

УДК 611.013.85

## О РОЛИ ОТДЕЛЬНЫХ ПРОДУЦЕНТОВ ВОРСИН ПЛАЦЕНТЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ РЕТРОХОРИАЛЬНОЙ ГЕМАТОМЫ ПРИ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ

<sup>1</sup>Груздев С.А., <sup>2</sup>Милованов А.П., <sup>2</sup>Калашников А.С., <sup>1</sup>Хайруллин Р.М.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет Минобрнауки РФ»,  
Ульяновск, e-mail: s.gruzdev@list.ru;

<sup>2</sup>ФГБУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека РАМН»,  
Москва, e-mail: a\_p\_milovanov@mail.ru

Патогенетические причины и механизмы невынашивания беременности на ранних стадиях развития недостаточно изучены, что является причиной неэффективного лечения этой патологии. Современные иммуногистохимические методы для идентификации продуктов синтеза синцитиотрофобласта могут помочь точно определить молекулярные и структурные особенности раннего развития плаценты, но они редко используются в анализе этих механизмов. Цель настоящего исследования – иммуногистохимическое определение гемореологических условий в плаценте, которые вызывают ретрохориальные гематомы и раннее невынашивание беременности. Авторы исследовали образцы плацентарной ткани, полученные в ходе медицинских абортот от 5,5 до 10,5 недель беременности у пациенток с ранними выкидышами. Средний возраст матерей составил 29 лет. Фрагменты плацентарной ткани фиксировали в 10% нейтральном формалине с буфером 24–48 ч и обрабатывали стандартными гистологическими методами. На тонких срезах выявляли экспрессию к человеческому β-хорионическому гонадотропину (β-hGC); рецептору третьего типа к сосудистому эндотелиальному фактору роста – VEGFR-3 и плацентарной щелочной фосфатазе – PLAP. Гистохимическая оценка проводилась по обычной формуле. На основе иммуногистохимического исследования установлено, что кровоток в плаценте начинается в 5,5–7 недель, когда структурные компоненты ворсинок ещё не готовы к приему артериальной крови, богатой кислородом и свободными радикалами, повреждающими синцитиотрофобласт, его тканевые и клеточные структуры. Критические нарушения гормональных функций плацентарного трофобласта и синтеза белка в этот период могут привести к повреждению трансформирования капиллярогенеза в ангиогенез. Иммуногистохимические находки в ранних плацентах могут существенно улучшить выявление таких нарушений, позволят лучше понять причины невынашивания беременности на ранних сроках развития и обосновать её патогенетическое лечение.

**Ключевые слова:** невынашивание беременности, аборт, хорионический гонадотропин, vegfr-3, plac

## ABOUT THE SIGNIFICANCE OF SOME PRODUCERS OF PLACENTAL VILLI IN THE PATHOGENESIS OF THE RETROCHORIAL HEMATOMA AT INCOMPLETE PREGNANCY

<sup>1</sup>Gruzdev S.A., <sup>2</sup>Milovanov A.P., <sup>2</sup>Kalashnikov A.S., <sup>1</sup>Khayrullin R.M.

<sup>1</sup>Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, e-mail: s.gruzdev@list.ru;

<sup>2</sup>Research Institute of Human Morphology, Moscow, e-mail: a\_p\_milovanov@mail.ru

Pathogenic causes and mechanisms of early miscarriage and abortion in the early stages of development are not sufficiently explored, which is the cause of poor treatment of this pathology. Modern immunohistochemical methods to identify products syncytiotrophoblast may by help accurately determine the molecular and structural features of the early development of the placenta, but they are rarely used in the analysis of these mechanisms. The aim of the study is the immunohistochemical definition of hemorheologic condition in placenta which causes retrochorial hematoma and early miscarriage. The placental tissue obtained during medical abortion on 5,5 to 10,5 weeks of gestation from patients with early miscarriage and abortion was studied. The average maternal age was 29 years. Placental tissue fragments were fixed in 10% neutral buffered formalin 24–48 h and were treated by standard histological techniques. On thin sections was revealed the expression of the receptor β-human chorionic gonadotropin hormone – β-hGC; receptor 3-type of vascular endothelial growth factor – VEGFR-3 and placental alkaline phosphatase – PLAP. Histochemical score (HS) were determined by the usual formula. Based on the immunohistochemical study, the authors determined that the blood flow in the placenta begins from 5,6–7 weeks when structural components villi are not ready to receive the arterial blood rich in oxygen and free radicals, damaging for syncytiotrophoblast and its tissues and cells structures. In this period, it is likely critical violation hormone-producing functions of placental and protein synthesis may damage transforming capillarogenesis in angiogenesis. Immunohistochemical findings can mark these violations and allow a better understanding of the mechanisms and diagnosis of pregnancy in the early period of gestation and its patogenetic treatment.

**Keywords:** miscarriage, abortion, human chorionic gonadotropin, vegfr-3, plac

Среди ранних репродуктивных потерь доминируют спонтанные аборты и неразвивающаяся или замершая беременность (далее – НБ), в сумме составляющие 80-90% случаев невынашивания в 1-м триместре. Несмотря на интенсивные клинические исследования [5, 6], многие механизмы возникновения ранних репродуктивных

потерь беременности ещё полностью не изучены, что объясняет значительный процент неудачных исходов лечения. Современные возможности иммуногистохимического выявления многих продуктов синцитиотрофобласта (далее – СТБ) ворсин – хорионического гонадотропина человека – β-hGC, плацентарной щелочной фос-

фатазы – PLAP, рецептора фактора роста сосудов – VEGFR-3 позволяют определить молекулярные и структурные особенности развития плаценты в 1-м триместре физиологической беременности [1], но они редко используются при анализе патологии. Часто регистрируемая при ультразвуковом исследовании матки ретрохориальная гематома (далее – РХГ) приводит к отслойке плаценты и гибели эмбриона, но патогенез столь грозного осложнения, приводящего к НБ, недостаточно изучен.

**Цель исследования** – иммуногистохимическое определение гемореологических условий возникновения РХГ как непосредственной причины ранней потери беременности.

#### **Материал и методы исследования**

Изучены соскобы из полости матки у 39 женщин с НБ, у которых при ультразвуковой сонографии на сроках гестации от 4 до 11,5 недель после оплодотворения (далее – п.о.) было констатировано наличие РХГ различного объема в маточно-плацентарной области, т.е. в месте соединения ранней плаценты и стенки матки. Из них у 30 пациенток был выявлен эмбрион без признаков сердцебиения, у 9 – эмбрион отсутствовал (анэмбриония). Средний возраст матерей составлял  $29 \pm 1,3$  лет, в анамнезе у них часто регистрировались медицинские аборт, длительное употребление внутриматочных противозачаточных спиралей, предыдущие НБ или спонтанные аборты. Группу сравнения составили 20 соматически здоровых женщин, которым беременность была прервана в течение 1-го триместра путём медицинского аборта. Из соскобов после промывки их водой выбирали ворсинки плаценты, особенно из зон межворсинчатого тромбоза и более плотные фрагменты ткани (паритетальный эндометрий и маточно-плацентарную область). 5–6 выбранных кусочков фиксировали в 10%-м нейтральном буферном растворе формалина 24–48 часов и обрабатывали по стандартной гистологической технике. Срезы толщиной 3–5 микрон окрашивали гематоксилином-эозином. Кроме того, после депарфинизации на срезах выявляли экспрессию рецепторов к человеческому хорионическому  $\beta$ -гонадотропному гормону –  $\beta$ -hGC как основному гормону, синтезируемому СТБ, начиная с ранних стадий беременности; к рецепторам 3 типа сосудистого эндотелиального фактора роста далее – VEGFR-3 как маркёру ангиобластов и эндотелиальных клеток в процессе васкуло- и ангиогенеза ворсин и активность PLAP. После нанесения первичных антител в дальнейшем указанные продукты выявлялись с помощью Universal SH Detection Kit. Для этого депарфинированные в ксилоле срезы регидратировали через спирты снижающейся концентрации, выдерживали в 1% растворе перекиси водорода и метанола в течение 10 минут для погашения активности эндогенной пероксидазы. Далее срезы промывали в 0,15 М трис-буфере. Маркёры были детектированы с помощью пероксидаза-авидин-биотинового метода. Конечный продукт реакции определяли с помощью 3,3'-диаминобензидина (DAB, Sigma Chemical Co), содержащий 0,01% перекиси водорода в течение 2–3 мин. Срезы в течение 30 с контрастировали гематоксилином Майера, дегидратировали, просветляли в ксилоле. Постоянный положительный и от-

рицательный контроли были включены в каждую серию исследования. Препараты исследовали и фотодokumentировали под световым микроскопом Leica DM500 и Leica DM4000 с использованием системы Leica Application Suite и цифровой фотокамеры высокого разрешения. Интенсивность экспрессии рецепторов определяли полуколичественным методом с учётом интенсивности окрашивания следующим образом: 0 – негативная реакция; 1 – признаки иммуноэкспрессии в виде слабого окрашивания цитоплазмы клеток; 2 – умеренно выраженная (несомненная) экспрессия; 3 – максимальная экспрессия и значения процента положительных клеток. Гистохимический коэффициент определяли по соответствующей формуле HS (Histochemical score) =  $\sum P(i)x_p$ , в которой  $i$  – интенсивность окрашивания, выраженная в баллах от 0 до 3-х,  $P(i)$  – процент клеток, окрашенных с разной интенсивностью. Результат подсчёта HS-показателя трактовали следующим образом: от 0 до 10 – отрицательный; от 10 до 100 – слабopоложительный; от 100 до 300 – положительный. Давность образования гематомы определяли полуколичественным методом (таблица), используя морфологические критерии, разработанные Миловановым А.П. [2]. Статистический анализ полученных результатов производили с использованием программы с «Statistica v. 6.0» фирмы StatSoft Inc. (USA).

#### **Результаты исследования и их обсуждение**

При патоморфологическом анализе микрпрепаратов, окрашенных гематоксилином-эозином, основное внимание уделялось маточно-плацентарной области, которая визуализировалась по внутреннему, выстилающему слою фибриноида Рора, якорным ворсинкам с пролиферацией цитотрофобласта, гестационным признакам перестройки спиральных артерий и фрагментам прилегающей РХГ. Исследованы все имеющиеся ворсинки, но более тщательно – непосредственно контактирующие с материнскими эритроцитами. Наиболее значимым структурным феноменом в маточно-плацентарной области была поверхностная цитотрофобластическая инвазия с редко выявляемым внутрисосудистым компонентом (внутрисосудистым цитотрофобластом), который на продольных срезах спиральных артерий встраивался в сохранный слой эндотелиальных клеток, а на поперечных срезах формировал лишь неполные, так называемые, цитотрофобластические «пробки». Характерно, что в просветах таких «пробок» видны материнские эритроциты, даже на самых ранних сроках беременности (от 4 до 7 недель п.о., рис. 1, А). В большинстве ворсин обнаружены существенные структурные повреждения апикальной части и щёточной каймы СТБ, он уплощён, его микроворсинки укорочены и редки. Ворсинчатый цитотрофобласт представлен прерывистым слоем, в строении ворсин – мезенхима с редкими капиллярами на фоне увеличения числа плацентарных макрофагов.

Критерии оценки давности гематомы по А.П. Милованову [1999]

Степень (в баллах)	Давность гематомы
0	В «свежих» (до 30–60 минут) гематомах эритроцитарные массы имеют четкие контуры, интенсивную (максимально выраженную) окраску, отсутствие лейкоцитов и фибрина, может наблюдаться краевое стояние лейкоцитов в спиральных артериях
1	От 1 часа до 2 суток интенсивность окраски эритроцитов снижена, в гематоме и вокруг спиральных артерий выявляются лейкоцитарные скопления различной выраженности в виде очаго-диффузной рыхлой инфильтрации либо периваскулярно в виде муфт, фибробласты в очаге кровоизлияния отсутствуют
2	От 2 суток до 4–7 суток эритроцитарные массы бледно оражневого или желтовато-бурого цвета; зернистые, с нечёткими контурами; лейкоциты с распадом, в очаге присутствуют макрофаги, часть которых нагружена пигментом (гемосидерином), по краю очага фибробласты
3	Давность от 4–7 суток до 1,5–2 недель. Эритроциты практически бесцветные «выщелоченные», в большей части лизированные в виде бесструктурной массы, в очаге большое количество макрофагов, в том числе с внеклеточным расположением гранул, в гематоме большое количество фибрина, периваскулярный отек

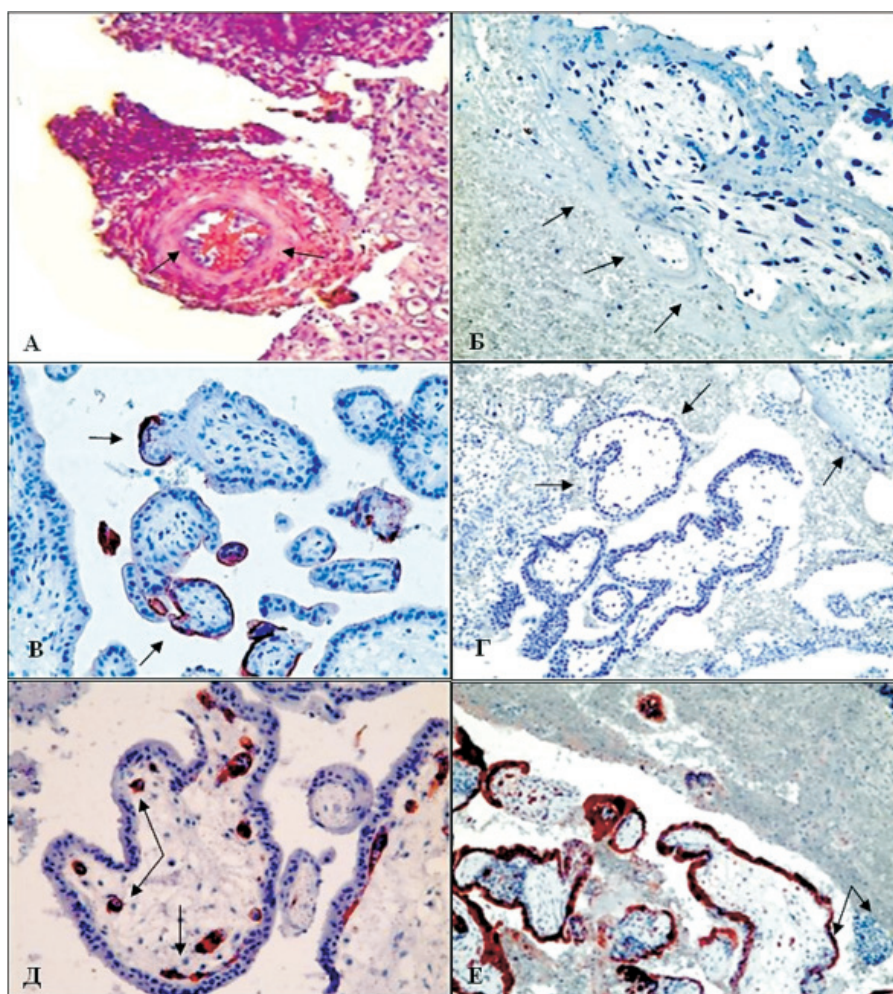


Рис. 1. Морфологическая картина и экспрессия иммуногистохимических маркёров в плаценте человека на разных сроках гестации при НБ:

А – неполная цитотрофобластическая «пробка» с эритроцитами матери в просвете спиральной артерии, ранний срок 6-7 нед. п.о. Окраска гем.-эоз., ув. x200. Б – ворсина плаценты с отсутствием щёточной каймы СТБ, прямое взаимодействие с материнской кровью с оголенной поверхностью СТБ, окраска гем.-эоз., ув. x400. В – появление реакции на PLAP на 5-й нед. п.о., ранняя недостаточная компенсаторная и антикоагулянтная реакция, ув. x200. Г – отсутствие иммуноэкспрессии PLAP в ворсинах, окружённых гематомой на 8 нед. п.о., увел. x200. Д – изолированные тяжи и трубочки – истинный васкулогенез, иммуноэкспрессия VEGFR-3, ув. x400. Е – снижение иммуноэкспрессии  $\beta$ -hGC в зоне PXT, ув. x200

В максимальном объёме эти изменения ворсин были выражены в зонах межворсинчатого тромбоза, в которых щётчатая кайма СТБ практически отсутствовала, и материнские элементы крови, главным образом, эритроциты, непосредственно прилегали к «оголённому» эпителию ворсин (рис. 1, Б).

Учитывая разнообразные причины, приводящие к формированию РХГ, определенный интерес представляла оценка давности их образования. Она была обусловлена сроками гестации. На протяжении 5–7 недель гестации п.о. преобладали «свежие» и ранние гематомы при относительно сохраненных материнских эритроцитах (оценка от 0 до 1 балла, 85% наблюдений). На сроках гестации от 8 до 11 недель п.о. выявлена большая давность РХГ (1 балл – 16,3%, 2 балла – 26,2% и 3 балла – 47,5%) с признаками распада эритроцитов и выходом гемосидерина в плазму, появлением сидерофагов. Иными словами, ранние гематомы были взаимосвязаны с преждевременным началом маточно-плацентарного кровотока через неполноценные цитотрофобластические «пробки» в спиральных артериях, а поздние гематомы формировались в процессе нарастающего объема материнской крови, т.е. на тех сроках гестации, когда маточно-плацентарный кровоток регистрировался с помощью современных ультразвуковых сканнеров [7, 8, 10]. Иммуногистохимическое исследование вышеуказанных маркеров существенно дополнило патогенез формирования РХГ. Если в группе сравнения иммуноэкспрессия PLAP в области щётчатой каймы СТБ выявлялась лишь на 7-й неделе п.о. [1], то в ворсинах окруженных материнскими эритроцитами, её очаговая экспрессия была уже видна на 5-й неделе п.о. (опережающее появление). Это явление можно расценить

как раннюю, но недостаточную компенсаторную реакцию, поскольку PLAP является маркером полноценной щётчатой каймы и обладает выраженными антикоагуляционными свойствами [2, 9]. Характерной является негативная реакция PLAP в ворсинах, окруженных плотными гематомами после 8–10 недели п.о. (рис. 1, Г). Балльная оценка иммуноэкспрессии PLAP при РХГ столь вариабельна, что подсчёт средних значений явно нецелесообразен. Более наглядной была диаграмма индивидуальных значений коэффициентов PLAP в группах сравнения в зависимости от сроков гестации (рис. 2). Реакция на VEGFR-3 подтвердила слабую васкуляризацию ворсин плаценты, которая соответствовала стадии васкулогенеза. Этот маркер выявлял ангиобласты и эндотелиоциты в виде изолированных трубочек и тяжей с начинающимися узкими просветами (рис. 1, Д), в то время как в группе сравнения в те же гестационные сроки выявлялась уже более протяженная капиллярная сеть, т.е. ангиогенез путём почкования капилляров. Полуколичественная оценка иммуноэкспрессии VEGFR-3 в группе невынашивания составила  $HS = 122,05 \pm 8,9$ , что почти в 2 раза ниже, чем в группе сравнения –  $HS = 223,08 \pm 9,43$  ( $p < 0,001$ ). Иммуноэкспрессия  $\beta$ -hGC была «мозаичной» как в целом, так и в пределах одной и той же ворсины. Кроме небольших участков с выраженной иммуноэкспрессией этого плацентарного гормона [1], в препаратах наблюдался СТБ со следами его иммуноэкспрессии, реакция была слабой или отсутствовала даже в синцитиальных почках и свободных симпластах, т.е. в тех производных СТБ, в которых при медицинских абортх отмечена максимальная экспрессия  $\beta$ -hGC.

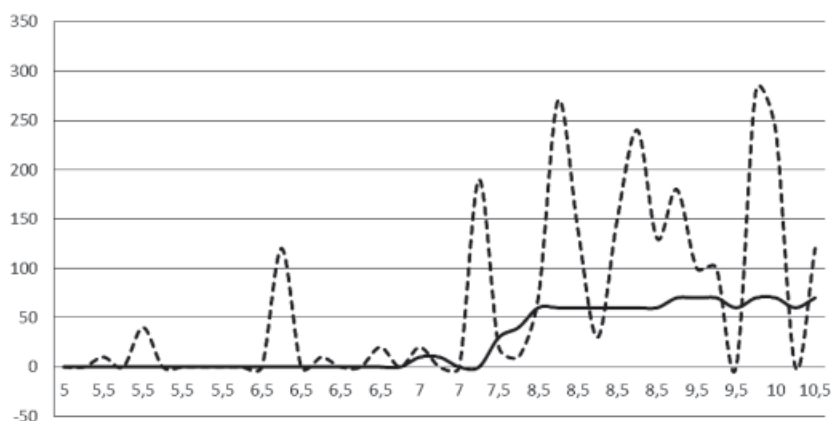


Рис. 2. Динамика иммуноэкспрессии активности плацентарной щелочной фосфатазы (PLAP) на ранних этапах беременности в плаценте человека при НБ.

Обозначения: по оси ординат – значения коэффициента HS, по оси абсцисс – недели гестации.

Сплошная линия – колебания индивидуальных значений показателя при нормальной беременности, прерывистая линия – при НБ

Особо следует отметить то, что резкое снижение, либо отсутствие иммуноэкспрессии  $\beta$ -hGC отмечалось в очагах деструкции СТБ, которые замещались комочками фибриноида. Гранулоподобная экспрессия этого гормона отмечена в прилежащем фибриноиде и отсутствовала в пролиферирующем слое ворсинчатого цитотрофобласта. Суммарный HS-коэффициент иммуноэкспрессии  $\beta$ -hGC составил  $208,9 \pm 68,9$ , что намного меньше аналогичного показателя в группе сравнения ( $267,69 \pm 7,34$ ). Суммируя представленные выше данные, следует подчеркнуть, что главным патогенетическим звеном (инициальным фактором НБ) является недостаточная цитотрофобластическая инвазия, которая не обладает должным объёмом и глубиной продвижения стромального и особенно внутрисосудистого цитотрофобласта. Согласно нашим результатам, это подтверждается уменьшением количества пролиферирующего цито-

трофобласта в основании якорных ворсин, неглубоким проникновением стромального цитотрофобласта в сторону спиральных артерий маточно-плацентарной области, и, главное, отсутствием полностью облитерирующих их просвет цитотрофобластических «пробок», не пропускающих эритроциты матери в межворсинчатое пространство ранней плаценты. Мы наблюдали полные цитотрофобластические «пробки» в группе сравнения на 5–7 неделях п.о. и, соответственно, адекватное развитие щётчатой каймы СТБ, васкуляризации ворсин в необходимом для этого низкокислородном окружении. В дальнейшем при становлении всех основных структурных компонентов ворсин уже в целом сформировавшейся плаценты осуществляется постепенно нарастающий объём маточно-плацентарного кровотока, то есть переход к более эффективному гемохориальному обмену (рис. 3, часть I).

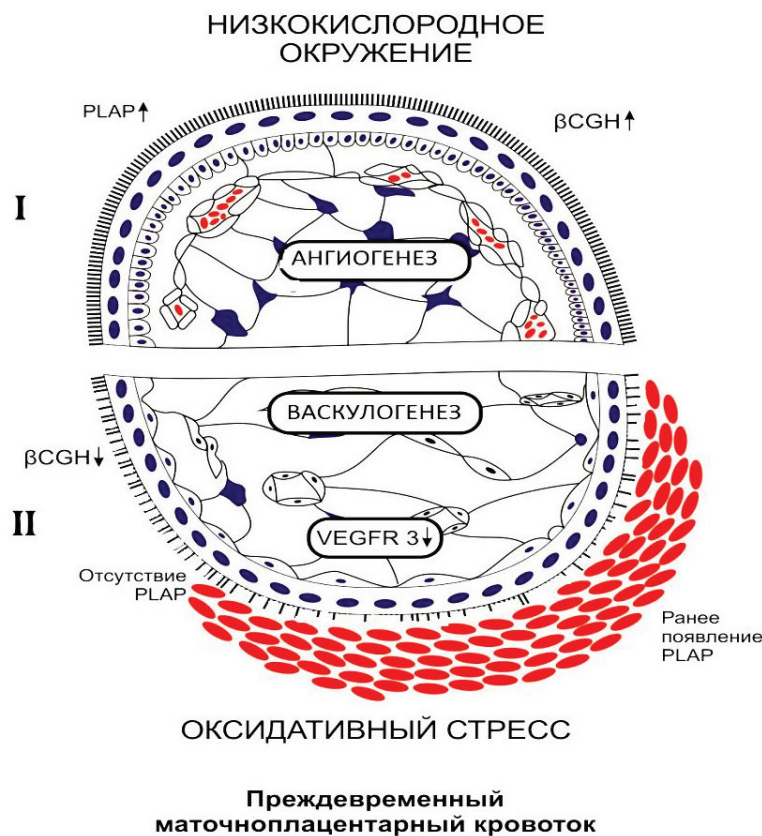


Рис. 3. Схема патогенеза ретрохориальной гематомы

При НБ складывается принципиально иное неблагоприятное микроокружение эмбриона и плаценты. Возникает маточно-плацентарный кровоток из зияющих спиральных артерий на 5–7 неделях гестации, когда компоненты ворсин ещё не готовы

к приему артериальной крови, богатой кислородом и свободными радикалами, повреждающими, прежде всего, щётчатую кайму СТБ [7], его гормонпродуцирующую функцию, синтез многочисленных плацентарных белков, переход васкулогенеза

в ангиогенез. Раньше всего страдают гипокоагуляционные свойства щеточной каймы, которая первая контактирует с материнской артериальной кровью. Возникают гемореологические условия для образования «свежей» РХГ и гибели эмбриона. Если компенсаторных возможностей щеточной каймы СТБ в виде ранней иммуоэкспрессии PLAP оказывается достаточно или материнская кровь поступает в небольшом объеме, то возможен благоприятный исход небольшой краевой РХГ. Такие случаи нами наблюдаются в практике. Но чаще всего структурно незрелая щеточная кайма СТБ не готова принять возрастающие объемы артериальной крови на 9–11 неделях п.о. Возникает оксидативный стресс, полное отсутствие PLAP, что приводит к образованию «поздних» форм РХГ с гибелью эмбриона (рис. 3, часть II).

### Выводы

Ретрохориальная гематома представляет собой тяжёлое, подчас смертельное для эмбриона, осложнение I триместра беременности. Её возникновение связано с недостаточностью цитотрофобластической инвазии, отсутствием обтурирующих цитотрофобластических «пробок» в спиральных артериях маточно-плацентарной области, что приводит к преждевременному началу материнского кровотока в межворсинчатом пространстве ранней плаценты. Артериальная кровь, кроме кислорода, несёт в себе его свободные радикалы, которые усугубляют повреждение щеточной каймы, в частности, вызывая дефицит её важнейшего фермента – PLAP, обеспечивающего в нормальных условиях противосвёртывающие свойства СТБ. Это объясняет формирование гестационно ранних (на 5–7 неделях п.о.) и гестационно поздних (на 8–11 неделях п.о.) РХГ. Полученные данные по патогенезу РХГ при неразвивающейся беременности могут послужить базой для разработки принципиально новых подходов к лечению ранних потерь беременности и, в частности, перспектив использования препаратов антиоксидантов.

### Список литературы

1. Груздев С.А., Хайруллин Р.М., Милованов А.П. Иммуногистохимическая экспрессия некоторых маркеров синцитиотрофобласта на ранних стадиях развития плаценты человека // *Фундаментальные исследования*. – 2012. – № 12. – С. 52–58.
2. Милованов А.П. Патология системы мать-плацента-плод. – М.: Медицина, 1999. – 440 с.
3. Милованов А.П., Серова О.Ф. Причины и дифференцированное лечение раннего невынашивания беременности (руководство для врачей). – М.: Студия МДВ, 2011. – 216 с.

4. Милованов А.П., Савельев С.В. Внутритробное развитие человека. – М.: МДВ, 2006. – 384 с.
5. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. – М.: «Триада-Х», 2002. – 304 с.
6. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности: руководство. – М.: МИА, 2011. – 536 с.
7. Jauniaux E., Watson A.L., Hempstock J., Bao Yi-Ping, Skepper J.N., Burton G.J. Onset of Maternal Arterial Blood Flow and Placental Oxidative Stress: A Possible Factor in Human Early Pregnancy Failure // *Am. J. Pathol.* – 2000. – Vol. 157. – № 6. – P. 2011–2012.
8. Gembruch U., Merz E. Standardization of ultrasound diagnostics in gynecology // *Ultraschall Med.* – 2011. – Vol. 32. – № 4. – P. 339–341.
9. Nozawa S., Narisawa S., Iizuka R., Fukasawa T., Kohji T., Nakane P.K., Hirano K., Millan J.L. The mechanism of placental alkaline phosphatase induction in vitro // *Cell Biochem. Funct.* – 1989. – Vol. 7. – № 3. – P. 227–232.
10. Rousian M., Verwoerd-Dikkeboom C.M. et al. Innovative three-dimensional imaging: opportunities for virtual embryology. – *Ned. Tijdschr. Geneesk.* Erasmus, 2010. – 167p.

### References

1. Gruzdev S.A., Khayrullin R.M., Milovanov A.P. Immunohistochemical expression of some markers of syncytiotrophoblast in early stages of placental development // *Fundamental Research*. 2012. no. 12. pp. 52–58.
2. Milovanov A.P. *Patologiya sistemy mat'-platsenta-plod*. M.: Meditsina, 1999. 440 p.
3. Milovanov A.P., Serova O.F. Prichiny i differentsirovannoe lechenie rannego nevnashivaniya beremennosti (rukovodstvo dlya vrachej). M.: Studiya MDV, 2011. 216 p.
4. Milovanov A.P., Savel'ev S.V. *Vnutritrobnoe razvitiye cheloveka*. M.: MDV, 2006. 384 p.
5. Sidel'nikova V.M. *Privychnaya poterya beremennosti*. M.: «Triada-KH». 2002. 304 p.
6. Sidel'nikova V.M., Sukhikh G.T. *Nevynashivanie beremennosti: rukovodstvo*. M.: MIA, 2011. 536 p.
7. Jauniaux E., Watson A.L., Hempstock J., Bao Yi-Ping, Skepper J.N., Burton G.J. Onset of Maternal Arterial Blood Flow and Placental Oxidative Stress: A Possible Factor in Human Early Pregnancy Failure // *Am. J. Pathol.* 2000. Vol. 157. no. 6. pp. 2011–2012.
8. Gembruch U., Merz E. Standardization of ultrasound diagnostics in gynecology // *Ultraschall Med.* 2011. Vol. 32. no. 4. pp. 339–341.
9. Nozawa S., Narisawa S., Iizuka R., Fukasawa T., Kohji T., Nakane P.K., Hirano K., Millan J.L. The mechanism of placental alkaline phosphatase induction in vitro // *Cell Biochem. Funct.* 1989. Vol. 7. no. 3. pp. 227–232.
10. Rousian M., Verwoerd-Dikkeboom C.M. et al. Innovative three-dimensional imaging: opportunities for virtual embryology. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* Erasmus, 2010. 167p.

### Рецензенты:

Маслякова Г.Н., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой патологической анатомии, ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ имени В.И. Разумовского», г. Саратов;

Чарышкин А.Л., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии, ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск.

Работа поступила в редакцию 03.06.2013.