

**РОМАНОВА**  
**Ольга Алексеевна**

**Особенности иммунореактивности эндометрия при неразвивающейся  
беременности, ассоциированной с хромосомными аномалиями хориона**

3.1.4. Акушерство и гинекология

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

**ПЕЧЕНИКОВА Виктория Анатольевна** - доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Официальные оппоненты:**

**Аржанова Ольга Николаевна** - доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, ведущий научный сотрудник отдела акушерства и перинатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта».

**Ниаури Дарико Александровна** - доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета.

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

**Защита состоится** « \_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2022 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании Диссертационного Совета 99.2.037.02 при ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России по адресу: 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого 6-8.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова» Минздрава России и на сайте [www.lspbgmu.ru](http://www.lspbgmu.ru).

Автореферат разослан « \_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2022 года.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук

**Молчанов Олег Леонидович**

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы исследования и степень её разработанности.** Сохранение репродуктивного здоровья женщин является одним из приоритетных направлений современной медицины. В настоящее время проблема неразвивающейся беременности по своей социальной значимости занимает одно из ведущих мест в гинекологии и акушерстве и остается одной из важнейших проблем, т.к. нарушает репродуктивное, социальное и психологическое благополучие женщины (Самигуллина А.Э., Кушубекова А.К., 2015).

По данным ВОЗ частота неразвивающейся беременности (НБ) в сроки гестации до 22 недель составляет 15-20%. В структуре репродуктивных потерь первого триместра данная патология по сведениям разных авторов составляет от 40 до 85% случаев (Траль Т.Г. и соавт., 2013; Bulletti С., Flamigni С., Giacominucci Е., 1996). Несмотря на постоянное совершенствование медицинских технологий и повышение качества оказания акушерско-гинекологической помощи, частота НБ в нашей стране не имеет тенденции к снижению. При этом около 80% антенатальных потерь приходится на первый триместр беременности (Рудакова Е. Б. и соавт., 2015).

Многочисленные исследования показали, что главную роль в этиологии НБ играют хромосомные аномалии, которые выявляются более чем в 50% случаев и характеризуются числовыми и структурными нарушениями. Частота встречаемости хромосомных аномалий у супружеских пар по данным опубликованных исследований колеблется от 2 до 10%, в остальных случаях генетические нарушения развиваются *de novo* в процессе гаметогенеза, в результате сбоя в оплодотворении или во время деления зиготы (Рудакова Е. Б. и соавт., 2015). Имеются данные, указывающие на зависимость хромосомной патологии не только от интенсивности мутационного процесса, но и от эффективности отбора, который с возрастом ослабляется (Bongso А., 1991; Chiamchanya С. et al., 2008).

Перенесенная замершая беременность повышает риск привычного невынашивания, врожденной патологии плода при последующей беременности, более того с каждой последующей неразвивающейся беременностью риск повторного её прерывания возрастает (Нигаметзянова Г.Р., 2017; Соловова Л.Д. и соавт., 2012; Яроцкий Н.Е., Воронкова Н.М., 2016). При наличии в анамнезе более трех неразвивающихся беременностей риск невынашивания для последующей сохраненной беременности достигает 47,5% (Траль Т.Г. и соавт., 2013).

При наличии в отечественной и зарубежной литературе многочисленных исследований, посвященных частоте встречаемости и структуре хромосомных аномалий хориона при неразвивающейся беременности, единичными остаются работы, посвященные морфологическим особенностям абортусов в зависимости от наличия и типа хромосомной аномалии хориона.

Роль иммунологических факторов в генезе репродуктивных нарушений также остается наименее изученной. Количество и функциональную активность НК-клеток, как самой

многочисленной популяции иммунокомпетентных клеток, изучают как в периферической крови, так и в эндометрии. Однако данные об исследованиях CD56<sup>+</sup> в эндометрии abortного материала при НБ отсутствуют. Нет данных и об изучении при данной патологии маркера активации, участвующего в распознавании антигена - HLA-DR-II класса.

Известно, что для прогрессирования беременности необходим переход с Т-хелперного иммунного ответа на Т-супрессорный, поскольку плодное яйцо является наполовину чужеродным для организма матери. Однако данные о соотношении между субпопуляциями Т-лимфоцитов (CD4 и CD8) в эндометрии при НБ в доступной литературе немногочисленны.

Анализ данных литературы, посвященных изучению хронического эндометрита, показал, что на сегодняшний день остается дискуссионным вопрос о выборе наиболее показательного маркера для диагностики хронического воспалительного процесса: CD20 или CD138.

Учитывая высокий процент хромосомных аномалий как причины репродуктивных потерь в первом триместре беременности, понимание особенностей влияния НБ, связанной с аномальным кариотипом хориона, а также повторных репродуктивных потерь на эндометрий может позволить в дальнейшем разработать оптимальные методы лечения пациенток с данной патологией и рекомендации по планированию последующих беременностей.

**Цель исследования.** Определить значение неразвивающейся беременности, ассоциированной с хромосомными аномалиями хориона, в формировании иммунореактивности гравидарно трансформированного эндометрия.

**Задачи исследования:**

1. Проанализировать структуру хромосомных аномалий, как причины неразвивающейся беременности, в группах пациенток, обследованных в 2005-2008 и 2015-2019 годах в г. Санкт-Петербурге;
2. Провести сравнительную оценку клинико-anamнестических данных пациенток с неразвивающейся беременностью при нормальном кариотипе и при хромосомных аномалиях хориона;
3. Выявить морфологические особенности абортусов при неразвивающейся беременности с нормальным кариотипом и с различными вариантами хромосомных аномалий хориона;
4. Провести сравнительную оценку иммунореактивности гравидарно трансформированного эндометрия при неразвивающейся беременности с нормальным кариотипом и с хромосомными аномалиями хориона.

**Научная новизна.** Впервые проведен сравнительный анализ частоты и структуры хромосомных аномалий хориона при неразвивающейся беременности у большой группы пациенток, обследованных в одном регионе с 10-летним интервалом. Установлено, что частота и

структура хромосомных аномалий хориона при неразвивающейся беременности первого триместра остается постоянной: наиболее распространенными хромосомными аномалиями являются трисомии и полиплоидии, в структуре трисомий ведущее место занимают трисомии по 16, 22, 21, 13 и 15 хромосомам.

Впервые на большом клиническом материале изучены клинико-морфологические характеристики неразвивающейся беременности, ассоциированной с различными типами хромосомных аномалий хориона. Выявлены гистологические особенности абортусов при неразвивающейся беременности в зависимости от наличия и типа хромосомной аномалии хориона.

Проведенное иммуногистохимическое исследование гравидарно трансформированного эндометрия при неразвивающейся беременности с хромосомными аномалиями и нормальным кариотипом хориона у первобеременных и женщин с репродуктивными потерями в анамнезе выявило особенности экспрессии CD56 и HLA-DR-II у первобеременных и у женщин с репродуктивными потерями в анамнезе. Установлены отличительные особенности локального иммунного ответа при неразвивающейся беременности, ассоциированной с хромосомными аномалиями. Разработан алгоритм исследования абортного материала пациенток с неразвивающейся беременностью, позволяющий дифференцированно подходить к обследованию пациенток с неразвивающейся беременностью в зависимости от акушерско-гинекологического анамнеза.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** В результате выполненной научной работы получены новые знания и представлены клинико-морфологические характеристики неразвивающейся беременности с различными типами хромосомных аномалий хориона. Полученные отличия в микроскопической картине в зависимости от типа хромосомной аномалии могут использоваться морфологами в качестве косвенных признаков данной патологии при отсутствии возможности выполнения цитогенетического исследования.

Показано, что пациенткам с неотягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом при первой неразвивающейся беременности рационально выполнять только кариотипирование абортного материала для выявления причины замершей беременности.

Установлено, что при исследовании соскобов из полости матки при неразвивающейся беременности целесообразно проводить оценку CD138, CD56 и HLA-DR-II для выявления нарушения иммунного статуса гравидарно трансформированного эндометрия.

**Методология и материалы исследования.** Выполнено неинтервенционное ретроспективное когортное исследование, в которое были включены 273 пациентки с установленным по результатам ультразвукового исследования диагнозом несостоявшийся выкидыш при беременности раннего срока (до 12 недель гестации). Обследование пациенток

проводилось на базе клиники гинекологии клинической больницы им. Петра Великого и центральной клиники ООО АВА-ПЕТЕР в 2005–2008 и 2015–2019 годах.

Проведение исследования было одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России (протокол №10 от 07.11.2018 г.). Всеми пациентками подписано добровольное информированное согласие.

Работа включала 3 этапа (рисунок 1):

1. Генетический метод (кариотипирование абортного материала).
2. Сбор и анализ клиничко-лабораторных данных и результатов гистологического исследования соскобов из полости матки.
3. Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование абортного материала.

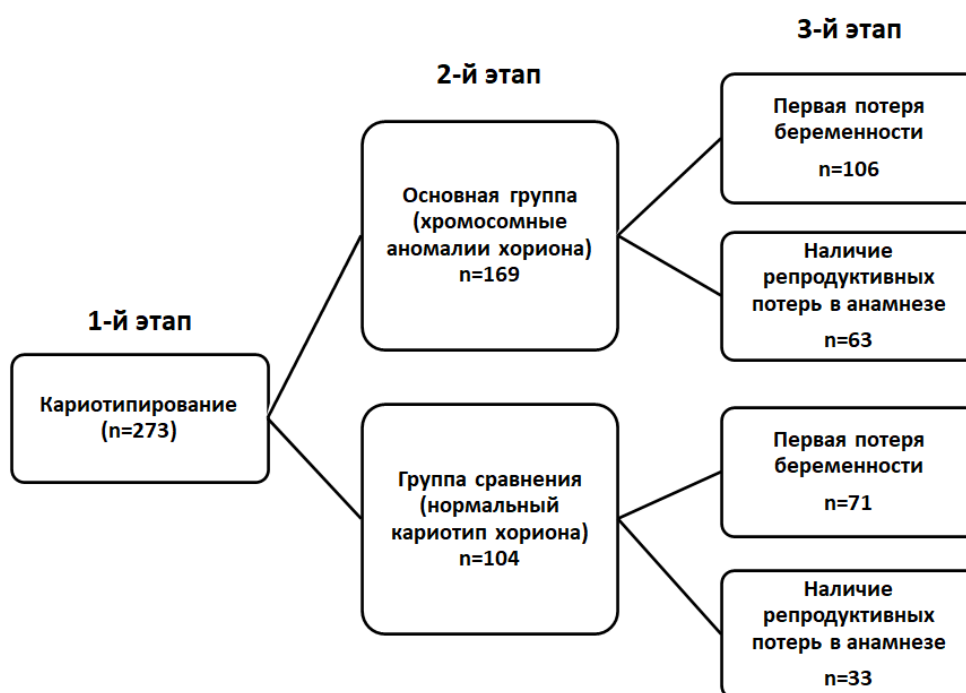


Рисунок 1 - Дизайн исследования.

Критерии включения в исследование:

- 1) репродуктивный возраст пациенток;
- 2) несостоявшийся выкидыш при беременности первого триместра (до 12 недель), диагностированный по результатам УЗИ;
- 3) беременность, наступившая естественным путем (без использования вспомогательных репродуктивных технологий).

Критерии невключения:

- 1) наличие гинекологических заболеваний (клинически значимая миома матки, эндометриоз);

2) диагностированные во время данной беременности инфекции, передающиеся половым путем (по результатам диагностики отделяемого из уретры и цервикального канала, а также абортного материала методом полимеразной цепной реакции (ПЦР)).

Всем пациенткам было выполнено выскабливание полости матки с последующим цитогенетическим исследованием ворсин хориона методом кариотипирования (Q-бэндинга). На основании результатов кариотипирования все пациентки были разделены на две группы: 1-я (основная) группа – с различными вариантами хромосомных аномалий хориона (169 человек); 2-я (группа сравнения) – с нормальным кариотипом хориона (104 человека).

Клиническая часть исследования включала анкетирование больных по разработанной анкете, гинекологический осмотр, весь спектр клинко-лабораторных исследований, установленных стандартом предоперационной подготовки (согласно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации №572н от 01 ноября 2012 года), ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза. Всем пациенткам был взят мазок из уретры, цервикального канала и влагалища на микробиоценоз, проведена ПЦР диагностика отделяемого из уретры и цервикального канала, а также ПЦР диагностика абортного материала с целью выявления ДНК *Chlamidia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, цитомегаловируса и вируса простого герпеса 1 и 2 типов.

Для проведения морфологического исследования соскобов из полости матки использовалась окраска гематоксилином и эозином. При исследовании ворсин хориона оценивали васкуляризацию, строение хориального эпителия, особенности стромы (степень выраженности отека и склероза, наличие кистозной трансформации), наличие виллuzита и интервиллuzита. В децидуальной ткани обращали внимание на ее строение, степень лимфо-макрофагальной инфильтрации (путем подсчета количества клеток с использованием морфометрической сетки Автандилова), наличие скоплений лейкоцитов по типу «микроабсцессов» и фибриноидных некрозов. При исследовании эндометрия оценивали полноценность его гравидарной трансформации и наличие воспалительных изменений по аналогии с децидуальной тканью.

Иммуногистохимическое исследование выполнялось с учетом анамнеза пациенток, для этого женщины основной группы и группы сравнения были разделены на подгруппы в зависимости от наличия в анамнезе репродуктивных потерь: 1-я – пациентки с первой потерей беременности, 2-я – женщины со второй потерей беременности. Для исследования отбирались пациентки без воспалительных заболеваний матки и придатков в анамнезе, с неотягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом и отрицательным результатом ПЦР по основным патогенным возбудителям при исследовании абортного материала и отделяемого уретры и цервикального канала. Кроме того, были выбраны случаи с наиболее распространенными хромосомными аномалиями.

Для ИГХ исследования с парафиновых блоков выполняли срезы толщиной 4-5 мкм при помощи микротомы Leica RM 2235 (Leica Biosystems Nussloch GmbH, Германия) и помещали их на стекла. ИГХ окраску проводили с использованием иммунных сывороток к маркерам CD56 (Daco clone 123C3 – M7304), CD4 (Thermo – ms1528-r7), CD8 (Thermo – m2713-s5), CD138 (Daco clone MI15 – M7228), CD20 (Daco clone L26 – M0755) и HLA-DR-II (Leica clone LN-3 – NCL-LN3). Положительное окрашивание определяли по коричневой окраске клеточных мембран. Анализ проводили количественным методом.

Морфологические исследования проведены с использованием микроскопа Мик Мед. Микрофотографии препаратов выполнены при помощи цифровой фотокамеры Nikon.

Статистическую обработку полученных результатов выполняли с помощью методов параметрической и непараметрической статистики с использованием пакета прикладных программ STATISTICA for Windows v10.0 (Лиц.ВХХR310F964808FA-V). Для качественных параметров определяли абсолютные значения и процентные доли. Сопоставление их частотных характеристик проводилось с помощью непараметрических методов  $\chi^2$ ,  $\chi^2$  с поправкой Йетса (для малых групп), критерия Фишера. Для описания количественных показателей рассчитывали средние значения; среднеквадратические отклонения и ошибки; минимум и максимум; медианы и квартили. Их сравнение в исследуемых группах осуществлялось с использованием критериев Манна-Уитни, Колмогорова-Смирнова и медианного хи-квадрат. Критерием статистической достоверности полученных результатов считали общепринятую в медицине величину  $p < 0,05$ . Устойчивый вывод о достоверных различиях мы получали тогда, когда результаты по всем применявшимся критериям были по сути идентичные.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Трисомии и полиплоидии являются наиболее частыми причинами неразвивающейся беременности первого триместра, ассоциированной с хромосомными аномалиями хориона.
2. Морфологическими особенностями абортусов при хромосомных аномалиях хориона являются сочетание выраженного отека и склероза ворсин хориона, фибриноидного некроза трофобласта и децидуальной ткани, выраженная лимфо-макрофагальная инфильтрация эндометрия и децидуальной ткани.
3. Отличительной особенностью иммунного ответа при неразвивающейся беременности, ассоциированной с хромосомными аномалиями хориона, является только более выраженная миграция плазматических клеток CD138 в эндометрий.

**Внедрение результатов исследования в практику.** Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.



Федерации, в клиническую работу отделения гинекологии и диагностический процесс центрального патологоанатомического отделения федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Апробация работы.** Основные результаты работы представлены на 92-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Мечниковские чтения – 2019» (24-25 апреля 2019г., СПб.), 8-й Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов «Трансляционная медицина: от теории к практике» (22 апреля 2020г., СПб.), 93-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Мечниковские чтения – 2020» (3 июня 2020г., СПб.), заседании кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова» (15 января 2020г.), заседании научной проблемной комиссии №8 «Здоровье матери и ребенка» ФГБОУ ВО «Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова» (1 марта 2021г.), 27-й международной научно-практической конференции молодых ученых в рамках 8-го международного молодежного научного медицинского форума «Белые цветы» (14-16 апреля 2021г., Казань), 94-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Мечниковские чтения – 2021» (29 апреля 2021г., СПб.).

**Публикации по теме диссертации.** По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, из них 1 статья опубликована в журнале, включенном в международную реферативную базу данных Scopus.

**Личный вклад автора.** Автором обоснованы цель и задачи исследования, самостоятельно проведен сбор и анализ литературы по теме исследования. Автор лично проводила набор пациентов в группы исследования, осуществляла обследование и наблюдение пациенток, проводила хирургическое лечение. Непосредственно автором разработаны анкеты-опросники, произведен пересмотр гистологических препаратов и оценка результатов иммуногистохимического исследования. Автор самостоятельно выполнила обобщение и анализ полученных результатов, разработала и внедрила рекомендации по обследованию пациенток с неразвивающейся беременностью. Текст диссертации и автореферат написаны лично автором.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, обзора литературы, 4 глав результатов собственного исследования, главы с обсуждением полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Диссертация изложена на 161 странице машинописного текста, иллюстрирована 26 таблицами и 32 рисунками.

Библиографический указатель содержит 197 источников литературы (89 отечественных и 108 зарубежных).

**Соответствие паспорту специальности.** Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология. Результаты диссертации соответствуют области исследования специальности.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Клиническая характеристика исследуемых групп

Средний возраст пациенток основной группы (с хромосомными аномалиями хориона) составил  $33,7 \pm 6,09$  года, медиана – 34 [LQ: 29 – UQ: 38] года, и был достоверно больше, чем в группе сравнения (с нормальным кариотипом хориона) –  $31,66 \pm 4,99$  года, медиана – 32 [LQ: 28 – UQ: 36] года,  $p < 0,05$ . Наиболее старшую возрастную группу составили пациентки с трисомиями хориона ( $34,77 \pm 6,18$  года, медиана – 35 [LQ: 30 – UQ: 40] лет).

Средний срок, на котором беременность прекращала развиваться, в основной группе составил  $7,11 \pm 1,83$  недель, медиана – 6,5 [LQ: 6 – UQ: 8] недели, в группе сравнения –  $6,85 \pm 1,92$  недели, медиана – 6,5 [LQ: 5 – UQ: 8,25] недели,  $p > 0,05$ . Средняя длительность нахождения нежизнеспособного плодного яйца в полости матки в группе с хромосомными аномалиями хориона –  $2,54 \pm 1,75$ , медиана – 2 [LQ: 1 – UQ: 3,5] недели, при нормальном кариотипе хориона –  $2,34 \pm 1,56$ , медиана – 2 [LQ: 1 – UQ: 3,5] недели, без достоверных отличий,  $p > 0,05$ .

**Частота и структура хромосомных аномалий хориона.** Анализ кариотипирования абортного материала показал, что в г. Санкт-Петербурге в исследуемый временной период хромосомные аномалии хориона являются ведущей причиной неразвивающейся беременности первого триместра и составляют 61,9%. Среди всех аномалий первое место по частоте занимают трисомии – 67,46%. Полиплоидии наблюдались в 15,38%, среди них были наиболее распространены триплоидии (20 из 26), реже тетраплоидии (6 из 26). Моносомии по X-хромосоме встречались у 8,88% пациенток, мозаицизм – в 8,28% случаев.

При сравнительном анализе результатов цитогенетического исследования у пациенток, обследованных в г. Санкт-Петербурге в 2005–2008 и 2015–2019 годах, выявлено, что распределение вариантов хромосомных аномалий хориона у пациенток, обследованных с интервалом 10–11 лет, достоверно не отличалось (рисунок 2).

В структуре трисомий наиболее часто выявлялись трисомия по 16, 22, 21, 13, 15 хромосомам и смешанные трисомии (рисунок 3). Из них за 10-11-летний период частота трисомии по 16 хромосоме увеличилась с 10,9% до 40,68%, а частота трисомии по 22 хромосоме уменьшилась с 20% до 8,47%,  $p < 0,05$ . Частота других вариантов трисомий за исследуемый временной период не изменилась.



Рисунок 2 - Сравнительный анализ структуры хромосомных аномалий хориона у пациенток с неразвивающейся беременностью, обследованных в г. Санкт-Петербурге в 2005-2008 и 2015-2019 годах.

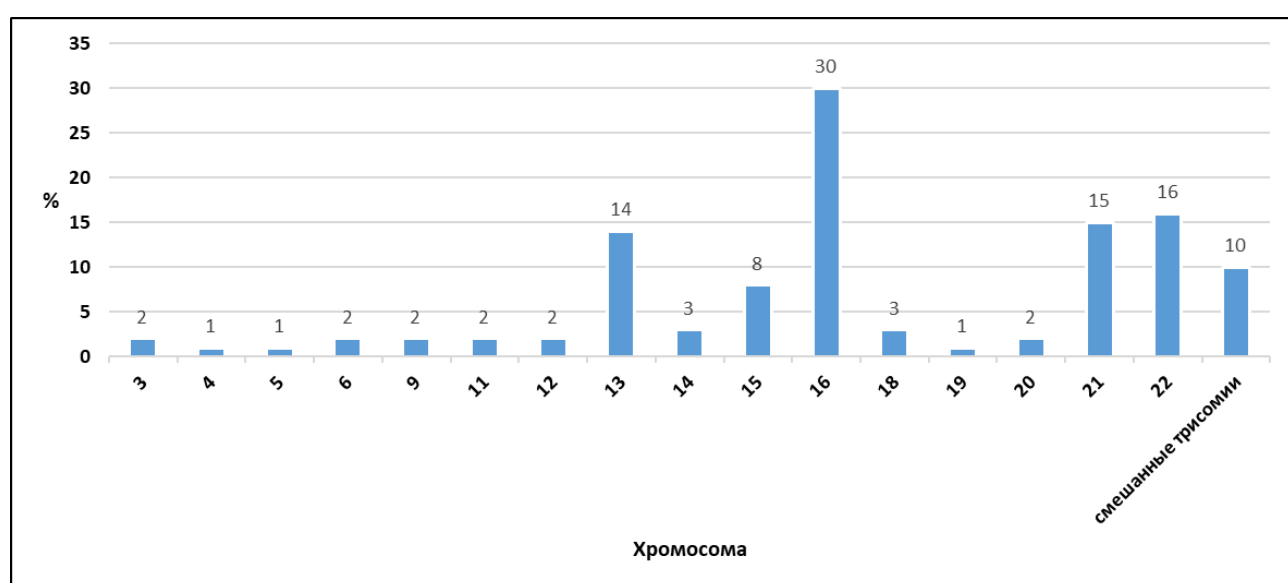


Рисунок 3 – Структура трисомий.

**Данные акушерско-гинекологического анамнеза.** Количество первобеременных женщин не отличалось в группах с хромосомными аномалиями и нормальным кариотипом хориона и составило 24,85% и 27,88% соответственно,  $p > 0,05$ . По количеству беременностей в анамнезе отличий также не наблюдалось: в среднем у пациенток было по 1 беременности (от 0 до 7 беременностей в основной группе и от 0 до 5 – в группе сравнения),  $p > 0,05$ . Предыдущая беременность закончилась родами у 58,58% пациенток с хромосомными аномалиями хориона и 52,88% женщин эуплоидной группы, без достоверных отличий. Количество аборт, самопроизвольных выкидышей, внематочных беременностей и антенатальной гибели плода в анамнезе в группах достоверно не отличалось.

Врожденные пороки развития плода в анамнезе встречались только у пациенток, имеющих нормальный кариотип хориона в настоящую беременность (2,88%). Случаи рождения детей с врожденными пороками развития у родственников первой линии наблюдались в основной группе

и в группе сравнения крайне редко, с частотой 1,78% и 1,92% соответственно. Ни в одной из исследуемых групп у женщин с неразвивающейся беременностью и их партнеров выявленных врожденных пороков развития и наследственных генетических заболеваний не было.

Потери беременности в анамнезе у пациенток при хромосомных аномалиях и при нормальном кариотипе хориона встречались примерно с одинаковой частотой без достоверных отличий (37,28% и 31,73% соответственно,  $p>0,05$ ). Однако привычное невынашивание беременности в анамнезе при нормальном кариотипе хориона встречалось в 7 раз чаще, чем при хромосомных аномалиях, что вероятно обусловлено наличием у пациенток данной группы негенетической патологии, являющейся причиной неразвивающейся беременности. При анализе структуры гинекологических заболеваний при нормальном кариотипе хориона достоверно чаще встречались гормональные нарушения, в частности гиперандрогения (5,77% случаев).

В группе с хромосомными аномалиями выделялись случаи с полиплоидиями хориона, при которых у женщин чаще наблюдался отягощенный анамнез в виде первичного бесплодия (15,38%), хронического эндометрита, подтвержденного результатами биопсии эндометрия (11,54%), полипов и гиперплазий эндометрия (11,54%), внутриматочных вмешательств (15,38%).

**Структура соматической патологии.** Анализ соматических данных не выявил достоверных различий между группами. Однако пациентки из группы с трисомиями отличались достоверно более частой заболеваемостью варикозной болезнью нижних конечностей (8,77%), что вероятно связано с тем, что в данную группу вошли пациентки более старшего возраста.

**Ультразвуковое исследование.** По результатам ультразвукового исследования анэмбриония достоверно чаще выявлялась при нормальном кариотипе хориона – в 25% случаев,  $p>0,05$ . Ретрохориальная гематома в эуплоидной группе выявлялась в 2 раза чаще (в 23,08% случаев), чем при аномальном кариотипе хориона. Данные УЗИ коррелировали с достоверно более частыми кровянистыми выделениями из половых путей у женщин с нормальным кариотипом хориона – 42,31%, по сравнению с группой с хромосомными аномалиями – 23,08%,  $p<0,05$ . Таким образом, описанные данные свидетельствуют о вероятности более частых гормональных отклонений у пациенток в группе с нормальным кариотипом хориона, как причины отторжения плодного яйца.

**Обследование на сексуально-трансмиссивные заболевания.** По результатам ПЦР-диагностики для выявления ДНК основных патогенных микроорганизмов в абортном материале выявлено, что при нормальном кариотипе хориона реже, чем в других группах, обнаруживали инфекции, передающиеся половым путем. При трисомиях чаще, чем при других вариантах кариотипа хориона, встречались *Chlamidia trachomatis* (7,02%) и *Mycoplasma genitalium* (4,39%). А при полиплоидиях достоверно чаще выявлялись цитомегаловирусная (11,54%) и герпетическая

инфекции (15,38%), которые по данным литературы вызывают более агрессивную воспалительную реакцию эндометрия.

Таким образом, хромосомные аномалии хориона при неразвивающейся беременности диагностировались у пациенток без отягощенного соматического и акушерско-гинекологического анамнеза и статистически достоверно реже у пациенток с привычным невынашиванием беременности в анамнезе (1,18%).

### **Морфологические особенности неразвивающейся беременности, ассоциированной с хромосомными аномалиями хориона**

При гистологическом исследовании ворсины хориона в большинстве случаев были гипоплазированными, бессосудистыми при том, что средний срок беременности во всех исследуемых группах был около 7 недель. Группа с хромосомными аномалиями хориона отличалась более грубыми структурными и воспалительными изменениями в виде выраженного склероза, сочетания отека и склероза, а также некротических изменений ворсин и полей фибриноидного некроза в межворсинчатом пространстве (таблица 1). Эуплоидная группа характеризовалась слабым и умеренным отеком стромы и незначительными некротическими изменениями в единичных случаях (таблица 1).

Таблица 1 - Морфологическая характеристика ворсин хориона в исследуемых группах

Признак	Хромосомные аномалии хориона, n=169		Нормальный кариотип хориона, n=104		P
	абс.	отн., %	абс.	отн., %	
Отек ворсин хориона:					<i>p</i> <0,05
- нет отека	46	27,22	15	14,42	
- слабый	34	20,12	24	23,08	
- умеренный	61	36,09	51	49,04	
- выраженный	28	16,57	14	13,46	
Склероз ворсин хориона:					<i>p</i> <0,05
- нет склероза	71	42,01	61	58,65	
- слабый	45	26,63	20	19,23	
- умеренный	30	17,75	17	16,35	
- выраженный	23	13,61	6	5,77	
Фибриноидный некроз ворсин хориона:					<i>p</i> <0,05
- нет некроза	126	74,56	93	89,42	
- слабый	16	9,47	5	4,81	
- умеренный	17	10,06	4	3,85	
- выраженный	10	5,92	2	1,92	

При трисомиях хориона отмечалась тенденция к выраженному отеку ворсин хориона (*p*<0,05). В отдельных случаях кистозная трансформация стромы ворсин была настолько

выражена, что напоминала морфологическую картину пузырного заноса, однако в отличие от него при трисомиях не наблюдалась гипертрофия трофобласта, наоборот трофобласт был резко гипоплазированным, местами однорядным (рисунок 4а). Более грубые изменения ворсин хориона в виде умеренного и выраженного склероза были характерны для группы с полиплоидиями, в которой склерозированные ворсины выявлялись в 80,77% случаев, а при нормальном кариотипе и трисомиях склероз ворсин наблюдался только в 41,35% и 47,37% случаев соответственно ( $p < 0,05$ ) (рисунок 4б). Почти в половине случаев (42,31%) ворсины при полиплоидиях были некротизированы (при нормальном кариотипе и трисомиях некрозы ворсин встречались достоверно реже – 10,58% и 17,54% соответственно) ( $p < 0,05$ ) (рисунок 4б).

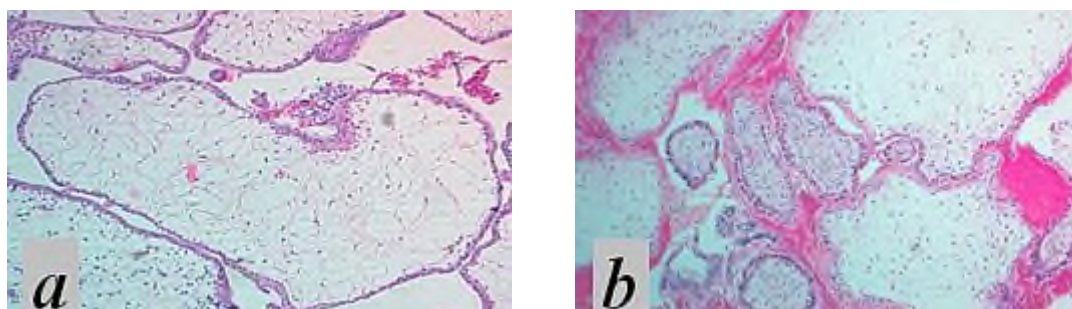


Рисунок 4 – Ворсины хориона: а - трисомия по 13 хромосоме; б – полиплоидия.

Окраска гематоксилином-эозином, ув.×100.

Децидуальная ткань в группе с хромосомными аномалиями хориона характеризовалась более выраженной лимфо-макрофагальной инфильтрацией, наличием скоплений лейкоцитов по типу «микроабсцессов» и более выраженными некрозами (таблица 2, рисунок 5).

Таблица 2 - Морфологическая характеристика децидуальной ткани в исследуемых группах

Признак	Хромосомные аномалии хориона, n=169		Нормальный кариотип хориона, n=104		p
	абс.	отн., %	абс.	отн., %	
Лимфо-макрофагальная инфильтрация:					$p < 0,001$
- слабая	4	2,37	26	25	
- умеренная	114	67,46	54	51,92	
- выраженная	51	30,18	24	23,08	
«Микроабсцессы» децидуальной ткани	84	49,7	38	36,54	$p < 0,05$
Некроз децидуальной ткани:					$p < 0,001$
- нет некроза	14	8,28	29	27,88	
- слабый	35	20,71	36	34,62	
- умеренный	77	45,56	21	20,19	
- выраженный	43	25,44	18	17,31	

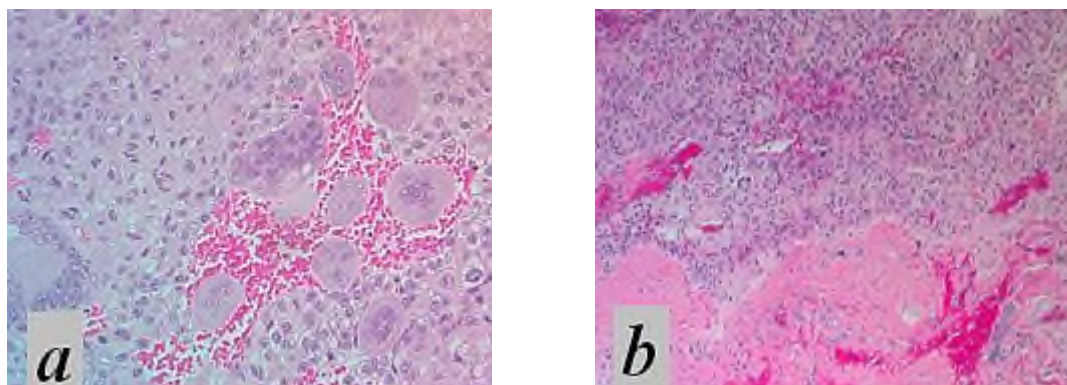


Рисунок 5 – Децидуальная ткань: а - нормальный кариотип хориона; б - хромосомная аномалия хориона. Окраска гематоксилином-эозином, ув.×100.

Среди всех вариантов кариотипа хориона при полиплоидиях скопления лейкоцитов по типу микроабсцессов в децидуальной ткани наблюдались в 80,77%, что достоверно выше, чем при нормальном кариотипе (36,54%) и трисомиях (44,74%) ( $p < 0,05$ ).

Эндометрий при хромосомных аномалиях хориона характеризовался более выраженной лимфо-макрофагальной инфильтрацией (ЛМИ). Так при полиплоидиях умеренная и выраженная ЛМИ отмечалась в 65,38% и 34,62% соответственно, при трисомиях – в 55,26% и 33,33% соответственно (таблица 3, рисунок 6).

Таблица 3 - Морфологическая характеристика эндометрия в исследуемых группах

Признак	Хромосомные аномалии хориона, n = 169		Нормальный кариотип хориона, n = 104		p
	абс.	отн., %	абс.	отн., %	
Недостаточность гравидарной трансформации эндометрия	23	13,61	37	35,58	$p < 0,001$
Степень выраженности ЛМИ:					
- слабая	19	11,24	32	30,77	$p < 0,001$
- умеренная	103	60,95	41	39,42	
- выраженная	47	27,81	31	29,81	
«Микроабсцессы» эндометрия	72	42,60	16	15,38	$p < 0,001$
Скопления лейкоцитов вокруг сгустков крови	4	2,37	13	12,50	$p < 0,001$

Скопления лейкоцитов по типу «микроабсцессов» в эндометрии у пациенток основной группы наблюдались почти в 3 раза чаще, чем в группе с нормальным кариотипом хориона. В группе с нормальным кариотипом хориона на фоне слабой ЛМИ достоверно чаще наблюдалась недостаточность гравидарной трансформации эндометрия (35,58%,  $p < 0,001$ ), что выражалось в нарушении пилообразной трансформации желез и кистозных изменениях их просвета (рисунок 6).



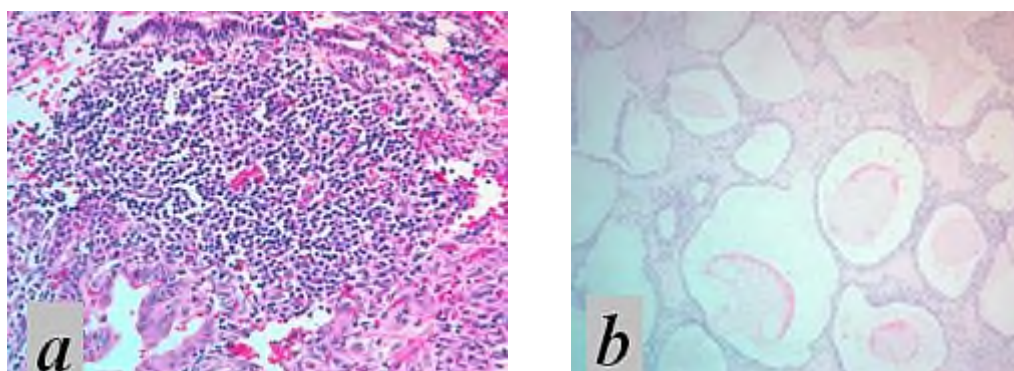


Рисунок 6 – Эндометрий: а - хромосомная аномалия хориона («микроабсцесс»);  
 б - нормальный кариотип хориона. Окраска гематоксилином-эозином, ув.<sup>x</sup>100.

Таким образом, в соскобах из полости матки при неразвивающейся беременности, ассоциированной с хромосомными аномалиями хориона, независимо от сроков беременности и длительности нахождения нежизнеспособного плодного яйца в полости матки, выявляются более выраженные воспалительные изменения эндометрия и децидуальной ткани по сравнению с эуплоидной группой, что говорит о более агрессивной иммунологической реакции со стороны слизистой при имплантации плодного яйца с аномальным кариотипом.

#### **Морфологические характеристики abortного материала в зависимости от анамнеза пациенток по репродуктивным потерям**

При сравнительном анализе морфологических особенностей abortного материала в зависимости от репродуктивного анамнеза (первая потеря беременности, наличие репродуктивных потерь) было выявлено, что степень лимфо-макрофагальной инфильтрации эндометрия и децидуальной ткани при неразвивающейся беременности не зависела от анамнеза пациентки по репродуктивным потерям (таблица 4). Скопления лейкоцитов по типу «микроабсцессов» в abortном материале пациенток с первой потерей беременности и женщин с репродуктивными потерями в анамнезе встречались в децидуальной ткани с частотой 44,07% и 45,83% соответственно, в эндометрии – 33,90% и 29,17% соответственно, без достоверных отличий ( $p > 0,05$ ).

Таблица 4 – Морфологическая характеристика соскобов из полости матки в зависимости от анамнеза пациенток по репродуктивным потерям

Признак	Первая потеря беременности, n = 177		Репродуктивные потери в анамнезе, n = 96		P
	абс.	отн., %	абс.	отн., %	
Степень выраженности ЛМИ децидуальной ткани:					p>0,05
- слабая	21	11,86	9	9,38	
- умеренная	112	63,28	56	58,33	
- выраженная	44	24,86	31	32,29	



Продолжение таблицы 4

«Микроабсцессы» в децидуальной ткани	78	44,07	44	45,83	p>0,05
Степень выраженности некроза децидуальной ткани:					
- нет некроза	85	48,02	46	47,92	p>0,05
- слабый	50	28,25	29	30,21	
- умеренный	30	16,95	19	19,79	
- выраженный	12	6,78	2	2,08	
Степень выраженности ЛМИ эндометрия:					
- слабая	34	19,21	17	17,71	p>0,05
- умеренная	90	50,85	54	56,25	
- выраженная	53	29,94	25	26,04	
«Микроабсцессы» в эндометрии	60	33,90	28	29,17	p>0,05

Таким образом, описанные ранее воспалительные изменения в соскобах из полости матки при неразвивающейся беременности, ассоциированной с хромосомными аномалиями хориона, не зависят от анамнеза пациенток по репродуктивным потерям.

### Иммуногистохимическое исследование абортусов при неразвивающейся беременности

**Экспрессия CD4 (Т-хелперов) и CD8 (Т-супрессоров).** Во всех исследуемых случаях отмечалось преобладание в эндометрии и децидуальной ткани уровня CD8 над CD4, как проявление перехода с Т-хелперного ответа на Т-супрессорный. При хромосомных аномалиях хориона значение CD8 в эндометрии было достоверно больше (77,5 [58,08; 115,33]), чем при нормальном кариотипе (43,67 [58,08; 115,33]), p<0,05 (рисунок 7).

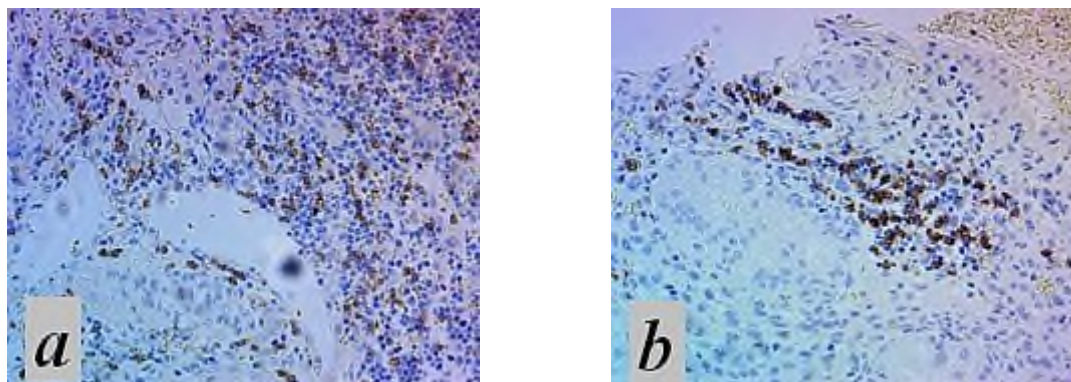


Рисунок 7 - Экспрессия CD8 в эндометрии при неразвивающейся беременности: а - хромосомная аномалия хориона; б - нормальный кариотип хориона. ИГХ-исследование, ув.×400.

При наличии у женщин репродуктивных потерь в анамнезе наблюдалась тенденция к уменьшению количества Т-супрессоров в эндометрии абортного материала по сравнению с первобеременными женщинами, однако без достоверных отличий. Т-хелперы в абортном материале независимо от кариотипа хориона и анамнеза по репродуктивным потерям выявлялись значительно реже и их значение было меньше: в эндометрии всего в 54% случаев (от 1 до 6 клеток в препарате), а в децидуальной ткани обнаруживались единичные окрашенные клетки в препарате.

**Экспрессия CD20 (В-лимфоцитов) и CD138 (плазматических клеток).** Обнаружено, что В-лимфоциты располагались в основном скоплениями в «микроабсцессах» эндометрия и единично в децидуальной ткани. Их экспрессия в зависимости от кариотипа хориона достоверно не различалась и составила в эндометрии при хромосомных аномалиях хориона 50,83 [38,25; 113,08], при нормальном кариотипе 50,50 [12,58; 152,67]. При первой потере беременности значение CD20 в эндометрии было больше (87,67 [34,67; 131,75]), чем в случаях с репродуктивными потерями в анамнезе (46,25 [12,58; 97,33]), однако данные отличия также не были статистически достоверными.

Плазматические клетки выявлялись гораздо реже в эндометрии, а в децидуальной ткани не были обнаружены ни в одном из исследуемых случаев. При нормальном кариотипе хориона у первобеременных единичные плазматические клетки выявлялись только в 16,7% случаев, у пациенток с репродуктивными потерями в анамнезе в 33,3% случаев обнаруживалось от 1 до 29 клеток в поле зрения. В группе с хромосомными аномалиями хориона выявлена более выраженная миграция плазматических клеток в эндометрий (таблица 5). Уже при первой потере беременности с хромосомными аномалиями хориона CD138–положительные клетки были обнаружены в каждом исследуемом случае и их значение было выше даже по сравнению с абортным материалом женщин с репродуктивными потерями в анамнезе и нормальным кариотипом хориона (рисунок 8).

Таблица 5 – Экспрессия CD138 в эндометрии абортусов при неразвивающейся беременности в зависимости от кариотипа хориона (Me [LQ; UQ], min, max)

ИГХ-маркер	Показатели	Хромосомные аномалии хориона, n = 12	Нормальный кариотип хориона, n = 12	<i>p</i>
CD138 в эндометрии	Me [LQ; UQ]	6,92 [5,75; 7,79]	2,83 [0,00; 5,49]	<i>p</i> <0,05
	min; max	5,17; 9,17	0,00; 7,5	

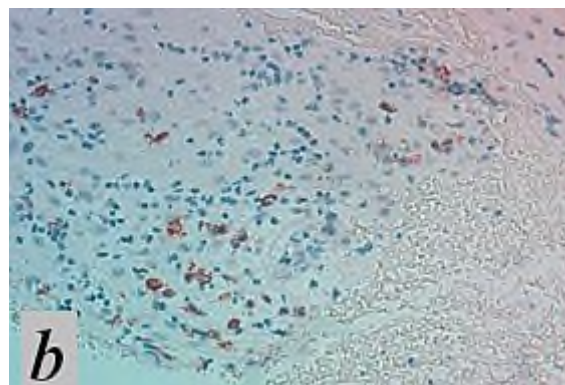
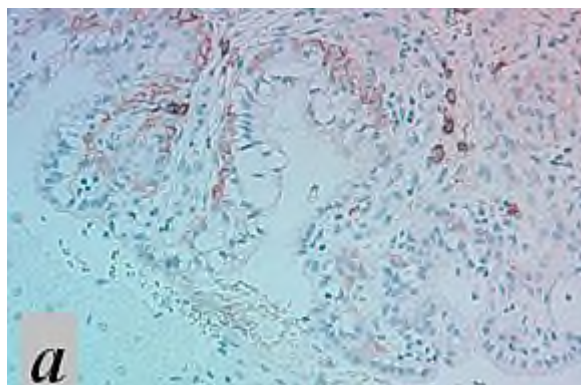


Рисунок 8 – Экспрессия CD138 в эндометрии: а - нормальный кариотип хориона, у пациентки с репродуктивными потерями в анамнезе; б - хромосомная аномалия хориона у первобеременной. ИГХ-исследование, ув.×400.

**Экспрессия CD56 (NK-клетки) и HLA-DR-II класса (генов главного комплекса гистосовместимости).** При ИГХ-исследовании CD56-положительные клетки составили самую многочисленную популяцию среди всех исследуемых иммунокомпетентных клеток. Значение экспрессии NK-клеток в эндометрии и децидуальной ткани при хромосомных аномалиях хориона (179,25 [82,83; 245,33] и 130,91 [61,67; 197,92] соответственно) было выше, чем при нормальном кариотипе (68,92 [51,25; 215,75] и 69,33 [27,75; 144,42] соответственно), но без достоверных отличий (таблица 6). Достоверных отличий значения экспрессии HLA-DR-II класса в абортном материале в зависимости от кариотипа хориона обнаружено не было (таблица 6).

Таблица 6 – Результаты иммуногистохимического исследования CD56 и HLA-DR-II класса в зависимости от кариотипа хориона (Me [LQ; UQ], min, max)

ИГХ-маркер	Показатели	Хромосомные аномалии хориона, n = 12	Нормальный кариотип хориона, n = 12	<i>p</i>
CD56 в эндометрии	Me [LQ; UQ]	179,25 [82,83; 245,33]	68,92 [51,25; 215,75]	<i>p</i> >0,05
	min; max	28,17; 265,00	37,67; 247,50	
CD56 в децидуальной ткани	Me [LQ; UQ]	130,91 [61,67; 197,92]	69,33 [27,75; 144,42]	<i>p</i> >0,05
	min; max	17,00; 230,50	5,67; 254,33	
HLA-DR-II в эндометрии	Me [LQ; UQ]	52,42 [34,92; 265,83]	98,17 [33,58; 182,75]	<i>p</i> >0,05
	min; max	28,50; 415,67	29,33; 204,50	
HLA-DR-II в децидуальной ткани	Me [LQ; UQ]	14,58 [4,67; 39,08]	24,67 [16,17; 64,5]	<i>p</i> >0,05
	min; max	1,00; 82,50	11,00; 99,00	

При анализе экспрессии CD56 и HLA-DR-II класса в зависимости от анамнеза пациенток уже при второй неразвивающейся беременности отмечалось достоверное снижение значения CD56 в эндометрии (66,17 [38,00; 88,17]) и децидуальной ткани (40,25 [17,92; 61,67]) по сравнению с первобеременными женщинами (232,5 [215,00; 251,83] и 180,17 [144,42; 230,42] соответственно), независимо от кариотипа хориона (рисунок 9, 10). Исследование HLA-DR-II класса показало противоположные результаты: у пациенток с репродуктивными потерями в анамнезе выявлялось достоверное увеличение экспрессии HLA-DR-II как в эндометрии (158,42 [82,67; 265,83]), так и в децидуальной ткани (52,08 [21,42; 81,67]) по сравнению с первобеременными пациентками (33,58 [29,17; 42,08] и 12,08 [4,67; 20,58] соответственно), также независимо от причины неразвивающейся беременности (как при нормальном кариотипе хориона, так и при хромосомных аномалиях) (рисунок 9, 10). Таким образом, у пациенток с репродуктивными потерями в анамнезе при неразвивающейся беременности определяется достоверное снижение уровня CD56 и увеличение HLA-DR-II в эндометрии и децидуальной ткани по сравнению с первобеременными пациентками независимо от результатов кариотипирования.

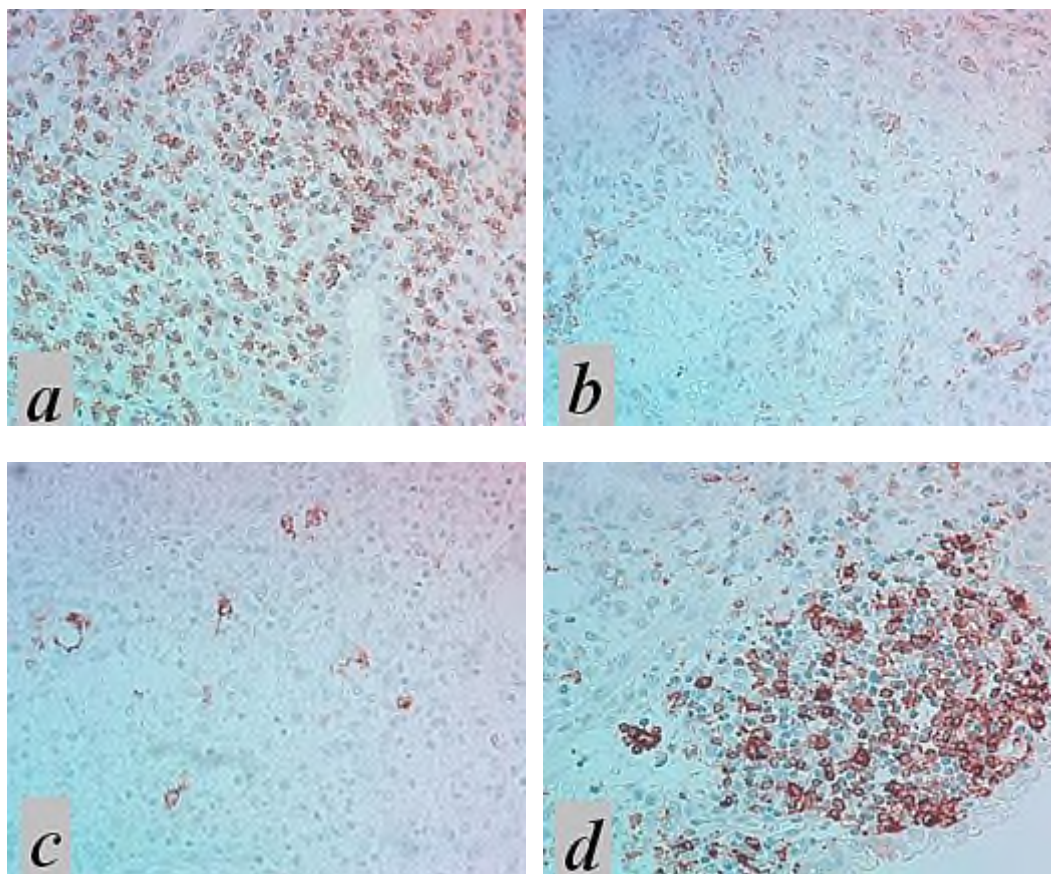


Рисунок 9 – Экспрессия CD56 и HLA-DR-II в эндометрии при неразвивающейся беременности: а – CD56, первая беременность; б – CD56, вторая потеря беременности; с – HLA-DR-II, первая беременность; d – HLA-DR-II, вторая потеря беременности. ИГХ-исследование, ув.×400.

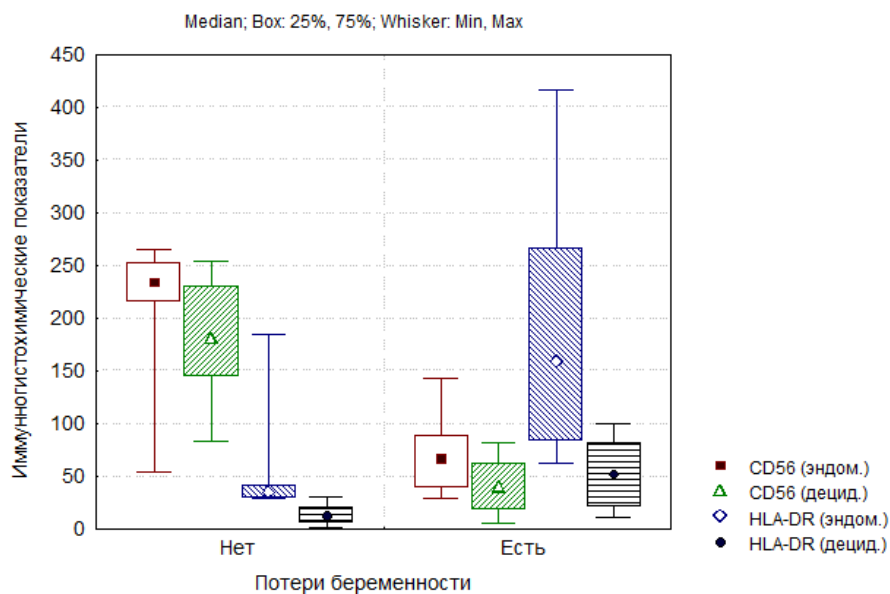


Рисунок 10 – Иммуногистохимическое исследование CD56 и HLA-DR-II в эндометрии и децидуальной ткани при неразвивающейся беременности у пациенток в зависимости от наличия репродуктивных потерь в анамнезе.



Полученные результаты позволяют дифференцированно подходить к обследованию пациенток с неразвивающейся беременностью в зависимости от репродуктивного анамнеза (рисунок 11). При первой неразвивающейся беременности у женщин с неотягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом целесообразно выполнение только кариотипирования abortного материала для выявления причины замершей беременности. При выявлении аномального кариотипа хориона показано ИГХ-исследование abortного материала с определением CD138 в эндометрии. Если по результатам исследования в эндометрии выявляется хотя бы одна плазматическая клетка, то можно говорить о том, что данная пациентка относится к группе риска по развитию хронического эндометрита. При второй неразвивающейся беременности иммуногистохимическое исследование abortного материала может включать изучение CD138, CD56 и HLA-DR-II. Положительная экспрессия CD138 позволяет отнести пациентку к группе риска по развитию хронического эндометрита. При снижении значения экспрессии CD56 и увеличении экспрессии HLA-DR-II в эндометрии abortного материала целесообразно включить пациентку в группу риска по привычному невынашиванию беременности.



Рисунок 11 – Алгоритм исследования abortного материала пациенток с неразвивающейся беременностью.

## ВЫВОДЫ

1. Структура хромосомных аномалий хориона как причины неразвивающейся беременности первого триместра в г. Санкт-Петербурге остается практически постоянной в интервале 10-11 лет (в 2005-2008 и 2015-2019 годах). Наиболее распространенными хромосомными аномалиями являются трисомии (67,44%) и полиплоидии (15,38%). В структуре трисомий ведущее место занимают трисомии по 16 (26,3%), 22 (14%), 21 (13,6%), 13 (12,3%) и 15 (7%) хромосомам.
2. Хромосомные аномалии хориона являются причиной неразвивающейся беременности у каждой четвертой первобеременной женщины без отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза и статистически достоверно реже у пациенток с привычным невынашиванием беременности в анамнезе (1,18%).
3. Морфологическими особенностями абортусов с хромосомными аномалиями хориона являются выраженный отек, сочетание отека и склероза ворсин хориона, умеренная и выраженная лимфо-макрофагальная инфильтрация децидуальной ткани (67,46% и 30,18% соответственно) и эндометрия (60,95% и 27,81% соответственно) с наличием скоплений лейкоцитов по типу «микроабсцессов» и некротических изменений.
4. Полиплоидии характеризуются наиболее грубыми структурными и воспалительными изменениями абортусов в виде выраженного склероза ворсин хориона (26,92%) и некроза трофобласта (15,38%), выраженной лимфо-макрофагальной инфильтрации эндометрия (34,2%) со скоплениями лейкоцитов по типу «микроабсцессов» (69,23%), по сравнению с трисомиями и нормальным кариотипом хориона.
5. При первой замершей беременности, ассоциированной с хромосомными аномалиями хориона, выявляется более выраженная экспрессия CD138 в эндометрии (7,67 [6,83; 8,21]) по сравнению с группой с нормальным кариотипом хориона (3,92 [0,00; 6,31]) ( $p < 0,05$ ).
6. У пациенток с репродуктивными потерями в анамнезе при неразвивающейся беременности определяется достоверное снижение значения CD56 в эндометрии и децидуальной ткани (66,17 [38,00; 88,17] и 40,25 [17,92; 61,67] соответственно) и увеличение HLA-DR-II (158,42 [82,67; 265,83]) и 52,08 [21,42; 81,67] соответственно) по сравнению с первобеременными пациентками (CD56 - 232,5 [215,00; 251,83] в эндометрии и 180,17 [144,42; 230,42] в децидуальной ткани, HLA-DR-II – 33,58 [29,17; 42,08] в эндометрии и 12,08 [4,67; 20,58] в децидуальной ткани) независимо от результатов кариотипирования,  $p < 0,001$ .

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При первой неразвивающейся беременности у женщин с неотягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом целесообразно выполнение кариотипирования abortного материала для выявления генетической патологии, как одной из основных причин замершей беременности у этой категории пациенток.
2. Косвенными признаками хромосомных аномалий при гистологическом исследовании abortного материала могут служить выраженный отек, сочетание отека и склероза ворсин хориона, умеренная и выраженная лимфо-макрофагальная инфильтрация децидуальной ткани и эндометрия с наличием скоплений лейкоцитов по типу «микроабсцессов» и некротических изменений.
3. Иммуногистохимическое исследование abortного материала при неразвивающейся беременности может включать изучение CD138, CD56 и HLA-DR-II, как показателей нарушения иммунного статуса эндометрия.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Романова О.А., Печеникова В.А. Особенности стационарного лечения пациенток с несостоявшимся выкидышем // Безопасность лекарственных средств – острые фундаментальные и прикладные вопросы. – 2017. – С. 37-38.
2. Романова О.А., Печеникова В.А., Клюковкина А.С. Хромосомные аномалии как ведущая причина неразвивающейся беременности // Тезисы IV Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от предгравидарной подготовки к здоровому материнству и детству». – 2018. – С. 21.
3. Романова О.А., Печеникова В.А., Клюковкина А.С., Эллиниди В.Н. Клинико-морфологический анализ неразвивающейся беременности, ассоциированной с хромосомными аномалиями хориона // Выпуск тезисов Международного конгресса «Оперативная гинекология – новые технологии». – 2018. – С. 37-39.
4. Романова О.А., Печеникова В.А., Эллиниди В.Н., Карташова Т.С. Сравнительный анализ геномных мутаций, как причины неразвивающейся беременности, у пациенток, обследованных в г. Санкт-Петербурге с интервалом в 10 лет // Материалы научно-практической конференции молодых ученых и специалистов с международным участием «Никифоровские чтения–2018: передовые медицинские технологии». –2018. – С. 115-116.
5. Романова О.А., Печеникова В.А., Карташова Т.С., Эллиниди В.Н. Анализ кариотипирования abortусов при неразвивающейся беременности у пациенток с привычным невынашиванием беременности // Материалы XIII Международного конгресса по репродуктивной медицине. – 2019. – С. 125-126.

6. Романова, О.А. Анализ клинико-морфологических особенностей неразвивающейся беременности, связанной с хромосомными аномалиями хориона / О.А. Романова, В.А. Печеникова, Т.С. Карташова, А.С. Клюковкина, В.Н. Эллиниди // Вестник Российской Военно-медицинской Академии. – 2019. – № 2 (66). – С. 13-17. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma25911>
7. Романова О.А., Печеникова В.А. Трисомии хориона, как наиболее часто встречающиеся хромосомные аномалии при несостоявшемся выкидыше / О.А. Романова, В.А. Печеникова // Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. – 2019. – № 3-4. – С. 25-26.
8. Романова, О.А. Неразвивающаяся беременность, ассоциированная с хромосомными аномалиями хориона: клиническо-anamнестические и морфологические характеристики // Сборник научных трудов 8-й Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов «Трансляционная медицина: от теории к практике». – 2020. – С. 171-176.
9. Романова, О.А. Клинико-морфологический анализ трисомий и полиплоидий, как наиболее распространенных хромосомных аномалий хориона при неразвивающейся беременности / О.А. Романова, В.А. Печеникова // Наука молодых (Eruditio juventum). – 2021. – Т. 9. – № 2 – С. 244-257. DOI:10.23888/HMJ202192244-257.
10. Романова, О.А. Воспалительная реакция гравидарно трансформированного эндометрия при неразвивающейся беременности, ассоциированной с хромосомными аномалиями хориона // Сборник тезисов VIII международного молодежного научного медицинского форума «Белые цветы». – 2021. – С. 951–952.
11. Романова, О.А. Результаты комплексного молекулярно-морфологического исследования abortного материала при неразвивающейся беременности первого триместра / О.А. Романова, В.А. Печеникова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2022 – Т. 71 - №1 – С. 79–90. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD82972>.

#### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- HLA – human leucocyte antigens (человеческие лейкоцитарные антигены)
- NK – натуральные киллеры
- ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота
- ИГХ-исследование – иммуногистохимическое исследование
- ЛМИ – лимфо-макрофагальная инфильтрация
- НБ – неразвивающаяся беременность
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- УЗИ – ультразвуковое исследование