

**ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ И АНГИОГЕННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ  
ПЛАЦЕНТЫ ПРИ МАТЕРИНСКОЙ СМЕРТНОСТИ**

**Атаканов Ш.Э., Нишанов Д.А., Умарова К.А.**

**Центр развития профессиональной квалификации медицинских  
работников, Республиканский патологоанатомический центр,  
Самаркандский филиал Республиканского научного центра  
экстренной медицинской помощи**

**Ответственный автор за корреспонденцию:**

**Резюме.**

**Актуальность.** Материнская смертность остаётся одной из ключевых медико-социальных проблем современного акушерства. Плацента при критических акушерских состояниях отражает совокупность системных нарушений - иммунных, воспалительных и сосудистых, что делает имmunогистохимическое исследование важным инструментом патогенетического анализа.

**Цель.** Оценить иммуновоспалительные и ангиогенные изменения плаценты при материнской смертности на основе экспрессии CD56, CD68 и VEGF и определить их связь с экстрагенитальной патологией.

**Материалы и методы.** Иммуногистохимическое исследование выполнено на плацентарном материале 105 случаев материнской смертности (2020–2024 гг.); в 102 наблюдениях проведён полноценный ИГХ-анализ. Оценивалась экспрессия CD56, CD68 и VEGF в ключевых анатомо-функциональных зонах плаценты. Использовался полуколичественный метод оценки с последующим статистическим анализом ( $\chi^2$ -критерий Пирсона).

**Результаты.** Умеренная и выраженная экспрессия CD56 выявлена в 48,0% случаев и статистически значимо ассоциировалась с наличием экстрагенитальной патологии ( $p=0,018$ ). Макрофагальная активация по CD68 отмечена у 52,0% пациенток и наиболее отчётливо коррелировала с

инфекционными и системными заболеваниями ( $p=0,012$ ). Ангиогенный ответ по VEGF доминировал в структуре изменений (57,8%), демонстрируя тенденцию к усилению при экстрагенитальной патологии без достижения статистической значимости ( $p=0,089$ ).

**Заключение.** Иммуногистохимический профиль плаценты при материнской смертности характеризуется выраженной иммуновоспалительной активацией и ангиогенным стресс-ответом, тесно связанными с экстрагенитальной патологией. Полученные данные подчёркивают патогенетическую роль нарушений материнско-плацентарного интерфейса в формировании критических акушерских исходов.

**Ключевые слова:** материнская смертность, плацента, имmunогистохимия, CD56, CD68, VEGF, экстрагенитальная патология.

## **IMMUNO-INFLAMMATORY AND ANGIOGENIC CHANGES OF THE PLACENTA IN MATERNAL MORTALITY**

**Atakhanov Sh.E., Nishanov D.A., Umarova K.A.**

**Center for the development of professional qualification of medical workers, Republican Pathoanatomical Center, Samarkand branch of Republican research center of emergency medicine**

### **Summary**

**Background.** Maternal mortality remains one of the key medical and social challenges in modern obstetrics. In critical obstetric conditions, the placenta reflects a complex interplay of systemic immune, inflammatory, and vascular disturbances, making immunohistochemical assessment an important tool for pathogenetic analysis.

**Objective.** To evaluate immuno-inflammatory and angiogenic changes of the placenta in maternal mortality based on the expression of CD56, CD68, and VEGF, and to determine their association with extragenital pathology.

**Materials and methods.** Immunohistochemical analysis was performed on placental tissue from 105 cases of maternal mortality recorded in 2020–2024;

complete IHC assessment was feasible in 102 cases. The expression of CD56, CD68, and VEGF was evaluated in key anatomical and functional zones of the placenta. A semi-quantitative scoring approach was applied followed by statistical analysis using Pearson's  $\chi^2$  test.

**Results.** Moderate to strong CD56 expression was identified in 48.0% of cases and showed a statistically significant association with extragenital pathology ( $p=0.018$ ). Macrophage activation assessed by CD68 was observed in 52.0% of patients and demonstrated the strongest correlation with infectious and systemic diseases ( $p=0.012$ ). Angiogenic activity assessed by VEGF predominated in the overall structure of changes (57.8%), showing a tendency toward increased expression in the presence of extragenital pathology without reaching statistical significance ( $p=0.089$ ).

**Conclusion.** The immunohistochemical profile of the placenta in maternal mortality is characterized by pronounced immuno-inflammatory activation and an angiogenic stress response, closely associated with extragenital pathology. These findings highlight the pathogenetic role of disturbances at the maternal-placental interface in the development of critical obstetric outcomes.

**Keywords:** maternal mortality, placenta, immunohistochemistry, CD56, CD68, VEGF, extragenital pathology.

## **ОНАЛАР ЎЛИМИДА ПЛАЦЕНТАНИНГ ИММУНОЯЛЛИҒЛАНИШ ВА АНГИОГЕН ЎЗГАРИШЛАРИ**

**Атаканов Ш.Э., Нишанов Д.А., Умарова К.А.**

**Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш  
маркази, Республика патологик анатомия маркази, Республика  
шошилинч тиббий ёрдам илмий марказининг Самарқанд филиали  
Резюме.**

Долзарблиги. Оналар ўлими замонавий акушерликдаги энг муҳим тиббий-ижтимоий муаммолардан бири бўлиб қолмоқда. Оғир акушерлик ҳолатларида

плацента иммун, яллиғланиш ва қон-томир тизимиға оид тизимли бузилишларни акс эттиради, бу эса иммуногистокимёвий тадқиқотни патогенетик таҳлилнинг муҳим усули сифатида белгилайди.

Мақсад. CD56, CD68 ва VEGF экспрессияси асосида оналар ўлимида плацентанинг иммунояллиғланиш ва ангиоген ўзгаришларини баҳолаш ҳамда уларнинг экстрагенитал патология билан боғлиқлигини аниклаш. Материаллар ва усуллар. 2020–2024 йилларда қайд этилган оналар ўлимининг 105 та ҳолатида плацентар материалда иммуногистокимёвий тадқиқот ўтказилди; 102 та ҳолатда тўлиқ ИГХ таҳлил амалга оширилди. Плацентанинг асосий анатомо-функционал зоналарида CD56, CD68 ва VEGF экспрессияси баҳоланди. Ярим миқдорий баҳолаш усули қўлланилиб, статистик таҳлил Пирсоннинг  $\chi^2$ -критерийси ёрдамида амалга оширилди.

Натижалар. CD56 бўйича ўртача ва кучли экспрессия 48,0% ҳолатда аникланиб, экстрагенитал патология мавжудлиги билан ишончли боғлиқликни кўрсатди ( $p=0,018$ ). CD68 орқали баҳоланган макрофагал фаоллашув 52,0% беморларда қайд этилиб, инфекцион ва тизимли касалликлар билан энг аниқ корреляцияга эга бўлди ( $p=0,012$ ). VEGF бўйича ангиоген жавоб ўзгаришлар тузилмасида устун бўлиб (57,8%), экстрагенитал патология мавжуд ҳолларда экспрессия ошишига мойилликни намоён этди, аммо статистик аҳамиятга эришмади ( $p=0,089$ ).

Хулоса. Оналар ўлимида плацентанинг иммуногистокимёвий профили аниқ иммунояллиғланиш фаоллашуви ва ангиоген стресс-жавоб билан тавсифланади ҳамда экстрагенитал патология билан яқин боғлиқдир. Олинган натижалар оғир акушерлик оқибатлари шаклланишида она-плацента интерфейси бузилишларининг патогенетик аҳамиятини таъкидлайди.

**Калит сўзлар:** оналар ўлими, плацента, иммуногистокимё, CD56, CD68, VEGF, экстрагенитал патология.

**Введение.** Материнская смертность продолжает оставаться одной из наиболее чувствительных интегральных характеристик качества системы охраны материнства и детства, отражая как уровень клинической помощи, так и эффективность раннего выявления жизнеугрожающих состояний. Несмотря на глобальную тенденцию к снижению показателей, ежегодно в мире регистрируются сотни тысяч случаев материнской смерти, значительная доля которых рассматривается как потенциально предотвратимая при своевременной диагностике и адекватной тактике ведения [4, 9].

В последние годы всё большее внимание уделяется плаценте как ключевому патогенетическому звену в развитии критических акушерских состояний. Плацентарная ткань отражает совокупное воздействие системных факторов - гипоксии, воспаления, эндотелиальной дисфункции и иммунных нарушений - формируя морфологический «отпечаток» неблагоприятного течения беременности [5]. В этом контексте имmunогистохимическое исследование плаценты приобретает особое значение как метод, позволяющий выйти за рамки описательной морфологии и охарактеризовать клеточно-молекулярные механизмы материнско-плацентарной дезадаптации.

Одним из ключевых компонентов иммунного микроокружения плаценты являются децидуальные натуральные киллерные клетки (dNK), идентифицируемые по экспрессии CD56. В норме они обеспечивают иммунную толерантность и ремоделирование спиральных артерий, однако при осложнённой беременности их функциональный профиль может смещаться в сторону дисрегуляции и иммунного стресса [3, 10]. Наряду с этим, плацентарные макрофаги (клетки Кащенко–Гофбауэра), экспрессирующие CD68, играют центральную роль в реализации врождённого иммунного ответа, участвуя как в противоинфекционной защите, так и в формировании хронического воспаления ворсин [7].

Неотъемлемым элементом плацентарной адаптации при неблагоприятных условиях является ангиогенный ответ, ключевым медиатором которого

выступает VEGF. Изменения его экспрессии рассматриваются как маркер гипоксически-ишемического стресса и сосудистой дисфункции, однако данные литературы свидетельствуют о гетерогенности VEGF-реакции в зависимости от характера и стадии патологического процесса [1, 6]. Это подчёркивает необходимость комплексной интерпретации ангиогенных и иммуновоспалительных маркеров в совокупности, а не изолированно.

Таким образом, изучение имmunогистохимического профиля плаценты при материнской смертности, с акцентом на маркеры CD56, CD68 и VEGF, представляет собой актуальное направление, позволяющее углубить понимание патогенеза критических акушерских состояний и выявить морфологические эквиваленты системного неблагополучия матери.

**Целью настоящей работы.** Оценить особенности иммуновоспалительного и ангиогенного профиля плаценты при материнской смертности по экспрессии CD56, CD68 и VEGF и определить их связь с экстрагенитальной патологией.

### **Материалы и методы исследования**

Иммуногистохимическое исследование выполнено на плацентарном материале, полученном при патологоанатомическом исследовании 105 случаев материнской смертности, зарегистрированных в период 2020–2024 гг. Материал отбирался из архивных парафиновых блоков при условии сохранности тканевой архитектоники и возможности адекватной иммуногистохимической верификации.

В 102 случаях (97,1%) качество плацентарной ткани позволило выполнить полноценное иммуногистохимическое исследование; в 3 наблюдениях материал был исключён из ИГХ-анализа вследствие выраженной аутолизной деградации.

Для иммуногистохимического анализа использовали срезы плаценты толщиной 3–4 мкм, полученные из следующих анатомо-функциональных зон: децидуальной оболочки (базальная пластинка); стромы ворсин хориона;

эндотелия фетальных капилляров; синцитиотрофобласта терминальных и промежуточных ворсин.

Выбор зон исследования определялся задачами оценки локального иммунного микроокружения, макрофагальной активности и ангиогенных процессов в системе «мать–плацента–плод».

Иммуногистохимическое исследование включало определение экспрессии следующих маркеров:

- CD56 - маркер децидуальных натуральных киллерных клеток, отражающий состояние локальной иммунной толерантности и иммунной активации;
- CD68 - маркер макрофагов (клеток Кащенко–Гофбауэра), характеризующий степень воспалительной инфильтрации и активности врождённого иммунитета;
- VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) - ключевой фактор ангиогенеза, отражающий выраженность сосудистого ремоделирования и компенсаторных реакций при гипоксии.

Выбор данной панели обусловлен необходимостью комплексной оценки иммуновоспалительного и ангиогенного дисбаланса плацентарной ткани при критических акушерских состояниях.

Иммуногистохимическое окрашивание выполнялось по стандартному протоколу с использованием моноклональных антител промышленного производства. Демаскировка антигенов осуществлялась термическим методом в буферном растворе с контролем температурного режима.

Визуализация иммунной реакции проводилась с использованием хромогенной системы DAB (3,3'-диаминобензидин). Ядра докрашивались гематоксилином Майера. В качестве отрицательного контроля применялись срезы с исключением первичных антител.

Оценка имmunогистохимической реакции проводилась полуколичественным методом с учётом интенсивности окрашивания и плотности иммунопозитивных клеток в поле зрения при увеличении  $\times 200$ – $\times 400$ .

Для всех маркеров использовалась следующая градация экспрессии:

- 0 (–) - отсутствие специфического окрашивания;
- + - слабая экспрессия;
- ++ - умеренная экспрессия;
- +++ - выраженная экспрессия.

Для CD56 и CD68 учитывалась локализация иммунопозитивных клеток (декидуальная ткань, строма ворсин, периваскулярные зоны). Для VEGF оценивалась экспрессия в синцитиотрофобласте, эндотелии сосудов и стромальных клетках ворсин.

Иммуногистохимические данные сопоставлялись с наличием и характером экстрагенитальной патологии (инфекционные заболевания, почечная недостаточность, системные и метаболические нарушения), установленной на основании клинической и патологоанатомической документации.

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием пакета IBM SPSS Statistics v.26. Категориальные показатели представлены в виде абсолютных значений и процентов. Для оценки различий применялся  $\chi^2$ -критерий Пирсона. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

Иммуногистохимический анализ выполнен в **102 наблюдениях** (97,1% от общей когорты 105 случаев); именно эта совокупность использована для статистической интерпретации результатов ИГХ.

1) Экспрессия CD56 (декидуальные NK-клетки) в зависимости от экстрагенитальной патологии. Общая характеристика. В целом по группе ( $n=102$ ) отрицательная экспрессия CD56 отмечена у 17 (16,7%), слабая - у 36 (35,3%), умеренная - у 35 (34,3%), выраженная - у 14 (13,7%). Таким образом,

умеренная/выраженная CD56-экспрессия суммарно выявлена у 49 (48,0%), что отражает напряжение локального иммунного микроокружения децидуальной ткани при критических акушерских состояниях. Связь с экстрагенитальной патологией была статистически значимой:  $\chi^2 = 48,39$ ; df = 30; p = 0,018 (контингентная таблица «тип экстрагенитальной патологии × уровень экспрессии CD56»). При инфекциях и в группе «другие экстрагенитальные заболевания» доля умеренной/выраженной экспрессии достигала 66,7%, тогда как при отсутствии экстрагенитальной патологии - 26,1%, что указывает на сдвиг в сторону активации NK-звена на фоне системного неблагополучия.

Таблица 1.

Экспрессия CD56 в плаценте в зависимости от экстрагенитальной патологии (n = 102)

Экстрагенитальная патология	CD56 0 (-)	CD56 +	CD56 ++	CD56 +++	Итого
Отсутствует	10 (9,5%)	7 (6,7%)	5 (4,8%)	1 (1,0%)	23 (22,5%)
Заболевания печени	0 (0%)	3 (2,9%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (2,9%)
Почечная недостаточность	3 (2,9%)	8 (7,6%)	5 (4,8%)	1 (1,0%)	17 (16,7%)
Инфекции (вирусные, бактериальные)	1 (1,0%)	7 (6,7%)	9 (8,6%)	7 (6,7%)	24 (23,5%)
Другие экстрагенитальные заболевания	0 (0%)	7 (6,7%)	11 (10,5%)	3 (2,9%)	21 (20,6%)
Врожденные пороки сердца	1 (1,0%)	1 (1,0%)	1 (1,0%)	0 (0%)	3 (2,9%)
Новообразования головного мозга	1 (1,0%)	2 (1,9%)	1 (1,0%)	1 (1,0%)	5 (4,9%)
Системные заболевания	0 (0%)	1 (1,0%)	2 (1,9%)	0 (0%)	3 (2,9%)
В/б	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,0%)	0 (0%)	1 (1,0%)
+БС	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,0%)	1 (1,0%)
Анафилактический шок	1 (1,0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,0%)
Итого	17 (16,7%)	36 (35,3%)	35 (34,3%)	14 (13,7%)	102 (100%)

2) Экспрессия CD68 (макрофаги/клетки Кащенко–Гофбауэра) и воспалительный компонент плаценты. Общая характеристика. В целом ( $n=102$ ) отрицательная экспрессия CD68 выявлена у 19 (18,6%), слабая - у 30 (29,4%), умеренная - у 33 (32,4%), выраженная - у 20 (19,6%). Следовательно, умеренная/выраженная CD68-экспрессия зарегистрирована у 53 (52,0%), что указывает на высокую распространённость макрофагальной активации как морфологического эквивалента хронического воспаления/виллитоподобных изменений в плацентарной ткани.

Связь CD68 с типом экстрагенитальной патологии также статистически значима:  $\chi^2 = 50,23$ ;  $df = 30$ ;  $p = 0,012$ . Максимальная доля умеренной/выраженной экспрессии отмечена при инфекциях (75,0%) и в группе «другие экстрагенитальные заболевания» (66,7%), тогда как при отсутствии экстрагенитальной патологии - лишь 17,4%.

Таблица 2.  
Экспрессия CD68 в плаценте в зависимости от экстрагенитальной патологии ( $n = 102$ )

Экстрагенитальная патология	CD68 0 (-)	CD68 +	CD68 ++	CD68 +++	Итого
Отсутствует	12 (11,4%)	7 (6,7%)	4 (3,8%)	0 (0%)	23 (22,5%)
Заболевания печени	1 (1,0%)	2 (1,9%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (2,9%)
Почечная недостаточность	2 (1,9%)	7 (6,7%)	6 (5,7%)	2 (1,9%)	17 (16,7%)
Инфекции (вирусные, бактериальные)	1 (1,0%)	5 (4,8%)	9 (8,6%)	9 (8,6%)	24 (23,5%)
Другие экстрагенитальные заболевания	1 (1,0%)	6 (5,7%)	9 (8,6%)	5 (4,8%)	21 (20,6%)
Врожденные пороки сердца	1 (1,0%)	1 (1,0%)	1 (1,0%)	0 (0%)	3 (2,9%)
Новообразования головного мозга	0 (0%)	1 (1,0%)	2 (1,9%)	2 (1,9%)	5 (4,9%)
Системные заболевания	0 (0%)	1 (1,0%)	1 (1,0%)	1 (1,0%)	3 (2,9%)
В/б	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,0%)	0 (0%)	1 (1,0%)
+БС	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,0%)	1 (1,0%)

Анафилактический шок	1 (1,0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,0%)
Итого	19 (18,6%)	30 (29,4%)	33 (32,4%)	20 (19,6%)	102 (100%)

3) Экспрессия VEGF и ангиогенный ответ плаценты. Общая характеристика. По группе (n=102) отсутствие экспрессии VEGF отмечено у 16 (15,7%), слабая экспрессия - у 27 (26,5%), умеренная - у 35 (34,3%), выраженная - у 24 (23,5%). Таким образом, умеренная/выраженная VEGF-экспрессия выявлена у 59 (57,8%), что указывает на доминирование ангиогенной активации как компенсаторного ответа на хроническую ишемию/гипоксию и сосудистую дисфункцию плацентарного комплекса.

В отличие от CD56 и CD68, ассоциация VEGF с типом экстрагенитальной патологии при многокатегориальном сравнении не достигла стандартного уровня значимости:  $\chi^2 = 40,87$ ; df = 30; p = 0,089. При этом клинически значимая тенденция сохранялась: при инфекциях доля умеренной/выраженной экспрессии VEGF составляла 79,2%, при почечной недостаточности - 58,8%, в группе «другие экстрагенитальные заболевания» - 71,4%, тогда как при отсутствии экстрагенитальной патологии - 26,1%.

Таблица 3.

Экспрессия VEGF в плаценте в зависимости от экстрагенитальной патологии (n = 102)

Экстрагенитальная патология	VEGF отсутствует	VEGF слабая	VEGF умеренная	VEGF выраженная	Итого
Отсутствует	9 (8,6%)	8 (7,6%)	5 (4,8%)	1 (1,0%)	23 (22,5%)
Заболевания печени	1 (1,0%)	2 (1,9%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (2,9%)
Почечная недостаточность	2 (1,9%)	5 (4,8%)	7 (6,7%)	3 (2,9%)	17 (16,7%)
Инфекции (вирусные, бактериальные)	1 (1,0%)	4 (3,8%)	9 (8,6%)	10 (9,5%)	24 (23,5%)
Другие экстрагенитальные	1 (1,0%)	5 (4,8%)	9 (8,6%)	6 (5,7%)	21 (20,6%)

заболевания					
Врожденные пороки сердца	1 (1,0%)	1 (1,0%)	1 (1,0%)	0 (0%)	3 (2,9%)
Новообразования головного мозга	0 (0%)	1 (1,0%)	2 (1,9%)	2 (1,9%)	5 (4,9%)
Системные заболевания	0 (0%)	1 (1,0%)	1 (1,0%)	1 (1,0%)	3 (2,9%)
В/б	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,0%)	0 (0%)	1 (1,0%)
+БС	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,0%)	1 (1,0%)
Анафилактический шок	1 (1,0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,0%)
Итого	16 (15,7%)	27 (26,5%)	35 (34,3%)	24 (23,5%)	102 (100%)

Совокупность ИГХ-данных демонстрирует три взаимосвязанных блока патологического ответа плаценты при материнской смертности:

1. Иммунная активация децидуальной ткани (CD56) - статистически связана с наличием экстрагенитальной патологии ( $p=0,018$ ) и максимальна при инфекционных и системных состояниях, что указывает на нарушение локальной иммунной толерантности и «стресс-активацию» NK-компонента.

2. Макрофагальная реакция (CD68) - наиболее выражена и наиболее отчётливо ассоциирована с экстрагенитальной патологией ( $p=0,012$ ), особенно инфекционной, отражая хронический воспалительный/виллитоподобный компонент и активацию врождённого иммунитета плаценты.

3. Ангиогенная компенсация (VEGF) - доминирует в общей структуре (умеренная/выраженная экспрессия 57,8%), формируя морфологический эквивалент гипоксически-ишемического стресса; при этом статистическая связь с конкретными типами экстрагенитальной патологии проявляется как тенденция ( $p=0,089$ ), что может отражать мультифакторность ангиогенной регуляции в терминальных акушерских сценариях.

**Обсуждение.** Полученные данные демонстрируют, что при материнской смертности плацента формирует три взаимосвязанных “ответа”: (1) сдвиг

децидуального NK-компонента (CD56), (2) макрофагальную активацию (CD68) и (3) усиление ангиогенного сигнала (VEGF), отражающее гипоксически-ишемический стресс. При этом иммунные маркеры (CD56 и CD68) статистически значимо ассоциировались с экстрагенитальной патологией ( $p=0,018$  и  $p=0,012$  соответственно), тогда как VEGF демонстрировал выраженную тенденцию без достижения порога значимости ( $p=0,089$ ), что требует интерпретации с учётом биологии процесса и структуры выборки.

1) CD56: децидуальные NK-клетки как индикатор “стресса толерантности”

Децидуальные NK-клетки в норме - ключевой регулятор иммунной толерантности, инвазии трофобlasta и ремоделирования спиральных артерий; их роль не сводится к “цитотоксичности”, а отражает тонко настроенную систему материнско-плодного интерфейса [3, 6, 10].

В нашей когорте умеренная/выраженная CD56-экспрессия (48,0%) становилась существенно более частой при инфекциях и иных экстрагенитальных заболеваниях (до 66,7%), тогда как при отсутствии экстрагенитальной патологии - лишь 26,1%. Это согласуется с концепцией, что системное воспаление и полиорганская дисфункция “перепрошивают” децидуальный иммунный баланс: NK-компонент может переходить от физиологической регуляции к фенотипу компенсаторной или дисрегуляторной активации, нарушая локальную иммунную устойчивость и сосудисто-тrophoblastические взаимодействия [6, 10].

Дискуссионный аспект: повышение CD56-позитивности не следует трактовать однозначно как “патологическое усиление”. В ряде моделей dNK-клетки рассматриваются как “буфер” воспаления, способный ограничивать чрезмерный Th17-ответ и поддерживать толерантность [3]. Поэтому в терминальных акушерских сценариях усиление CD56 может отражать как повреждающую, так и “последнюю” компенсаторную попытку стабилизации интерфейса.

2) CD68: макрофагальный контур (клетки Кащенко–Гофбауэра) и воспаление ворсин. Макрофаги плаценты (децидуальные и ворсинчатые - Hofbauer cells) являются центральными клетками врождённого иммунитета, участвующими в антиинфекционной защите, ремоделировании ткани, ангиогенезе и поддержании гомеостаза [2, 7].

В нашем исследовании умеренная/выраженная CD68-экспрессия выявлена в 52,0% случаев и была наиболее отчётливо связана с инфекциями (75,0%) и группой прочих экстрагенитальных заболеваний (66,7%) при резком снижении в группе без экстрагенитальной патологии (17,4%). Такая картина логично укладывается в современные представления о том, что при хроническом/системном воспалении плацентарные макрофаги способны смещаться от “гомеостатического” фенотипа к проспалительной поляризации, усиливая тканевое повреждение, микрососудистую дисфункцию и риск полиорганных нарушений [7].

Дискуссионный аспект: CD68 - маркер макрофагов “в целом”, но не дифференцирует функциональные фенотипы (M1/M2) и не раскрывает вклад активационных осей (CD163, CD80). Современные работы показывают, что функциональная роль Hofbauer/децидуальных макрофагов зависит от триместра, микроокружения и инфекционной нагрузки [2, 8]. Это означает, что выявленная нами связь CD68 с экстрагенитальной патологией является “верхушкой” сложной регуляторной системы и требует расширенных панелей в последующих исследованиях.

3) VEGF: ангиогенная компенсация и гипоксический стресс (тенденция без строгой значимости)

VEGF - базовый медиатор ангиогенеза и сосудистой стабильности плаценты; при осложнённой беременности его экспрессия может изменяться разнонаправленно в зависимости от срока, тяжести эндотелиальной дисфункции, баланса sFlt-1/PIGF и степени гипоксии [1, 6].

Мы показали, что умеренная/выраженная VEGF-экспрессия доминировала (57,8%) и особенно часто встречалась при инфекциях (79,2%) и при “других” экстрагенитальных состояниях (71,4%), однако в многокатегориальном сравнении ассоциация не достигла значимости ( $p=0,089$ ). Наиболее вероятные причины этого расхождения с “видимой” клинической тенденцией:

1. Биологическая гетерогенность VEGF: в разных фенотипах плацентарной недостаточности VEGF может повышаться как компенсаторный ответ на гипоксию либо снижаться при выраженной антиангиогенной доминанте. Это неоднократно подчёркивается в обзорах и клинических синтезах [1, 6].
2. Терминальная стадия процесса (материнская смерть) “сглаживает” различия: на финальном этапе у многих пациентов сходятся механизмы гипоксии, ДВС/микроангиопатии, системного воспаления, и VEGF становится маркером общего стресс-ответа, а не специфической нозологической траектории.
3. Структура таблицы и малые подгруппы (редкие категории экстрагенитальной патологии) статистически снижают мощность  $\chi^2$ -теста и повышают вероятность “пограничного”  $p$  при сохранении клинически осмысленного тренда.

4) Методологический контекст интерпретации. Важно подчеркнуть, что корректность морфологической трактовки и сопоставимости данных обеспечивается следованием принципам стандартизации плацентарной патологии, сформулированным Amsterdam Placental Workshop Group [5]. В условиях критических акушерских состояний именно унификация подходов к описанию поражений и к выбору зон исследования минимизирует риск “диагностической вариабельности” и укрепляет доказательность выводов.

**Заключение.** Иммуногистохимическое исследование плаценты при материнской смертности ( $n=102$ ) выявило преобладание

иммуновоспалительной активации и ангиогенного стресс-ответа: умеренная/выраженная экспрессия составила 48,0% для CD56, 52,0% для CD68 и 57,8% для VEGF. Экспрессия CD56 и CD68 была статистически значимо связана с наличием экстрагенитальной патологии ( $p=0,018$  и  $p=0,012$ ), что указывает на ключевую роль системного неблагополучия в формировании нарушений иммунного микроокружения плаценты. Для VEGF отмечена выраженная тенденция к усилению при инфекциях и других экстрагенитальных состояниях, однако без достижения значимости ( $p=0,089$ ), что отражает многофакторность ангиогенной регуляции в терминальных акушерских сценариях.

### **Список литературы.**

1. Andraweera P.H., et al. Placental expression of VEGF family members in adverse pregnancy outcomes. 2012.
2. Bezemer R.E., et al. Decidual macrophages and Hofbauer cells in fetal growth restriction (review). 2024.
3. Fu B., Li X., Sun R., et al. Natural killer cells promote immune tolerance by regulating inflammatory Th17 cells at the human maternal–fetal interface. Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS). 2013.
4. GBD 2017 Maternal Mortality Collaborators. Global, regional, and national levels of maternal mortality, 1990–2017. The Lancet. 2018.
5. Khong T.Y., Mooney E.E., Ariel I., et al. Sampling and Definitions of Placental Lesions: Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement. Archives of Pathology & Laboratory Medicine. 2016.
6. Liu Y., et al. Vascular endothelial growth factor and placental angiogenesis in pregnancy complications. Frontiers in Immunology. 2021.
7. Mercnik M.H., et al. Placental macrophages and inflammatory responses in adverse pregnancy outcomes. Frontiers in Immunology. 2023.
8. Pantazi P., et al. Placental macrophage responses to viral and bacterial... 2022.

9. Say L., Chou D., Gemmill A., et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *The Lancet*. 2014.
10. Zhang X., Wei H. Role of Decidual Natural Killer Cells in Human Pregnancy and Related Pregnancy Complications. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021.