2013. – Vol. 27, № 15. – P. 2431–2439.
243. Transforming growth factor- $\beta$  (TGF $\beta$ ) receptors I/II differentially regulate TGF $\beta$ 1 and IGF-binding protein-3 mitogenic effects in the human placenta / Karen Forbes, Benoit Souquet, Rebecca Garside [et al.] // Endocrinology. – 2010. – Vol. 151, № 4. – P. 1723–1731.
244. Transforming growth factor- $\beta$  signal transduction in angiogenesis and vascular disorders / Philippe Bertolino, Martine Deckers, Franck Lebrin, Peter ten Dijke // Chest. – 2005. – Vol. 128, № 6 Suppl. – P. 585S–590S.
245. Tristem, M. Identification and characterization of novel human endogenous retrovirus families by phylogenetic screening of the human genome mapping project database / Michael Tristem // J. Virol. – 2000. – Vol. 74, № 8. – P. 3715–3730.
246. Trophoblast induces monocyte differentiation into CD14+/CD16+ macrophages / Paulomi B. Aldo, Karen Racicot, Vinicius Craviero [et al.] // Am. J. Reprod. Immunol. – 2014. – Vol. 72, № 3. – P. 270–284.
247. Ultrastructural study on human placenta from intrauterine growth retardation cases / Michela Battistelli, Sabrina Burattini, Francesco Pomini [et al.] // Microsc. Res. Tech. – 2004. – Vol. 65, № 3. – P. 150–158.
248. Understanding viral and immune interplay during vertical transmission of HIV: implications for cure / Omayma Amin, Jenna Powers, Katherine M. Bricker, Ann Chahroudi // Front. Immunol. – 2021. – Vol. 12. – P. 757400.
249. van der Kuyl, A.C. HIV infection and HERV expression: a review / Antoinette C. van der Kuyl // Retrovirology. – 2012. – Vol. 9. – P. 6.
250. Vauloup-Fellous, C. Genital herpes and pregnancy: serological and molecular diagnostic tools. Guidelines for clinical practice from the French College

- of Gynecologists and Obstetricians (CNGOF) / Christelle Vauloup-Fellous / *Gynaecol. Obstet. Fertil. Senology.* – 2017. – Vol. 45, № 12. – P. 655–663.
251. Verma, I. Urogenital infections as a risk factor for preterm labor: a hospital-based case-control study / Indu Verma, Kumkum Avasthi, Vandana Berry // *J. Obstet. Gynaecol. India.* – 2014. – Vol. 64, № 4. – P. 274–278.
252. Vidricaire, G. A clathrin, caveolae, and dynaminindependent endocytic pathway requiring free membrane cholesterol drives HIV-1 internalization and infection in polarized trophoblastic cells / Gaël Vidricaire, Michel J. Tremblay // *J. Mol. Biol.* – 2007. – Vol. 368, № 5. – P. 1267–1283.
253. Viral infections during pregnancy / Michelle Silasi, Ingrid Cardenas, Ja–Young Y. Kwon [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2015. – Vol. 73, № 3. – P. 199–213.
254. Viral tropism in human immunodeficiency virus type 1 – infected children and adolescents in Thailand / Natt Arayapong, Ekawat Pasomsub, Rujikorn Kanlayanadonkit [et al.] // *J. Pediatric. Infect. Dis. Soc.* – 2021. – Vol. 10, № 1. – P. 1–6.
255. von Ehr, J. Implications of maternal conditions and pregnancy course on offspring's medical problems in adult life / Julia von Ehr, Frauke von Versen-Höynck // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2016. – Vol. 294, № 4. – P. 673–679.
256. Wilson, N. At-scale evidence from 26 national household surveys on the prevention of mother-to-child transmission of HIV cascade / Nicholas Wilson // *Health Policy Plan.* – 2019. – Vol. 34, № 7. – P. 514–519.
257. Witkin, S.S. HIV inhibition by lactobacilli: easier in a test tube than in real life / Steven S. Witkin, Iara M. Linhares // *MBio.* – 2015. – Vol. 6, № 5. – P. e01485–15.
258. Yong, H.E.J. Current approaches and developments in transcript profiling of the human placenta / Hannah E.J. Yong, Shiao-Yng Chan // *Hum. Reprod. Update.* – 2020. – Vol. 26, № 6. – P. 799–840.

259. Yu, W. Viral infections during pregnancy: the big challenge threatening maternal and fetal health / Wenzhe Yu, Xiaoqian Hu, Bin Cao // Matern. Fetal. Med. – 2021. – Vol. 4, № 1. – P. 72–86.
260. Zegeye, E.A. Factors associated with the utilization of antenatal care and prevention of mother-to-child HIV transmission services in Ethiopia: applying a count regression model / Elias A. Zegeye, Josue Mbonigaba, Zacharie T. Dimbuene // BMC Womens Health. – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 187.
261. Zhao, H. The impact of hypoxia in early pregnancy on placental cells / Hui Zhao, Ronald J. Wong, David K. Stevenson // Int. J. Mol. Sci. – 2021. – Vol. 22, № 18. – P. 9675.

## СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

### Список Таблиц

Таблица 1 – Характеристика применённых в исследовании антител к антигенам инфекционных агентов .....	46
Таблица 2 – Перечень и характеристика применённых для исследования ангиогенеза и апоптоза антител .....	47
Таблица 3 – Стадии ВИЧ-инфекции у обследованных беременных .....	51
Таблица 4 – Частота возникновения неинфекционных осложнений во время беременности при наличии ВИЧ-инфекции у женщин, но отсутствия признаков ВИЧ-инфекции у новорождённых детей (подгруппа IA).....	53
Таблица 5 – Состояние новорождённых детей .....	56
Таблица 6 – Массо-ростовые показатели и оценка по шкале Апгар в исследованных подгруппах новорождённых с герпесвирусной инфекцией.....	58
Таблица 7 – Морффункциональное состояние плацент группы контроля.....	64
Таблица 8 – Морффункциональное состояние плацент подгруппы с наличием ВИЧ-инфекции у женщин, но отсутствия признаков ВИЧ-инфекции у новорождённых детей (подгруппа IA) .....	67
Таблица 9 – Воспалительные изменения в плацентах и внеплацентарных оболочках подгруппы с наличием ВИЧ-инфекции у женщин, но отсутствия признаков ВИЧ-инфекции у новорождённых детей (подгруппа IA) .....	69
Таблица 10 – Морффункциональное состояние плацент подгруппы с наличием ВИЧ-инфекции как у матерей, так и у новорождённых детей (подгруппа IB) .....	71
Таблица 11 – Морффункциональное состояние плацент при инфекции, вызванной вирусами семейства Herpesviridae (вирусами простого герпеса I/II типов и цитомегаловирусом) .....	79

## Список Рисунков

Рисунок 1 – Стадии развития зародыша в периоде бластогенеза.....	19
Рисунок 2 – Морфологические признаки острой плацентарной недостаточности: расширенные полнокровные сосуды промежуточных и терминальных ворсин; г-э, ув. 100.....	42
Рисунок 3 – Морфологические признаки хронической компенсированной плацентарной недостаточности: крупные синцитиальные узелки, умеренно выраженные отложения фибринолиза в межворсинчатом пространстве; г-э, ув. 200.....	42
Рисунок 4 – Морфологические признаки хронической субкомпенсированной недостаточности плаценты: нарушение ветвления ворсинчатого хориона с преобладанием промежуточных ворсин, крупные синцитиальные узелки, отложение фибринолиза в межворсинчатом пространстве; г-э, ув. 100.....	43
Рисунок 5 – Петрификаты в плаценте (стрелки); г-э, ув. 20.....	43
Рисунок 6 – Морфологические признаки хронической декомпенсированной недостаточности плаценты: выраженное нарушение ветвления и созревания ворсинчатого хориона с преобладанием крупных склерозированных ворсин; г-э, ув. 50.....	44
Рисунок 7 – Иммуногистохимическое исследование: А – отрицательный контроль, Б – положительный контроль (экспрессия bFGF); ув. 400.....	45
Рисунок 8 – Социальная характеристика женщин, инфицированных вирусом иммунодефицита человека .....	50
Рисунок 9 – Распределение ВИЧ-инфицированных женщин в зависимости от срока беременности во время постановки на учёт в женской консультации.....	52
Рисунок 10 – Распределение ВИЧ-инфицированных женщин в зависимости от проведения антиретровирусной терапии.....	52

Рисунок 11 – Гнойный хориоамнионит, г-э, ув. 200.....	59
Рисунок 12 – Гнойный интервиллезит, г-э, ув. 200.....	60
Рисунок 13 – Распределение восходящей амниотической инфекции и плацентарной недостаточности (%) на морфологическом материале при скрининговом исследовании плаценты и внеплацентарных оболочек.....	61
Рисунок 14 – Структура плацентарной недостаточности (%) на морфологическом материале при скрининговом исследовании плаценты и внеплацентарных оболочек .....	62
Рисунок 15 – Морфологические изменения в ворсинах хориона при ВИЧ-инфекции, г-э, ув. 400.....	73
Рисунок 16 – Экспрессия p24 в плацентарных макрофагах, иммуногистохимическое исследование, ув. 400.....	73
Рисунок 17 – Отложение фибриноида в межворсинчатом пространстве; г-э, ув. 200.....	75
Рисунок 18 – Очаговый гнойный хориодецидит; г-э, ув. 200.....	76
Рисунок 19 – Нарушение ветвления и диссоциированное созревание ворсин с гигантоклеточным метаморфозом клеток стромы ворсин; г-э, ув. 400 .....	77
Рисунок 20 – Экспрессия p24 в плацентарных макрофагах, иммуногистохимическое исследование, ув. 400 .....	77
Рисунок 21 – Герпетический виллузит, г-э, ув. 200 .....	83
Рисунок 22 – Гигантоклеточный метаморфоз с гиперхроматозом ядер клеток периферического цитотрофобlastа, г-э, ув. 200 .....	83
Рисунок 23 – Базофильный некроз в базальной пластинке при герпетической инфекции, г-э, ув. 200 .....	84
Рисунок 24 – Положительная реакция с анти–ВПГ I/II антителами, иммуногистохимическое исследование, ув. 200 .....	84

Рисунок 25 – Цитомегаловирусный виллузит: гигантоклеточный метаморфоз клеток Кащенко-Гофбауэра по типу «совиного глаза» (стрелки), г-э, ув. 600 .....	86
Рисунок 26 – Цитомегаловирусный виллузит: положительная реакция с анти-ЦМВ антителами (стрелки), иммуногистохимическое исследование, ув. 400 .....	86
Рисунок 27 – Экспрессия VEGF клетками ворсин в группе контроля, иммуногистохимическое исследование, А – ув. 400; Б – ув. 1000 .....	89
Рисунок 28 – Экспрессия bFGF клетками ворсин в группе контроля, иммуногистохимическое исследование, А – ув. 400; Б – ув. 1000 .....	90
Рисунок 29 – Экспрессия CD31 в эндотелиоцитах сосудов ворсин в группе контроля, иммуногистохимическое исследование, А – ув. 400; Б – ув. 1000 .....	91
Рисунок 30 – Относительная площадь экспрессии (%) проангиогенных факторов VEGF, bFGF и CD31 в плацентах группы контроля .....	92
Рисунок 31 – Экспрессия TGF- $\beta$ 1 клетками ворсин в группе контроля, иммуногистохимическое исследование, А – ув. 400; Б – ув. 1000.....	93
Рисунок 32 – Экспрессия Tsp-1 клетками ворсин в группе контроля, иммуногистохимическое исследование, А – ув. 400; Б – ув. 1000.....	94
Рисунок 33 – Экспрессия FasL клетками ворсин в группе контроля, иммуногистохимическое исследование, А – ув. 400; Б – ув. 1000.....	95
Рисунок 34 – Экспрессия CD14 клетками ворсин в группе контроля, иммуногистохимическое исследование, А – ув. 400; Б – ув. 1000.....	96
Рисунок 35 – Относительная площадь экспрессии (%) TGF- $\beta$ 1, Tsp-1, FasL и CD14 в плацентах группы контроля.....	97
Рисунок 36 – Распределение экспрессируемых факторов в соответствии с относительной площадью экспрессии (%) в плацентах группы контроля.....	98
Рисунок 37 – Экспрессия VEGF клетками ворсин при ВИЧ-инфекции, иммуногистохимическое исследование, А – ув. 400; Б – ув. 1000.....	99

Рисунок 38 – Относительная площадь экспрессии (%) VEGF в плацентах группы ВИЧ-инфицированных женщин и группы контроля .....	100
Рисунок 39 – Экспрессия bFGF клетками ворсин при ВИЧ-инфекции, иммуногистохимическое исследование, А – ув. 400; Б – ув. 1000.....	101
Рисунок 40 – Относительная площадь экспрессии (%) bFGF в плацентах группы ВИЧ-инфицированных женщин и группы контроля.....	102
Рисунок 41 – Экспрессия CD31 в эндотелиоцитах сосудов ворсин при ВИЧ-инфекции, иммуногистохимическое исследование, А – ув. 400; Б – ув. 1000 .....	103
Рисунок 42 – Относительная площадь экспрессии (%) CD31 в плацентах группы ВИЧ-инфицированных женщин и группы контроля.....	104
Рисунок 43 – Экспрессия TGF- $\beta$ 1 клетками ворсин при ВИЧ-инфекции, иммуногистохимическое исследование, А – ув. 400; Б – ув. 1000.....	105
Рисунок 44 – Относительная площадь экспрессии (%) TGF- $\beta$ 1 в плацентах группы ВИЧ-инфицированных женщин и группы контроля .....	106
Рисунок 45 – Экспрессия Tsp-1 клетками ворсин при ВИЧ-инфекции, иммуногистохимическое исследование, ув. 400 .....	107
Рисунок 46 – Относительная площадь экспрессии (%) Tsp-1 в плацентах группы ВИЧ-инфицированных женщин и группы контроля.....	107
Рисунок 47 – Экспрессия FasL клетками ворсин при ВИЧ-инфекции, иммуногистохимическое исследование, А – ув. 400; Б – ув. 1000.....	109
Рисунок 48 – Относительная площадь экспрессии (%) FasL в плацентах группы ВИЧ-инфицированных женщин и группы контроля.....	110
Рисунок 49 – Экспрессия CD14 в плацентарных макрофагах при ВИЧ-инфекции, иммуногистохимическое исследование, А – ув. 400; Б – ув. 1000 .....	111
Рисунок 50 – Относительная площадь экспрессии (%) CD14 в плацентах группы ВИЧ-инфицированных женщин и группы контроля.....	112

Рисунок 51 – Распределение экспрессируемых факторов в соответствии с относительной площадью экспрессии (%) в плацентах подгруппы с ВИЧ-инфекцией при отсутствии вертикальной передачи ВИЧ .....	112
Рисунок 52 – Распределение экспрессируемых факторов в соответствии с относительной площадью экспрессии (%) в плацентах подгруппы с ВИЧ-инфекцией при вертикальной передаче ВИЧ.....	113
Рисунок 53 – Экспрессия VEGF клетками ворсин при герпетической инфекции, имmunогистохимическое исследование, А – ув. 400; Б – ув. 1000.....	114
Рисунок 54 – Относительная площадь экспрессии (%) VEGF в плацентах при герпетической инфекции и в группе контроля.....	115
Рисунок 55 – Экспрессия bFGF клетками ворсин при герпетической инфекции, имmunогистохимическое исследование, А – ув. 400; Б – ув. 1000.....	117
Рисунок 56 – Относительная площадь экспрессии (%) bFGF в плацентах при герпетической инфекции и в группе контроля.....	118
Рисунок 57 – Экспрессия CD31 в эндотелиоцитах сосудов ворсин при герпетической инфекции, имmunогистохимическое исследование, А – ув. 400; Б – ув. 1000.....	119
Рисунок 58 – Относительная площадь экспрессии (%) CD31 в плацентах при герпетической инфекции и в группе контроля .....	120
Рисунок 59 – Экспрессия TGF- $\beta$ 1 клетками ворсин при герпетической инфекции, имmunогистохимическое исследование, А – ув. 400; Б – ув. 1000.....	121
Рисунок 60 – Относительная площадь экспрессии (%) TGF- $\beta$ 1 в плацентах при герпетической инфекции и в группе контроля .....	122
Рисунок 61 – Экспрессия Tsp-1 клетками ворсин при герпетической инфекции, имmunогистохимическое исследование, А – ув. 400; Б – ув. 1000 .....	123

Рисунок 62 – Относительная площадь экспрессии (%) Tsp-1 в плацентах при герпетической инфекции и в группе контроля .....	124
Рисунок 63 – Экспрессия FasL клетками ворсин при герпетической инфекции, иммуногистохимическое исследование, А – ув. 400; Б – ув. 1000 .....	125
Рисунок 64 – Относительная площадь экспрессии (%) FasL в плацентах при герпетической инфекции и в группе контроля .....	126
Рисунок 65 – Экспрессия CD14 плацентарными макрофагами при герпетической инфекции, иммуногистохимическое исследование, А – ув. 400; Б – ув. 1000 .....	127
Рисунок 66 – Относительная площадь экспрессии (%) CD14 в плацентах при герпетической инфекции и в группе контроля .....	128
Рисунок 67 – Распределение экспрессируемых факторов в соответствии с относительной площадью экспрессии (%) в группе плацент с герпетической инфекцией .....	129
Рисунок 68 – Схема патогенеза плацентарной недостаточности при ВИЧ-инфекции .....	136
Рисунок 69 – Схема патогенеза плацентарной недостаточности при герпетической инфекции .....	139