

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 618.1–07:616.91–018

doi:10.18499/2225-7357-2023-12-1-20-28

1.5.22 – клеточная биология

3.3.2 – патологическая анатомия



Гистологическая характеристика плацент при острой генитальной герпес-вирусной инфекции

З. А. Воронцова[✉], О. Д. Жилиева, В. В. Шишкина, С. Н. Золотарева,
Т. В. Самойленко, Е. С. Горюшкина, Л. Н. Антакова

Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко,
Воронеж, Россия

Аннотация. Острая герпес-вирусная инфекция беременных в 45–50% приводит к внутриутробному инфицированию плода, что может служить причиной развития септических осложнений и выраженных соматических и неврологических нарушений у новорожденного. **Целью** исследования было гистоморфологическое изучение плацент родильниц с впервые выявленной инфекцией – вирусом простого герпеса 2-го типа (ВПГ-2). **Материал и методы.** Объектом гистологического исследования служили 10 плацент пациенток после оперативного родоразрешения путем кесарева сечения, с впервые выявленной ВПГ-2. Группу сравнения составили 10 плацент женщин с физиологической беременностью. Гистологические срезы плаценты окрашивали гематоксилином и эозином, раствором Гимза и по методу пикро Маллори. Идентификацию про- и противовоспалительного фенотипа макрофагов (CD68, CD163), субпопуляции лимфоцитов CD4 и CD8, экспрессию TLR4 рецепторов проводили иммуногистохимическим методом с применением специфических антител. Количественная оценка популяции клеток и рецепторов к TLR4 осуществлялась морфометрическим методом. Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программ MS Excel (2016) и SPSS Statistics 17.0. **Результаты.** Морфологические проявления острой герпетической инфекции в третьем триместре беременности носят сочетанный воспалительный и компенсаторный характер. В плодной части плаценты отмечается уменьшение численности клеток M2 (противовоспалительного) типа и увеличение количества клеток M1 (провоспалительного) типа. Дисбаланс между профилями CD163⁺ и CD68⁺ плацентарных макрофагов с численным преобладанием последних свидетельствует о выраженной клеточной реакции иммунного ответа, что подтверждается интенсивным иммунопозитивным окрашиванием TLR4 фетальной части плаценты. На фоне сравнительно небольшой популяции CD4⁺ и CD8⁺ отмечена различная степень отложения перивиллезного фибрина, агрегация ворсинок и некроз клеток трофобласта. Виллит вирусной этиологии характеризуется деструктивной инфильтрацией материнских CD8⁺ Т-лимфоцитов, проникающих в ворсины хориона, в сочетании с активацией макрофагов в ворсинах плодной части плаценты. Изменение соотношения иммунных клеток при инфицировании ВПГ-2 свидетельствует о наличии цитотоксических и аутоиммунных реакций в плаценте в ответ на внедрение ВПГ-2. **Заключение.** Результаты исследования свидетельствуют о развитии выраженного иммунопатологического процесса в тканях плодной части плаценты, что обуславливает снижение ее защитных и адаптационных свойств и повышает риск развития перинатальных осложнений.

Ключевые слова: гистология плаценты, генитальная герпес-вирусная инфекция, иммунные клетки, макрофаги

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Воронцова З.А., Жилиева О.Д., Шишкина В.В., Золотарева С.Н., Самойленко Т.В., Горюшкина Е.С., Антакова Л.Н. Гистологическая характеристика плацент при острой генитальной герпес-вирусной инфекции // Журнал анатомии и гистопатологии. 2023. Т. 12, №1. С. 20–28. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2023-12-1-20-28>

ORIGINAL ARTICLES

Original article

Histological Properties of Placentas in Acute Herpes Simplex Virus Infection Affecting Genitals

Z. A. Vorontsova[✉], O. D. Zhilyaeva, V. V. Shishkina, S. N. Zolotareva,
T. V. Samoilenko, E. S. Goryushkina, L. N. Antakova

N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia

© Воронцова З.А., Жилиева О.Д., Шишкина В.В., Золотарева С.Н., Самойленко Т.В., Горюшкина Е.С., Антакова Л.Н., 2023

Abstract. Acute herpes simplex virus infection in pregnant women results in intrauterine infection of the fetus in 45–50% of cases, thus being the cause of septic complications and severe somatic and neurological disorders in the newborn. **The aim** of the study was to investigate the placentas of new mothers with newly diagnosed herpes simplex virus type 2 infection (HSV-2) using histological and immunochemical methods. **Material and methods.** This histological study included 10 placentas of new mothers after operative delivery by caesarean section with newly diagnosed HSV-2 infection. The comparison group (control) consisted of 10 placentas of women with a physiological pregnancy. Histological sections of the placenta were stained with hematoxylin and eosin, Giemsa's solution and Picro-Mallory staining. Identification of the pro- and anti-inflammatory phenotype of macrophages (CD68, CD163), subpopulations of CD4 and CD8 lymphocytes, TLR4 receptor expression was performed by immunohistochemical method using specific antibodies. Quantification of the cell population and TLR4 receptors was performed morphometrically. The data obtained were statistically analysed using MS Excel (2016) and SPSS Statistics 17.0. **Results.** Morphological manifestations of acute herpes simplex virus infection were combined inflammatory and compensatory in nature in the third trimester of pregnancy. The histological picture of the fetal part of the placenta demonstrated a decreased number of M2 (anti-inflammatory) macrophages and an increased number of M1 (pro-inflammatory) macrophages. The imbalance between CD163⁺ and CD68⁺ profiles of placental macrophages with the numerical predominance of the latter evidenced a pronounced cellular immune response; this, in turn, was supported by intense TLR4 immunopositive staining of the fetal part of the placenta. There was perivillous fibrin deposition of varying degrees, villus agglutination, and necrosis of trophoblast cells associated with a relatively small population of CD4⁺ and CD8⁺. Villitis of viral etiology was characterized by destructive infiltration of maternal CD8⁺ T-lymphocytes penetrating the chorionic villi, combined with activated macrophages in the villi of the fetal part of the placenta. Modifications in the proportion of immune cells during HSV-2 infection supported cytotoxic and autoimmune reactions in the placenta in response to HSV-2 introduction. **Conclusion.** The results obtained evidence the development of a pronounced immunopathological process in the tissues of the fetal part of the placenta, which results in the decreased protective and compensatory properties of the placenta and increases risk of perinatal complications.

Keywords: histology of the placenta, herpes simplex virus infection affecting genitals, immune cells, macrophages

Conflict of interests: the authors declare no conflict of interests.

For citation: Vorontsova Z.A., Zhilyaeva O.D., Shishkina V.V., Zolotareva S.N., Samoilenko T.V., Goryushkina E.S., Antakova L.N. Histological properties of placentas in acute herpes simplex virus infection affecting genitals. Journal of Anatomy and Histopathology. 2023. V. 12, №1. P. 20–28. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2023-12-1-20-28>

Введение

Современные тенденции, направленные на снижение риска перинатальных осложнений, а также показателей перинатальной и младенческой смертности диктуют необходимость изучения проблемы инфицирования беременных. Пристальное внимание к вопросам последствий генитальной герпес-вирусной инфекции обусловлено не только высокой частотой распространения этой патологии, по данным лабораторных исследований она варьирует от 50% до 70%, но и тяжестью перинатальных осложнений при внутриутробном инфицировании плода [3, 4, 7]. Известно, что инфекция, развившаяся впервые и имеющая яркие клинические проявления непосредственно перед родами, приводит к внутриутробному инфицированию плода в 45–50% случаев. Впоследствии это может послужить причиной генерализованных проявлений инфекции у новорожденного, таких, как сепсис или менингоэнцефалит, а также тяжелых соматических и неврологических нарушений [3, 11, 18, 19].

Плацента как провизорный орган является уникальным объектом для исследования, так как обеспечивает оптимальные взаимодействия между тканями матери и плода, в то же время активно реагирует на чужеродные антигены вирусной и бактериальной этиоло-

гии при инфицировании материнского организма [2].

Научный интерес представляет взаимодействие между иммунными клетками плаценты, в частности, между макрофагами, оказывающее непосредственное влияние на ее функции и, соответственно, на течение и исход беременности. Известно, что макрофаги – клетки врожденной иммунной системы, поддерживающие гомеостаз в плаценте, регулирующие процессы ангиогенеза и регенерации тканей, обеспечивающие иммунную устойчивость в системе мать–плацента–плод. Различают два основных фенотипа клеток: классически активированный воспалительный M1-тип (CD68⁺) и альтернативно активированный противовоспалительный тип M2 (CD163⁺) [10, 21]. Эти фенотипы отличаются функционально, обладают различным стимулирующим эффектом в отношении других иммунокомпетентных клеток, экспрессируют различные гены, как следствие, по-разному реагируют на внешние факторы.

Материал и методы исследования

Гистологическими и иммунохимическими методами исследовано 10 плацент после оперативного родоразрешения путем кесарева сечения, с впервые возникшей ВПГ-2 в третьем триместре беременности.

Таблица 1 / Table 1

Перечень антител для иммуногистохимического исследования
List of antibodies for immunohistochemistry

Антитела	Принадлежность	Каталожный номер	Разведение	Производитель
CD68	rabbit monoclonal Ab	ab213363	1:2000	AbCam, United Kingdom
CD163	rabbit monoclonal Ab	ab182422	1:500	AbCam, United Kingdom
CD4	rabbit monoclonal Ab	ab133616	1:150	AbCam, United Kingdom
CD8	mouse monoclonal Ab	ab237709	1:100	AbCam, United Kingdom
TLR4	mouse monoclonal Ab	ab237709	1:200	AbCam, United Kingdom

Группу сравнения составили 10 плацент женщин с физиологической беременностью.

Материал собран на базе перинатального центра МБУЗ «Городская больница №1» г. Старый Оскол Белгородской области. Все проводимые исследования были одобрены локальным этическим комитетом ВГМУ им. Н.Н. Бурденко (протокол № 6 от 2018 г.) и выполнялись с письменного информированного согласия пациенток.

Диагностика инфицирования вирусом простого герпеса 2 типа осуществлялась методом ПЦР сыворотки крови беременных (производство «ДНК-технология», Москва), определялся титр антител классов IgM, IgG к ВПГ-2 методом ИФА сыворотки крови беременных (производство «Vector-Best», Новосибирск).

Для гистологического исследования кусочки плаценты из краевой, центральной и парацентральной зон фиксировали в 10% растворе формалина с последующей заливкой в парафин по общепринятой методике. Срезы толщиной 4 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, раствором Гимза и по методу пикро Маллори (ЭргоПродакшн, БиоВитрум).

Идентификацию про- и противовоспалительного фенотипа макрофагов (CD68, CD163), субпопуляции лимфоцитов CD4 и CD8, экспрессию TLR4 рецепторов проводили иммуногистохимическим способом с применением специфических антител (табл. 1), при толщине срезов 2 мкм. Ядра клеток контрастировали с помощью гематоксилина Майера [5, 6].

Количественная оценка популяции макрофагов в зависимости от фенотипа, субпопуляций Т-лимфоцитов и рецепторов к TLR4 осуществлялась морфометрическим методом. В поле зрения подсчитывали количество позитивно окрашенных клеток из расчета на 1 мм². В каждом случае анализировали по 25 полей зрения с использованием увеличения микроскопа ×400. Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программ MS Excel (2016) и SPSS Statistics 17.0. Нормальность распределения в выборках оценивали с помощью критерия Колмагорова–Смирнова. На основании выявленного нормального распределения степень статистических различий между критериями определяли с помощью параметрического t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Количественные данные представлены

как среднее арифметическое и стандартная ошибка среднего. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

При макроскопическом исследовании плацент женщин с генитальным герпес-вирусным инфицированием и женщин с физиологической беременностью достоверных различий выявлено не было. В трех случаях из десяти наблюдались признаки гематогенной герпетической инфекции, характеризующиеся некрозом и агглютинацией ворсин, лимфоцитарным виллузитом и наличием в стенке кровеносных сосудов скоплений фибриноида.

Для восходящей герпетической инфекции было характерно наличие гистологических признаков острого некротического лимфоплазмоцитарного хориоамнионита. В эпителиоцитах амниона, эндотелии сосудов, клетках синцитиотрофобласта, септ и базальной пластинки выявлены одноядерные клетки гигантских размеров с крупными гомогенными гиперхромными ядрами. В некоторых случаях имели место клетки с кариорексисом, а также эозинофильные включения Коудри. В стволовых ворсинах обнаруживались признаки васкулита, в терминальных ворсинах – наличие тромбозов. Морфологические признаки фуникулита характеризовались инфильтративно-воспалительными изменениями стенок пупочной вены. Более выраженные патологические изменения выявлялись в сосудах ворсин. Стенки сосудов были значительно инфильтрированы лимфоцитами с небольшим количеством нейтрофилов. Во всех случаях наблюдалось стенозирование просвета сосудов, в двух случаях просвет сосудов был облитерирован. В базальной пластинке и децидуальных септах выявлялись очаги некроза, выраженный полиморфный инфильтрат, содержащий лимфоциты, плазмциты, нейтрофилы и макрофаги [1].

Гистологические изменения межворсинчатого пространства характеризовались ограниченными воспалительными изменениями в виде незначительной плазмоцитарно-лимфоцитарной инфильтрации. В четырех случаях отмечались групповые скопления макрофагов под трофобластом, в остальных случаях имело место наличие единичных

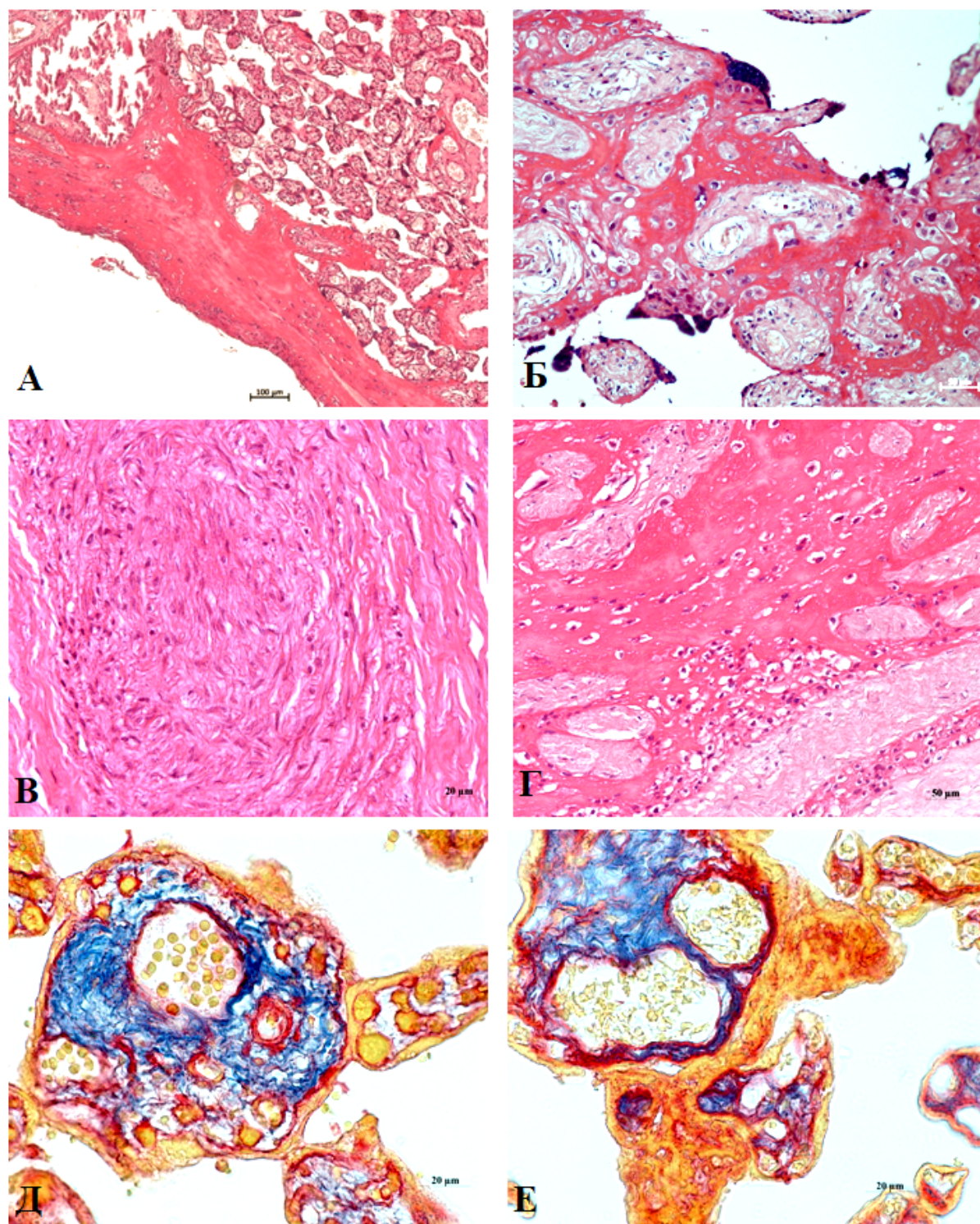


Рис. 1. Гистологическая картина плацент, третий триместр беременности. А – плацента контрольной группы (хориальная пластинка); Б – плацента при ВПГ-2 (обилие перивиллезного фибриноида); В – склеротическая ворсина в хорионической части плаценты; Г – кальцификаты хориальной пластинки; Д – третичная ворсина плаценты контрольной группы, периферийное расположение капилляров ворсин, умеренное отложение фибриноида (желтым цветом), синим цветом визуализируются коллагеновые волокна стромы; Е – третичная ворсина плаценты с подтвержденной ВПГ-2, замурованные капилляры плода, массивные отложения фибриноида. Масштабный отрезок А – 100 мкм, Б, Г – 50 мкм, остальные – 20 мкм. Методика: А–Г – гематоксилин и эозин, Д, Е – окрашивание по методу пикро Маллори.

Fig. 1. Structure of the placentas, the third trimester of pregnancy. А – the placenta of the control group (chorionic plate); Б – the placenta under HSV-2 (a large amount of perivillous fibrinoid); В – sclerotic villus in the chorionic part of the placenta; Г – calcifications of the chorionic plate; Д – tertiary villus of the placenta of the control group, peripheral location of villus capillaries, moderate fibrinoid deposition (yellow), stromal collagen fibers are visualized in blue; Е – tertiary villus of the placenta under confirmed HSV-2, “immured” fetal capillaries, massive fibrinoid depositions. Scale bar: А – 100 µm, Б, Г – 50 µm, the rest – 20 µm. Technique: А–Г – hematoxylin and eosin, Д, Е – staining according to the Picro Mallory technique.

Таблица 2 / Table 2

Численная плотность CD163⁺ клеток в плаценте в условиях физиологической беременности и при инфицировании ВПГ-2 на 1 мм², (M±m)
Numerical density of CD163⁺ cells in the placentas under physiological pregnancy and in HSV-2 infection per 1 mm², (M±m)

Показатели	Физиологическая беременность	ВПГ-2
Клетки Кащенко–Гофбауэра в стромах ворсины	47,9±2,7	19,3±1,1*
CD163 ⁺ клетки в стромах ворсины	383,3±6,1	71,8±2,6*
CD163 ⁺ клетки в стромах базальной децидуальной оболочки	1109,5±8,4	231±3,3*

Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению с группой физиологической беременности при $p < 0,05$.

Note: * – differences are statistically significant compared with the group of physiological pregnancy, $p < 0,05$

макрофагальных клеток в области трофобласта и межворсинчатого пространства. В исследуемых плацентах отмечена различная степень отложения перивеллезного фибриноида (рис. 1).

Наряду с признаками воспаления, в плаценте наблюдались выраженные компенсаторно-приспособительные изменения, для которых была характерна высокая степень васкуляризации терминальных ворсин и наличие синцитиальных узелков. Гистологические изменения плаценты исследуемой группы демонстрировали наличие плацентарной недостаточности в стадии компенсации (рис. 1).

В группе с физиологически протекающей беременностью, гистологические изменения плаценты характеризовались компенсаторно-приспособительными реакциями, при которых наблюдались увеличение числа терминальных ворсин, их умеренная васкуляризация и пролиферация синцитиотрофобласта с образованием синцитиальных почеч (рис. 1).

Выявление в децидуальной оболочке CD163⁺ клеток (децидуальных макрофагов) показало наличие вокруг спиральных артерий, рядом с эндометриальными железами большого количества клеток неправильной, вытянутой формы с большим гиперхромным ядром. Такие же клетки обнаруживались в стромах материнской части плаценты [8]. В плодной части CD163⁺ клетки (клетки Кащенко–Гофбауэра) характеризовались достаточно крупными размерами, яйцевидной или округлой формой с эксцентрично расположенным ядром и многочисленными вакуолями в цитоплазме. В большинстве случаев выявлялись одиночные клетки, но в четырех случаях были выявлены скопления групповые клеток в непосредственной близости от трофобласта (табл. 2).

Численная плотность CD163⁺ клеток (Кащенко–Гофбауэра) ворсин хориона в группе физиологической беременности была значительно выше, чем в группе инфицированных ВПГ-2 ($p < 0,05$) [9]. Коэффициент соотношения численности макрофагов материнской (базальной децидуальной оболочки)

и плодной части (ворсин) плаценты при наличии клинических проявлений герпетической инфекции, подтвержденной лабораторными исследованиями, составил 3,2, а в группе с физиологической беременностью – 2,9. Снижение числа иммунокомпетентных клеток плодной части плаценты может являться причиной высокой вероятности внутриутробного инфицирования плода (рис. 2).

Иная картина складывается при исследовании численной плотности экспрессии CD68⁺ клеток. В группе с физиологически протекающей беременностью коэффициент соотношения численности CD68⁺ макрофагов материнской (базальной децидуальной оболочки) и плодной части (ворсин) составлял 3,14, что свидетельствовало о преобладании количества клеток в децидуальной оболочке над численностью CD68⁺ в стромах ворсин. В плацентах родильниц, инфицированных ВПГ-2, отмечалась выраженная инфильтрация CD68⁺ плодной части плаценты (рис. 2). Соответственно коэффициент численной плотности составлял 2,7.

Дисбаланс между воспалительным и противовоспалительным профилями плацентарных макрофагов с численным преобладанием последних (CD68⁺) свидетельствует о выраженной клеточной реакции иммунного ответа (табл. 3).

Маркер Т-киллеров (CD4⁺) в доношенной плаценте группы физиологической беременности обнаружен не был, численная плотность Т-супрессоров (CD8⁺) составляла $0,35 \pm 0,06$. Вероятно, данное соотношение в ворсинах хориона плаценты соответствует оптимальной регуляции иммунных взаимоотношений, направленных на поддержание нормального течения беременности. Функциональное единство иммунокомпетентных клеток обеспечивает защитные механизмы и подавление избыточной цитотоксической способности иммунокомпетентных клеток Т-супрессорами [12, 19]. В группе с ВПГ-2 отмечалось появление Т-киллеров (CD4⁺) в равных соотношениях с Т-супрессорами – $0,75 \pm 0,07$. Можно предположить, что изменение соотношения иммунных клеток связано с развитием выраженной воспалительной

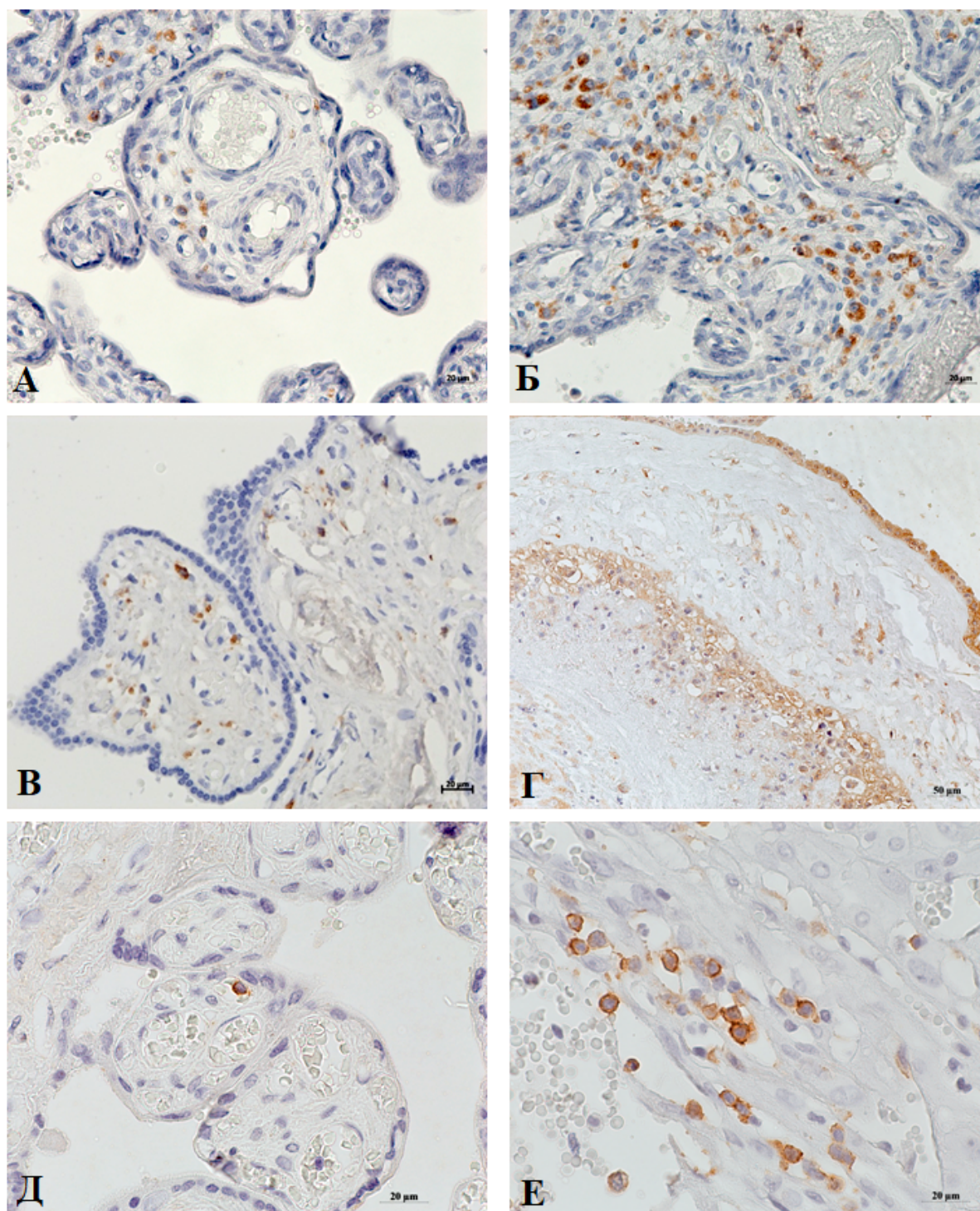


Рис. 2. Иммуногистохимическое окрашивание плацент, третий триместр. А – третичная ворсинка, в строме выявляются единичные в поле зрения $CD68^+$ клетки; Б – массивная инфильтрация $CD68^+$ клетками плодной части плаценты; В – $CD163^+$ клетки в строме ворсины хориона плаценты при ВПГ-2; Г – иммунопозитивное окрашивание TLR4 фетальной части плаценты; Д – единичные CD8 лимфоциты третичной ворсины; Е – инфильтрация хориальной пластинки Т-хелперными клетками при подтвержденной ВПГ-2 инфекции. Плацента группы физиологической беременности (А), Б–Е – с подтвержденной ВПГ-2 инфекцией. Ядра докрасивали гематоксилином Майера. Масштабный отрезок: Г – 50 мкм, остальные – 20 мкм.

Fig. 2. Immunohistochemical staining of the placentas, the third trimester. А – tertiary villus, isolated $CD68^+$ cells in the field of view are detected in the stroma; Б – massive infiltration of $CD68^+$ cells of the fetal part of the placenta; В – $CD163^+$ cells in the stroma of the chorionic villus of the placenta under HSV-2; Г – TLR4 immunopositive staining of the fetal part of the placenta; Д – isolated CD8 lymphocytes of the tertiary villus; Е – infiltration of the chorionic plate with T-helper cells under confirmed HSV-2 infection. The placenta under physiological pregnancy (А), Б–Е – under confirmed HSV-2 infection. The nuclei were counterstained with Mayer's hematoxylin. Scale bar: Г – 50 μ m, the rest – 20 μ m.

Таблица 3 / Table 3

Численная плотность CD68⁺ клеток в плаценте в условиях физиологической беременности и при инфицировании ВПГ-2 на 1 мм², (M±m)
Numerical density of CD68⁺ cells in the placentas under physiological pregnancy and in HSV-2 infection per 1 mm², (M±m)

Показатели	Физиологическая беременность	ВПГ-2
CD68 ⁺ в строме ворсины	595,2±5,6	1020,7±7,5*
CD68 ⁺ в строме базальной децидуальной оболочки	1869,53±18,2	377,11±7,4*

Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению с группой физиологической беременности при $p < 0,05$.

Note: * – differences are statistically significant compared with the group of physiological pregnancy, $p < 0,05$.

реакции плаценты, вызванной экспансией ВПГ-2. В свою очередь появление высокотоксичных плацентарных CD4⁺ Т-клеток на фоне снижения количества CD163⁺ макрофагов может быть связано с формированием аутоиммунных реакций, направленных против организма плода [15, 19].

Согласно литературным данным, наличие молекулярных паттернов, ассоциированных с патогеном, вызванных микроорганизмами (PAMPs) или молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением хозяина (DAMPs), запускает сигнальный каскад, что приводит к увеличению экспрессии цитокинов, хемокинов и интерферонов [20]. Семейство Toll-подобных рецепторов (TLR) является одной из важных подгрупп PRRs и действует как мост между врожденным и адаптивным иммунитетом. Экспрессия TLR не ограничивается иммунными клетками, они также присутствуют на фибробластах, эндотелиальных клетках и эпителиальных клетках, и на хориальном эпителии плаценты. При исследовании инфицированных плацент с помощью иммуногистохимических методов наблюдалось интенсивное иммунопозитивное окрашивание TLR4 фетальной части плаценты, что также свидетельствует в пользу выраженной клеточной реакции иммунного ответа на внедрение ВПГ-2 (рис. 2).

Известно, что тучные клетки (ТК) являясь производными гематопоэтических стволовых клеток, обладают богатым секретом и большим количеством рецепторов. ТК являются полифункциональными клетками соединительной ткани, способными регулировать течение как адаптивных, так и патологических процессов [9]. ТК принимают непосредственное участие в инициации воспалительного ответа, реагируя на поступление антигенов [13, 16, 17]. При исследовании децидуальной оболочки плацент с физиологически протекающей беременностью единичные ТК без признаков дегрануляции располагались периваскулярно. В группе с ВПГ-2 тучноклеточная реакция выражалась активной дегрануляцией секретома, наиболее выраженной в очагах геморрагического пропитыва-

вания, на фоне сравнительно небольшой численности самих клеток.

Заключение

Результаты, полученные в ходе исследования, свидетельствуют о развитии выраженного иммунопатологического процесса в тканях плодной части плаценты, следствием которого является снижение защитных и компенсаторно-приспособительных свойств плаценты, что в свою очередь может служить основополагающей причиной высокой степени риска перинатальных осложнений.

Список литературы/ References

- Агафонова А.В., Васильев В.В., Рогозина Н.В. Морфологическая характеристика плаценты при инфекционном поражении. Практическая медицина. 2021;19(1):8–14. Agafonova AV, Vasiliev VV, Rogozina NV. Morphological characteristics of the placenta in infectious lesions. Practical medicine. 2021;19(1):8–14 (In Russ.). doi: 10.32000/2072-1757-2021-1-8-14
- Алексеева Н.Т., Никитюк Д.Б., Ключкова С.В. и др. Морфологическая характеристика плаценты в физиологических условиях с учетом возрастного, антропометрического и этнического факторов. М.: Научная книга; 2018. Alekseeva NT, Nikityuk DB, Klochkova SV, et al. Morfologicheskaya kharakteristika platsenty v fiziologicheskikh usloviyakh s uchetom vuzrastnogo, antropometricheskogo i etnicheskogo faktorov. Moscow: Nauchnaya kniga; 2018. (In Russ.).
- Белова А.В., Асцатурова О.Р., Науменко Н.С., Никонов А.П. Генитальный герпес и беременность. Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2017;4(3):124–130. Belova AV, Astsaturova OR, Naumenko NS, Nikonov AP. Genital Herpes and Pregnancy. V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology. 2017 Sep 15;4(3):124–30. (In Russ.). 10.18821/2313-8726-2017-4-3-124-130
- Воронцова З.А., Жилыева О.Д., Золотарева С.Н., Логачева В.В. Экспериментальное моделирование плацентарной недостаточности и синдрома задержки роста плода (обзор литературы). Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2021;1:35–46.

- Vorontsova ZA, Zhilyaeva OD, Zolotareva SN, Logacheva VV. Experimental modeling of placental insufficiency and fetal growth retardation syndrome (literature review). *Journal of New Medical Technologies*, e-edition. 2021;1:35–46. (In Russ.).
5. Иммуногистохимические методы: руководство / ed. George L. Kumar, Lars Rudbeck ; рус. изд. под ред. Г. А. Франка, П. Г. Малькова ; [пер. с англ. Н. В. Данилова, Л. В. Москвина, Н. М. Гайфуллин]. М., 2011. Immunogistokhimicheskie metody: rukovodstvo / ed. GL Kumar, L Rudbeck ; rus. izd. pod red. GA Franka, PG Mal'kova ; [per. s angl. NV Danilova, LV Moskvina, NM Gaifullin]. Moscow, 2011. (In Russ.).
 6. Мальков П.Г., Франк Г.А. Основы обеспечения качества в гистологической лабораторной технике: руководство. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. Mal'kov P.G., Frank G.A. Osnovy obespecheniya kachestva v gistologicheskoi laboratornoi tekhnike: rukovodstvo. 2-e izd., pererab. i dop. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. (In Russ.).
 7. Савченко Т.Н., Слесаренко Т.Н., Алешкин, В.А. и др. Особенности иммунного статуса беременных с герпесвирусной инфекцией. *Фарматека*. 2017;12(345):46–50. Savchenko TN, Slesarenko TN, Aleshkin VA, et al. Features of the Immune Status of Pregnant Women with Herpesvirus Infection. *Farmateka*. 2017;12(345):46–50. (In Russ.).
 8. Павлов О.В., Сельков С.А. Плацентарные макрофаги. Морфофункциональные характеристики и роль в гестационном процессе. СПб.: Эко-Вектор; 2018. Pavlov OV, Sel'kov SA. Platsentarnye makrofagi. Morfofunktsional'nye kharakteristiki i rol' v gestatsionnom protsesse. St. Petersburg: Eko-Vektor; 2018. (In Russ.).
 9. Atiakshin DA, Shishkina VV, Gerasimova OA, Meshkova VY, Samodurova NY, Samoilenko TV, et al. Combined histochemical approach in assessing tryptase expression in the mast cell population. *Acta Histochemica*. 2021 May;123(4):151711. doi: 10.1016/j.acthis.2021.151711
 10. Berezha VA, Mamontova TV, Gromova AM. CD68+ M1 macrophages is associated with placental insufficiency under fetal growth restriction. *Wiadomości Lekarskie*. 2021;74(2):213–9. doi: 10.36740/wlek202102107
 11. Choudhury RH, Dunk CE, Lye SJ, Aplin JD, Harris LK, Jones RL. Extravillous trophoblast and endothelial cell crosstalk mediates leukocyte infiltration to the early remodeling decidual spiral arteriole wall. *The Journal of Immunology*. 2017 Apr 10;198(10):4115–28. doi: 10.4049/jimmunol.1601175
 12. Derricott H, Jones RL, Greenwood SL, Batra G, Evans MJ, Heazell AEP. Characterizing villitis of unknown etiology and inflammation in stillbirth. *The American Journal of Pathology*. 2016 Apr;186(4):952–61. doi: 10.1016/j.ajpath.2015.12.010
 13. Elieh Ali Komi D, Wöhrl S, Bielory L. Mast cell biology at molecular level: a comprehensive review. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2019 Dec 12;58(3):342–65. doi: 10.1007/s12016-019-08769-2
 14. Fimal P, Shah VK, Chattopadhyay S. Insight into tlr4-mediated immunomodulation in normal pregnancy and related disorders. *Frontiers in Immunology*. 2020 May 19;11:807. doi: 10.3389/fimmu.2020.00807
 15. Lasch M, Sudan K, Paul C, Schulz C, Kolben T, Dorp J van, et al. Isolation of decidual macrophages and hofbauer cells from term placenta—comparison of the expression of CD163 and CD80. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022 May 30;23(11):6113. doi: 10.3390/ijms23116113
 16. Metz M, Maurer M. Mast cells – key effector cells in immune responses. *Trends in Immunology*. 2007 May;28(5):234–41. doi: 10.1016/j.it.2007.03.003
 17. Piliponsky AM, Acharya M, Shubin NJ. Mast cells in viral, bacterial, and fungal infection immunity. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019 Jun 12;20(12):2851. doi: 10.3390/ijms20122851
 18. Sauerbrei A. Herpes Genitalis: diagnosis, treatment and prevention. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2016 Oct 18;76(12):1310–7. doi: 10.1055/s-0042-116494
 19. Tsuda S, Nakashima A, Shima T, Saito S. New paradigm in the role of regulatory t cells during pregnancy. *Frontiers in Immunology*. 2019 Mar 26;10:573. doi: 10.3389/fimmu.2019.00573
 20. WHO. Herpes simplex virus. *News bulletin*. 2016; (400). <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs400/ru>
 21. Yemchenko YaO, Shynkevych VI, Ishcheikin KY, Kaidashev IP. PPAR-gamma agonist pioglitazone reduced CD68+ but not CD163+ macrophage dermal infiltration in obese psoriatic patients. *PPAR Research*. 2020 May 1;2020:1–6. doi: 10.1155/2020/4548012

Информация об авторах

✉ Воронцова Зоя Афанасьевна – д-р. биол. наук, зав. кафедрой гистологии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко; ул. Студенческая, 10, Воронеж, 394036, Россия; z.vorontsova@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-3610-2549>
 Жилиева Ольга Дмитриевна – канд. мед. наук, ассистент кафедры гистологии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко; ozhilyaeva@mail.ru <https://orcid.org/0000-0005-9896-8443>
 Шишкина Виктория Викторовна – канд. мед. наук, директор НИИ экспериментальной биологии и медицины, доцент кафедры гистологии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко; 4128069@gmail.com <https://orcid.org/0000-0001-9185-4578>

Information about the authors

✉ Zoya A. Vorontsova – Doct. Sci. (Bio.), head of the Department of histology of N.N. Burdenko Voronezh State Medical University; ul. Stuchenskaya, 10, Voronezh, 394036, Russia; z.vorontsova@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-3610-2549>
 Olga D. Zhilyaeva – Cand. Sci. (Med.), teaching assistant of the Department of histology of N.N. Burdenko Voronezh State Medical University; ozhilyaeva@mail.ru <https://orcid.org/0000-0005-9896-8443>
 Viktoriya V. Shishkina – Cand. Sci. (Med.), head of the Scientific Research Institute of experimental biology and medicine, associate professor of the Department of histology of N.N. Burdenko Voronezh State Medical University; 4128069@gmail.com <https://orcid.org/0000-0001-9185-4578>

Золотарева Светлана Николаевна – канд. биол. наук, доцент кафедры гистологии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко; zol2009sn@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-2136-8272>

Самойленко Татьяна Валерьевна – научный сотрудник НИИ экспериментальной биологии и медицины Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко; antailkka@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-9990-535X>

Горюшкина Елена Сергеевна – лаборант НИИ экспериментальной биологии и медицины Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко; goruskinaalt@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-4813-8466>

Антакова Любовь Николаевна – старший научный сотрудник НИИ экспериментальной биологии и медицины Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко; tsvn@bk.ru

<https://orcid.org/0000-0001-5212-1006>

Svetlana N. Zolotareva – Cand. Sci. (Bio.), associate professor of the Department of histology of N.N. Burdenko Voronezh State Medical University;

zol2009sn@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-2136-8272>

Tat'yana V. Samoilenko – researcher of the Scientific Research Institute of experimental biology and medicine of N.N. Burdenko Voronezh State Medical University;

antailkka@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-9990-535X>

Elena S. Goryushkina – laboratory assistant of the Scientific Research Institute of experimental biology and medicine of N.N. Burdenko Voronezh State Medical University;

goruskinaalt@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-4813-8466>

Lyubov' N. Antakova – leading researcher of the Scientific Research Institute of experimental biology and medicine of N.N. Burdenko Voronezh State Medical University;

tsvn@bk.ru

<https://orcid.org/0000-0001-5212-1006>

Статья поступила в редакцию 21.12.2022; одобрена после рецензирования 1.03.2023; принята к публикации 20.03.2023.
Submitted 21.12.2022; Revised 1.03.2023; Accepted 20.03.2023.
