



Прогнозирование вrastания плаценты при беременности на основании определения уровней сывороточных маркеров патологии

А.А. Лукашевич¹, В.А. Аксененко¹, А.П. Милованов², А.А. Дубовой¹, И.Г. Нежданов¹, Л.Н. Можейко¹

¹ ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Ставрополь

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучение некоторых звеньев патогенеза вrastания плаценты, а также определение сывороточных концентраций маркеров цитотрофобластической инвазии: матриксных металлопротеиназ 2-го и 9-го типа (MMP-2 и MMP-9), их ингибиторов (TIMP-1 и TIMP-2), кисспептина 1 — и возможности использования их в качестве предикторов *placenta accreta*.

Дизайн: сравнительное исследование.

Материалы и методы. В исследование включены 150 женщин: 50 с диагнозом вrastания подлежащей плаценты (основная группа), 50 с предлежанием плаценты без ее вrastания (группа сравнения) и 50 родоразрешенных путем кесарева сечения по показаниям, не связанным с патологической плацентацией (контрольная группа). Материалом для изучения являлась сыворотка крови. При исследовании использовался гетерогенный иммуноферментный анализ. Материал для иммуногистохимического исследования брался интраоперационно: иссекались фрагменты миометрия и базальной оболочки, участок из центра плаценты.

Результаты. У беременных с вrastанием плаценты отмечается значимое ($p < 0,05$) повышение уровней MMP-2, MMP-9, TIMP-1, TIMP-2 и кисспептина 1 при сравнении распределения средних концентраций биомаркеров в сыворотке крови с таковыми в контрольной группе. Исходя из полученных нами данных, критическими величинами следует признать 380,8 пкг/мл для MMP-2; 240,1 нг/мл для MMP-9; 8,5 нг/мл для TIMP-1; 6,1 нг/мл для TIMP-2 и 145,2 пкг/мл для кисспептина 1. При превышении указанных концентраций отмечается статистически значимая ($p < 0,05$) корреляция с вероятностью патологической инвазии плаценты и ее вrastанием. При соотношении концентраций MMP-9/TIMP-1 менее 49,9 выявлена значимая ($p < 0,05$) корреляция с вrastанием плаценты при сравнении показателей женщин с *placenta accreta* и с предлежанием плаценты без вrastания.

Заключение. Полученные данные позволяют отнести MMP-2, MMP-9, TIMP-1, TIMP-2, кисспептин 1 к сывороточным предикторам вrastания плаценты. Они с точностью 81,4%, чувствительностью 78,8% и специфичностью 84,0% прогнозируют возникновение во время беременности патологической плацентарной инвазии — вrastания плаценты.

Ключевые слова: вrastание плаценты, матриксная металлопротеиназа, MMP-9, MMP-2, ингибитор матриксной металлопротеиназы, TIMP-1, TIMP-2, кисспептин 1, инвазия цитотрофобласта, иммуноферментный анализ.

Вклад авторов: Лукашевич А.А. — сбор материала, обзор литературы, проведение ИФА; Аксененко В.А. — организация работы, согласование исследований; Милованов А.П. — иммуногистохимическое и морфологическое исследование; Дубовой А.А. — помощь в статистической обработке данных, проведении ИФА; Нежданов И.Г., Можейко Л.Н. — помощь в написании статьи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Лукашевич А.А., Аксененко В.А., Милованов А.П., Дубовой А.А., Нежданов И.Г., Можейко Л.Н. Прогнозирование вrastания плаценты при беременности на основании определения уровней сывороточных маркеров патологии. Доктор.Ру. 2020; 19(1): 6–11. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-1-6-11



Placenta Accreta Forecasting Using Serum Marker Values

А.А. Lukashevich¹, V.A. Aksenenko¹, A.P. Milovanov², A.A. Dubovoy¹, I.G. Nezhdanov¹, L.N. Mozheyko¹

¹ Stavropol State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 310 Mira Str., Stavropol, Russian Federation 355017

² Scientific and Research Centre of Human Morphology; 3 Tsyurupa Str., Moscow, Russian Federation 117198

ABSTRACT

Study Objective: to study some stages in placenta accreta pathogenesis and to determine serum concentration of cytotrophoblastic invasion markers: type 2 and type 9 matrix metalloproteinases (MMP-2 and MMP-9), their inhibitors (TIMP-1 and TIMP-2), kisspeptin 1, as well as the possibility of their use as *placenta accreta* predictors.

Study Design: comparative study.

Аксененко Виктор Алексеевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России. 355017, Россия, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310. eLIBRARY.RU SPIN: 3927-5491. E-mail: aksenenko_@mail.ru

Дубовой Александр Александрович — к. м. н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России. 355017, Россия, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310. eLIBRARY.RU SPIN: 2181-1359. E-mail: alexanderdubovoy@gmail.com

Лукашевич Артем Алексеевич (автор для переписки) — ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России. 355017, Россия, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310. E-mail: kshatriy1991@gmail.com

(Окончание на с. 7.)

Materials and Methods. The study enrolled 150 women: 50 patients with placenta previa accreta (study group), 50 patients with placenta previa (comparison group), and 50 patients with caesarean section delivery not associated with placenta abnormalities (controls). The study material was blood serum. Heterogeneous enzyme immunoassay was used during the study. Immunohistochemical material was sampled intraoperatively: myometrium and basal layer fragments and a central placenta area were excised.

Study Results. Pregnant women with placenta accreta had statistically significant ($p < 0.05$) increase in MMP-2, MMP-9, TIMP-1, TIMP-2 and kisspeptin 1 as compared to serum concentrations in controls. Based on the data we obtained, critical values will be 380.8 pg/mL for MMP-2; 240.1 ng/mL for MMP-9; 8.5 ng/mL for TIMP-1; 6.1 ng/mL for TIMP-2, and 145.2 pg/mL for kisspeptin 1. If these concentrations are exceeded, there is statistically significant ($p < 0.05$) correlation with the probability of abnormal placenta invasion and ingrowth (placenta accreta). If the MMP-9/TIMP-1 concentration ratio is below 49.9, there is significant ($p < 0.05$) correlation with placenta accreta if women with placenta accreta and compared with patients with placenta previa, but without ingrowth.

Conclusion. The data obtained allow considering MMP-2, MMP-9, TIMP-1, TIMP-2, kisspeptin as placenta accreta predictors. Their accuracy of 81.4%, sensitivity of 78.8%, and specificity of 84.0% make it possible to forecast an abnormal placenta invasion — placenta accreta.

Keywords: placenta accreta, matrix metalloproteinase, MMP-9, MMP-2, matrix metalloproteinase inhibitor, TIMP-1, TIMP-2, kisspeptin 1, cytotrophoblast invasion, enzyme immunoassay.

Contribution: Lukashovich, A.A. — collection of material, literature review, immunofluorescent assay; Aksenenko, V.A. — organisation of works, study approval; Milovanov, A.P. — immunohistochemical and morphological examinations; Dubovoy, A.A. — support in statistical data processing, immunofluorescent assay; Nezhdanov, I.G. and Mozheyko, L.N. — support in article preparation.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Lukashovich A.A., Aksenenko V.A., Milovanov A.P., Dubovoy A.A., Nezhdanov I.G., Mozheyko L.N. *Placenta Accreta* Forecasting Using Serum Marker Values. Doctor.Ru. 2020; 19(1): 6–11. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-1-6-11

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время быстро увеличивается число публикаций, посвященных массивным акушерским кровотечениям, обусловленным вращением плаценты (*placenta accreta*). Вращение плаценты — патология ее прикрепления, обусловленная патологической инвазией трофобласта за область базальной пластинки эндометрия, в миометрий, вплоть до мочевого пузыря [1]. За последние 25 лет частота вращений плаценты значительно возросла — от 1 : 2510 в 1982 г. до 1 : 272 в 2016 г. [2, 3].

Существует прямая корреляция между количеством проведенных абдоминальных родоразрешений в анамнезе и риском появления вращений плаценты — 3%, 11%, 40%, 61%, и 67% при одном, двух, трех, четырех и пяти кесаревых сечениях соответственно [3, 4].

В исследованиях *in vitro* выявлено, что клетки цитотрофобласта при вращении плаценты обладают большей способностью к инвазии, чем в норме [5, 6]. Ключевыми факторами протеолиза при плацентации являются ферменты группы желатиназ — матриксные металлопротеиназы (MMPs) и их тканевые ингибиторы (TIMPs) [7–9]. В ряде работ показано, что уровни металлопротеиназ 2-го и 9-го типа (MMP-2, MMP-9) значительно выше в сыворотке у женщин с вращением плаценты, чем у небеременных и при физиологически протекающей беременности [10, 11].

Концентрации TIMPs зависят от концентраций MMPs в тканях и внеклеточной жидкости. TIMPs ограничивают протеолитическую активность MMPs в фокальном околкеклеточном пространстве [10–12]. TIMPs содержатся в соединительной ткани, отличаются по своей специфичности ингибирования желатиназ, наиболее активны TIMP-1 к MMP-9 и TIMP-2 к MMP-2. Повышение уровней протеаз приводит к увеличению продукции их ингибиторов, и определяющее значение для избыточного протеолиза имеет нарушение их баланса [10].

Известен еще один маркер активности цитотрофобластической инвазии — кисспептин-1, обладающий потенциальным свойством подавлять опухолевые метастазы. В нескольких исследованиях [13–15] сопоставили уровни иммуноэкспрессии MMP-9, MMP-2 и кисспептина 1 в плацентарной ткани; была установлена способность кисспептина 1 подавлять цитотрофобластическую инвазию за счет снижения активности MMP-9, MMP-2. Феномен депортированного синцитиотрофобласта [16] приводит к росту концентрации вышеописанных веществ в сыворотке крови, что позволяет предположить возможность их использования в качестве сывороточных предикторов вращений плаценты.

Ввиду до сих пор сохраняющихся сложностей в антенатальной верификации диагноза представляется важным найти новый способ диагностики патологии на основе изучения предполагаемых биохимических предикторов вращений.

Целью проводимого нами исследования является изучение некоторых звеньев патогенеза вращений плаценты, а также определение сывороточных концентраций маркеров цитотрофобластической инвазии: MMP-2, MMP-9, TIMP-1, TIMP-2, кисспептина 1 — и возможности использования их в качестве новых предикторов *placenta accreta*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось с 2015 по 2019 г. сотрудниками кафедры акушерства и гинекологии Ставропольского государственного медицинского университета на базе Ставропольского краевого клинического перинатального центра и Ставропольского краевого клинического перинатального центра № 1 под руководством заведующего кафедрой, профессора, д. м. н. В.А. Аксenenko, а также сотрудниками ФГБНУ «НИИ морфологии человека» (г. Москва) под руководством заслуженного деятеля науки, профессора, д. м. н. А.П. Милованова.

Милованов Андрей Петрович — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории патологии репродукции ФГБНУ НИИМЧ. 117418, Россия, г. Москва, ул. Цюрипы, д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 8242-5670. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8804-0258>. E-mail: a_p_milovanov@mail.ru
 Можейко Людмила Николаевна — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России. 355017, Россия, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310. E-mail: obstetrics26@gmail.com
 Нежданов Игорь Геннадьевич — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России. 355017, Россия, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310. eLIBRARY.RU SPIN: 6834-8847. E-mail: obstetrics26@gmail.com
 (Окончание. Начало см. на с. 6.)

В исследование включены 150 беременных: 100 с диагнозом предлежания плаценты и 50 участниц контрольной группы. У 50 женщин интраоперационно и после гистологического исследования верифицирован диагноз вставания плаценты (основная группа), группу сравнения составили 50 беременных с предлежанием плаценты без подтвержденного вставания.

Оперативное родоразрешение женщин контрольной группы осуществлялось при относительно благополучном течении беременности в плановом порядке по следующим показаниям: тазовое предлежание плода при относительно крупных его размерах (15 случаев); ножное предлежание плода (15 случаев); косое или поперечное положения плода (15 случаев); тазовое предлежание плода при анатомическом сужении таза (5 случаев).

Кровь для исследования бралась с утра, в 07:00, за сутки до родоразрешения, из локтевой вены в количестве 10 мл в вакуумные пробирки Vacutainer с активатором свертывания (кремнеземом). Материалом для изучения являлась сыворотка крови. При исследовании применялась одна из наиболее распространенных модификаций анализа — гетерогенный ИФА (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA). Использовались стандарты, контроли к стандартным тест-системам для определения концентраций MMP-2, MMP-9, TIMP-1, TIMP-2, киссептина 1 (Cloud Clone Corp., США).

Материал для иммуногистохимического исследования брался интраоперационно: иссекались фрагменты миометрия и базальной оболочки, участок из центра плаценты. У пациенток из группы с вставанием плаценты материал брался из области «каневризматического» выпячивания, представленного вросшей плацентой и стенкой матки: из стенки матки вырезали полоску длиной 3–5 см и шириной 1,5–2 см вместе с подлежащей плацентарной тканью. Эти полоски прикрепляли нитками к плотной бумаге с обязательным обозначением эндо- и миометрия и целиком фиксировали в нейтральном формалине. Весь материал доставлен в ФГБНУ «НИИ морфологии человека». Полоски укладывали и заливали в парафин так, чтобы в микропрепаратах были видны ворсины и переход эндометрия в миометрий.

Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, азокармином по Маллори. После просмотра их в микроскопе Leica DM2500 из отобранных блоков готовили срезы для иммуногистохимии со следующими антителами: 1) MMPs — MMP-2 (клон 17B11, реагенты Novocastra компании Leica Biosystems, Германия) и MMP-9 (клон 15W2, реагенты Novocastra компании Leica Biosystems, Германия) — маркеры активности инвазивных клеток; 2) киссептин 1 (клон ab55384, фирмы Abcam, Великобритания) — ингибитор инвазивных клеток; 3) TIMP-1 (клон EPR18352 фирмы Abcam, Великобритания) и TIMP-2 (клон 3A4 фирмы Abcam, Великобритания) — ингибиторы MMPs, маркеры децидуальных клеток.

Кроме того, некоторые иммуномаркеры (раздельно TIMP-1, TIMP-2 в плацентарных ворсинах, суммарно — для децидуальных клеток, суммарно MMP-2 и MMP-9 — для инвазивных клеток) оценивали по балльной шкале активности: 1 — слабая коричневая окраска цитоплазмы клеток, 2 — средняя, 3 — выраженная.

Статистический анализ проводился путем подсчета средних величин, стандартного отклонения, стандартной ошибки среднего, t-критерия (критерия Стьюдента) для нормального распределения, непараметрического анализа (определения критериев Манна — Уитни, Фишера) на базе программного пакета Statistica 10.0 (StatSoft, США) (серийный номер

AXAR306F596204FA-J). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У беременных с вставанием плаценты отмечается значимое повышение уровней TIMP-1 и TIMP-2 при сравнении распределения средних значений концентраций биомаркеров в сыворотке крови с таковыми в контрольной группе, сильно коррелирующее с формированием патологической плацентарной инвазии (рис.).

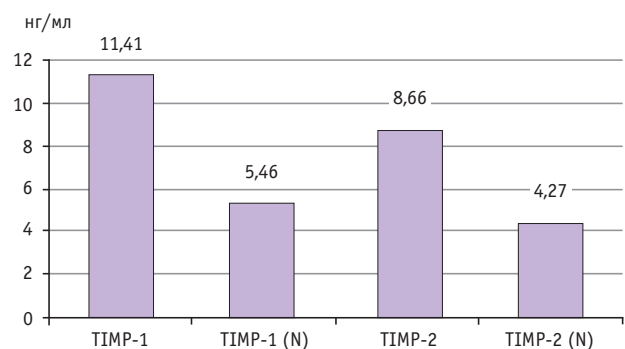
По нашим данным (табл. 1), критическим следует считать превышение уровня TIMP-1 в сыворотке крови беременной женщины более 8,5 нг/мл ($p = 0,018$; AUC = 0,872; 95%-ный ДИ: 7,62–18,7; $r = 0,82$), который имеет статистически значимую корреляцию с вероятностью возникновения *placenta accreta*, а также уровня TIMP-2 более 6,1 нг/мл ($p = 0,008$; AUC = 0,865; 95%-ный ДИ: 4,24–17,16; $r = 0,88$). Чувствительность диагностики вставания плаценты методом ИФА концентрации в сыворотке крови TIMP-1 и TIMP-2 составляет 75%, специфичность — 80%, точность — 77%.

Меньшую диагностическую значимость показало изолированное определение содержания MMP-9, MMP-2 и киссептина 1. Исходя из полученных нами данных, критическими уровнями MMP-9, MMP-2 и киссептина 1 следует признать 240,1 нг/мл ($p = 0,063$; AUC = 0,763; 95%-ный ДИ: 239,4–583,54; $r = 0,61$), 380,8 пкг/мл ($p = 0,084$; AUC = 0,628; 95%-ный ДИ: 303,7–663,1; $r = 0,58$) и 145,2 пкг/мл ($p = 0,078$; AUC = 0,678; 95%-ный ДИ: 135,6–318,5; $r = 0,61$) соответственно. При превышении этих значений отмечается статистически значимая корреляция с вероятностью патологической инвазии плаценты и формированием ее вставания.

Но при совместном определении содержания всех пяти сывороточных маркеров отмечено повышение чувствительности (до 78,8%), специфичности (до 84,0%) и точности (до 81,4%) разрабатываемого способа прогнозирования вставания плаценты.

Для выявления различий между основной группой (предлежание с вставанием плаценты) и группой сравнения (предлежание плаценты без вставания) мы провели статистический анализ введенного нами условного маркера, выражающегося в соотношении сывороточных концентраций MMP-9 и TIMP-1. При сравнении средних значений мы обнаружили значимое ($p = 0,01$) отличие основной группы от группы сравнения. Результаты в основной группе и в группе сравнения следующие: mean = 41,9 ± 3,6, min = 21,14, max = 74,82 и mean = 88,34 ± 19,6, min = 30,9, max = 270,1

Рис. Средние значения (mean) ингибиторов матриксных металлопротеиназ TIMP-1 и TIMP-2 в основной группе и группе контроля (N)



Содержание матриксных металлопротеиназ 2-го и 9-го типа (ММР-2, ММР-9), их ингибиторов (ТИМР-1, ТИМР-2), киссептина 1 в сыворотке крови обследуемых женщин

Группы		ММР-9, нг/мл	ТИМР-1, нг/мл	ММР-2, пкг/мл	ТИМР-2, нг/мл	Киссептин 1, пкг/мл
Основная	mean	423,94 ± 17,71*	11,41 ± 1,11*	495,50 ± 25,65	8,66 ± 1,30*	209,47 ± 12,11*
	min	237,00	4,28	217,00	3,64	76,00
	max	740,00	20,10	765,00	26,79	415,00
Группа сравнения	mean	329,26 ± 45,65	8,74 ± 1,16	332,00 ± 47,35	6,23 ± 0,39	193,46 ± 22,67
	min	243,26	2,30	196,30	2,89	49,20
	max	1048,00	18,37	1014,10	9,12	316,00
Контрольная	mean	162,70 ± 3,35	5,46 ± 0,52	262,51 ± 8,28	4,27 ± 0,21	88,81 ± 6,61
	min	120,00	1,67	201,00	2,33	40,10
	max	269,00	8,29	538,00	9,32	291,00

* Отличия от контрольной группы статистически значимы (p < 0,05).

соответственно. Соотношение ММР-9/ТИМР-1 оказалось ниже у беременных с вращением плаценты, чем у участниц только с предлежанием. Критической величиной, значимо коррелирующей (p = 0,01; AUC = 0,713; r = 0,69) с вращением плаценты при предлежании, стало соотношение менее 49,9. В контрольной группе ММР-9/ТИМР-1 было 21,74 ± 2,81.

Для подтверждения результата и оценки возможности использования данных сывороточных маркеров в качестве предикторов патологической плацентарной инвазии проведено иммуногистохимическое исследование тканей матки и плаценты в основной группе и группе контроля.

Для более объективной оценки иммуноэкспрессии ММРs и их ингибиторов в разных клетках дана полуколичественная характеристика при сопоставлении основной и контрольной групп женщин. Особое внимание было уделено синцитиотрофобласту ворсин, децидуальным и инвазивным клеткам в пределах маточно-плацентарной области. Результаты представлены в таблице 2.

Из таблицы 2 следует, что в основной группе в нормальных ворсинах плацент преобладала слабоположительная иммунореакция ТИМР-1, ТИМР-2 в покровном эпителии при более выраженной аналогичной реакции в депортированном синцитиотрофобласте. Поскольку синцитиотрофобласт ворсин представлял собой протяженный многоклеточный пласт, то иммуноэкспрессия этих маркеров учитывалась по сумме в отдельных ворсинах (см. табл. 2). Выявлена

одинаковая их реакция, что свидетельствовало о близком сходстве этих ингибиторов ММРs.

Для аналогичного анализа иммуноактивности децидуальных клеток в маточно-плацентарной области использован другой подход: учитывались только относительно сохранные клетки эпителиоидного и промежуточного типов без явно деструктивных, вакуолизованных форм, которые оценены раньше. Ученные децидуальные клетки в первой группе женщин обнаружили одинаковые степени иммуноэкспрессии этих маркеров, что позволило объединить их в общий показатель (см. табл. 2).

Маркер киссептин 1 обнаружил слабую, неопределенную реакцию только в малочисленных многоядерных гигантских клетках и поэтому не учитывался в морфометрическом исследовании, но из-за своей прогностической значимости оставлен в качестве сывороточного предиктора в разрабатываемом способе прогнозирования вращающейся плаценты.

В фрагментах плацент, которые были удалены вместе с истонченным нижним сегментом матки, определены достаточная васкуляризация стромы ворсин, выраженное полнокровие капиллярной сети. Подобная картина наблюдалась во вросших ворсинах в глубокие бухты и даже в «замурованных» ворсинах в составе слоя фибриноида. В серийных срезах базальной оболочки с иммуномаркером ТИМР-1 обнаружена его выраженная экспрессия в синцитиотрофобласте ворсин,

Степени иммуноэкспрессии металлопротеиназ 2-го и 9-го типа (ММР-2, ММР-9) и их ингибиторов (ТИМР-1, ТИМР-2) в разных клетках маточно-плацентарной области (баллы от 1 до 3)

Показатели	Группа пациенток с вращением плаценты (n = 50)	Контрольная группа (n = 50)	P
Синцитиотрофобласт:			
ТИМР-1	1,3 (0,13)	1,8 (0,07)	< 0,01
ТИМР-2	1,2 (0,07)	1,8 (0,08)	< 0,01
Децидуальные клетки (ТИМР-1 + ТИМР-2)	2,1 (0,09)	1,2 (0,10)	< 0,101
Интерстициальный цитотрофобласт (ММР-2 + ММР-9)	1,8 (0,10)	1,6 (0,08)	0,068

Примечание: представлены средние значения, стандартные ошибки и достоверность критерия Манна — Уитни (p < 0,05), а также количество изученных ворсин (верхний ряд) и клеток (нижние ряды).

более четкая — в синцитиальных почках и депортированном синцитиотрофобласте. В сохранных децидуальных клетках TIMP-1 и TIMP-2 определялись в их цитоплазме, а в деструктивных формах выявлена лишь остаточная реакция.

Возвращаясь к балльной оценке активаторов и ингибиторов цитотрофобластической инвазии в основной группе женщин (см. табл. 2), следует констатировать их существенные отличия от показателей контрольной группы. Во-первых, получены дополнительные свидетельства слабой децидуализации в маточно-плацентарной области по значимому снижению иммуноэкспрессии TIMP-1 и TIMP-2 даже в относительно сохранных децидуальных клетках эпителиального и промежуточного типов. Кроме представленных выше данных об увеличении среди них деструктивных форм, становится очевидным, что функция этих материнских клеток явно снижается при полном предлежании плацент с вросшими ворсинами.

Во-вторых, обнаружена значимая активизация иммуноэкспрессии TIMP-1 и TIMP-2 в ворсинах плацент участниц основной группы. Вероятно, на фоне слабой децидуализации маточно-плацентарной области, причина которой — рубцы в нижнем сегменте матки, включились местные молекулярные механизмы, такие как гипертрофия отдельных децидуальных клеток эпителиоидного типа (материнских клеток). Задействованы также другие компоненты репродуктивной системы, в частности ворсины плаценты, с дополнительной продукцией ингибиторов MMPs. Поскольку синцитиотрофобласт ворсин и синцитиальные почки омываются материнской кровью, эти белки уходят с венозной кровью в материнский организм. Более прямой путь транспорта характерен для депортированного синцитиотрофобласта [15].

В-третьих, наряду с приведенными данными о фактическом снижении активности цитотрофобластической инвазии в контрольной группе, получена дополнительная информация о том, что интерстициальный трофобласт и малочисленные многоядерные гигантские клетки выявили тенденцию к снижению иммуноэкспрессии MMP-2 и MMP-9, главного молекулярного механизма инвазии указанных клеток в глубь миометрия. Это в полной мере соответствовало представленной выше картине остановки их продвижения в рубцовой ткани.

В итоге следует констатировать ведущую роль предыдущих операций кесарева сечения не только в образовании необратимой патологии истонченного нижнего сегмента матки в основной группе женщин, но и в реализации молекулярных механизмов дисфункции материнских децидуальных и цитотрофобластических, инвазивных клеток. Важным фактом стала статистически значимая дополнительная продукция TIMP-1 и TIMP-2 в покровном эпителии ворсин и его производных для восполнения дефицита этих белков в децидуальных клетках. Речь идет о компенсаторной реакции в рамках сегмента репродуктивной системы «мать — плацента».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неполная децидуализация в зоне рубцов сопровождалась увеличением числа дистрофических виментин-положительных децидуальных клеток при значимом снижении в них иммуноэкспрессии ингибиторов матриксных металлопротеиназ (MMPs) TIMP-1 и TIMP-2. Эти деструктивные процессы компенсировались дополнительной продукцией молекулярных ингибиторов MMPs в структурах трофобластического происхождения (эпителии ворсин, синцитиальных почках, депортированном синцитиотрофобласте) с последующим транспортом в материнский организм

Установлены новые прогностические параметры количественного содержания маркеров вставания плаценты: MMP-2 и MMP-9, их ингибиторов (TIMP-1, TIMP-2) и кисспептина 1, при превышении критического уровня одного из которых (MMP-2 — более 380,8 пкг/мл, MMP-9 — более 240,1 нг/мл, TIMP-1 — более 8,5 нг/мл, TIMP-2 — более 6,1 нг/мл, кисспептина 1 — более 145,2 пкг/мл) или при снижении MMP-9/TIMP-1 менее 49,9 с точностью 81,4%, чувствительностью 78,8% и специфичностью 84,0% прогнозируют возникновение во время беременности патологической плацентарной инвазии — вставания плаценты.

Способ прогнозирования вставания плаценты при беременности оформлен в качестве патента на изобретение [17]. Проведенное нами исследование может стать предпосылкой для дальнейшего изучения предложенных сывороточных предикторов вставания плаценты в I и II триместрах гестации на большей группе женщин для использования способа прогнозирования в практическом здравоохранении.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Cahill A.G., Beigi R., Phillips Heine R., Silver R.M., Wax J.R. *Obstetric Care Consensus No. 7. Placenta accreta spectrum. Obstet. Gynecol.* 2018; 132(6): e259–75. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002983
- Wu S., Kocherginsky M., Hibbard J.U. *Abnormal placentation: twenty-year analysis. Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005; 192(5): 1458–61. DOI: 10.1016/j.ajog.2004.12.074
- Mogos M.F., Salemi J.L., Ashley M., Whiteman V.E., Salihu H.M. *Recent trends in placenta accreta in the United States and its impact on maternal-fetal morbidity and healthcare-associated costs, 1998–2011. J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2016; 29(7): 1077–82. DOI: 10.3109/14767058.2015.1034103
- Silver R.M., Landon M.B., Rouse D.J., Leveno K.J., Spong C.Y., Thom E.A. et al. *Maternal morbidity associated with multiple repeat cesarean deliveries. Obstet. Gynecol.* 2006; 107(6): 1226–32. DOI: 10.1097/01.AOG.0000219750.79480.84
- Давыдов А.И., Агрба И.Б., Волощук И.Н., Киличева И.И. *Клиническая оценка экспрессии иммуногистохимических маркеров в патогенезе вставания плаценты. Вopr. гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2013; 12(2): 9–16. [Davydov A.I., Agrba I.B., Voloschuk I.N., Kilicheva I.I. *The pathogenesis of placenta attachment pathology: the role of growth factors and other immunohistochemical markers. Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2013; 12(2): 9–16. (in Russian)]
- Pan X.Y., Wang Y.P., Zheng Z. *A marked increase in obstetric hysterectomy for placenta accrete. Chin. Med. J.* 2015; 128(1): 2189–93. DOI: 10.4103/0366-6999.162508
- Matijala M., Millar R., Van der Spuy Z., Katz A. *The differential expression of Kiss1, MMP9 and angiogenic regulators across the fetomaternal interface of healthy human pregnancies: implications for trophoblast invasion and vessel development. PLoS One.* 2013; 8(5): e63574. DOI: 10.1371/journal.pone.0063574
- Su M.T., Tsai P.Y., Tsai H.L., Chen Y.C., Kuo P.L. *MiR-346 and miR-582-3p-regulated EG-VEGF expression and trophoblast invasion via matrix metalloproteinases 2 and 9. Biofactors.* 2017; 43(2): 210–19. DOI: 10.1002/biof.1325
- Zhuang Y., Qian Z., Huang L. *Elevated expression levels of matrix metalloproteinase-9 in placental villi and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in decidua are associated with prolonged bleeding after mifepristone-misoprostol medical abortion. Fertil. Steril.* 2014; 101(1): 166–71.e2. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.09.027
- Кан Н.Е., Тютюнник В.Л., Кесова М.И., Демур Т.А., Сергунина О.А., Тютюнник Н.В. *Морфологические и иммуногистохимические особенности миометрия при недифференцированной дисплазии соединительной ткани как основа развития акушерских осложнений. Акушерство и гинекология.* 2013; 10: 28–32. [Kan N.E., Tyutyunnik V.L., Kesova M.I., Demura T.A.,

- Sergunina O.A., Tyutyunnik N.V. Endometrial morphological and immunohistochemical features in undifferentiated connective tissue dysplasia as a basis for the development of obstetric complications. *Obstetrics and Gynecology*. 2013; 10: 28–32. (in Russian)]
11. Deng Q., Chen Y., Yin N., Shan N., Luo X., Tong C. et al. N-acetylglucosaminyltransferase V inhibits the invasion of trophoblast cells by attenuating MMP2/9 activity in early human pregnancy. *Placenta*. 2015; 36(11): 1291–9. DOI: 10.1016/j.placenta.2015.08.014
 12. Nissi R., Talvensaari-Mattila A., Kotila V., Niinimäki M., Järvelä I., Turpeenniemi-Hujanen T. Circulating matrix metalloproteinase MMP-9 and MMP-2/TIMP-2 complex are associated with spontaneous early pregnancy failure. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2013; 15(11): 2. DOI: 10.1186/1477-7827-11-2
 13. de Pedro M.A., Morán J., Díaz I., Murias L., Fernández-Plaza C., González C. et al. Circadian Kisspeptin expression in human term placenta. *Placenta*. 2015; 36(11): 1337–9. DOI: 10.1016/j.placenta.2015.09.009
 14. Francis V.A., Abera A.B., Matjila M., Millar R.P., Katz A.A. Kisspeptin regulation of genes Involved in cell invasion and angiogenesis in first trimester human trophoblast cells. *PLoS One*. 2014; 9(6): e99680. DOI: 10.1371/journal.pone.0099680
 15. Ramaesh T., Logie J.J., Roseweir A.K., Millar R.P., Walker B.R., Hadoke P.W. et al. Kisspeptin-10 inhibits angiogenesis in human placental vessels ex vivo and endothelial cells in vitro. *Endocrinology*. 2010; 151(12): 5927–34. DOI: 10.1210/en.2010-0565
 16. Милованов А.П., Волощук И.Н. Депортированный синцитиотрофобласт и плацентарные микрочастицы в организме матери при нормальной беременности и преэклампсии (28 лет спустя). *Архив патологии*. 2017; 79(1): 61–7. [Milovanov A.P., Voloshchuk I.N. Deported syncytiotrophoblast and placental microparticles in the mother's body during normal pregnancy and preeclampsia (28 years later). *Archive of pathology*. 2017; 79(1): 61–6. (in Russian)]. DOI: 10.17116/patol201779161-67
 17. Лукашевич А.А., Аксененко В.А., Дубовой А.А. Патент РФ № 2018113887/14, 16.04.2018. Способ прогнозирования вращающей плаценты при беременности. Бюл. № 5. [Lukashevich A.A., Aksenenko V.A., Dubovoy A.A. Method to predict placenta accreta during in pregnant women. Patent of Russia № 2018113887/14, 16.04.2018. Bull. № 5. (in Russian)]

Поступила / Received: 13.06.2019

Принята к публикации / Accepted: 07.10.2019