

Научная статья

УДК 618.36

doi:10.18499/2225-7357-2026-15-1-38-49

1.5.22 – клеточная биология

3.3.2 – патологическая анатомия



## Иммуногистохимические и ультраструктурные особенности многоядерных гигантских клеток трофобласта при патологическом прикреплении плаценты

Н. В. Низяева<sup>✉</sup>, Т. В. Сухачева<sup>1</sup>, Е. Р. Милютина<sup>2</sup>, Н. А. Габитова<sup>2</sup>,  
Т. Н. Белоусова<sup>2</sup>, Т. В. Фокина<sup>1</sup>, Т. Д. Пацаев<sup>3</sup>, М. В. Мнихович<sup>1</sup>,  
Л. М. Михалева<sup>1</sup>, М. Н. Бабаева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского, Москва, Россия

<sup>2</sup>Видновский перинатальный центр, Видное, Россия

<sup>3</sup>Национальный исследовательский центр «Курчатовский Институт», Москва, Россия

**Аннотация.** Цель исследования заключалась в оценке морфологических, ультраструктурных и иммуногистохимических характеристик многоядерных гигантских клеток трофобласта (МГКТ) в миометрии пациенток (34–38 недель гестации) при аномальной инвазии плаценты. **Материал и методы.** В исследование включены 31 беременная женщина 27–43 лет, из которых 19 женщин (срок гестации 34–38 недель) с патологическим прикреплением плаценты, у которых было выявлено приращение плаценты (pl. accreta) (n=7) и врастание плаценты (pl. increta) (n=12) в стенку матки. В группу сравнения включены женщины (n=12) без патологического прикреплении плаценты. Фрагменты миометрия фиксировали в 10% растворе формалина, заключали в парафин, с окрашиванием гематоксилином и эозином. Иммуногистохимическое исследование выполнено на парафиновых срезах плаценты с использованием первичных антител к цитокератину 8, CD68, TF (тканевому фактору, tissue factor), CD163, CD206, CD14, CD16, IGFBP-1, плацентарному лактогену (ПЛ), b-ХГЧ; исследованы также и ультраструктурные особенности МГКТ. **Результаты.** Эпителиальный фенотип МГКТ был подтвержден выявлением цитокератина 8, слабой экспрессией плацентарного лактогена, b-ХГЧ, тканевого фактора (tissue factor) и отсутствием экспрессии как маркеров макрофагального происхождения (CD68, CD206, CD14, CD16, CD163), так и маркера децидуальных клеток (IGFBP-1). В образцах группы сравнения МГКТ были единичны. Выявленные ультраструктурные признаки МГКТ – значительное количество цистерн гранулярного эндоплазматического ретикулума, наличие большого количества митохондрий, структур комплекса Гольджи показывает их высокую синтетическую и секреторную активность. В то же время наличие множественных микроворсинок на их поверхности указывает на способность к дальнейшей инвазии, что может быть особенно важно при врастании плаценты. **Заключение.** Таким образом, была подтверждена эпителиальная природа МГКТ, а также показана высокая синтетическая активность этих клеток, их способность к инвазии и миграции в стенку матки.

**Ключевые слова:** патологическое приращение плаценты; многоядерные гигантские клетки трофобласта; беременность

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Низяева Н.В., Сухачева Т.В., Милютина Е.Р., Габитова Н.А., Белоусова Т.Н., Фокина Т.В., Пацаев Т.Д., Мнихович М.В., Михалева Л.М., Бабаева М.Н. Иммуногистохимические и ультраструктурные особенности многоядерных гигантских клеток трофобласта при патологическом прикреплении плаценты // Журнал анатомии и гистопатологии. 2026. Т. 15, №1. С. 38–49. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2026-15-1-38-49>

Original article

## Immunohistochemical and Ultrastructural Features of Multinucleated Giant Trophoblast Cells in Abnormally Invasive Placenta

N. V. Nizyaeva<sup>1</sup>✉, T. V. Sukhacheva<sup>1</sup>, E. R. Milyutina<sup>2</sup>, N. A. Gabitova<sup>2</sup>,  
T. N. Belousova<sup>2</sup>, T. V. Fokina<sup>1</sup>, T. D. Patsaev<sup>3</sup>, M. V. Mnikhovich<sup>1</sup>,  
L. M. Mikhaleva<sup>1</sup>, M. N. Babaeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Petrovsky National Research Center of Surgery, Moscow, Russia*

<sup>2</sup>*Vidnovsky Perinatal Center, Vidnoye, Russia*

<sup>3</sup>*Kurchatov National Research Center, Moscow, Russia*

**Abstract.** The aim of the study was to assess the morphological, ultrastructural, and immunohistochemical features of multinucleated giant trophoblast cells (MGTCs) within the myometrium of women (at 34–38 weeks of gestation) presenting with abnormally invasive placenta. **Material and methods.** The study included 31 pregnant women aged 27–43 years, of whom 19 women (at 34–38 weeks of gestation) had pathological placental attachment, with identified placenta accreta (n=7) and placenta increta (n=12) into the uterine wall. The comparison group consisted of women (n=12) without pathological placental attachment. Myometrial fragments were fixed in 10% formalin solution, embedded in paraffin, and stained with hematoxylin and eosin. Immunohistochemical examination was performed on paraffin sections of the placenta using primary antibodies to cytokeratin 8, CD68, TF (tissue factor), CD163, CD206, CD14, CD16, IGFBP-1, placental lactogen (PL), and b-hCG; ultrastructural features of MGTCs were also studied. **Results.** The epithelial phenotype of MGTCs was confirmed by the detection of cytokeratin 8, weak expression of placental lactogen, b-hCG, tissue factor, and the absence of expression of both macrophage lineage markers (CD68, CD206, CD14, CD16, CD163) and the decidual cell marker (IGFBP-1). In samples from the comparison group, MGTCs were sparse. The identified ultrastructural features MGTCs such as a significant number of granular endoplasmic reticulum cisternae, the presence of numerous mitochondria, and Golgi complex structures – indicate their high synthetic and secretory activity. At the same time, the presence of multiple microvilli on their surface suggests the capacity for further invasion, which may be particularly important in placenta increta. **Conclusion.** Thus, the epithelial origin of MGTCs was confirmed, and their high synthetic activity, as well as their ability to invade and migrate into the uterine wall, was demonstrated.

**Keywords:** placenta accreta spectrum, multinucleated giant trophoblast cells, pregnancy

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

**Funding:** the study was carried out within the framework of a state assignment of the Laboratory of Reproductive Pathology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia (FGFZ-2025-0005, No. 125021302125-6).

**For citation:** Nizyaeva N.V., Sukhacheva T.V., Milyutina E.R., Gabitova N.A., Belousova T.N., Fokina T.V., Patsaev T.D., Mnikhovich M.V., Mikhaleva L.M., Babaeva M.N. Immunohistochemical and ultrastructural features of multinucleated giant trophoblast cells in abnormally invasive placenta. *Journal of Anatomy and Histopathology.* 2026. V. 15, №1. P. 38–49. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2026-15-1-38-49>

### Введение

Известно, что цитотрофобластическая инвазия является ключевым моментом формирования системы мать–плацента–плод и осуществляется как последовательный многоступенчатый процесс структурно-функциональных изменений [4, 18, 20]. В регуляции этого процесса участвуют многочисленные гормональные, сосудистые, иммунологические, молекулярно-генетические и другие факторы [17, 18, 20].

Наряду с этим, патологическое прикрепление плаценты становится все более распространенной причиной материнской заболеваемости/смертности [13]. За последние 10 лет частота встречаемости вращаний плаценты увеличилась более, чем в 5 раз [13]. Основной причиной роста количества вращаний плаценты является увеличение числа оперативных вмешательств на матке, в том числе, операции кесарева сечения (КС) [13].

Считается, что ведущим патогенетическим механизмом при вращании плаценты

является нарушение баланса между факторами защиты и агрессии в виде отсутствия децидуальных клеток, обладающих защитными свойствами и прямого контакта трофобласта с гладкомышечными клетками, на фоне увеличения депозитов фибриноида в маточно-плацентарной зоне, не способного ограничить инвазию трофобласта [2, 3]. Клетки инвазивного цитотрофобласта замещают эндотелий спиральных артерий, а также разрушают мышечные элементы сосудистой стенки, на месте которых возникает фибриноид [4]. Наряду с этим, многоядерные гигантские клетки трофобласта (МГКТ) описаны в области инвазии ворсин плаценты в миометрий [14, 17, 18, 21]. Однако морфологические и ультраструктурные особенности данной популяции клеток и их функционирование недостаточно изучены.

Цель исследования заключалась в оценке морфологических, ультраструктурных и иммуногистохимических характеристик многоядерных гигантских клеток трофобласта (МГКТ) в миометрии пациенток (34–38

недель гестации) при аномальной инвазии плаценты.

## Материал и методы исследования

**Место и время проведения исследования.** Исследование проведено на базе ГБУЗ МО «Видновский перинатальный центр» в марте–июле 2024 гг.

**Характеристика объекта исследования.** В исследование включены 31 беременная женщина в возрасте 27–43 лет, из которых 19 женщин (срок гестации 34–38 недель) были с патологическим прикреплением плаценты, среди которых при проведении УЗИ (аппарат GE HealthCare Voluson P8, Китай) было выявлено приращение плаценты (pl. accreta) (n=7) и вращение (pl. increta) (n=12) плаценты в стенку матки, согласно [13]. В группу сравнения включены женщины (n=12, беременность 36–38 недель) с рубцом на матке после перенесенного кесарева сечения (КС), без вращающейся плаценты. Критерии включения в основную группу: одноплодная беременность; возраст беременной от 18 до 40 лет; наличие УЗИ-критериев pl. accreta / pl. increta, подтвержденный патоморфологический диагноз после родоразрешения; родоразрешение путем операции КС. Критерии включения в группу сравнения: физиологическая беременность, наступившая в естественном цикле, после предшествующего КС; возраст беременной от 18 до 40 лет; отсутствие УЗИ-критериев pl. accreta / pl. increta; оперативное родоразрешение по акушерским показаниям.

**Способ формирования выборки** – простая случайная выборка.

**Дизайн исследования** – ретроспективное исследование по типу случай-контроль.

**Методы.** Фрагменты миометрия размерами 1.5×1.5×1 см фиксировали в 10% растворе формалина, pH=7.4 (Biovitrum, Россия), заключали в парафин, изготавливали срезы толщиной 4 мкм. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином.

**Иммуногистохимическое исследование** выполнено на парафиновых срезах плаценты с использованием первичных антител к цитокератину 8 (мышинные, моноклональные, cat# DV098-RTU, DBVbiotech, Košice, Slovakia), CD68 (мышинные моноклональные, Cell Marque, клон Кр-1, 1:25), TF (tissue factor (рекомбинантные антитела #ab228988, Abcam, 1:500), CD163 (кроличьи моноклональные, #ab182422, Abcam, 1:1000), CD206 (кроличьи поликлональные, #ab64693, Abcam, 1:1000), CD14 (кроличьи, моноклональные клон EPR3653, #ab133335, Abcam, 1:500), CD16 (кроличьи, моноклональные клон SP175, #ab183354, Abcam, 1:200), а также мышинные моноклональные антитела к IGFBP-1 (син. ПАМГ, PP12) (белок-I, связывающий инсули-

ноподобный фактор роста), плацентарному лактогену (ПЛ), b-ХГЧ, полученные в лаборатории патологии репродукции ФГБНУ НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына «РНЦХ им. Б.В. Петровского», как описано в работе [5]. Для выявления реакции применяли универсальную систему детекции Novolink Polymer Detection System (RE7150-K, Leica, Великобритания). По окончании инкубации срезы докрашивали гематоксилином Майера. Выраженность иммуногистохимических реакций в МГКТ определяли полуколичественно: 3 балла – выраженное окрашивание; 2 балла – умеренное окрашивание; 1 балл – слабое окрашивание; «–» – отсутствие окрашивания.

На препаратах с иммуногистохимическим выявлением цитокератина 8 определяли количество МГКТ в 10 (неперекрывающихся) полях зрения (×200), оценивали их размеры (на площади 1 мм<sup>2</sup>) на базе использования светового микроскопа Nexcore NE600 (КНР), соединенного с камерой. Следует отметить, что выявление МГКТ, используя лишь окрашивание гематоксилином и эозином, затруднительно, ввиду скопления клеток вневорсинчатого трофобласта и их плохой визуализации. Поэтому при подсчете преимущественно использовали препараты, в которых методом иммуногистохимии выявляли цитокератин 8.

**Методом электронной микроскопии** исследовали фрагменты миометрия, размером 1 мм<sup>3</sup>, полученные из зон маточно-плацентарной области, где отсутствовали инфаркты, искусственные изменения, участки тромбозов, кальцинаты плаценты. Материал фиксировали в растворе 2,5% глутарового альдегида и 1% параформальдегида в 0,1 М фосфатном буфере (pH 7.4), постфиксировали в 1,5% растворе OsO<sub>4</sub>, обезвоживали и заливали в аралдит (Sigma-Aldrich (Merck)). Полутонкие срезы окрашивали реактивом Шиффа с докраской метиленовым синим. Ультратонкие срезы контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца по стандартной методике. Изображения получали с использованием растрового электронного микроскопа (РЭМ) Versa 3D DualBeam (ThermoFisher Scientific, США) в режиме просвечивающей РЭМ (ПРЭМ) с использованием детектора STEM II в режиме светлого поля при высоком вакууме при ускоряющем напряжении 30 кВ и токе 70 пА.

ПРЭМ изображения получены с использованием оборудования Ресурсного центра зондовой и электронной микроскопии (Курчатовский комплекс НБИКС-природоподобных технологий НИЦ «Курчатовский институт»).

**Статистический анализ.** Статистическая обработка полученных данных проведена в пакете программ «Statistica for Windows v. 8», с оценкой параметрических и непараметрических данных. Использовали

t-критерий Стьюдента (для параметрических данных) и U-критерий Манна–Уитни (для непараметрических данных). Данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ) и в виде медианы и квартилей  $Me [Q_1; Q_3]$ . Различия оценивались как статистически значимые при  $p < 0,05$ .

**Этическая экспертиза.** Исследование выполнено в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ МО «Видновский перинатальный центр» (протокол № 4 от 25.03.2024).

## Результаты и их обсуждение

**Гистологическое исследование.** Морфологическое исследование фрагментов плаценты пациенток группы с приращением плаценты (pl. accreta) выявило полиморфные МГКТ в области инвазии плаценты в матку, на границе децидуальной оболочки и гладкомышечных клеток миометрия. При вращении плаценты (pl. increta) в стенке матки обнаружено большое количество якорных ворсин плаценты «ворсин-теней», замурованных в плодный фибриноид, с потерей базофилии (рис. 1 А–D).

Диаметр МГКТ составлял от 9,0 до 19,4 мкм ( $Me - 13,4$  мкм) как в группе с патологическим прикреплением плаценты, так и в группе с вращением плаценты. Количество МГКТ значительно варьировало у пациенток с патологией прикрепления плаценты.

МГКТ присутствовали во всех наблюдениях патологического прикрепления плаценты, в группе сравнения были единичны или отсутствовали.

Так, количество МГКТ при pl. accreta составляло 18 [8; 36], у пациентов с вращением плаценты (pl. increta) – 32 [11; 60]. Статистически значимые различия между группами «pl. accreta» и «pl. increta» отсутствовали. В пределах децидуальной пластинки группы сравнения МГКТ имели значимо меньшее количество ( $p < 0,01$ ) МГКТ 2 [1; 5], а в миометрии МГКТ были единичны или отсутствовали.

В МГКТ обнаруживались от 3 до 8 ядер, ввиду нагромождения ядер точное их количество было подсчитать затруднительно.

Иммуногистохимическое исследование. МГКТ выразительно экспрессировали цитокератин 8, что подтверждает эпителиальный фенотип этих клеток (рис. 2 А–С).

В группе сравнения МГКТ, расположенные в миометрии (рис. 2 D), были единичны или отсутствовали.

По периферии «ворсин-теней» имели место «отшнурованные» клетки инвазивного трофобласта, а также МГКТ, которые наиболее ярко выявлялись при окрашивании с первичными антителами к цитокератину 8.

В МГКТ была отмечена также экспрессия маркеров, специфичных для трофобласта (рис. 2E, F), однако более слабая, чем в ворсинчатом цито- и синцитиотрофобласте. Одновременно отсутствовала экспрессия маркера децидуальных клеток IGFBP-1 (рис. 2 J, K).

Маркеры, свидетельствующие о макрофагальном (как M1, так и M2 типа) происхождении, в МГКТ выявлены не были (рис. 2 J–M, табл. 1).

Электронно-микроскопическое исследование. Ультраструктурное исследование выявило в миометрии пациенток с вращением плаценты МГКТ с несколькими крупными, неправильной формы ядрами (рис. 3 А). В цитоплазме МГКТ присутствовало значительное количество цистерн гранулярного эндоплазматического ретикулума, расположенных параллельными рядами, также обнаружены структуры комплекса Гольджи, многочисленные митохондрии, промежуточные фибриллы и липидные включения (рис. 3 А–С). В некоторых клетках обнаружены гранулы липофусцина (рис. 3 D). Плазмолемма МГКТ по всему периметру клетки содержала микроворсинки (рис. 3 А, С) и была окружена аморфным электронно-плотным материалом (рис. 3 D). МГКТ образовывали контакты с расположенными рядом гладкомышечными клетками (рис. 3 D–F).

Важно отметить, что ультраструктурное исследование МГКТ подтвердило высокую синтетическую активность этих клеток на основании большого количества цистерн гранулярного эндоплазматического ретикулума, наличия отдельно лежащих рибосом и хорошо развитых структур аппарата Гольджи, и наряду с этим, способность к инвазии и миграции в стенке матки, о чем свидетельствуют множественные микроворсинки на поверхности клетки.

Таким образом, анализ МГКТ в миометрии пациенток на 34–38 неделе гестации с аномальным прикреплением плаценты показал, что при приращении плаценты (pl. accreta) они были сосредоточены преимущественно в пределах децидуальной оболочки, в то время как при вращении плаценты (pl. increta) клетки трофобласта и МГКТ присутствовали в глубоких слоях миометрия. Важно отметить, что наличие замурованных в фибриноид ворсин – «ворсин-теней» с выраженными дистрофическими изменениями был описан нами ранее, как признак характерный для вращающейся плаценты [1]. При иммуногистохимическом окрашивании с первичными антителами к цитокератину 8, было обнаружено, что ворсину окружают клетки трофобласта как обычного строения, так и МГКТ.

Наряду с этим, в образцах миометрия плацентарной площадки группы физиологической беременности у некоторых пациенток выявлены лишь единичные МГКТ в пределах

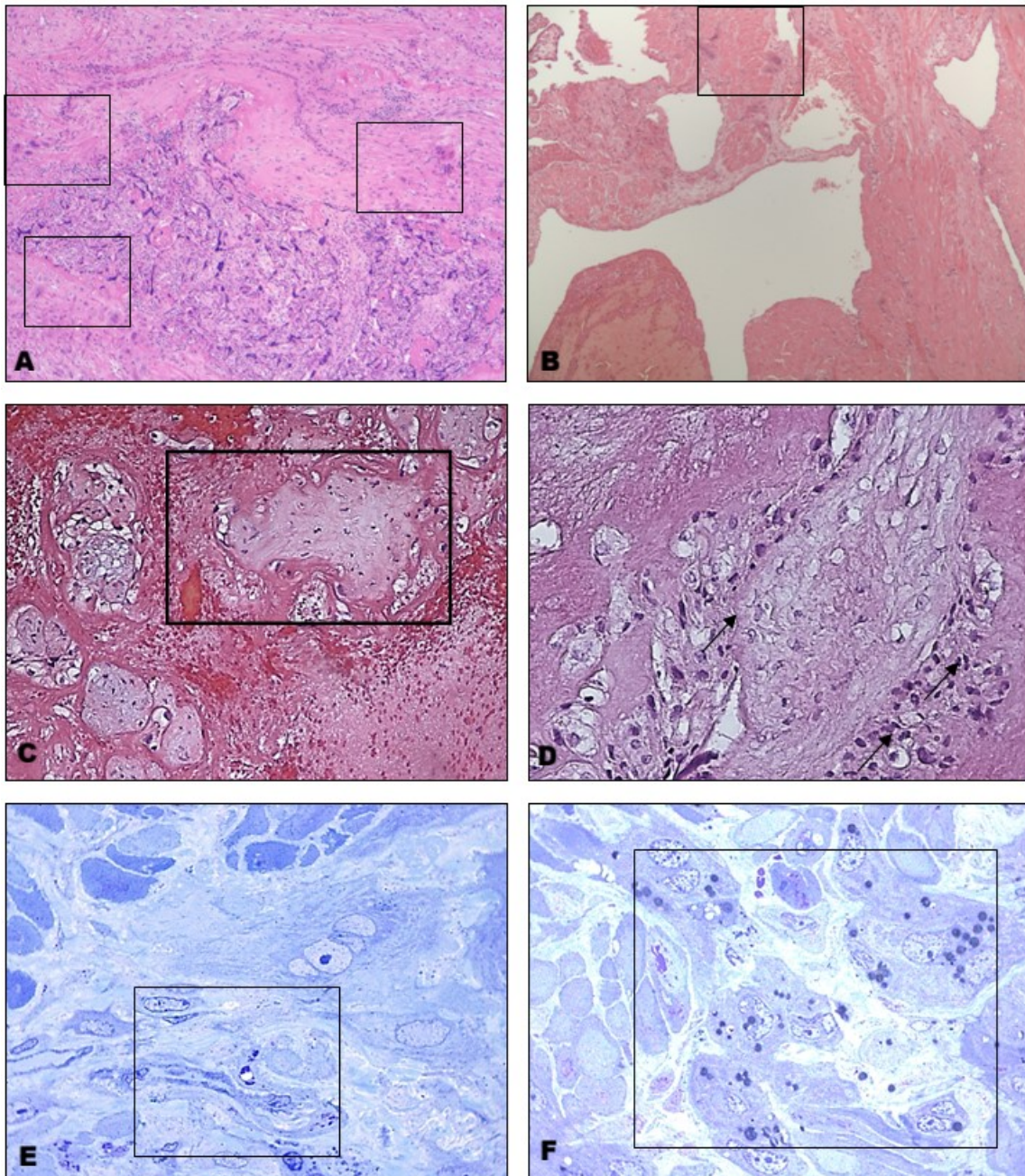


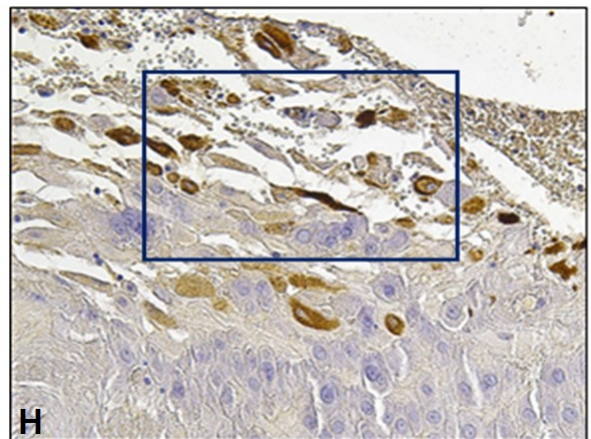
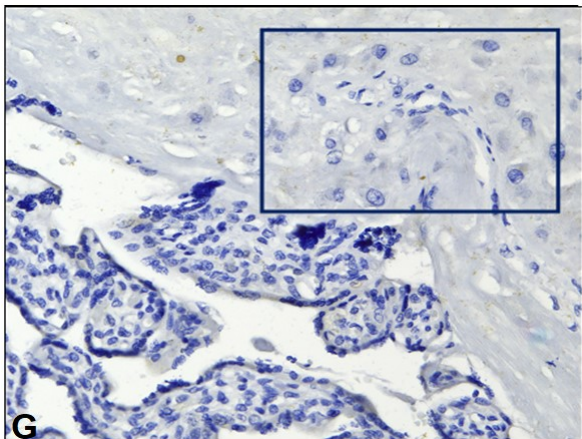
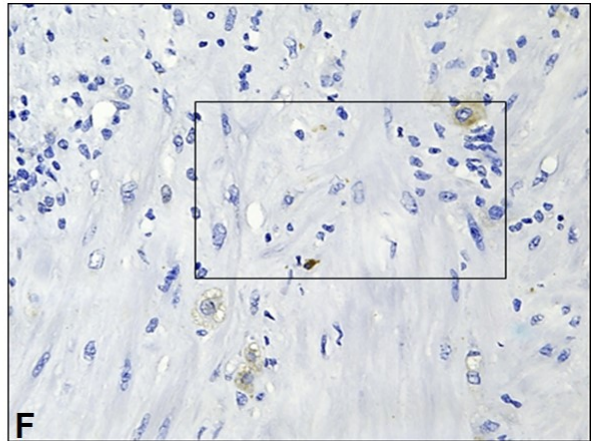
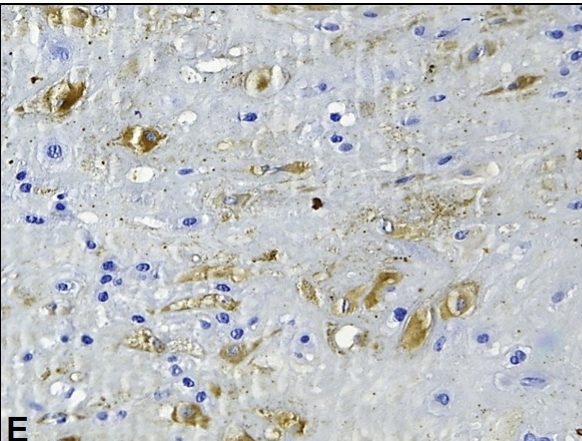
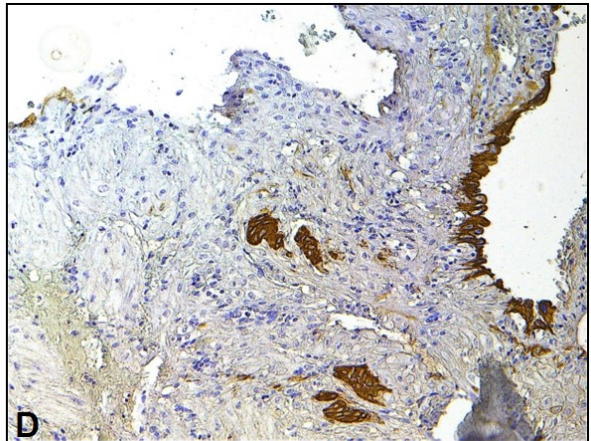
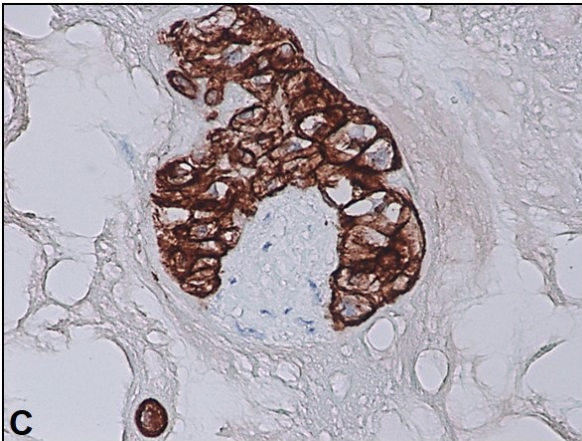
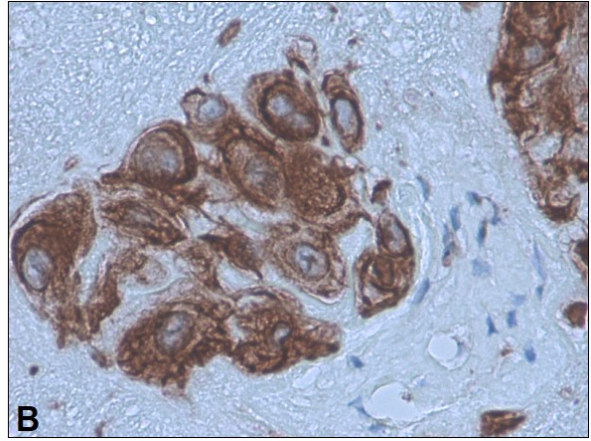
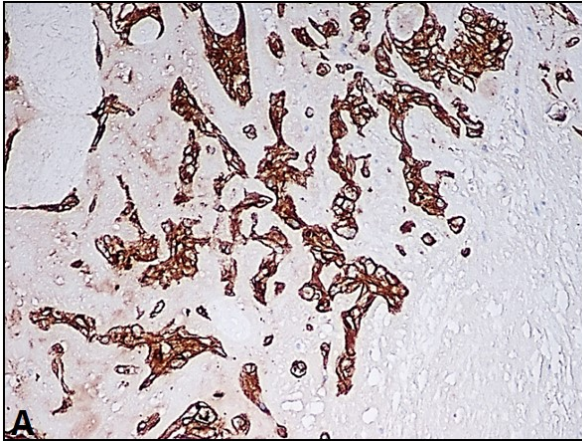
Рис. 1. Гистологическое исследование МГКТ при аномальной инвазии плаценты. А–D – маточно-плацентарная область. Вростание плаценты (ворсинки в виде язычков внедряются в миометрий) (А). Крупный сосуд маточно-плацентарной области (В), децидуальные клетки отсутствуют. Замурованные якорные ворсинки в фибриноид в стенке матки с дистрофическими изменениями (С, D). Миометрий с явлениями некроза и некробиоза (гладкомышечные клетки отсутствуют). Область МГКТ отмечена прямоугольником. Окрашивание гематоксилином и эозином, А –  $\times 50$ ; В –  $\times 100$ ; С –  $\times 100$ ; D –  $\times 200$ . E, F – несколько гигантских многоядерных клеток вневорсинчатого трофобласта с липидными включениями. Область МГКТ отмечена прямоугольником. Полутонкие срезы. Окраска PAS-реакция,  $\times 600$ .

Fig. 1. Histological examination of MGTCs in abnormally invasive placenta. A–D: Uteroplacental region. Placenta increta (villi in tongue-like formations invading the myometrium) (A). Large vessel of the uteroplacental region (B), decidual cells are absent. Anchoring villi embedded in fibrinoid in the uterine wall with dystrophic changes (C, D). Myometrium with signs of necrosis and necrobiosis (smooth muscle cells are absent). The MGTCs area is indicated by a rectangle. Hematoxylin and eosin staining: A –  $\times 50$ ; B –  $\times 100$ ; C –  $\times 100$ ; D –  $\times 200$ . E, F – several multinucleated giant cells of extravillous trophoblast with lipid inclusions. The MGTCs area is indicated by a rectangle. Semi-thin sections. PAS staining,  $\times 600$ .

децидуальной пластинки, подобно описанному другими авторами [21].

В настоящей работе показано, что МГКТ экспрессируют цитокератин 8, как показано ранее [5], и демонстрируют негативную им-

муногистохимическую реакцию к маркерам макрофагального происхождения, в отличие от гигантских клеток инородных тел. Одновременно следует заметить, что появление гигантских клеток инородных тел рядом с



продолжение рисунка

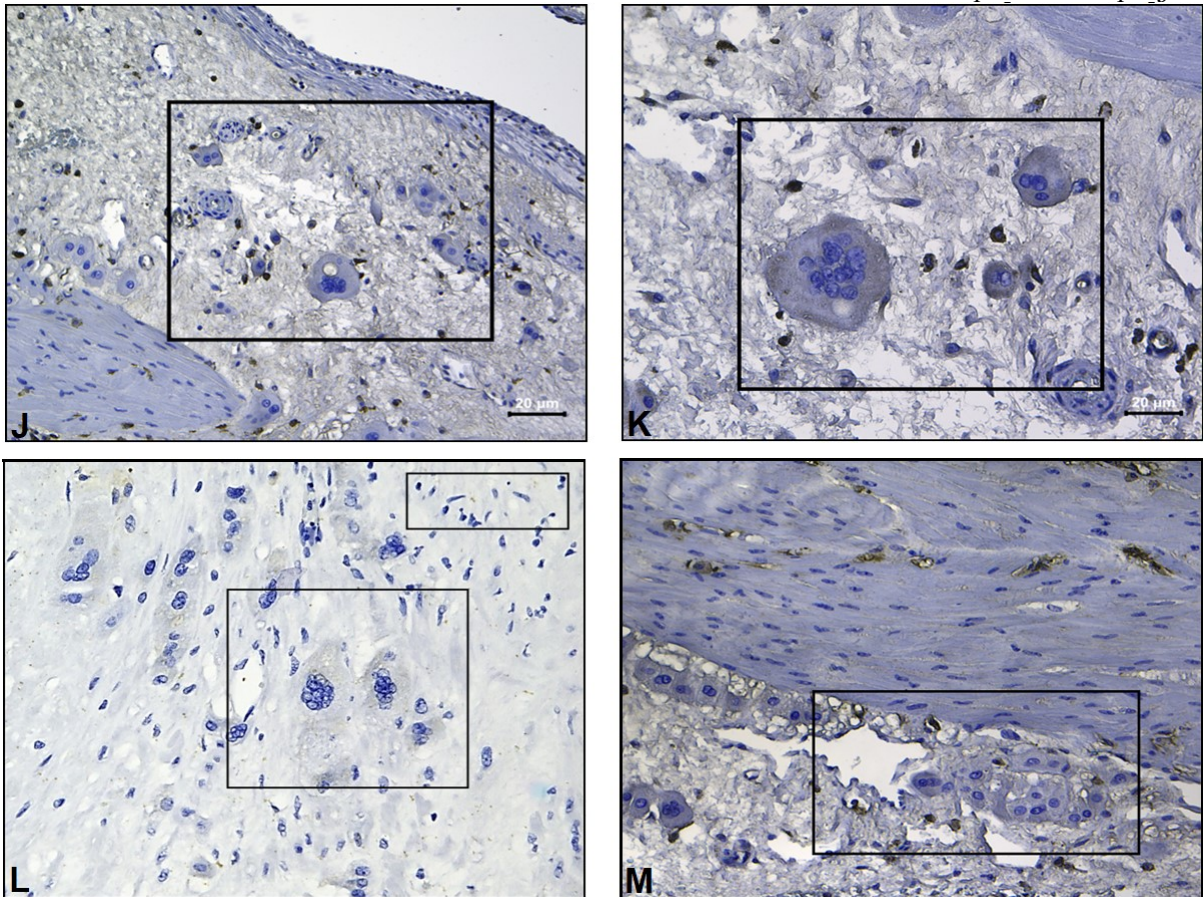


Рис. 2. Иммуногистохимическое исследование МГКТ при аномальной инвазии плаценты. А–D – положительное окрашивание трофобласта к цитокератину 8 и МГКТ, расположенных на периферии замурованных якорных ворсин в фибриноиде,  $\times 100$  (A),  $\times 400$  (B),  $\times 400$  (C), D – группа сравнения – замещение просвета сосуда клетками инвазивного трофобласта, отмечены единичные МГКТ,  $\times 100$ . Область МГКТ отмечена прямоугольником. E – слабо положительное иммуногистохимическое окрашивание МГКТ к тканевому фактору (маркер трофобласта),  $\times 200$ . F – слабо положительное иммуногистохимическое окрашивание с первичными антителами к плацентарному лактогену единичных МГКТ,  $\times 100$ . G, H – маркер децидуальных клеток IGFBP-1, МГКТ не окрашиваются. Сохраненные децидуальные клетки вне зоны вставания и отсутствие децидуальных клеток в области вставания,  $\times 200$ . J–M – отрицательное иммуногистохимическое окрашивание МГКТ к маркерам макрофагального происхождения CD68 (J),  $\times 200$ ; к CD206 (K),  $\times 400$ ; к CD14 (L),  $\times 200$  и к CD16 (M),  $\times 200$ . Область МГКТ отмечена прямоугольником.

Fig. 2. Immunohistochemical examination of MGTCs in placenta accreta spectrum disorders. A–D – Positive staining of trophoblast for cytokeratin 8 and MGTCs located at the periphery of anchored villi embedded in fibrinoid,  $\times 100$  (A),  $\times 400$  (B),  $\times 400$  (C), D – comparison group – replacement of the vessel lumen by invasive trophoblast cells, with isolated MGTCs noted,  $\times 100$ . The area of MGTCs is indicated by a rectangle. E – weakly positive immunohistochemical staining of MGTCs for tissue factor (trophoblast marker),  $\times 200$ . F – weakly positive immunohistochemical staining with primary antibodies against placental lactogen in isolated MGTCs,  $\times 100$ . G, H – marker of decidual cells IGFBP-1, MGTCs are not stained. Preserved decidual cells outside the invasion zone and absence of decidual cells in the invasion zone,  $\times 200$ . J–M – negative immunohistochemical staining of MGTCs for markers of macrophagic origin: CD68 (J),  $\times 200$ ; CD206 (K),  $\times 400$ ; CD14 (L),  $\times 200$ ; and CD16 (M),  $\times 200$ . The area of MGTCs is indicated by a rectangle.

маточным рубцом, около шовного материала было вполне ожидаемо, учитывая повторные операции КС.

Анализ ультраструктуры МГКТ выявил признаки выраженной синтетической активности этих клеток – наличие многочисленных хорошо развитых профилей гранулярного эндоплазматического ретикулума, отдельно лежащих рибосом и структур аппарата Гольджи. По аналогии с клетками синцитиотрофобласта предполагается, что МГКТ могут вырабатывать плацентарные гормоны, такие как ХГЧ

и ПЛ человека, что подтвердили данные исследований, проведенного нами и другими авторами [8].

Наличие многочисленных микроворсинок по поверхности МГКТ свидетельствует об инвазивном потенциале этих клеток. Присутствие промежуточных филаментов в цитоплазме МГКТ совпадает с данными об их иммуномаркировке цитокератином 8 и указывает на их трофобластическое происхождение [5, 15]. Нельзя исключить, что МГКТ формируются по аналогии с синцитиальными

Таблица 1 / Table 1

**Иммуногистохимическая характеристика МГКТ**  
**Immunohistochemical characteristics of MGCTs**

Маркер / Marker	Окрашивание (в баллах) / staining (in the score)
Цитокератин 8 / Cytokeratin	3
b-ХГЧ / Chorionic gonadotropin -beta	1
Tissue factor	1
Плацентарный лактоген / Human placental lactogen	1
ПАМГ / IGFBP-1	–
CD68	–
CD16	–
CD206	–
CD14	–
CD163	–

Примечание: 3 балла – выраженное окрашивание; 2 балла – умеренное окрашивание; 1 балл – слабое окрашивание; – нет окрашивания.

почками, которые в физиологических условиях синтезируют гормоны, биоактивные вещества, микроРНК, иммуномодуляторы, необходимые для поддержания нормального течения беременности, которые поступают в кровотоки матери. При приращении плаценты аналогичные синцитиоподобные структуры остаются в пределах миометрия. Хотя уровень иммуногистохимического окрашивания в синцитиальных почках был значимо слабее, чем в синцитио- и цитотрофобласте плаценты [2, 3].

В разные годы взгляды на происхождение МГКТ были различными [16, 19]. Так, по мнению С.Д.Р. Jones et al. [15], остановка миграции трофобласта связана с его синцитиализацией – терминальной стадией дифференцировки с переходом к высокой синтетической активности. МГКТ могут образовываться за счет слияния нескольких клеток или представлять собой кластер из одноядерных клеток трофобласта, прилежащих друг к другу и объединенных посредством щелевых контактов и десмосом [8]. Отдельные авторы под термином МГКТ понимали разные структуры. Так, С.Д.Р. Jones et al. оценивали только истинно многоядерные клетки без сохранения разделительной клеточной мембраны [15]. Наряду с этим, J. Stanek и соавторы [20] оценивали как «кластеры многоядерных трофобластических клеток в децидуальной оболочке» и пришли к выводу, что появление МГКТ ассоциировано с акушерской патологией: преэклампсией, преждевременными родами, внутриутробной гипоксией и антенатальной гибели плода, а при аномальной инвазии плаценты количество МГКТ было максимальным [20].

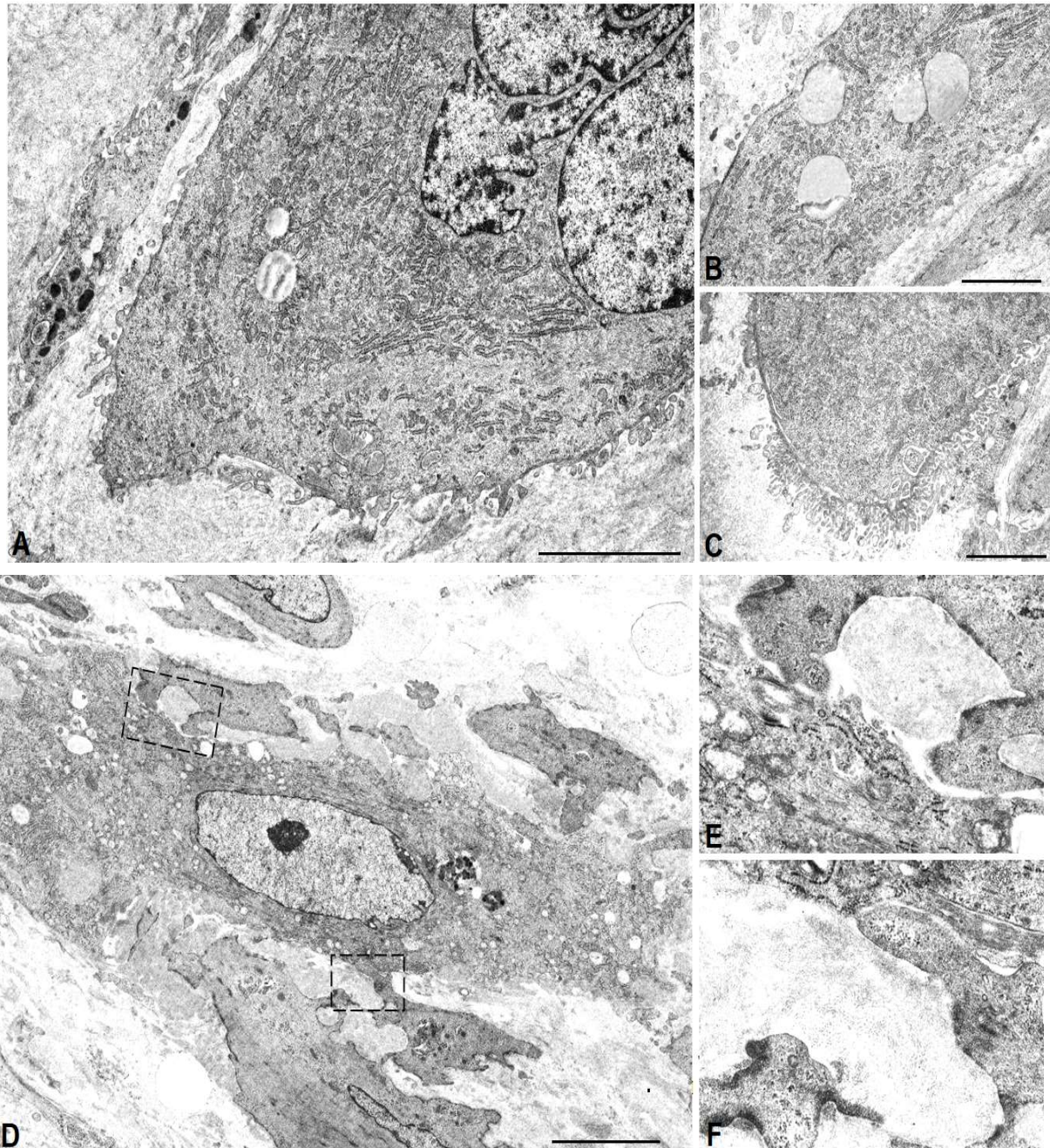
Имеются данные, что МГКТ встречаются и при неосложненной беременности [3]. В то время как при вращении плаценты отсутствует децидуальная пластинка и клетки инвазивного трофобласта, не имея ограничений в виде децидуальных клеток, устремляются в толщу миометрия. Ввиду этого, в миометрии присутствуют как клетки инвазивного тро-

фобласта, так и МГКТ [1]. При физиологической беременности таких изменений быть не может ввиду сохранения децидуальной пластинки, которая осуществляет регуляцию степени инвазии, клетки трофобласта устремляются в просвет спиральных и радиальных артерий.

Другие авторы предполагали, что образование МГКТ является конечным этапом дифференцировки, происходящим на всех стадиях инвазии от клеточного столба до миометрия, постепенно уменьшая инвазивную популяцию [15, 19].

Важно отметить, что аналогичные ультраструктурные особенности синтетической активности МГКТ (хорошо развитый гранулярный эндоплазматический ретикулум, большое количество рибосом, цистерн комплекса Гольджи) вместе с элементами дистрофических изменений (липидными каплями, гранулами липофусцина) ранее описаны в миометрии в области плацентарного ложа у пациенток в первом триместре (7–12 недель гестации), неосложненной беременности [7]. Согласно одним данным, распространенность МГКТ достигает пика во втором и третьем триместрах беременности и снижается впоследствии [19], согласно другим данным, – достигает максимальных значений к окончанию срока гестации [3], что указывает на особую роль этих клеток на терминальных сроках беременности. Появление МГКТ в миометрии пациенток с патологической беременностью, вероятно, связано с дополнительным включением компенсаторных механизмов.

В данной работе показано, что количество МГКТ сильно варьировало у разных пациенток на 34–38 неделях гестации с аномальным прикреплением плаценты, и было наибольшим при вращении плаценты (pl. increta). При этом следует отметить, что при pl. increta количество инвазивного трофобласта в миометрии значимо больше, по сравнению с группой сравнения, что лежит в основе патологической инвазии, хаотичного заселения клетками инвазивного трофобласта



**Рис. 3.** Ультраструктурные изменения МГКТ. А–Е – маточно-плацентарная область. МГКТ с несколькими полиморфными ядрами содержит в цитоплазме многочисленные цистерны гранулярного эндоплазматического ретикулума, организованные параллельными рядами (А). Множество фибрилл, митохондрии, вакуоли липидные капли (В). Плазмолемма МГКТ с множеством микроворсинок (С). МГКТ окружена слоем внеклеточного аморфного электронно-плотного матрикса, в околоядерной зоне цитоплазмы распложены гранулы липофусцина (D). МГКТ образует множество контактов с расположенными рядом гладкомышечными клетками (ГМК) (фрагменты D – врезки E, F); E и F – увеличенные области изображения D, стрелками отмечены ГМК. Электронная микроскопия, масштабный отрезок – 5 мкм (A, D), 3 мкм (B, C).

**Fig. 3.** Ultrastructural changes in MGTC. A–E – uteroplacental region. An MGTC with several polymorphic nuclei contains numerous cisternae of granular endoplasmic reticulum organized in parallel arrays within the cytoplasm (A). Numerous fibrils, mitochondria, vacuoles, and lipid droplets (B). The plasmalemma of the MGTC shows numerous microvilli (C). The MGTC is surrounded by a layer of extracellular amorphous electron-dense matrix; lipofuscin granules are located in the perinuclear zone of the cytoplasm (D). The MGTC forms multiple contacts with adjacent smooth muscle cells (SMCs) (fragments D – insets E, F); E and F – magnified areas of image D, with SMCs indicated by arrows. Electron microscopy, scale bar – 5  $\mu$ m (A, D), 3  $\mu$ m (B, C).

стенки матки [1] в связи с этим, потенциал для слияния клеток значимо больше, по сравнению с физиологической беременностью [15].

Считается, что инвазия трофобласта и механизмы при врастании плаценты имеют сходные черты с опухолевым ростом, особенно это касается формирования многоядерных

опухолевых клеток, которые, как полагают, могут происходить путем слияния нескольких клеток [9, 18]. Трофобласт является клеткой, устойчивой к воздействиям и обладающей высокой способностью к инвазии, выживанию и формированию многоядерных клеток [8, 10, 12].

Можно предположить, что независимо от сроков гестации морфологические особенности МГКТ сохраняются неизменными, но в то же время, по своим характеристикам трофобласт при патологическом прикреплении плаценты имеет сходные черты с трофобластом на ранних сроках гестации, когда клетки трофобласта физиологически имеют высокий потенциал к инвазии, присутствует избыточность синтеза плацентарных белков, в частности, плацентарного лактогена, высокий уровень которого сохраняется и на поздних сроках, что было показано нами ранее [2]. Интересно, что похожие аналогичные клетки – гигантские клетки трофобласта формируют отдельный слой в плаценте грызунов, секретируют белковые компоненты внеклеточного матрикса, молекулы межклеточной адгезии, цитокины и гормоны, которые обеспечивают имплантацию эмбриона и готовят материнский организм к беременности, являются многоядерными [11]. На этом основании их функция похожа на МГКТ у человека. Важно отметить, что они имеют особую более рыхлую структуру хроматина, их структура ДНК имеет очень мало гистоновых белков, и представлены они преимущественно формами Н2АХ и Н3.3, а не каноническими вариантами Н2А и Н3 [11]. Возможно, это связано с тем, что фосфорилированный Н2АХ является важным элементом запуска клеточного ответа на повреждения ДНК, что особенно важно для клеток такого типа. Наряду с этим, МГКТ происходит много раундов репликаций, не сопровождающихся митозом [11]. Однако биологическое значение этих изменений следует еще установить.

### Заключение

Таким образом, в результате проведенного исследования была подтверждена эпителиальная природа МГКТ. Ультраструктурные признаки – значительное количество цистерн гранулярного эндоплазматического ретикулума, наличие большого количества митохондрий, структур комплекса Гольджи свидетельствуют об их высокой синтетической и секреторной активности, в то же время наличие множественных микроворсинок на их поверхности свидетельствует о способности к дальнейшей инвазии, что может быть особенно важно при врастании плаценты.

### Список источников / References

1. Куликов И.А., Низяева Н.В., Сухачёва Т.В., Серов Р.А., Тихонова Н.Б., Фокина Т.В., и др. Сравнительная морфологическая характери-

стика маточно-плацентарной области при аномальном прикреплении плаценты. *Acta Biomedica Scientifica*. 2023;8(4):68-79. doi:10.29413/ABS.2023-8.4.8

2. Куликов И.А., Артемьева К.А., Алексанкин А.П., Милютин Е.Р., Степанова И.И., Низяева Н.В., и др. Морфофункциональные, молекулярные и иммунологические изменения в плаценте и периферической крови при патологическом прикреплении плаценты. *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2024;13(3):42-52. doi: 10.31088/CEM2024.13.3.42-52.
3. Милованов А.П., Расстригина И.М., Фокина Т.В. Морфометрическая оценка плотности распределения и диаметра клеток вневорсинчатого трофобласта в течение условно-неосложненной беременности. *Архив патологии*. 2013;75(3):18-21. Milovanov AP, Rasstrigina IM, Fokina TV. Morfometricheskaya otsenka plotnosti raspredeleniya i diametra kletok vnevorsinchatogo trofoblata v techenie uslovno-neoslozhnennoi beremennosti [Morphometric evaluation of the frequency distribution and diameter of extravillous trophoblast cells in apparently uncomplicated pregnancy]. *Arkhiv patologii*. 2013;75(3):18-21. (In Russ.).
4. Милованов А.П. Цитотрофобластическая инвазия – важнейший механизм плацентации и прогрессии беременности. *Архив патологии*. 2019;81(4):5-10. doi: 10.17116/patol2019810415. Milovanov AP. Tsitotrofoblasticheskaya invaziya – vazhneishii mekhanizm platsentatsii i progressii beremennosti. [Cytotrophoblastic invasion is the most important mechanism of placentation and pregnancy progression]. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii*. 2019;81(4):5-10. (In Russ.). doi: 10.17116/patol2019810415.
5. Низяева Н.В., Куликов И.А., Белоусова Т.Н., Артемьева К.А., Милованов А.П., Тихонова Н.Б., и др. Плацента перкрета: плацентарная ворсинчатая инвазия или вариант спаечной болезни? *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2024; 13(4):76-85. doi: 10.31088/CEM2024.13.4.76-85. Nizyaeva NV, Kulikov IA, Belousova TN, Artemieva KA, Milovanov AP, Tikhonova NB, et al. Placenta percreta: platsentarnaya vorsinchataya invaziya ili variant spaечноi bolezni? [Placenta percreta: placental villous invasion or a form of

- adhesive disease?] *Klinicheskaya i eksperimental'naya morfologiya*. 2024;13(4):76–85. (In Russ.). doi: 10.31088/SEM2024.13.4.76-85.
6. Степанова И.И., Артемьева К.А., Степанов А.А., Богданова И.М., Болтовская М.Н., Пономаренко Е.А. Применение клеточного иммуноферментного анализа для скрининга гибридом и получения перспективных продуцентов моноклональных антител. Ученые записки Казанского университета. Серия Естественные науки. 2022;164(4):535–550. doi: 10.26907/2542-064X.2022.4.535-550. Stepanova II, Artemyeva KA, Stepanov AA, Bogdanova IM, Ponomarenko EA, Boltovskaya MN. Primenenie kletochного immunofermentного analiza dlya skrininga gibridom i polucheniya perspektivnykh produtsentov monoklonal'nykh antitel [Application of In-Cell ELISA assay for hybridoma screening and selection of promising producers of monoclonal antibodies]. *Uchenye zapiski Kazanskogo universiteta. Seriya Estestvennye nauki*. 2022;164(4):535–550. (In Russ.). doi: 10.26907/2542-064X.2022.4.535-550.
  7. al-Lamki RS, Skepper JN, Burton GJ. Are human placental bed giant cells merely aggregates of small mononuclear trophoblast cells? An ultrastructural and immunocytochemical study. *Hum Reprod*. 1999 Feb;14(2):496–504. doi: 10.1093/humrep/14.2.496.
  8. Dacht F, Brown JB, Valyi-Nagy T, Narayan KD, Serafini A, Boley N, et al. Selective time-dependent changes in activity and cell-specific gene expression in human postmortem brain. *Sci Rep*. 2021 Mar 23;11(1):6078. doi: 10.1038/s41598-021-85801-6.
  9. D'Souza AW, Wagner GP. Malignant cancer and invasive placentation: A case for positive pleiotropy between endometrial and malignancy phenotypes. *Evol Med Public Health*. 2014 Oct 15;2014(1):136–45. doi: 10.1093/emph/eou022.
  10. Gong Y, Fan Z, Luo G, Yang C, Huang Q, Fan K, et al. The role of necroptosis in cancer biology and therapy. *Mol Cancer*. 2019 May 23;18(1):100. doi: 10.1186/s12943-019-1029-8.
  11. Hayakawa K, Terada K, Takahashi T, Oana H, Washizu M, Tanaka S. Nucleosomes of polyploid trophoblast giant cells mostly consist of histone variants and form a loose chromatin structure. *Sci Rep*. 2018 Apr 11;8(1):5811. doi: 10.1038/s41598-018-23832-2.
  12. Humphries F., Wang S., Wang B., et al. RIP kinases: key decision makers in cell death and innate immunity. *Cell Death & Differentiation*. 2015 Feb;22(2): 225–236. DOI:10.1038/cdd.2014.126.
  13. Jauniaux E, Ayres-de-Campos D, Langhoff-Roos J, Fox KA, Collins S; FIGO Placenta Accreta Diagnosis and Management Expert Consensus Panel. FIGO classification for the clinical diagnosis of placenta accreta spectrum disorders. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019 Jul;146(1):20–24. doi: 10.1002/ijgo.12761.
  14. Jauniaux E, Bunce C, Grønbeck L, Langhoff-Roos J. Prevalence and main outcomes of placenta accreta spectrum: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2019 Sep;221(3):208–218. doi: 10.1016/j.ajog.2019.01.233.
  15. Jones CJP, Aplin JD. A re-examination of the origins of placental bed giant cells. *Placenta*. 2021 Oct;114:39–41. doi: 10.1016/j.placenta.2021.08.053.
  16. Li X, Li ZH, Wang YX, Liu TH. A comprehensive review of human trophoblast fusion models: recent developments and challenges. *Cell Death Discov*. 2023 Oct 10;9(1):372. doi: 10.1038/s41420-023-01670-0.
  17. Morey R, Farah O, Kallol S, Requena DF, Meads M, Moretto-Zita M, et al. Transcriptomic Drivers of Differentiation, Maturation, and Polyploidy in Human Extravillous Trophoblast. *Front Cell Dev Biol*. 2021 Sep 3;9:702046. doi: 10.3389/fcell.2021.702046. Erratum in: *Front Cell Dev Biol*. 2023 Mar 28;11:1189745. doi: 10.3389/fcell.2023.1189745.
  18. Park SY, Hong HJ, Lee HJ. Fabrication of Cell Spheroids for 3D Cell Culture and Biomedical Applications. *BioChip J* 17, 24–43 (2023). doi: 10.1007/s13206-022-00086-9.
  19. Renaud SJ, Jeyarajah MJ. How trophoblasts fuse: an in-depth look into placental syncytiotrophoblast formation. *Cell Mol Life Sci*. 2022 Jul 20;79(8):433. doi: 10.1007/s00018-022-04475-z
  20. Stanek J, Biesiada J. Sensitivity and specificity of finding of multinucleate trophoblastic giant cells in decidua in placentas from high-risk pregnancies. *Hum Pathol*. 2012 Feb;43(2):261–8. doi: 10.1016/j.humpath.2011.03.012
  21. van Beekhuizen HJ, Joosten I, de Groot AN, Lotgering FK, van der Laak J, Bulten J. The number of multinucleated trophoblastic giant cells in the basal decidua is decreased in retained placenta. *J Clin Pathol*. 2009 Sep;62(9):794–7. doi: 10.1136/jcp.2009.065953

#### Информация об авторах

✉ Низяева Наталья Викторовна – д-р мед. наук, зав. лабораторией патологии репродукции НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына; Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского; пер. Абрикосовский, 2, Москва, 119991, Россия; nizyaeva@gmail.com  
<http://orcid.org/0000-0001-5592-5690>  
 Сухачева Татьяна Владимировна – канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории патологии репродукции НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына; Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского; sukhachevat@gmail.com  
<http://orcid.org/0000-0001-6127-8688>  
 Милюткина Екатерина Романовна – врач акушер-гинеколог родового отделения; Видновский перинатальный центр;  
<http://orcid.org/0000-0002-2460-1623>

#### Information about the authors

✉ Natal'ya V. Nizyaeva – Doct. Sci. (Med.), Head of Reproductive Pathology Laboratory, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of “Petrovsky National Research Centre of Surgery”; per. Abrikosovskii, 2, Moscow, 119991, Russia; nizyaeva@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0001-5592-5690>  
 Tat'yana V. Sukhacheva – Cand. Sci (Biol.), Senior Researcher of Reproductive Pathology Laboratory, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of “Petrovsky National Research Centre of Surgery”; sukhachevat@gmail.com  
<http://orcid.org/0000-0001-6127-8688>  
 Ekaterina R. Milyutina – obstetrician-gynecologist of the maternity ward; Vidnovsky Perinatal Center;  
<http://orcid.org/0000-0002-2460-1623>

Габитова Наталия Алексеевна – д-р мед. наук, профессор; отделение патологии беременности, Видновский перинатальный центр; gabitova\_nataliya@mail.ru

<http://orcid.org/0000-0003-2278-2624>

Белоусова Тамара Николаевна – канд. мед. наук, главный врач; Видновский перинатальный центр; beltamarai@mail.ru

<http://orcid.org/0000-0003-3804-7691>

Фокина Татьяна Васильевна – канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории патологии репродукции НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына; Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского; tatyana-doc-6@mail.ru

<http://orcid.org/0000-0002-2467-7660>

Пацаев Тимофей Дмитриевич – младший научный сотрудник ресурсного центра зондовой и электронной микроскопии; Курчатовский институт; timpatsaev@mail.ru

<http://orcid.org/0000-0001-8736-8032>

Мнихович Максим Валерьевич – канд. мед. наук, доцент, ведущий научн. сотр. центральной патологоанатомической лаборатории НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына; зав. кафедрой нормальной анатомии человека Медицинского университета им. Б.В. Петровского; Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского; mnichmaxim@yandex.ru

<https://orcid.org/0009-0001-7147-7912>

Михалева Людмила Михайловна – д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, зав. лабораторией клинической морфологии НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына; Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского; <https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>

Бабаева Мария Николаевна – младший научный сотрудник лаборатории патологии репродукции НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына; Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского; aneira@mail.ru

<https://orcid.org/0009-0003-0273-9669>

Nataliya A. Gabitova – Dr. Sci (Med.), Prof., Department of Pregnancy Pathology; Vidnovsky Perinatal Center; gabitova\_nataliya@mail.ru

<http://orcid.org/0000-0003-2278-2624>

Tamara N. Belousova – Cand. Sci (Med.), Head of Vidnovsky Perinatal Center; beltamarai@mail.ru

<http://orcid.org/0000-0003-3804-7691>

Tat'yana V. Fokina – Cand. Sci (Med.), Senior Researcher of Reproductive Pathology Laboratory, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of “Petrovsky National Research Centre of Surgery”;

tatyana-doc-6@mail.ru

<http://orcid.org/0000-0002-2467-7660>

Timofei D. Patsaev - Junior Researcher at the Resource Center for Probe and Electron Microscopy; Kurchatov National Research Center; timpatsaev@mail.ru

<http://orcid.org/0000-0001-8736-8032>

Maksim V. Mnikhovich – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, leading researcher of Central pathoanatomical laboratory of A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology; Head of the Department of Normal Human Anatomy of B.V. Petrovsky Medical University; Petrovsky Research Centre of Surgery;

mnichmaxim@yandex.ru

<https://orcid.org/0009-0001-7147-7912>

Lyudmila M. Mikhaleva - Doct. Sci. (Med.), Head of Clinical Morphology Laboratory, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of “Petrovsky National Research Centre of Surgery”;

<https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>

Mariya N. Babaeva – Junior Researcher of Reproductive Pathology Laboratory, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of “Petrovsky National Research Centre of Surgery”; aneira@mail.ru

<https://orcid.org/0009-0003-0273-9669>

Статья поступила в редакцию 6.10.2025; одобрена после рецензирования 17.02.2026; принята к публикации 30.03.2026.  
Submitted 6.10.2025; Revised 17.02.2026; Accepted 30.03.2026.