

# ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ: МЕХАНИЗМЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ И ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ

**М.В. Шамаракова, А.В. Асатурова, А.В. Трегубова**

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

**Цель исследования.** Провести систематический анализ данных, имеющихся в современной литературе, об особенностях опухолей у беременных.

**Материалы и методы.** В обзор включены данные современных исследований, результаты которых опубликованы в ведущих международных журналах за последние 5 лет.

**Результаты.** Некоторые из представленных данных свидетельствуют о том, что гормоны и факторы роста, необходимые для развития эмбриона, могут оказывать влияние на опухолевый ангиогенез, эпителиально-мезенхимальный переход и модулировать иммунную толерантность. В ряде клинических наблюдений продемонстрировано прогрессирование новообразований с высокой степенью злокачественности и экспрессией hCG, PIGF, в то время как индуцирующий эффект гестации на опухоли низкой степени злокачественности не обнаружен. Ряд авторов отмечает, что менее благоприятное течение и прогноз злокачественных опухолей при беременности связан с особенностями их диагностики и гистологическим строением, а не с особенностями гуморальной регуляции при беременности.

**Заключение.** По всей видимости, особенности роста и метастазирования опухоли при беременности обусловлены ее топической принадлежностью, а также, в значительной степени, ее гистологическим типом и иммунофенотипом.

**Ключевые слова:** беременность, хорионический гонадотропин, плацентарный ростовой фактор, карцинома

## MALIGNANT TUMORS IN PREGNANCY: REGRESSION MECHANISMS AND DIAGNOSTIC PECULIARITIES

**M.V. Shamarakova, A.V. Asaturova, A.V. Tregubova**

Federal State Budgetary Institution «Academician V.I.Kulakov National Medical Research Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

**Objective** of the study is to carry out a systematic analysis of the data available in current literature on the peculiar properties of tumors in pregnant women.

**Materials and Methods.** The review comprises the data of recent studies, with their results published in the key international academic journals over the past 5 years .

**Results.** Some of the data presented suggest that hormones and growth factors necessary for embryonic development, can affect tumor angiogenesis, epithelial-mesenchymal transition (EMT) and modulate immune tolerance. Progression of high-grade neoplasms with hCG, PIGF expression was demonstrated in a number of clinical observations, while inductive effect of gestation on low-grade tumors was not identified. A number of authors note that less favourable course and prognosis of malignant tumors in pregnancy are attributed to the peculiarities of their diagnosis and histological structure, rather than to the specific features of humoral regulation in pregnancy.

**Conclusion.** Apparently, peculiarities of growth and metastasis of the tumor in pregnancy derive from its topical identity, and to a considerable extent, from its histological type and immunophenotype.

**Keywords:** pregnancy, chorionic gonadotropin, placental growth factor, carcinoma.

В последние десятилетия наблюдается рост злокачественных новообразований у женщин, не реализовавших свою репродуктивную функцию. Это связано как с увеличением абсолютного числа пациенток, страдающих онкологическими заболеваниями, так и с тенденцией откладывать деторождение на более поздние годы [1]. Многие механизмы пролиферации, инвазии и иммунной толерантности, поддерживающие нормально протекающую беременность, присущи злокачественным новообразованиям. При опухолевом росте данные механизмы помогают им реализовать уклонение от иммунного ответа, обеспечивают инвазивный рост и метастазирование [2]. В связи с этим существует мнение, что гормоны и факторы роста, необходимые для развития эмбриона, одновременно стимулируют прогрессирование различных новообразований [3].

К веществам, обеспечивающим установление и пролонгирование беременности, относят хорионический гонадотропин, плацентарный ростовой фактор, ассоциированный с беременностью плазменный протеин А, индуцируемый прогестероном блокирующий фактор. Хорионический гонадотропин (*англ.* Human chorionic gonadotropin / hCG), известный как «гормон беременности», регулирует секрецию прогестерона, имплантацию, рост матки, подавляет материнский иммунитет для успешной инвазии бластоцисты [4]. Плацентарный ростовой фактор (*англ.* Placental growth factor/ PlGF) принадлежит к семейству сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и является проангиогенным фактором, так как усиливает действие VEGF. Главная задача PlGF состоит в развитии и созревании сосудистой системы плаценты [5]. Ассоциированный с беременностью плазменный протеин PAPPА (pregnancy-associated plasma protein-A) относится к семейству металлопротеиназ, признан основным физиологическим регулятором биодоступности инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF1) [6]. Последний обуславливает инвазию трофобласта, транспорт глюкозы и аминокислот в плаценту [7]. Индуцируемый прогестероном блокирующий фактор (*англ.* Progesterone-Induced Blocking Factor / PIBF) секретируется

лимфоцитами под воздействием прогестерона во время гестации и является иммуномодулирующей молекулой [8]. В течение физиологической беременности концентрация hCG, PAPPА, PlGF, PIBF в кровотоке повышается, в то время как снижение их уровней ассоциировано с хромосомными аномалиями и неблагоприятными исходами беременности (гипотрофия плода, преждевременные роды, преэклампсия и мертворождение) [9–11].

Следует отметить, что иммунореактивность hCG, PlGF, PAPPА, PIBF выявлена и в злокачественных новообразованиях. Секреция указанных маркеров самой опухолью способствует ее росту, при этом все исследователи сходятся во мнении, что экспрессия hCG, PlGF, PAPPА, PIBF характерна для опухолей с крайне агрессивным течением. Экспрессия hCG зарегистрирована в трофобластических опухолях матки, колоректальном раке, карциномах легкого, молочной железы, тела и шейки матки, яичника [12]. Иммунореактивность PLGF показана в карциномах мочевого пузыря и шейки матки [13, 14]. PAPP-A экспрессируется в опухолях яичников, легкого, молочной железы, печени, поджелудочной железы, щитовидной железы, кости [15]. Доказана иммунореактивность PIBF в меланоме, новообразованиях легкого, кишечника, мочевого пузыря, молочной железы и яичников [16].

Работы, посвященные влиянию hCG, PAPPА, PlGF, PIBF на рост опухолей, немногочисленны. Gao и соавт. показали стимулирующий эффект hCG на развитие сосудов карциномы яичника *in vivo* [17].

Также представляют интерес транскрипционные факторы семейства ZEB, которые участвуют в регуляции эпителиально-мезенхимального перехода и могут служить потенциальными мишенями для воздействия [18]. Wu и соавт. продемонстрировали повышение экспрессии ZEB2 в пограничных и злокачественных новообразованиях яичника, а также при его метастатических поражениях [19]. Song и соавт. также убедительно доказали увеличение экспрессии ZEB2 под воздействием PLGF в образцах карциномы яичников. В разных культурах клеток рака яичника было зарегистрировано синергичное изменение

уровней экспрессии ZEB2 и PLGF в культуре клеток карциномы яичника. Кроме того, было выявлено, что MAPKp38 является ингибитором действия PLGF на ZEB2 [20].

Prithviraj и соавт. показали увеличение миграции клеток меланомы под воздействием сыворотки, полученной от беременных, и выраженное снижение этого эффекта при нейтрализации RAPPА. Результаты данного исследования объясняют значение RAPPА в прогрессировании меланомы во время беременности [21]. Boldt и Conover зарегистрировали усиленный рост и инвазивные свойства культуры клеток рака яичников под влиянием суперэкспрессии RAPPА на модели *in vitro*. Данные результаты были подтверждены *in vivo*: выявлено резкое увеличение размеров опухоли. Кроме того, учеными установлено положительное участие RAPPА в развитии зрелой сосудистой сети. Еще за месяц до очевидного развития опухоли в культуре клеток овариальной карциномы с суперэкспрессией RAPPА, которая предшествовала опухоли, отмечалась резко выраженная васкуляризация. Таким образом, авторы подтвердили способность RAPPА повышать опухолевый потенциал клеток овариальной карциномы [22].

Во многих злокачественных опухолях и метастазах в лимфатических узлах отмечается снижение иммунореактивных факторов, как правило, ассоциированное с рецидивом, прогрессированием опухолей и неблагоприятным исходом [23]. Возможно, это обусловлено преобладанием продукции Т-хелперов 2-го типа (Th2) над продукцией Т-хелперов 1-го типа (Th1).

Было показано, что PIBF обуславливает снижение продукции цитокинов Th1 и увеличение секреции цитокинов Th2 [24]. Соотношение Th2/Th1 в периферической крови здоровых беременных выше по сравнению с небеременными или женщинами с патологической беременностью [25]. Кроме того, под воздействием PIBF Th2 вырабатывают в 8–10 раз больше IL-10, IL-4 и IL-5 [26]. Zhao и соавт. на основании метаанализа 21 публикации пришли к выводу, что высокий уровень IL-10 в сыворотке крови сопряжен с крайне неблагоприятным исходом [27]. Другой коллектив авторов сообщил об увеличении концентрации IL-10 при интра-

эпителиальном плоскоклеточном поражении и карциноме шейки матки. Данное наблюдение подтверждает тот факт, что IL-10 подавляет функцию Th1 и стимулирует экспрессию протеинов E6 и E7, это способствует развитию дисплазии многослойного плоского эпителия под влиянием вируса папилломы человека [28].

В отношении PIBF установлено воздействие на эпителиально-мезенхимальный переход. Halasz и соавт. определили стимулирующее влияние PIBF на экспрессию матриксных металлопротеиназ (ММР) ММР-2, ММР-9, обуславливающих инвазивность в культуре злокачественных клеток [29]. Valassa и соавт. на примере культуры клеток овариальной и легочной карцином, а также хориокарциномы показали снижение регуляции E-кадгерина под воздействием PIBF, приводящее к ослабеванию межклеточного взаимодействия и повышению инвазивности опухолевых клеток. PIBF усиливает активность ММР, которая способствует разрушению экстрацеллюлярного матрикса и увеличению инвазивности опухолевых клеток [30].

Приведенные сведения убедительно доказывают участие hCG, RAPPА, PIGF, PIBF в прогрессировании злокачественных опухолей во время беременности. Далее нами будут приведены два описанных в литературе случая, подтверждающие данную концепцию.

В наблюдении Mangel и соавт. сообщается о 22-летней женщине с почечно-клеточным раком и метастатическим поражением средостения и головного мозга. В результате 5-летней противоопухолевой терапии была достигнута ремиссия. Через 3 мес у пациентки наступила беременность, диагностированная на 13-й неделе. В последующем наблюдалось клиническое и радиологическое прогрессирование опухоли. Было решено прервать беременность по медицинским показаниям, после чего, при отсутствии противоопухолевой терапии, отмечено уменьшение объема опухоли и числа метастазов на 85%. В гистологических препаратах опухоли обнаружено выраженное иммуногистохимическое окрашивание LGR (рецептора лютеинизирующего гормона), эквивалентное экспрессии рецептора hCG. На основании этого ученые предположили существование стимули-

рующего влияния hCG на рост опухоли во время беременности [31].

Второе наблюдение было документировано McCulloch и соавт., которые описали клинический случай пациентки 28 лет, страдающей в течение 10 лет эпителиоидной гемангиоэндотелиомой с метастазами в грудной и брюшной полости. Во время ремиссии, длившейся менее года, у женщины наступила беременность, и в течение 6 мес гестации развились многочисленные метастазы в легких, печени, средостении, брюшной полости и малом тазу. Несмотря на прерывание беременности, состояние пациентки ухудшалось, и она погибла. Авторы связали агрессивное течение заболевания с воздействием PlGF, максимальная концентрация которого регистрируется на 25-й неделе беременности, что совпало с наступлением критического состояния женщины [32].

Кроме того, было показано прогрессирование у беременных глиомы высокой степени злокачественности и глиобластомы, что связывают со стимулирующим воздействием VEGF и PlGF на опухолевую ткань [33, 34].

Однако в некоторых исследованиях суждение о стимулирующем влиянии высокой концентрации эстрогенов при беременности на рост злокачественных опухолей было опро-

вергнуто [35–39]. В исследованиях рака молочной железы при беременности было показано, что отличия в течении заболевания вне гестационного периода и во время гестации не связаны с непосредственным влиянием изменений гормонального профиля при беременности на ткань опухоли, а ухудшение прогноза объясняется усилением кровотока в тканях молочной железы, отсроченной верификацией диагноза и зависит от морфологического типа карциномы [40, 41].

Приведенные сведения из литературы указывают на противоречивые данные в отношении механизмов прогрессирования онкологического процесса в течение беременности у пациенток с различными злокачественными новообразованиями. По всей видимости, особенности роста и метастазирования опухоли при беременности обусловлены ее топической принадлежностью, а также, в значительной степени, ее гистологическим типом и иммунофенотипом. В дальнейшем следует накапливать данные о молекулярно-биологическом портрете опухолей при беременности для верного определения прогноза течения заболевания, использования подходящей таргетной терапии и успешного родоразрешения таких пациенток.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Cavaco-Gomes J., Jorge Moreira C., Rocha A., Mota R., Paiva V., Costa A. Investigation and Management of Adnexal Masses in Pregnancy // *Scientifica* (Cairo). 2016;2016:3012802. doi: 10.1155/2016/3012802.
2. Holtan S.G., Creedon D.J., Haluska P., Markovic S.N. Cancer and pregnancy: parallels in growth, invasion, and immune modulation and implications for cancer therapeutic agents // *Mayo Clin Proc*. 2009;4(11):985–1000. doi: 10.1016/S0025-6196(11)60669-1.
3. Albright C.M., Wenstrom K.D. Malignancies in pregnancy // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016;33:2–18. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2015.10.004
4. Theofanakis C., Drakakis P., Besharat A., Loutradis D. Human. Chorionic Gonadotropin: The Pregnancy Hormone and More // *Int J Mol Sci*. 2017;14;18(5):1059. doi: 10.3390/ijms18051059.
5. Chau K., Hennessy A., Makris A. Placental growth factor and pre-eclampsia // *J Hum Hypertens*. 2017;31(12):782–786. doi: 10.1038/jhh.2017.61.
6. Laursen L.S., Overgaard M.T., Soe R., Boldt H.B., Sottrup-Jensen L., Giudice L.C., et al. Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) cleaves insulin-like growth factor binding protein (IGFBP)-5 independent of IGF: implications for the mechanism of IGFBP-4 proteolysis by PAPP-A // *FEBS letters*. 2001;504:36–40. doi: 10.1016/s0014-5793(01)02760-0
7. Antsaklis P., Fasoulakis Z., Theodora M., Diakosavvas M., Kontomanolis E.N. Association of Low Maternal Pregnancy-associated Plasma Protein A with Adverse Perinatal Outcome // *Cureus*. 2019;17;11(6):e4912. doi: 10.7759/cureus.4912.
8. Szekeres-Bartho J. The Role of Progesterone in Feto-Maternal Immunological Cross Talk // *Med PrincPract*. 2018;27:301–307. doi: 10.1159/000491576
9. David A.L., Jauniaux E. Ultrasound and endocrinological markers of first trimester placentation and subsequent fetal size // *Placenta*. 2016;40:29–33. doi: 10.1016/j.placenta.2016.02.005

10. *Huynh L., Kingdom J., Akhtar S.* Low pregnancy-associated plasma protein A level in the first trimester // *Can Fam Physician.* 2014;60:899–903.
11. *Polgár B., Nagy E., Mikó E., et al.* Urinary progesterone-induced blocking factor concentration is related to pregnancy outcome // *Biol Reprod.* 2004;71:1699–1705. doi:10.1095/biolreprod.104.030437
12. *Heidegger H., Jeschke U.* Human Chorionic Gonadotropin (hCG)-An Endocrine, Regulator of Gestation and Cancer // *Int J Mol Sci.* 2018;19(5):1502. doi: 10.3390/ijms19051502.
13. *Li H., Jin Y., Hu Y., Jiang L., Liu F., Zhang Y., et al.* The PLGF/c-MYC/miR-19a axis promotes metastasis and stemness in gallbladder cancer // *Cancer Sci.* 2018;109(5):1532–1544. doi:10.1111/cas.13585
14. *Yang S., Cheng H., Cai J., Cai L., Zhang J., Wang Z.* PIGF expression in pre-invasive and invasive lesions of uterine cervix is associated with angiogenesis and lymphangiogenesis // *APMIS.* 2009;117(11):831–838. doi:10.1111/j.1600–0463.2009.02538.x
15. *Guo Y., Bao Y., Guo D., Yang W.* Pregnancy-associated plasma protein A in cancer: expression, oncogenic functions and regulation // *Am J Cancer Res.* 2018 Jun 1;8(6):955–963.
16. *Lachmann M., Gelbmann D., Kálmán E., Polgár B., Buschle M., von Gabain A., et al.* PIBF (progesterone induced blocking factor) is overexpressed in highly proliferating cells and associated with the centrosome // *Int J Cancer.* 2004;112:51–60. doi:10.1002/ijc.20326
17. *Gao S., Fan C., Huang H., Zhu C., Su M., Zhang Y.* Effects of HCG on human epithelial ovarian cancer vasculogenic mimicry formation in vivo // *Oncol Let.* 2016;12:459–466. doi.org/10.3892/ol.2016.4630
18. *Kalluri R., Weinberg R.A.* The basics of epithelial-mesenchymal transition // *J Clin Invest.* 2009;119(6):1420–1428. doi: 10.1172/JCI39104
19. *Wu D., Liu L., Ren C., Kong D., Zhang P., Jin X., Wang T., Zhang G.* Epithelial-mesenchymal interconversions and the regulatory function of the ZEB family during the development and progression of ovarian cancer // *Oncol Let.* 2016;11(2):1463–1468. doi.org/10.3892/ol.2016.4092
20. *Song N., Liu H., Ma X., Zhang S.* Placental Growth Factor Promotes Ovarian Cancer Cell Invasion via ZEB2 // *Cell Physiol Biochem.* 2016;38:351–358. doi: 10.1159/000438635
21. *Prithviraj P., Anika M., McKeown S.J., Permezel M., Walkiewicz M., Cebon J., et al.* Pregnancy associated plasma protein-A links pregnancy and melanoma progression by promoting cellular migration and invasion // *Oncotarget.* 2015;18(6):15953–15965. doi:10.18632/oncotarget.3643
22. *Boldt H.B., Conover C.A.* Overexpression of pregnancy-associated plasma protein-A in ovarian cancer cells promotes tumor growth in vivo // *Endocrinology.* 2011;152(4):1470–1478. doi: 10.1210/en.2010-1095
23. *Gonzalez H., Hagerling C., Werb Z.* Roles of the immune system in cancer: from tumor initiation to metastatic progression // *Genes Dev.* 2018 Oct 1;32(19–20):1267–1284. doi: 10.1101/gad.314617.118
24. *Raghupathy R., Al Mutawa E., Makhseed M., Azizieh F., Szekeres-Bartho J.* Modulation of cytokine production by dydrogesterone in lymphocytes from women with recurrent abortion // *Br J Obstet Gynaecol.* 2005;112:1096–1101. doi:10.1111/j.1471–0528.2005.00633.x
25. *Salazar Garcia M.D., Mobley Y., Henson J., Davies M., Skariah A., Dambaeva S., et al.* Early pregnancy immune biomarkers in peripheral blood may predict preeclampsia // *J Reprod Immunol.* 2018;125:25–31. doi: 10.1016/j.jri.2017.10.048
26. *Szekeres-Bartho J., Wegmann T.G.* A progesterone-dependent immunomodulatory protein alters the Th1/Th2 balance // *J Reprod Immunol.* 1996;31:81–95. doi: 10.1016/0165–0378(96)00964–3
27. *Zhao S., Wu D., Wu P., Wang Z., Huang J.* Serum IL-10 Predicts Worse Outcome in Cancer Patients: A Meta-Analysis // *PLoS ONE.* 2015;10(10):e0139598. doi:10.1371/journal.pone.0139598
28. *Berti F.C.B., Pereira A.P.L., Cebinelli G.C.M., Trugilo K.P., Brajão de Oliveira K.* The role of interleukin 10 in human papilloma virus infection and progression to cervical carcinoma // *Cytokine Growth Factor Rev.* 2017;34:1–13. doi: 10.1016/j.cytogfr.2017.03.002
29. *Halasz M., Polgar B., Berta G., Czimbalek L., Szekeres-Bartho J.* Progesterone-induced blocking factor differentially regulates trophoblast and tumor invasion by altering matrix metalloproteinase activity // *Cell Mol Life Sci.* 2013;70(23):4617–4630. doi: 10.1007/s00018-013-1404-3
30. *Balassa T., Berta G., Jakab L., Bohonyi N., Szekeres-Bartho J.* The effect of the Progesterone-Induced Blocking Factor (PIBF) on E-cadherin expression, cell motility and invasion of primary tumour cell lines // *J Reprod Immunol.* 2018;125:8–15. doi.org/10.1016/j.jri.2017.10.047
31. *Mangel L., Bíró K., Battyáni I., Gocze P., Tornóczky T., Kálmán E.* A case study on the potential angiogenic effect of human chorionic gonadotropin hormone in rapid progression and spontaneous regression of metastatic renal cell carcinoma during pregnancy and after surgical abortion // *BMC Cancer.* 2015;15:1013. doi:10.1186/s12885–015–2031–1

32. McCulloch M., Russin M., Nachat A. Recurrence of Epithelioid Hemangioendothelioma during Pregnancy: Case Report and Systematic Review // *Perm J.* 2016;20(3):151–152. doi:10.7812/TPP/15–152
33. Peeters S., Pagès M., Gauchotte G., Miquel C., Cartalat-Carel S., Guillamo J.S., et al. Interactions between glioma and pregnancy: insight from a 52-case multicenter series // *J Neurosurg.* 2018;128(1):3–13. doi:10.3171/2016.10.JNS16710
34. McNamara M.G., Mason W.P. Antiangiogenic therapies in glioblastoma multiforme // *Expert Rev Anticancer Ther.* 2012;12(5):643–654. doi:10.1586/era.12.35
35. Chen A.C., Livhits M.J., Du L., Wu J.X., Kuo E.J., Yeh M.W., Leung A.M. Recent Pregnancy Is Not Associated with High-Risk Pathological Features of Well-Differentiated Thyroid Cancer // *Thyroid.* 2018;28(1):68–71. doi: 10.1089/thy.2017.0496
36. Daryanani D., Plukker J.T., De Hullu J.A., Kuiper H., Nap R.E., Hoekstra H.J. Pregnancy and Early-Stage melanoma // *Cancer.* 2003;97(9):2248–2253. doi:10.1002/ncr.11321
37. van Westrhenen A., Senders J.T., Martin E., DiRisio A.C., Broekman M.L.D. Clinical challenges of glioma and pregnancy: a systematic review // *J Neurooncol.* 2018 Aug;139(1):1–11. doi: 10.1007/s11060-018-2851-3
38. Yust-Katz S., de Groot J.F., Liu D., Wu J., Yuan Y., Anderson M.D., et al. Pregnancy and glial brain tumors // *Neuro Oncol.* 2014;16(9):1289–1294. doi: 10.1093/neuonc/nou019
39. Шамаракова М.В., Асатурова А.В. Исследование маркеров эпителиально-мезенхимального перехода, ангиогенеза инатуральных киллеров в пограничных опухолях яичников беременных женщин // *Клиническая и экспериментальная морфология.* — 2019. — № 8(32). — С. 35–40. doi:10.31088/2226-5988-2019-30-2-35-40
40. Genin A.S., Antoine M., Aractingi S., Rouzier R. Pregnancy stimulates tumor angiogenesis in breast carcinoma // *Anticancer Res.* 2014;34(1):125–131.
41. Baulies S., Cusidó M., Tresserra F., Fargas F., Rodríguez I., Úbeda B., Ara C., Fábregas R. Biological and pathological features in pregnancy-associated breast cancer: a matched case-control study // *Eur J Gynaecol Oncol.* 2015;36(4):420–423.

## АВТОРЫ

Шамаракова Марина Викторовна, кандидат медицинских наук, врач 1-го патологоанатомического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, 117997, Москва, ул. Академика Опарина, 4, e-mail: mshamarakova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0972-4350>

Shamarakova Marina V., PhD, a pathologist of the 1<sup>st</sup> pathology department FSBI “National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after academician V.I. Kulakov” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 117997, Moscow, Oparina st., 4, e-mail: mshamarakova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0972-4350>

Асатурова Александра Вячеславовна, кандидат медицинских наук, руководитель 1-го патологоанатомического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, 117997, Москва, ул. Академика Опарина, 4, e-mail: a\_asaturova@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8739-5209>

Asaturova Alexandra V., PhD, Head of the 1<sup>st</sup> pathology department FSBI “National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after academician V.I. Kulakov” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 117997, Moscow, Oparina st., 4, e-mail: a\_asaturova@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8739-5209>

Трегубова Анна Васильевна, младший научный сотрудник 1-го патологоанатомического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, 117997, Москва, ул. Академика Опарина, 4, e-mail: a\_tregubova@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0003-6401-1330>

Tregubova Anna V., junior scientific researcher of the 1<sup>st</sup> pathology department FSBI “National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after academician V.I. Kulakov” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 117997, Moscow, Oparina st., 4, e-mail: a\_tregubova@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0003-6401-1330>