



doi: 10.25005/2074-0581-2024-26-3-469-477

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЛАЦЕНТ ЖЕНЩИН ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ, ОСЛОЖНЁННОЙ СИНДРОМОМ ЗАДЕРЖКИ РАЗВИТИЯ ПЛОДА

Н.А. МУРАТНАЗАРОВА

Кафедра акушерства и гинекологии, Государственный медицинский университет Туркменистана им. Мырата Гаррыева, Ашгабат, Туркменистан

Цель: представить морфологические характеристики плацент при беременностях с синдромом задержки развития плода (СЗРП) на фоне артериальной гипертензии.

Материал и методы: исследовано 68 плацент при беременностях с СЗРП на фоне артериальной гипертензии, среди которых 34 плаценты от пациенток, беременность у которых протекала на фоне хронической артериальной гипертензии (ХАГ), 24 плаценты от пациенток с преэклампсией (ПЭ) и 28 плацент от пациенток с ПЭ в сочетании с ХАГ. Всем женщинам во время беременности проводилась доплерометрия, и в случаях сочетания нарушений маточно-плацентарно-плодового кровотока с малыми размерами плода для соответствующего срока гестации устанавливался диагноз «СЗРП». Диагноз различных видов гипертензивных нарушений устанавливался соответственно рекомендациям ВОЗ. Комплексная оценка структурных изменений плацент включала в себя макроскопическую диагностику, органометрию и гистологическое исследование, дополненное морфометрией.

Результаты: у беременных с СЗРП и гипертензивными нарушениями во время беременности характерными особенностями плацент являются тенденция к гипоплазии, доминантный магистральный тип ветвления сосудов, наличие участков инфарктов, очаги тромбоза в межворсинчатом пространстве, компенсаторные реакции в виде ангиоматоза ворсин хориона. Преобладание гистологических признаков ишемии хориальных ворсин свидетельствует о нарушении процесса плацентации и снижении интенсивности ангиогенеза в маточно-плацентарном кровотоке.

Заключение: формирование задержки внутриутробного развития плода происходит у женщин с плацентарной недостаточностью (ПН), одной из причин которой являются гипертензивные нарушения во время беременности, сопряжённые с дисфункцией эндотелия.

Ключевые слова: беременность, задержка развития плода, плацентарная недостаточность, гипертензивные нарушения, морфологические характеристики.

Для цитирования: Муратназарова НА. Морфологические особенности плацент женщин при беременности, осложнённой синдромом задержки развития плода. *Вестник Авиценны*. 2024;26(3):469-77. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2024-26-3-469-477>

MORPHOLOGICAL FEATURES OF PLACENTAS IN PREGNANCIES WITH FETAL GROWTH RESTRICTION SYNDROME

N.A. MURATNAZAROVA

Department of Obstetrics and Gynaecology, Myrat Garryev State Medical University of Turkmenistan, Ashgabat, Turkmenistan

Objective: To present the morphological features of placentas in pregnancies with hypertension and fetal growth restriction syndrome (FGRS).

Methods: Eighty-six placentas in pregnancies with FGRS on the background of arterial hypertension are examined. Among them, there were 34 placentas from patients with chronic arterial hypertension (CAH), 24 placentas from patients with preeclampsia (PE), and 28 placentas from patients with PE in combination with CAH. All pregnant women underwent a Doppler ultrasound investigation. FGRS was diagnosed if uteroplacental-fetal circulatory disorders were combined with small for gestational age fetal size. Various types of hypertensive disorders were diagnosed in accordance with WHO recommendations. A comprehensive assessment of structural changes in the placentas included macroscopic examination, organometry and histological evaluation complemented by morphometry.

Results: Placental hypoplasia, dominating magistral pattern of chorionic blood vessels, infarction foci, thrombosis of the intervillous space, and compensatory angiomatosis of the chorionic villi are the typical features of the placentas in pregnancies with FGRS and the background hypertension. Histological signs of chorionic villi ischemia indicate placental disorders and a decreased intensity of angiogenesis in the uteroplacental circulation.

Conclusion: Hypertensive disorders during pregnancy associated with endothelial dysfunction lead to placental insufficiency (PI), causing FGRS.

Keywords: Pregnancy, fetal growth restriction, placental insufficiency, hypertensive disorders, morphological evaluation.

For citation: Muratnazarova NA. Morphological features of placentas in pregnancies with fetal growth restriction syndrome. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2024;26(3):469-77. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2024-26-3-469-477>

ВВЕДЕНИЕ

СЗРП является одним из неблагоприятных перинатальных исходов беременных женщин с ПН и характеризуется отставанием в физических параметрах соответственно сроку гестации, незрелостью ряда органов и систем органов, что способствует перинатальной заболеваемости и смертности. Патогенез развития СЗРП в настоящее время изучен не до конца, широко изучается и требует дальнейших исследований.

Одним из идентифицированных и значимых факторов риска развития СЗРП являются гипертензивные нарушения беременных женщин. Гипертензивные нарушения осложняют течение 16% всех беременностей и клинически проявляются в виде ПЭ, ХАГ, гестационной гипертензии (ГГ) [1, 2]. По некоторым данным ПЭ способствует развитию тяжёлых заболеваний у матерей после родоразрешения, нарушению формирования здоровых детей и в структуре причин материнской смертности занимает во многих странах ведущие позиции [3-5].

В патогенезе ПН и ПЭ имеются общие моменты, связанные с дисфункцией эндотелия. При ПН имеют место нарушения кровообращения в системе «мать-плацента-плод», морфофункциональные изменения сосудистой системы плаценты [6, 7]. По мнению исследователей, гипертензивные нарушения во время беременности влияют на формирование плацентарного ложа и плаценты. Клинические проявления ПЭ до 34 недель беременности позволяют предполагать раннее её развитие на фоне первичной ПН. Более позднее появление клинических проявлений ПЭ позволяет предполагать возможность развития вторичной ПН [8].

Практическим врачам полезна информация о морфологических и гистологических особенностях плацент женщин с СЗРП.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Представить морфологические характеристики плацент при беременности с СЗРП на фоне артериальной гипертензии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследованы 34 плаценты пациенток, беременность которых протекала на фоне ХАГ (средний возраст $34,1 \pm 4,7$ лет), 24 плаценты пациенток с ПЭ (средний возраст $25,7 \pm 2,6$ лет) и 28 плацент от пациенток с ПЭ в сочетании с ХАГ (средний возраст $32,9 \pm 3,8$ лет).

Критериями включения в группу женщин, последы которых подвергались морфологическому исследованию, явились репродуктивный возраст, беременность, любые диагностированные гипертензивные нарушения и СЗРП. Критериями исключения явились беременность после вспомогательных репродуктивных технологий, пороки сердца, сахарный диабет, пороки развития плода.

Критериями диагностики ХАГ являлось повышение цифр систолического АД 140 мм Hg и выше и диастолического – 90 мм Hg и выше, имевшее место до наступления настоящей беременности или зафиксированное в первой половине беременности. Критериями диагностики ПЭ явились такие же показатели АД в сочетании с протеинурией 0,066 г/л и более.

СЗРП диагностировался у беременных с выявленным малым для данного гестационного срока плодом по гравидограмме, которая ведётся в обязательном порядке для каждой беременной женщины. Таким пациенткам проводилось доплерометрическое исследование, при котором измерялись углонезависимые параметры маточной артерии, артерии пуповины и аорты плода. При повышении параметров систолидиастолического давления, пуль-

INTRODUCTION

FGRS is one of the unfavorable perinatal outcomes of pregnancies with PI. It is characterized by the small for gestational age fetal size, immaturity of a number of organs and systems, which contribute to perinatal morbidity and mortality. The pathogenesis of FGRS is not fully understood, therefore it is widely studied and requires further research.

One of the known significant risk factors for the development of FGRS is hypertensive disorders in pregnant women. Hypertension complicates the course of 16% of all pregnancies and is clinically manifested as PE, CAH, gestational hypertension (GH) [1, 2]. According to some data, PE contributes to the development of severe diseases in mothers after childbirth, disrupts growth and development of healthy children and occupies a leading position in the structure of causes of maternal mortality in many countries [3-5].

In the pathogenesis of PI and PE, there are common aspects associated with endothelial dysfunction. In PI, morphofunctional changes in the vascular system of the placenta cause circulatory disturbances in the "mother-placenta-fetus" system [6, 7]. According to some researchers, hypertensive disorders during pregnancy affect the formation of the placenta and placental bed. Clinical manifestations of PE before 34 weeks of pregnancy suggest its early development against the background of primary PI. Later appearance of clinical manifestations of PE suggests the possibility of developing secondary PI [8].

Information on the morphological features of the placentas in pregnancies with FGRS is useful for practicing physicians.

PURPOSE OF THE STUDY

Assessment of morphological features of the placentas in pregnancies with FGRS on the background of arterial hypertension.

METHODS

Thirty-four placentas in pregnancies with CAH background (mean age of women – 34.1 ± 4.7 years), 24 placentas of patients with PE (mean age 25.7 ± 2.6 years) and 28 placentas of patients with PE in combination with CAH (mean age 32.9 ± 3.8 years) were included in this study.

The inclusion criteria were reproductive age, pregnancy, any diagnosed hypertensive disorders and FGRS. The exclusion criteria were pregnancy after assisted reproductive technologies, heart defects, diabetes mellitus, fetal malformations.

The diagnostic criteria for CAH included an increase in systolic blood pressure of 140 mm Hg and above, and diastolic blood pressure of 90 mm Hg and above, which occurred before the onset of the current pregnancy or was recorded in the first half of pregnancy. The diagnostic criteria for PE include the same blood pressure values in combination with proteinuria of 0.066 g/l and above.

FGRS was diagnosed in pregnant women with a size of a fetus small for the gestational age using a gravidogram, which is mandatory for each pregnant woman. The patients underwent Doppler ultrasound examination, which measured angle-independent parameters of the uterine artery, umbilical artery and aorta of the fetus. With an increase in the parameters of systolic-diastolic pressure, pulsation and resistance indices, a diagno-

сационного индекса и индекса резистентности устанавливался диагноз «нарушение маточно-плодово-плацентарного кровотока», что в сочетании с малыми размерами плода соответственно гестационному возрасту соответствовало диагнозу «СЗРП»

Для проведения морфологического исследования плацентарная ткань фиксировалась в 10% растворе нейтрального формалина, подвергалась стандартной проводке, обезвоженные кусочки заливались в парафин с последующим окрашиванием гематоксилином Майера и эозином. Проводились макроскопическая диагностика, органометрия и гистологическое исследование плацент.

Гистологическое исследование проводилось на 10 случайно отобранных полях зрения при увеличении $\times 100$. Просмотр и фотосъёмка микропрепаратов осуществлялись на микроскопе «Leica» (Leica Microsystems, Germany) с использованием цифровой камеры «Leica MC170 HD» (Leica Microsystems, Germany). Измерения площади сечения ворсин (мкм^2), площади стромы ворсины (мкм^2) и площади, занимаемой эпителием (по разнице первых двух величин), проводились с использованием программы Adobe Photoshop CS3 extended. Морфометрические параметры были оценены в 10 срезах каждой плаценты по методике Милованова АП и соавт. (1999).

Всеми пациентками, включёнными в исследование, была подписана одобренная локальным этическим комитетом форма добровольного участия в исследовании.

Статистический анализ проведён при помощи программы Statistica 10 (StatSoft Inc., USA). Количественные показатели представлены в виде средней величины со стандартным отклонением, качественные показатели – в виде долей (%). Сравнение количественных показателей проведено по методу Манна-Уитни, качественных показателей при множественном сравнении – по критерию Хи-квадрат для произвольных таблиц, а парные – по критерию Хи-квадрат для четырёхпольных таблиц. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У беременных с ПЭ средний уровень систолического и диастолического АД составил $170,3 \pm 7,0$ и $105,3 \pm 4,2$ мм Hg соответственно, у беременных с ХАГ – $152,7 \pm 9,5$ и $90,7 \pm 4,2$ мм Hg соответственно, при сочетании ПЭ и ХАГ – $176,5 \pm 7,1$ и $121,8 \pm 12,8$ мм Hg соответственно.

Экстрагенитальная патология у беременных с ПЭ имела место в 79,2%, с ХАГ – в 100% и ПЭ с ХАГ – в 100% случаев.

Все группы были сопоставимы по частоте перенесённых инфекционных заболеваний, заболеваний желудочно-кишечного тракта ($p > 0,05$). Высокая частота заболеваемости мочевыделительной системы имела место у беременных с ПЭ и её сочетанием с ХАГ (37,5% и 42,9% соответственно). Анемия различной степени тяжести у женщин с сочетанием ПЭ и ХАГ диагностирована в 39,3%, с ХАГ – у 23,5%.

Частота встречаемости различных морфологических вариантов плацент в исследуемых группах продемонстрирована в табл.

Как видно из представленных в табл. данных, сравнение частоты встречаемости различных морфологических характеристик не показывает отличий в зависимости от вида гипертензивных нарушений. Это объясняется тем, что для исследования отбирались плаценты женщин, у которых развился СЗРП – патология, при которой имеются характерные изменения плаценты.

Среди гистологических образцов плацент женщин с СЗРП и гипертензивными нарушениями выявлена избыточная инвазия интерстициального цитотрофобласта в эндо- и миометрий с нарушением созревания ворсинчатого дерева и неполными

сис of "impaired utero-fetoplacental circulation" was established, which in combination with the small for gestational age size of the fetus corresponded to the diagnosis of "FGRS"

Macroscopic diagnostics, organometry and histological examination of the placentas were carried out. For histological examination, placental tissue was fixed in a 10% neutral formalin. After standard tissue processing and embedding in paraffin, histological slides of placenta were stained with Mayer's hematoxylin and eosin.

Histological examination was performed in 10 randomly selected fields of view at a magnification of $\times 100$. The histological slides were viewed and photographed using a Leica microscope (Leica Microsystems, Germany) and a Leica MC170 HD digital camera (Leica Microsystems, Germany). Measurements of the cross-sectional area of the villi (μm^2), the area of the villous stroma (μm^2), and the area occupied by the epithelium (by the difference between the first and second values) were performed using Adobe Photoshop CS3 extended. Morphometric parameters were assessed in 10 sections of each placenta using the method of Milovanov AP et al (1999).

All patients in the study signed a voluntary participation form approved by the local ethics committee.

Statistical analysis was performed using Statistica 10 software (StatSoft Inc., USA). Quantitative indicators were presented as mean values with standard deviation, and qualitative indicators as shares (%). Comparison of quantitative indicators was performed using the Mann-Whitney method, qualitative indicators in multiple comparisons – by the Chi-square criterion for arbitrary tables, and paired ones – by the Chi-square criterion for four-field tables. Differences were considered statistically significant at $p < 0,05$.

RESULTS

In pregnant women with PE, the average systolic and diastolic blood pressure was 170.3 ± 7.0 and 105.3 ± 4.2 mm Hg, respectively, with CAH – 152.7 ± 9.5 and 90.7 ± 4.2 mm Hg, respectively, and with a combination of PE and CAH – 176.5 ± 7.1 and 121.8 ± 12.8 mm Hg, respectively.

Extragenital pathology in pregnant women with PE occurred in 79.2%, with CAH – in 100% and PE with CAH – in 100% of cases.

All groups were comparable in the frequency of infectious diseases and gastrointestinal tract diseases ($p > 0.05$). A high incidence of urinary tract diseases was observed in pregnant women with PE and its combination with CAH (37.5% and 42.9%, respectively). Anemia of varying severity in women with a combination of PE and CAH was diagnosed in 39.3%, with CAH – in 23.5%.

The incidence of various morphological variants of placentas in the study groups is demonstrated in Table.

The Table shows no significant difference between the groups of patients in the prevalence of different morphological changes. This is explained by the fact that all placentas were from pregnancies with FGRS, which is associated with the typical morphological changes in the placenta.

In the placentas of all patient groups, excessive invasion of interstitial cytotrophoblast into the endo- and myometrium, impaired maturation of the villous tree, and incomplete gestational changes in the myometrial segments of the uteroplacental arteries were observed. All these changes were associated with foci of inflammatory infiltration of the stroma.

Таблица Частота различных морфологических вариантов плацент в исследуемых группах, абс. (%)**Table** Frequency of various morphological variants of placentas in the study groups, abs. (%)

Показатель Morphological findings/Diagnosis	ХАГ CAH n=34	ПЭ PE n=24	ПЭ + ХАГ PE + CAH n=28	p (df=2)
Ишемия Ischemia	7 (20.6%)	3 (12.5%)	4 (14.3%)	>0.05
Гипоплазия Hypoplasia	9 (26.5%)	7 (29.2%)	9 (32.1%)	>0.05
Компенсаторно-приспособительные реакции Compensatory reactions	4 (11.8%)	2 (8.3%)	2 (7.1%)	>0.05
Гиповаскуляризация ворсин Villous hypovascularization	5 (14.7%)	8 (33.3%)	5 (17.9%)	>0.05
Расстройства кровообращения Circulatory disorders	9 (26.5%)	4 (16.7%)	8 (28.6%)	>0.05

Примечания: p – статистическая значимость различий показателей между всеми исследуемыми группами (по критерию Хи-квадрат для произвольных таблиц)
Notes: p – statistical significance of differences in parameters between all studied groups (according to the Chi-square criterion for arbitrary tables)

гестационными изменениями в миометриальных сегментах маточно-плацентарных артерий. Все эти изменения были связаны очагами воспалительной инфильтрации стромы.

По данным морфологического исследования плацент установлено, что в группе женщин с ХАГ доминировали плаценты округлой и овальной форм. Отличительными особенностями морфологии плацент женщин с ХАГ были: тенденция к её гипоплазии (26,2%) при среднем объёме в 367±44 грамм и площади материнской поверхности 239,96±13,44 см². Чаше в плацентах при ХАГ обнаружено парацентральное и краевое прикрепление пуповины. Преобладали доминантный магистральный тип ветвления сосудов (65,0%), объёмная доля ишемических инфарктов (10,17%) (рис. 1).

Неоднородность плацентарной ткани обеспечивали очаги тромбоза в межворсинчатом пространстве с большим содержанием фибриноида и очаговыми скоплениями эритроцитов, явлениями гемолиза (рис. 2). Очаги кальцификатов выявлялись преимущественно с материнской стороны плаценты. Практически в трети образцов плацент отмечались утолщение стенок артерий и вен пуповины, а их варикозное расширение – в 58% образцов.

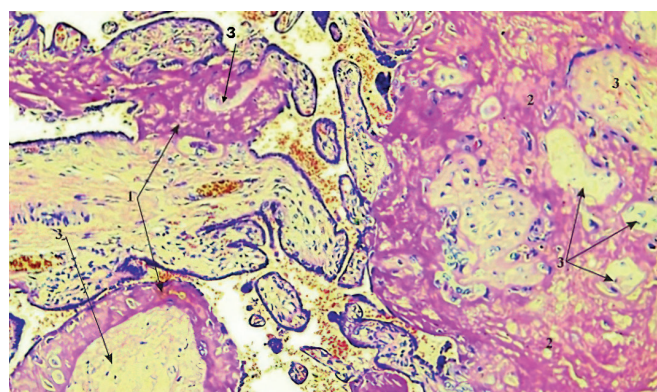


Рис. 1 Плацента пациентки с ХАГ. Хроническая ПИ. Мелкоочаговые (1) и крупноочаговые (2) ишемические инфаркты; 3 – плацентарный инфаркт в виде очагов некроза ворсин хориона. Микрофотография. Окраска гематоксилином Майера и эозином. Ув. ×100

Fig. 1 Foci of infarction in chronic PI: (1) small (2) large focal ischemic infarctions; 3 – chorionic villous infarct presenting as a circumscribed area of parenchymal necrosis. Mayer's hematoxylin and eosin staining. ×100

Morphological study of placentas showed that round and oval placentas dominated the group of women with CAH. Placentas of the patients with CAH were hypoplastic (26.2%) with an average volume of 367±44 g and a maternal surface area of 239.96±13.44 cm². Paracentral and marginal attachment of the umbilical cord was found more often in placentas with CAH. The magistral type of vascular branching dominated in this group of patients (65.0%), and the volume density of ischemic infarctions comprised 10.17% (Fig. 1).

The heterogeneity of the placental tissue is associated with foci of thrombosis in the intervillous space with a high content of fibrinoid and focal accumulations of hemolysed erythrocytes (Fig. 2). Foci of calcifications were detected mainly in the maternal part of the placenta. In almost a third of the placenta samples, thickened walls of the arteries and veins of the umbilical cord were seen, and their varicose dilation was observed in 58% of the samples.

In women with CAH, intermediate villi dominated, many of them were immature, hence intermediate immature villi were a

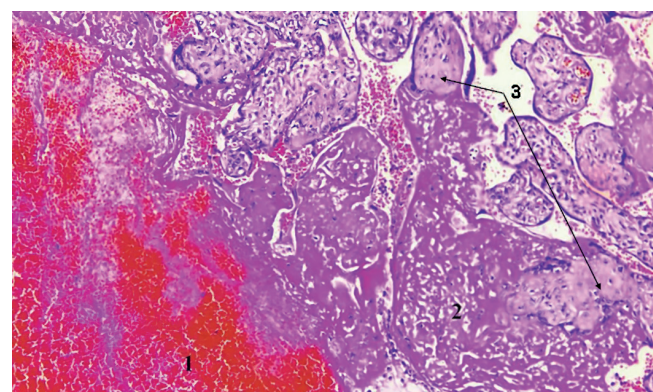


Рис. 2 Плацента пациентки с ХАГ. Хроническая ПИ. Обозначения: 1 – очаги тромбоза межворсинчатого пространства с гемолизом эритроцитов; 2 – отложение большого количества фибриноида в межворсинчатом пространстве; 3 – гиповаскуляризация промежуточных и терминальных ворсин. Микрофотография. Окраска гематоксилином Майера и эозином. Ув. ×100

Fig. 2 Placenta of the patient with CAH. Chronic PI. 1 – intervillous thrombus with lysis of erythrocytes; 2 – massive perivillous fibrinoid deposition; 3 – loss of vascularity of intermediate and terminal villi. Microphotograph. Staining with Mayer's hematoxylin and eosin. ×100.

У женщин с ХАГ отмечено преобладание компонента незрелых ворсин, с учётом доминирования промежуточных – промежуточно-незрелых, в составе атипичного развития котиледонов. Сниженному количеству полноценных терминальных ворсин сопутствовала их значительная гиповаскуляризация. Склерозирование части створчатых ворсин реализовалось в компенсаторную активность капиллярного полнокровия на фоне облитерации просвета крупных сосудов. Признаком компенсаторных процессов у женщин с ХАГ и СЗРП оказалось избыточное образование синцитиальных зон. Характерными структурными изменениями явились наличие клеточной деструктуризации с дефектами строения базальных мембран и ядер. Отмечена тенденция к истончению базальной пластинки с образованием тонкой фибриноидной полосы. В 19,0% случаев в суббазальной зоне были обнаружены кальцификаты, располагавшиеся, в основном, в межворсинчатом пространстве, иногда по краю базальной пластинки и на поверхности ворсин.

Морфологические характеристики плаценты при беременности с ПЭ характеризовались признаками состоявшейся гестационной перестройки маточно-плацентарных артерий в I триместре, дальнейшим внедрением цитотрофобласта, что свидетельствовало о неадекватности происходящего процесса.

Частичное замещение фибриноидом стенки радиальной маточной артерии на фоне выраженной воспалительной инфильтрации выступало эквивалентом отсутствия гестационных изменений в миометриальных сегментах маточно-плацентарных артерий с констатацией фрагментарного распределения клеток интерстициального цитотрофобласта. Сохранность эндотелиальных фрагментов и эласто-мышечной основы в сегменте маточно-плацентарной артерии определяла узость сосудистого просвета. Характерным признаком нарушения ремоделирования плаценты при ПЭ выступал мозаицизм эндометрия с очаговыми инволютивными признаками децидуальных клеток.

Морфологическое исследование плаценты при беременности, осложнённой ПЭ, показало гипоплазию плацент – при средней массе ткани в 354 ± 33 грамм преобладали отдельные образцы с неравномерной консистенцией и истончёнными участками. Варибельность массы небольших плацент составила от 315 до 346 грамм. Диссоциативный характер формирования плацентарной ткани обусловил выделение второй категории плацент большего объёма массой более 430 грамм при площади материнской поверхности $246,7 \pm 7,1$ см² – с добавочными истончёнными дольками на фоне краевого или оболочечного прикрепления пуповины. На фоне значительного преобладания магистрального типа ветвления сосудов (72%) особенностей строения пуповины выявлено не было.

Гистологическими особенностями строения плацентарной ткани при ПЭ являлись участки кальцификации, как правило, в виде округлых и пылевидных белесоватых включений на фоне неравномерного полнокровия материнской поверхности, а также очаги инфарктов и тромбозов, занимающие в среднем не более 1/5 структуры.

Преобладающей патологической структурой при ПЭ выступала незрелость ворсинчатого аппарата. Степень дистрофических изменений стромы хориальной пластинки и синцитиального покрова ворсин, объём незрелых ворсин с фиброзом стромы и очаговой пролиферацией хориального эпителия, ишемических инфарктов позволяют предполагать недостаточность компенсаторно-приспособительных реакций у пациенток с ПЭ. Инфаркты преимущественно локализовались в центральных и парацентральных отделах и занимали значительную площадь материнской поверхности плаценты. Очаговые скопления ядер синци-

dominating type in the atypically developed cotyledons. Their significant hypovascularization accompanied a reduced number of mature terminal villi. As a part of stem villi was sclerotic, capillary plethora may be considered as a compensatory reaction on the background of the large blood vessels obliteration. Another compensatory reaction seen in patients with CAH was an excessive formation of syncytial zones. Cellular destruction with defects in the structure of the basal membranes and nuclei was commonly observed. A tendency to thin the basal plate with the formation of delicate fibrinoid strips was noted. In 19.0% of cases, in the subbasal zone calcifications were found, which are commonly located in the intervillous space, sometimes along the edge of the basal plate and on the surface of the villi.

Morphological features of the placenta in pregnancy with PE were characterized by signs of gestational reorganization of the uteroplacental arteries in the first trimester, and further invasion of cytotrophoblast, which indicated the inadequacy of the ongoing process.

Partial replacement of the walls of the radial arteries with fibrinoid against the background of pronounced inflammatory infiltration indicates a disturbance of gestational changes in the myometrial segments of the uteroplacental arteries with fragmentary distribution of interstitial cytotrophoblast cells. Endothelial fragments and the elastomuscular components persist in the uteroplacental arteries, keeping the vascular lumen narrow. A characteristic sign of placental remodeling impairment in PE was endometrial mosaicism with focal involution of decidual cells.

Morphological examination of the placenta in PE showed placental hypoplasia with an average tissue weight of 354 ± 33 g; some of the placentas demonstrated uneven consistency and thinned areas. The variability of the weight of small placentas ranged from 315 to 346 grams. Due to the dissociative nature of placental tissue formation, another variety of larger placentas weighing more than 430 grams with a maternal surface area of 246.7 ± 7.1 cm² was determined in this group. This variety of placentas has additional thinned lobules against the background of marginal or membranous attachment of the umbilical cord. The magistral pattern of vascular branching dominates in this group (72%), with no other unique features of the umbilical cord structure.

In patients with PE, placentas contained areas of calcification, usually in the form of rounded and dust-like whitish inclusions against the background of the uneven plethora of the maternal surface, as well as foci of infarctions and thromboses, occupying on average no more than 1/5 of the placental area.

The predominant pathological feature of placentas in PE was the immaturity of the villous tree. The degree of dystrophic changes in the stroma of the chorionic plate and the syncytial lining of the villi, the share of immature villi with stromal fibrosis and focal proliferation of the chorionic epithelium, and ischemic infarctions suggest insufficient compensatory reactions in patients with PE. Infarctions were predominantly localized in the central and paracentral parts and occupied a significant area of the maternal surface of the placenta. Focal accumulations of syncytiotrophoblast nuclei were excessive in placentas of patients with PE, manifesting tissue hypoxia. Not only in an increase in the number of syncytial buds, but also pericapillary sclerosis of the endothelium against the background of hypovascularization of immature intermediate villi with stromal fibrosis indicated premature involutional changes in placenta (Fig. 3).

тиотрофобласта, избыточные в образцах плацент женщин с ПЭ, выступали свидетельством наличия тканевой гипоксии. Преждевременные инволютивные изменения плацентарной ткани реализовались не только в возрастании количества синцитиальных почек, но и в перикапиллярном склерозе эндотелия на фоне гиповаскуляризации незрелых промежуточных ворсин с фиброзом стромы (рис. 3).

В плацентах беременных с ПЭ с ХАГ выявлялись неполноценные гестационные изменения эндо- и миометриальных сегментов маточно-плацентарных артерий. Структурной основой неполноценности инвазии цитотрофобласта в первую и вторую волны является сохранность эндотелиального и мышечного элементов сосудистой стенки на фоне отдельных участков склероза, не замещённых фибриноидом. В половине случаев отсутствовала инвазивная активность цитотрофобласта на фоне неполных гестационных изменений миометриальных сегментов маточно-плацентарных артерий.

Нарушение формирования структурной основы полноценной гестационной перестройки непосредственно отражалась на ремоделировании всех плацентарных элементов: диссоциированном созревании ворсинчатого дерева, преобладании склерозированных ворсин на фоне сниженного количества полнокровных единиц. Воспалительная инфильтрация с дистрофическими и склеротическими процессами в эндометрии способствовала подавлению активности приспособительных процессов, нарушению интенсивности созревания ворсинчатого дерева на фоне доминирования незрелых компонентов. Подобные изменения оказались соотносимы с дистрофией и гипертрофией децидуальных клеток, их компактным расположением. На отдельных участках плаценты фигурировали признаки, указывающие на активные компенсаторные процессы, других – их декомпенсацию.

В плацентах при ПЭ с ХАГ диагностировано сочетание расстройств маточно-плацентарного кровообращения с дистрофическими изменениями эпителия и стромы ворсин. Следует отметить, что в плацентах статистически значимо чаще встречались

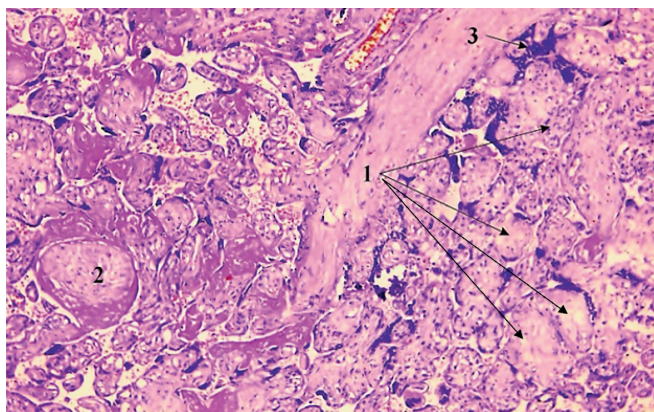


Рис. 3 Плацента пациентки с ПЭ. Незрелость ворсин хориона. 1 – гиповаскуляризация промежуточных и терминальных ворсин с фиброзом стромы, 2 – очаг ишемического инфаркта с утратой окрашивания ядер трофобласта, 3 – агрегация ядер синцитиотрофобласта с образованием синцитиальных почек. Микрофотография. Окраска гематоксилином Майера и эозином. Ув. $\times 100$
Fig. 3 Placenta of a patient with PE. Immaturity of chorionic villi. 1 – loss of vascularity of intermediate and terminal villi with stromal fibrosis; 2 – focus of ischemic villous necrosis with lost staining of trophoblast nuclei; 3 – aggregations of syncytiotrophoblast nuclei with the formation of syncytial knots. Microphotograph. Mayer's hematoxylin and eosin staining. $\times 100$

Incomplete gestational changes in the endo- and myometrial segments of the uteroplacental arteries were detected in the placentas of pregnant women with PE with CAH. The structural basis for the incomplete cytotrophoblast invasion in the first and second waves is the persistence of the endothelial and muscular elements of the vascular wall on the background of areas of sclerosis not replaced by fibrinoid. In half of the cases, the absence of cytotrophoblast invasive activity was combined with incomplete gestational changes in the myometrial segments of the uteroplacental arteries.

Violating the formation of the structural basis for complete gestational reorganization affected the remodeling of all placental elements: dissociated maturation of the villous tree, predominance of sclerotic villi against the background of a reduced number of full-blooded units. Inflammatory infiltration with dystrophic and sclerotic processes in the endometrium contributed to the suppression of the activity of adaptive processes and disruption of the intensity of maturation of the villous tree against the background of dominance of immature components. Such changes were correlated with dystrophy and hypertrophy of decidual cells and their compact arrangement. In some areas of the placenta, there were signs indicating active compensatory processes; in others – there was their decompensation.

In placentas with PE with CAH, a combination of uteroplacental circulation disorders with dystrophic changes in the epithelium and stroma of the villi was diagnosed. Disorders of the uteroplacental circulation in the form of foci of stasis, hemorrhage, and thrombosis in the intervillous space of the subbasal and central zones were significantly more common in the placentas of this group of patients, indicating local tissue hypoxia (Fig. 4).

Vascular plethora of individual villi should be considered as activation of compensatory mechanisms preventing local tissue hypoxia.

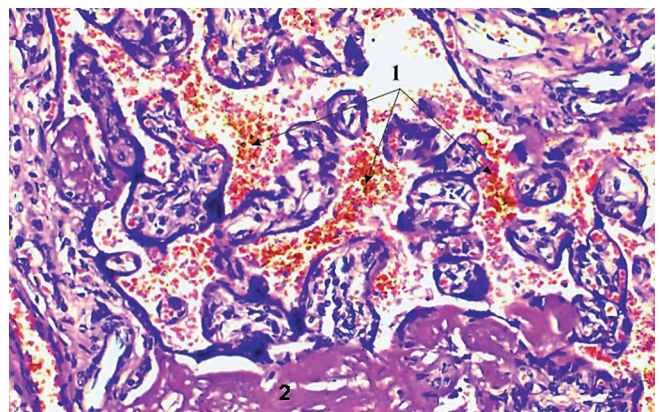


Рис. 4 Плацента пациентки с ПЭ и ХАГ. Нарушение кровообращения в плаценте с очагами кровоизлияний. 1 – очаги кровоизлияния в межворсинчатом пространстве; 2 – отложение периворсинкового фибрина. Микрофотография. Окраска гематоксилином Майера и эозином. Ув. $\times 100$
Fig. 4 Placenta of a patient with PE. Impaired blood circulation in the placenta with areas of hemorrhage: 1 – foci of hemorrhage in the intervillous space; 2 – perivillous fibrin deposition. Mayer's hematoxylin and eosin staining. $\times 100$

расстройства маточно-плацентарного кровообращения в виде очагов стаза, кровоизлияния и тромбоза в межворсинчатом пространстве суббазальных и центральных зон, которые подтверждают местную гипоксию тканей (рис. 4).

Сосудистое полнокровие отдельных ворсин следует рассматривать как активацию компенсаторных механизмов, предотвращающих местную гипоксию тканей.

Адаптационно-приспособительным изменениям на тканевом уровне сопутствовали альтеративные изменения на уровне синцитиотрофобласта с повреждением клеток – гипоплазией эндотелиоцитов и пикнозом ядер эндотелиоцитов. Десквамативные изменения на уровне синцитиотрофобласта сопровождалось возрастанием количества мелких полнокровных терминальных ворсин с компенсаторной целью сохранения функции трансплацентарного обмена.

Тканевым изменениям оказались присущи очаги псевдоинфарктов и инфарктов «сероватого» и «буроватого» цвета, кальциноза и массивные зоны межворсинчатых кровоизлияний. При морфометрии объёмная доля межворсинчатых кровоизлияний ($9,64 \pm 0,24$) оказалась большей по сравнению с объёмной долей ишемических инфарктов ($8,12 \pm 0,27$).

Активность компенсаторных реакций на фоне явного преобладания патологически незрелых, хаотичных, дифференцированных, склерозированных единиц ворсинчатого дерева оказалась слабо выраженной: возросло количество промежуточных умеренно васкуляризованных ворсин, активность периферического цитотрофобласта и синцитиотрофобласта ворсин с очагами ангиоматоза.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наши данные о высокой частоте гипоплазии плаценты при беременности с задержкой роста плода и гипертензивными состояниями соответствуют результатам других авторов [9].

Отличительными особенностями морфологии плаценты при развившемся СЗРП у женщин с ХАГ являются: тенденция к её гипоплазии, доминантный магистральный тип ветвления сосудов, наличие участков инфарктов, очаги тромбоза в межворсинчатом пространстве с большим содержанием фибриноида и очаговыми скоплениями эритроцитов с элементами гемолиза, кальциноза на фоне компенсаторных реакций в виде ангиоматоза ворсин хориона [10, 11]. Преобладание гистологических признаков ишемии хориальных ворсин свидетельствует о нарушении у них процесса плацентации и снижения интенсивности ангиогенеза в маточно-плацентарном кровотоке. Это может быть одной из причин, по которой процесс инвазии трофобласта замедляется и не завершается в полном объёме. Это согласуется с данными Ong SS et al (2005), которые показали, что при ПЭ происходит утолщение комплекса интима-медиа и уменьшение диаметра просвета радиальных артерий миометрия, что приводит к снижению поступления крови к плаценте [12].

В результате нашего исследования в плацентах женщин с СЗРП и гипертензивными нарушениями выявлены повреждения, которые соответствуют данным литературы, согласно которым при патогистологическом исследовании плацент выявляются незрелость ворсин, фиброз стромы ворсин, инфаркты, увеличение количества синцитиальных почеч, аваскулярные терминальные ворсины [13-15]. Цинзерлинг ВА и соавт. (2002) отмечают, что при ПЭ альтеративные клеточные изменения и нарушения микроциркуляторного русла сочетаются с компенсаторно-приспособительными реакциями [16].

Патогенез хронической ПН у женщин с ПЭ складывается, главным образом, из нарушений маточно-плацентарной циркуля-

Compensatory changes at the tissue level were accompanied by alterative changes of syncytiotrophoblast with cellular lesions: endothelial hypoplasia and pyknosis of endotheliocytes' nuclei. A plethora of terminal villi accompanied the desquamation of syncytiotrophoblast as a compensatory change to preserve the transplacental exchange.

Tissue changes were characterized by foci of pseudo-infarctions and infarctions of a "grayish" and "brownish" color, calcification, and massive zones of intervillous hemorrhages. Morphometrically, the volume density of intervillous hemorrhages (9.64 ± 0.24) was higher than that of ischemic infarctions (8.12 ± 0.27).

On the background of the pronounced predominance of pathologically immature, chaotic, differentiated, sclerosed villi, compensatory reactions, such as an increased number of intermediate moderately vascularized villi and elevated activity of the peripheral cytotrophoblast and syncytiotrophoblast of villi with foci of angiomatosis, were weakly expressed.

DISCUSSION

Our findings of the high frequency of placental hypoplasia in pregnancies with FGRS and hypertensive disorders correspond to the data of other authors [9].

Distinctive features of placental morphology in pregnancies with FGRS on the background of CAH include placental hypoplasia, dominating magistral pattern of chorionic blood vessels, the presence of infarction areas, foci of thrombosis in the intervillous space with a high content of fibrinoid and focal accumulations of erythrocytes with elements of hemolysis, areas of calcifications against the background of compensatory reactions in the form of angiomatosis of the chorionic villi [10, 11]. The predominance of histological signs of chorionic villi ischemia indicates a disruption of the placentation and impaired angiogenesis in the uteroplacental circulation, which may be one of the reasons why the process of trophoblast invasion slows down and does not fully complete. These findings are consistent with the data of other authors, who have shown that in PE, the thickening of the intima-media complex and a decreased luminal diameter of the radial arteries of the myometrium lead to diminished blood flow to the placenta [12].

Our study demonstrated placental changes in pregnancies with FGRS and hypertensive disorders, which correspond to literature data on immaturity of the placental villi, fibrosis of the villous stroma, infarctions, increased number of syncytial buds, and avascular terminal villi in hypertensive patients [13-15]. In PE, cellular alterations and microcirculatory disorders accompany compensatory reactions in the placenta [16].

The mechanisms of chronic PI in patients with PE include disturbances in the uteroplacental blood circulation, structural damage to the placental villi, and concomitant disturbances in the placental-fetal circulation, which appear in the third trimester of pregnancy and result in the development of FGRS [17, 18].

CONCLUSION

Placental hypoplasia, in combination with chronic circulatory disorders, focal thrombosis of the intervillous space, and increased fibrin deposition in the placenta, constitutes the structural basis of chronic PI, which leads to the FGRS.

ции крови, структурных повреждений ворсин плаценты и сопутствующих нарушений плацентарно-плодового кровообращения, реализуемых в III триместре беременности в виде развития СЗРП [17, 18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, гипоплазия плацент в сочетании с хроническими расстройствами кровообращения, очаговым тромбозом межворсинчатого пространства, повышением отложения фибрина в плаценте составляет структурную основу хронической ПН, которая приводит к формированию СЗРП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Leeman L, Dresang LT, Fontaine H. Hypertensive disorders of pregnancy. *Am Fam Physician*. 2016;93(2):121-7.
2. Jim B, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathogenesis, prevention, and long-term complications. *Semin Nephrol*. 2017;37(4):386-97. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2017.05.011>
3. Tamargo J, Caballero R, Delpon E. Pharmacotherapy for hypertension in pregnant patients: Special considerations. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2019;20(8):963-82. <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1594773>
4. Timpka S, Stuart JJ, Tanz LJ, Rimm EB, Franks PW, Rich-Edwards JW. Lifestyle in progression from hypertensive disorders of pregnancy to chronic hypertension in Nurses' Health Study II: Observational cohort study. *BMJ*. 2017;358:j3024. <https://doi.org/10.1136/bmj.j3024>
5. The global strategy for women's, children's and adolescents' health (2016-2030). *Every Woman Every Child*. 2015:105.
6. Безнощенко ГВ, Кравченко ЕН, Рогова ЕВ, Любавина АЕ, Куikliна ЛВ. Плацентарная недостаточность и состояние плацентарной области матки у беременных с преэклампсией. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2014;5:4-8.
7. Газиева ИА, Чистякова ГН, Ремизова ИИ. Предикторная значимость показателей функционального состояния эндотелия и регуляции ангиогенеза в I триместре беременности в развитии плацентарной недостаточности и ранних репродуктивных потерь. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2015;14(2):14-23.
8. Кулида ЛВ, Рокотянская ЕА, Панова ИА. Иммуногистохимические параметры структурной перестройки в плаценте при гипертензивных расстройствах у беременных. *Акушерство и гинекология*. 2019;4:72.
9. Айламазян ЭК. *Функциональная морфология плаценты человека в норме и при патологии*. Санкт-Петербург, РФ: Н-Л; 2012. 176 с.
10. Сидорова ИС, Милованов АП, Никитина НА, Рзаева АА, Бардачова АВ. Особенности плацентации при преэклампсии и эклампсии. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2014;3:4-10.
11. Danisik H, Bogdanova N, Markoff A. Micromolar zinc in Annexin A5 anticoagulation as a potential remedy for RPRGL3-associated recurrent pregnancy loss. *Reproductive Sciences*. 2019;26(3):348-56. <https://doi.org/10.1177/1933719118773497>
12. Ong SS, Baker PhN, Mayhew TM, Dunn WR. Remodeling of myometrial radial arteries in preeclampsia. *Am J Obs Gyn*. 2005;192:572-9.
13. Devisme L, Merlot B, Ego A, Houfflin-Debarge V, Deruelle Ph, Subtil D. A case-control study of placental lesions associated with preeclampsia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2013;120(2):165-8.
14. Nahar L, Nahar K, Hossain MI, Jahan S, Rahman MM. Placental changes in pregnancy induced hypertension. *Mymensingh Med J*. 2013;22(4):684-93.
15. Сухих ГТ, Ванько ЛВ, Мурашко ЛЕ. *Преэклампсия: Руководство*. Москва, РФ: GEOTAR-Media; 2010. 576 с.
16. Цинзерлинг ВА. *Перинатальные инфекции (Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений)*. Практическое руководство. Санкт-Петербург, РФ: Элби СПб; 2002. 352 с.

REFERENCES

1. Leeman L, Dresang LT, Fontaine H. Hypertensive disorders of pregnancy. *Am Fam Physician*. 2016;93(2):121-7.
2. Jim B, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathogenesis, prevention, and long-term complications. *Semin Nephrol*. 2017;37(4):386-97. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2017.05.011>
3. Tamargo J, Caballero R, Delpon E. Pharmacotherapy for hypertension in pregnant patients: Special considerations. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2019;20(8):963-82. <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1594773>
4. Timpka S, Stuart JJ, Tanz LJ, Rimm EB, Franks PW, Rich-Edwards JW. Lifestyle in progression from hypertensive disorders of pregnancy to chronic hypertension in Nurses' Health Study II: Observational cohort study. *BMJ*. 2017;358:j3024. <https://doi.org/10.1136/bmj.j3024>
5. The global strategy for women's, children's and adolescents' health (2016-2030). *Every Woman Every Child*. 2015:105.
6. Beznoshchenko GV, Kravchenko EN, Rogova EV, Lyubavina AE, Kuklina LV. Platsentarnaya nedostatochnost' i sostoyanie platsentarnoy oblasti matki u beremennykh s preeklampsiey [Placental insufficiency and the uterine placental area in pregnant women with preeclampsia]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2014;5:4-8.
7. Gazieva IA, Chistyakova GN, Remizova II. Prediktornaya znachimost' pokazateley funktsionalnogo sostoyaniya endoteliya i regulyatsii angiogeneza v I trimestre beremennosti v razvitiy platsentarnoy nedostatochnosti i rannikh reprodukivnykh poter' [The predictive significance of the functional state of the endothelium and regulation of angiogenesis in the first trimester of gestation in reproductive losses]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2015;14(2):14-23.
8. Kulida LV, Rokotyanskaya EA, Panova IA. Immunogistokhimicheskie parametry strukturnoy perestroyki v platsente pri gipertenzivnykh rasstroystvakh u beremennykh [Immunohistochemical parameters of structural changes in the placenta in hypertensive disorders in pregnant women]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2019;4:72.
9. Aylamazyan EK. *Funksional'naya morfologiya platsenty cheloveka v norme i pri patologii* [Functional morphology of the human placenta in normal and pathological conditions]. Saint Petersburg, RF: N-L; 2012. 176 p.
10. Sidorova IS, Milovanov AP, Nikitina NA, Rzaeva AA, Bardachova AV. Osobennosti plasentasii pri preeklampsii i eklampsii [Specific features of placentation in preeclampsia and eclampsia]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2014;3:4-10.
11. Danisik H, Bogdanova N, Markoff A. Micromolar zinc in Annexin A5 anticoagulation as a potential remedy for RPRGL3-associated recurrent pregnancy loss. *Reproductive Sciences*. 2019;26(3):348-56. <https://doi.org/10.1177/1933719118773497>
12. Ong SS, Baker PhN, Mayhew TM, Dunn WR. Remodeling of myometrial radial arteries in preeclampsia. *Am J Obs Gyn*. 2005;192:572-9.
13. Devisme L, Merlot B, Ego A, Houfflin-Debarge V, Deruelle Ph, Subtil D. A case-control study of placental lesions associated with preeclampsia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2013;120(2):165-8.
14. Nahar L, Nahar K, Hossain MI, Jahan S, Rahman MM. Placental changes in pregnancy induced hypertension. *Mymensingh Med J*. 2013;22(4):684-93.
15. Sukhikh GT, Vanko LV, Murashko LE. *Preeklampsiya. Rukovodstvo*. [Preeclampsia: A guide]. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2010. 576 p.
16. Tsinzerling VA. *Perinatal'nye infektsii (Voprosy patogeneza, morfologicheskoy diagnostiki i kliniko-morfologicheskikh sopostavleniy)*. *Prakticheskoye rukovodstvo* [Perinatal infections (Issues of pathogenesis, morphological diagnosis and clinical and morphological comparisons)]. A practical guide]. Saint Petersburg, RF: Elbi SPb; 2002. 352 p.

17. Смирнова ЕВ, Кулида ЛВ, Панова ИА, Малышкина АИ. Патоморфологические изменения в плацентах женщин с хронической артериальной гипертензией и при сочетании гипертензии с преэклампсией. *Современные проблемы науки и образования*. 2014;6.
18. English FA, Kenny LC, McCarthy FP. Risk factors and effective management of preeclampsia. *Integr Blood Press Control*. 2015;8:7-12. <https://doi.org/10.2147/IBPC.S50641>
17. Smirnova EV, Kulida LV, Panova IA, Malyshkina AI. Patomorfologicheskie izmeneniya v platsentakh zhenshchin s khronicheskoy arterial'noy gipertenziey i pri sochetanii gipertenzii s preeklampsiey [Pathomorphological changes in the placentas of women with chronic arterial hypertension and when hypertension is combined with preeclampsia]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2014;6.
18. English FA, Kenny LC, McCarthy FP. Risk factors and effective management of preeclampsia. *Integr Blood Press Control*. 2015;8:7-12. <https://doi.org/10.2147/IBPC.S50641>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Муратназарова Наргозел Алтыевна, доктор медицинских наук, ректор Государственного медицинского университета Туркменистана им. Мырата Гаррыева

Researcher ID: JMC-4924-2023
ORCID ID: 0009-0009-1744-4496
E-mail: tdlutm@gmail.com

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Работа выполнялась в соответствии с планом НИР Государственного медицинского университета Туркменистана им. Мырата Гаррыева (№ государственной регистрации 25490996). Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования автор не получала

Конфликт интересов: отсутствует

AUTHORS' INFORMATION

Muratnazarova Nargozel Altyevna, Doctor of Medical Sciences, Rector of Myrat Garryev State Medical University of Turkmenistan

Researcher ID: JMC-4924-2023
ORCID ID: 0009-0009-1744-4496
E-mail: tdlutm@gmail.com

Information about support in the form of grants, equipment, medications

The research was carried out in accordance with the research plan of Myrat Garryev State Medical University of Turkmenistan (state registration number – 25490996). The author did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

Conflicts of interest: The author has no conflicts of interest

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Муратназарова Наргозел Алтыевна

доктор медицинских наук, ректор Государственного медицинского университета Туркменистана им. Мырата Гаррыева

744036, Туркменистан, г. Ашхабад, Арчабил шаёлы, 18
Тел.: +993 (12) 489851
E-mail: tdlutm@gmail.com

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Muratnazarova Nargozel Altyevna

Doctor of Medical Sciences, Rector of Myrat Garryev State Medical University of Turkmenistan

744036, Turkmenistan, Ashgabat, Archabil avenue (shayoly), 18
Tel.: +993 (12) 489851
E-mail: tdlutm@gmail.com

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: МНА
Сбор материала: МНА
Статистическая обработка данных: МНА
Анализ полученных данных: МНА
Подготовка текста: МНА
Редактирование: МНА
Общая ответственность: МНА

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: MNA
Data collection: MNA
Statistical analysis: MNA
Analysis and interpretation: MNA
Writing the article: MNA
Critical revision of the article: MNA
Overall responsibility: MNA

Поступила 23.11.23
Принята в печать 29.08.24

Submitted 23.11.23
Accepted 29.08.24