

© Коллектив авторов, 2021

УДК: 618.393-079.5

DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-1-62-67

Морфологическая верификация причин первой неразвивающейся беременности

Е.Ю. Лебедеко¹, А.П. Милованов², Н.В. Саблина³, Т.В. Фокина², О.В. Гайда¹

¹Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

²Научно-исследовательский институт морфологии человека», Москва, Россия

³Городская клиническая больница имени С.П. Боткина, Москва, Россия

Цель: сопоставить анамнестические данные о перенесенных воспалительных заболеваниях генитального тракта с результатами расширенного морфологического исследования вакуум-аспиратов полости матки при первой неразвивающейся беременности. **Материалы и методы:** I группа — 15 пациенток с первой неразвивающейся беременностью в сроках на 6–8-ой неделях гестации. У всех женщин отмечены эпизоды персистирующей вирусной инфекции: периодические герпетические высыпания на губах или половых органах, определение методом ПЦР в крови вируса простого герпеса (HSV), вируса папилломы человека (HPV) и цитомегаловируса (CMV). Исключены пациентки с привычным невынашиванием, анэмбрионией (по данным УЗИ), эндокринопатии, а также мужской фактор и другие причины ранней потери беременности. II группа — 20 здоровых женщин сопоставимого возраста, решившие прервать нежеланную беременность. Уровень иммуноэкспрессии интерферона альфа-2 (IFN альфа 2) исследовали в клетках вакуум-аспиратов (синцитиотрофобласте ворсин и его депортантах, в децидуальных клетках париетального эндометрия и маточно-плацентарной области) по 3-х балльной шкале. Расчет статистических данных выполняли на персональном компьютере с использованием программы «Microsoft excel 2011 для Mac» и статистической программы «Statistica». **Результаты:** в группе здоровых женщин основными продуцентами IFN альфа 2 стали синцитиотрофобласт ворсин и его депортанты, а также материнские децидуальные клетки в составе париетального эндометрия и маточно-плацентарной области. В основной группе диагностировано выраженное гематогенное инфицирование (микроабсцессы, васкулиты, лимфомакрофагальная инфильтрация) с дистрофией и некрозом децидуальных материнских клеток и вторичной патологией ворсин плацент, что привело к достоверному снижению иммуноэкспрессии IFN альфа 2 во всех изученных клетках. **Выводы:** отсутствие анамнестических данных о перенесенных урогенитальных инфекциях не исключает этиологическую роль воспалительного компонента в генезе неразвивающейся беременности. Первая репродуктивная потеря требует адекватной интерферонотерапии после операции и тщательного обследования семейной пары для уточнения доказательных причин первой репродуктивной потери.

Ключевые слова: первая неразвивающаяся беременность, missed abortion, IFN $\alpha 2$ дефицит, морфологическое исследование.

Для цитирования: Лебедеко Е.Ю., Милованов А.П., Саблина Н.В., Фокина Т.В., Гайда О.В. Морфологическая верификация причин первой неразвивающейся беременности. *Медицинский вестник Юга России*. 2021;12(1):62-67. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-1-62-67.

Контактное лицо: Лебедеко Елизавета Юрьевна, lebedenko08@mail.ru.

Morphological verification of the first missed abortion

E.Y. Lebedenko¹, A.P. Milovanov², N.V. Sablina³, T.V. Fokina², O.V. Gaida¹

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

²Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russia

³S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia

Objective. The study aimed to compare the level of IFN $\alpha 2$ immunexpression in tissues obtained during medical abortion with the corresponding level of IFN $\alpha 2$ expression in a retained fetal egg tissues after the first missed abortion. The authors compared the anamnestic data on previous inflammatory diseases of the genital tract with the results of an extended morphological study of the material obtained during the evacuation of the contents of the uterine cavity during the first non-developing pregnancy in the first trimester. **Materials and methods.** The study included 15 patients with first-time missed abortions caused by a viral infection (6-8 weeks of pregnancy). All patients demonstrated either recurrent herpes simplex labialis/genitalis or PCR confirmed HSV, HPV, CMV. Exclusion criteria were recurrent miscarriage, blighted ovum, endocrinopathies, male factor infertility, and other causes of miscarriage. The comparison group included 20 women of the same age that chose to undergo a medical abortion. **Results.** In patients from the comparison group, the main producer of IFN $\alpha 2$ was syncytiotrophoblast as well as maternal decidual cells in the parietal endometrium and uteroplacental area. In the main group, manifested hematogenous infection (microabscesses, vasculitis, lymphocytic and macrophage infiltration) with dystrophy and necrosis of decidual maternal cells and secondary pathological changes in the placental villi were diagnosed, which led to a significant decrease in the IFN $\alpha 2$ immunexpression in all the

studied cells. **Conclusion.** The lack of anamnestic data on previous urogenital infections does not exclude the etiological role of the inflammatory component in the genesis of non-developing pregnancy. First-time occurred pregnancy loss requires adequate post-operative interferon therapy and a thorough examination of a couple.

Keywords: first miscarriage, missed abortion, immunohistochemistry, IFN α 2 deficiency, morphological study.

For citation: Lebedenko E.Y., Milovanov A.P., Sablina N.V., Fokina T.V., Gaida O.V. Morphological verification of the first missed abortion. *Medical Herald of the South of Russia*. 2021;12(1):62-67. (In Russ.). DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-1-62-67.

Corresponding author: Elena Yu. Lebedenko, lebedenko08@mail.ru.

Введение

Неразвивающаяся беременность (НБ) — осложнение, связанное с гибелью эмбриона, плода в полости матки. Термин «неразвивающаяся беременность», используемый в Российской практике, в англоязычных странах заменен на определение «несостоявшийся выкидыш» (*missed abortion*), что более точно отображает суть данной патологии — отсутствие прогрессирования беременности при задержке эмбриона (плода) в полости матки.

В современных акушерстве и гинекологии общепринятыми причинами репродуктивных потерь со стороны матери являются структурные аномалии матки, антифосфолипидный синдром, гормональные и метаболические нарушения. Генетические нарушения провоцируют 50–60% репродуктивных потерь на ранних сроках [1]. Роль соматических заболеваний матери как причин прерывания беременностей преимущественно возрастает во втором и третьем триместрах беременности. В 26–40% случаев причины несостоявшегося выкидыша считаются неизвестными.

Следует отметить, что сложившаяся концепция значимой роли хромосомных аномалий как главной причины гестационных потерь I триместра беременности сформировала у клиницистов пассивную позицию, которая даже при отсутствии в эмбриональных клетках хромосомных нарушений не побуждает клинициста к верификации других причин репродуктивной неудачи. В результате стремление семейной пары в ближайшие сроки после первой потери беременности раннего срока реализовать свою репродуктивную функцию на фоне отсутствия у акушеров-гинекологов настороженного отношения к первой репродуктивной неудаче переводит акушерскую ситуацию в привычное невынашивание.

Удельный вес НБ в структуре репродуктивных потерь варьируется, но остаётся на довольно высоком уровне — 10–20%. По данным А.П. Милованова и О.Ф. Серовой (2011), среди потерь I триместра НБ составила 4–10% всех подтвержденных беременностей [2]. При этом из 180 обследованных женщин с НБ у 108 (60%) выявлены воспалительные (чаще всего — вирусные) причины при наличии субхронических форм или вирусоносительства. В абортном материале фиксировано сочетание париетального и базального децидуита, васкулитов, микроабсцессов и других признаков вирусного поражения клеток.

Таким образом, при подтверждении факта НБ наиболее информативными способами выяснения её причин является подробное уточнение анамнестических данных и развернутое морфологическое исследование эвакуированного содержимого полости матки [3, 4].

Цель исследования — сопоставить анамнестические данные о перенесенных воспалительных заболеваниях генитального тракта с результатами расширенного морфологического исследования вакуум-аспираатов полости матки при первой неразвивающейся беременности.

Материалы и методы

I группу составили 15 нерожавших женщин (средний возраст — $29,4 \pm 2,3$ года) с первой НБ в сроках 6–8 недель, диагностированной методом прогрессивной оценки динамики уровня β -ХГЧ крови, а также методом ультразвукового исследования. Группу сравнения (II) составили 20 здоровых женщин сопоставимого возраста ($27,1 \pm 3,1$ года), пожелавшие прервать непланируемую беременность путем искусственного аборта на том же сроке.

Критериями исключения служили роды в анамнезе, привычное невынашивание, неразвивающаяся беременность по типу анэмбрионии, а также связанная с эндокринопатиями и нарушениями гемостаза, хирургическими вмешательствами на матке, шейке матки.

В обеих группах пациенток опорожнение полости матки осуществляли в гинекологическом отделении ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина (Москва) вакуум-аспирацией (методом, регламентированным Приказом № 572н, а также руководством АCOG (2015) [5]), аппаратом Eschmann VP 35 (Великобритания) при отрицательном давлении 80 кПа или пластиковым аспиратором объемом 60 мл с использованием одноразовых пластиковых канюль без предварительного расширения шейки матки с внутривенным обезболиванием.

Сбор инфекционного анамнеза, а также результатов предыдущих клинико-лабораторных исследований проводился по специально разработанной анкете.

В НИИ морфологии человека (г. Москва) из вакуум-аспираатов готовили гистологические срезы и окрашивали их гематоксилином и эозином. После просмотра в микроскопе «Leica 2500» (Германия) отбирали блоки с ворсинами плаценты, париетальным эндометрием, а также маточно-плацентарной области, то есть места соединения ворсин со стенкой матки. Из этих блоков делали дополнительные срезы и после их депарафинизации помещали на предметные стекла с полилизиновым покрытием. Демаскировку антигенов проводили в СВ печи в течение 20 минут в цитратном буфере (pH 6,0). С помощью иммунопероксидазной технологии использовали следующие антитела: 1) поликлональное антитело против IFN α 2 с оценкой степени иммуноэкспрессии: 1 балл — светло-коричневое окрашивание цитоплазмы клеток, 2 балла — коричневое, 3 балла — тёмно-коричневое; 2) моноклональное кроличье антитело против виментина (Vimentin

EP21) для определения децидуальных стромальных клеток; 3) моноклональное кроличье антитело против гранзима Б (Granzyme B) — маркер маточных натуральных киллеров. Для визуализации результатов иммунореакции использована система детекции. Проводили отрицательные реакции на используемые реагенты.

Статистическую обработку балльной оценки иммуноэкспрессии IFN α 2 осуществляли с использованием критерия сравнения Манна-Уитни.

Результаты

При подробном исследовании инфекционного анамнеза пациенток I группы установлено, что четыре пациентки (26,7%) перенесли острые воспалительные заболевания бактериальной этиологии только во время данной беременности, диагностированной как неразвивающаяся. У остальных (73,3%) анамнестические данные свидетельствовали о перенесенных острых вирусных заболеваниях во время беременности: острая герпесвирусная и острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ). Также у данных пациенток до наступления беременности методом ПЦР однократно выявляли в крови HSV-2 — 40,0%, СМЛ — 26,6%, вирус краснухи — 26,6% и бактериальные агенты — 26,6%. 7 пациенток (46,7%) перенесли острые воспалительные заболевания вирусной и бактериальной этиологии.

Результаты гистологического исследования вакуум-аспираатов полости матки пациенток I группы показали, что у всех пациенток обнаружены выраженные признаки гематогенного инфицирования, в частности микроабсцессы, васкулиты, лимфомакрофагальная инфильтрация в париетальном эндометрии и маточно-плацентарной области, демонстрирующие картину острого или хронического эндометрита. При этом маркеры вирусного поражения эндометрия диагностированы у каждой второй пациентки (50%). В 7 случаях (46,7%) в эндометрии визуализировались признаки базального децидуита с микроабсцессами. Нарушения локального гемостаза в виде микротромбозов артерий выявлены в 11 случаях

(73,3%). При этом ни у одной пациентки, вошедшей в исследование, нарушений свертывающей системы крови ранее диагностировано не было. В 12 из 15 случаев (80%) выявлены реологические нарушения по типу развития ретрохориальной гематомы различных сроков давности.

Сопоставление анамнестических данных о перенесенных инфекционно-воспалительных заболеваниях с результатами цитоморфологического исследования показало следующее. У 11 (73,3%) пациенток причиной НБ являлось локальное воспаление, возникшее путем восходящего или гематогенного инфицирования, которое при погружении бластоцисты в эндометрий и формировании хориального мешка повредило эпителициты желез, децидуальные клетки и инвазирующий цитотрофобласт.

У четырёх женщин (26,7%), не имевших инфекционного анамнеза, морфологические признаки воспаления на фоне пролиферации эпителия с клеточной инфильтрацией стромы интерпретированы как следствие воспалительной реакции, возникшей в результате задержки погибшего плодного яйца в полости матки и отторжения ворсин хориона. У данных пациенток были выявлены неинфекционные факторы, обусловившие раннюю потерю плода, имеющие алло / аутоиммунную природу (аномальная активность естественных киллеров (NK-клеток), наличие аллоиммунных антител, HLA-несовместимость партнёров, тромбофилические состояния).

При гистологическом исследовании 20 вакуум-аспираатов пациенток II группы отсутствовали признаки воспалительной реакции (децидуальная ткань, ворсины хориона, прогрессирующая маточная беременность), что соответствовало отсутствию анамнестических данных о перенесенных бактериальных и вирусных инфекционных заболеваниях до и в течение беременности.

Если принимать во внимание данные некоторых авторов о роли инфекционных агентов как пускового механизма в последующей индукции аутоиммунных реакций эндометрия [6], развития вторичных иммунодефицитных и иммуносупрессивных состояний, представляло определенный интерес сопоставление уровней иммуно-

Таблица / Table 1

Балльная оценка иммуноэкспрессии IFN α 2 в клетках вакуум-аспираатов медицинских абортов (МА) и неразвивающейся беременности (НБ) и Scoring of IFN α 2 immunoreactivity in medical abortion (MA) and first occurred missed abortion caused by inflammation (NB) cells

Исследуемые группы / Study groups	Выраженность иммуноэкспрессии IFN α 2 в клетках (баллы) / The severity of IFN α 2 immunoreactivity in cells (points)			
	Синцитиотрофобласт ворсин / Syncytiotrophoblast villi	Депортанты / Deportants	Децидуальные клетки / Decidual cells	
			Париетальный эндометрий / Parietal endometrium	Маточно-плацентарная область / Uteroplacental region
I группа / 1 st group	1,88 ± 0,25*	2,06 ± 0,24*	2,03 ± 0,28*	1,85 ± 0,20*
II группа / 2 nd group	2,44 ± 0,32	2,66 ± 0,26	2,28 ± 0,21	1,63 ± 0,27

Примечание: * — p < 0,001 (критерий сравнения Манна-Уитни).

экспрессии интерферона альфа-2 (IFN α 2) в клетках вакуум-аспираатов после первой НБ в сроках 6–8 недель с такими же во II группе (медицинских абортов).

Основным объектом иммуногистохимического исследования стали клетки, продуцирующие IFN α 2. При балльной оценке достоверно более низкой была иммуноактивность всех клеток, продуцентов IFN α 2 в группе пациенток с НБ (I группа) (табл. 1).

Иммуногистохимически воспалительная инфильтрация характеризовалась микроабсцессами в маточно-плацентарной области с сохранением IFN α 2 продуцирующих клеток только в зоне пограничного слоя фибриноида (слева) и гибелью децидуальных клеток в зоне воспаления (рис. 1). Выявляли сближение ворсин возле стенки хориального мешка, уменьшение числа депортантов, в межворсинчатом пространстве определялся истонченный синцитиотрофобласт при сниженной иммуноэкспрессии IFN α 2, в строме — васкулогенез отсутствовал (рис. 2 и рис. 3).

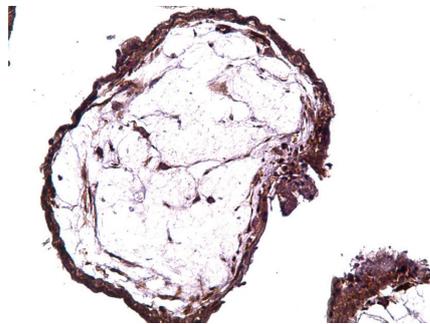


Рисунок 1. НБ (7 нед п.о.): микроабсцесс в маточноплацентарной области, сохранение IFN α 2-продуцирующих клеток только в зоне пограничного слоя фибриноида (слева) и гибель децидуальных клеток в зоне воспаления, иммуногистохимия, x100.

Figure 1. Occurred missed abortion (7 weeks bp): microabscess in the uteroplacental region, retention of IFN α 2-producing cells only in the zone of the fibrinoid boundary layer (left) and death of decidual cells in the inflammation zone, immunohistochemistry, x100.

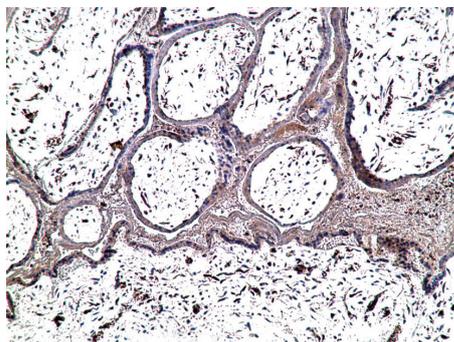


Рисунок 2. НБ (6 нед): ворсина плаценты с истонченным синцитиотрофобластом при сниженной иммуноэкспрессии IFN α 2, в строме — отсутствие васкулогенеза, x200.

Figure 2. Occurred missed abortion (6 weeks): placental villi with thinned syncytiotrophoblast with reduced immunoeexpression of IFN-2, in the stroma absence of vasculogenesis, x200.

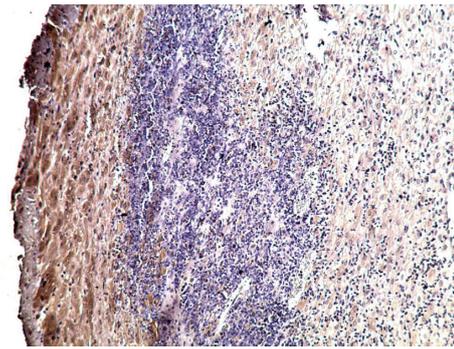


Рисунок 3. НБ (8 нед): сближенные ворсины возле хориального мешка (внизу), отсутствие иммуноэкспрессии IFN α 2, в строме — отдельные плацентарные макрофаги, x200.

Figure 3. Occurred missed abortion (8 weeks): contiguous villi near the chorionic sac (bottom), lack of immunoeexpression of IFN-2, in the stroma individual placental macrophages, x200.

При иммуногистохимическом исследовании клеток пациенток II группы максимальная экспрессия IFN α 2 обнаружена в покровном эпителии ворсин плаценты-синцитиотрофобласте, а также в его производных частях — депортантах (рис. 4).

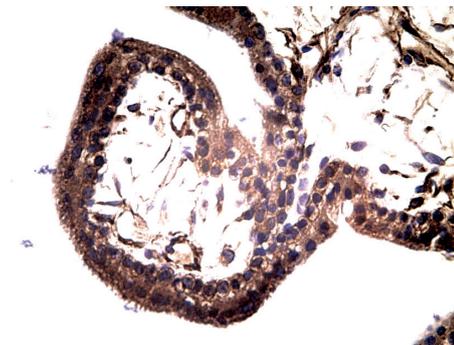


Рисунок 4. Артифициальный аборт — вакуум-аспирация (6 нед): ворсины плаценты с толстым синцитиотрофобластом и выраженной экспрессией IFN α 2, в строме — интенсивный васкулогенез, иммуногистохимия, x 200.

Figure 4. Artificial abortion — vacuum aspiration (6 weeks): placental villi with thick syncytiotrophoblast and pronounced expression of IFN-2, in the stroma intense vasculogenesis, immunohistochemistry, x 200.

Выраженная иммунореакция (3 балла) была видна в цитоплазме и поверхностной щеточной кайме синцитиотрофобласта. Кроме того, характерными стали боковые выпячивания эпителия с множеством ядер в общей цитоплазме. Связи депортантов с синцитиотрофобластом постепенно истончались, и они оказывались в межворсинчатом пространстве, в венозных коллекторах.

Визуализированные ворсины плаценты отличались толстым синцитиотрофобластом и выраженной экспрессией IFN α 2, в строме обнаруживали интенсивный васкулогенез (рис. 5).

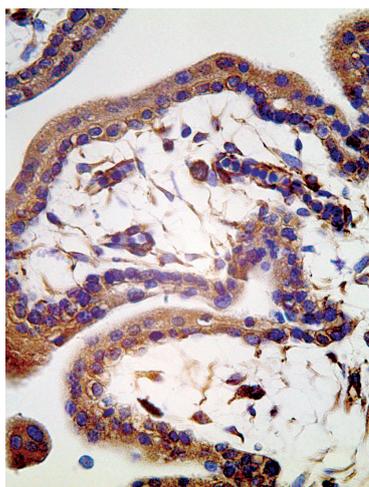


Рисунок 5. Артифициальный аборт — вакуум-аспирация (7 нед): полноценные ворсинки возле хориального мешка, иммуноэкспрессия $IFN\alpha 2$ в синцитиотрофобласте и стромальных сосудах (ангиогенез), иммуногистохимия, x 200.

Figure 5. Artificial abortion — vacuum aspiration (7 weeks): full-fledged villi near the chorionic sac, immunorexpression of $IFN\alpha 2$ in syncytiotrophoblast and stromal vessels (angiogenesis), immunohistochemistry, x 200.

Обсуждение

Проведённое сравнение иммуноэкспрессии $IFN\alpha 2$ между пациентками после первой НБ (I группа) и здоровыми женщинами с медицинскими абортами (II группа) подтвердило достоверный дефицит интерфероногенеза в материнских децидуальных клетках и плацентарных структурах — синцитиотрофобласте и его депортантах. При физиологическом развитии беременности в I триместре у пациенток II группы зарегистрирована существенная продукция $IFN\alpha 2$ синцитиотрофобластом ворсин и его депортантами с доставкой в материнский организм, а также материнскими децидуальными клетками в составе париетального эндометрия и маточно-плацентарной области.

Нет сомнений в том, что этот феномен причинно связан с массивным воспалительным процессом в париетальном эндометрии и маточно-плацентарной области, а также с дистанционным эффектом местных факторов воспаления матери на ворсинки плаценты, в том числе цитотоксическое действие маточных клеток-киллеров.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В., Серов В.Н. *Выкидыши в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения. Клинические рекомендации (протокол лечения)*. – 2016.
2. Милованов А.П. Серова О.Ф. *Причины и дифференцированное лечение раннего невынашивания беременности*. – М. Студия МДВ; 2011.
3. *Ранние сроки беременности*. Под ред. В.Е. Радзинского, А.А. Оразмурадова. – М.; 2005.
4. Милованов А.П. *Патология системы мать-плацента-плод*. – М.: Медицина; 1999.
5. *Акушерство. Национальное руководство*. Под ред. Э.

Заключение

Полученные данные коррелируют с общепринятой на международном конгрессе FIGO 2006 г. ассоциацией неразвивающейся беременности и хронического эндометрита [10]. Однако рутинное назначение антибиотиков каждой пациентке с НБ без доказанного причинно-значимого инфекта необходимо признать нерациональным, поскольку применение химиопрепаратов при асептическом воспалении может усилить иммунодепрессию и усугубить структурно-функциональные нарушения эндометрия.

Полученные результаты убеждают в необходимости пересмотра сформировавшегося среди акушеров-гинекологов стереотипа рассматривать первую НБ как спорадический элемент естественного отбора. Целесообразным подходом к профилактике последующего привычного невынашивания беременности среди пациенток, имеющих первую НБ в анамнезе, следует считать формирование группы высокого риска повторных репродуктивных неудач. При подтверждении вирус-ассоциированной воспалительной причины первой НБ необходимо проводить адекватную интерферонотерапию в послеоперационном периоде и аналогичную прегравидарную подготовку к следующей беременности.

Активное выявление анамнестических данных о персистирующей вирусной инфекции позволяет верифицировать её этиологическую роль в генезе НБ, заключающуюся в развитии морфофункциональных изменений эндометрия, сопровождающихся нарушением нормальной циклической трансформации и рецептивности ткани, нарушением имплантации, трофики и ранней потере эмбриона. Необоснованное проведение антибиотикотерапии препаратами широкого спектра действия в рамках реабилитации после НБ оставляет в «тени» истинные этиологические факторы и механизмы остановки развития беременности. Сопоставление данных инфекционного анамнеза с развернутым морфологическим исследованием уточняет цели последующей прегравидарной подготовки при планировании беременности, обосновывает целесообразность и спектр дополнительных диагностических мер для профилактики повторных ранних репродуктивных потерь.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study did not have sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.

REFERENCES

1. Adamyan L.V., Serov V. N. *Miscarriage in early pregnancy: diagnosis and management tactics. Clinical guidelines (treatment protocol)*. 2016. (In Russ.)
2. Milovanov A.P. Serova O.F. *Causes and differential treatment of early miscarriage*. M. Studio MDV; 2011. (In Russ.)
3. Radzinsky V.E., Orazmuradov A.A., Eds. *Early pregnancy*. M; 2005. (In Russ.)
4. Milovanov A.P. *Pathology of the mother-placenta-fetus system*. M.: Medicine; 1999. (In Russ.)
5. Ailamazyan E. K., Kulakov V. I., Radzinsky V. E., Savel'yeva G. M., eds. *Obstetrics. National leadership*. 2014. (In Russ.)

- К. Айламазяна, В. И. Кулакова, В. Е. Радзинского, Г. М. Савельевой. - 2014.
- Радзинский В.Е., Запиртова Е.Ю., Мисник В.В. Генетические и иммунологические аспекты привычного невынашивания беременности. // *Акуш. и гин.* - 2005. - №6. - С.24-29. eLIBRARY ID: 9141156
 - Милованов А.П., Волощук И.Н. Депортированный синцитиотрофобласт и плацентарные микрочастицы в организме матери при нормальной беременности и преэклампсии (28 лет спустя). // *Архив патологии.* - 2017. - №79(1). - С: 61–7. DOI: 10.17116/patol201779161-67
 - Papadopoulos N, Simopoulos C, Karamanidis D, Kotini A, Tamiolakis D. Large granular lymphocytes activity in women with spontaneous abortions during the 1st trimester of gestation. .. *Panminerva Med.* - 2002. - V. 44(4). - P. 343-347.
 - Lambropoulou M, Tamiolakis N, Venizelos J, Liberis V, Galazios G., et al. Imbalance of mononuclear cell infiltrates in the placental tissue from after spontaneous abortion versus therapeutic termination from 8th to 12th weeks of gestational age. // *Clin. Exp. Med.* - 2006. - V. 6(4). - P.171- 176. DOI: 10.1007/s10238-006-0111-x.
 - ACOG's *Guide to Managing Miscarriage: Follow Patient Preference. Updated clinical management of early pregnancy loss focuses on patient choice.* Gupta S. Ed. - Medpageto- day, 04.22.2015.
 - Radzinsky V.E., Zapertova E.Yu., Misnik V.V. Genetic and immunological aspects of habitual miscarriage. *Akush. and gin.* 2005;6:24-29. (In Russ.). eLIBRARY ID: 9141156
 - Milovanov A.P., Voloshchuk I.N. Deported syncytiotrophoblast and placental microparticles in the mother's body during normal pregnancy and preeclampsia (28 years later). *Archive of pathology.* 2017;79(1): 1–6. (in Russ.). DOI: 10.17116/patol201779161-67
 - Papadopoulos N, Simopoulos C, Karamanidis D, Kotini A, Tamiolakis D. Large granular lymphocytes (LGLS) activity in women with spontaneous abortions during the 1st trimester of gestation. *Panminerva Med.* 2002;44(4):343-7. PMID: 12434116.
 - Lambropoulou M, Tamiolakis D, Venizelos J, Liberis V, Galazios G, et al. Imbalance of mononuclear cell infiltrates in the placental tissue from fetuses after spontaneous abortion versus therapeutic termination from 8th to 12th weeks of gestational age. *Clin Exp Med.* 2006;6(4):171-6. DOI: 10.1007/s10238-006-0111-x
 - Gupta S., ed. *ACOG's Guide to Managing Miscarriage: Follow Patient Preference. Updated clinical management of early pregnancy loss focuses on patient choice.* Medpageto- day, 04.22.2015.

Информация об авторах

Лебедеко Елизавета Юрьевна, д.м.н, доц., профессор кафедры акушерства и гинекологии №3, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-2602-1486. E-mail: lebedenko08@mail.ru.

Милованов Андрей Петрович, д.м.н., проф., главный научный сотрудник лаборатории патологии репродукции НИИ морфологии человека, Москва, Россия. ORCID: 0000-0001-8804-0258. E-mail: a_p_milovanov@mail.ru.

Саблина Наталья Валерьевна, врач акушер-гинеколог гинекологического отделения ГБУ здравоохранения г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия. ORCID:0000-0002-8068-120X. E-mail: natalie_sablina@yahoo.de.

Фокина Татьяна Васильевна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории патологии репродукции НИИ морфологии человека, Москва, Россия, ORCID:0000-0002-2467-7660, тел: 8 (499) 129-2501.

Гайда Оксана Владимировна, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 3, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-6966-1793. E-mail: gajdaoksana@mail.ru.

Вклад авторов

Вклад авторов в написании работы равнозначный.

Получено / Received: 01.02.2021

Принято к печати / Accepted: 09.02.2021

Information about the authors

Elizaveta Yu. Lebedenko, Dr.Sci. (Med.), associate professor, professor of the Department of obstetrics and gynecology №3, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0003-2602-1486. E-mail: lebedenko08@mail.ru.

Andrey P. Milovanov, Dr. Sci. (Med.), Head Researcher Reproduction Pathology Laboratory, Research Institute of Human Morphology. ORCID: 0000-0001-8804-0258. E-mail: a_p_milovanov@mail.ru.

Natalya V. Sablina, obstetrician-gynecologist, gynecologic department, S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-8068-120X. E-mail: natalie_sablina@yahoo.de

Tatyana V. Fokina, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher Reproduction Pathology Laboratory, Research Institute of Human Morphology. ORCID: 0000-0002-2467-7660.

Gaida Oksana Vladimirovna, Cand. Sci. (Med.), associate professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-6966-1793. E-mail: gajdaoksana@mail.ru.

Authors contribution

The contribution of the authors in writing the work is equivalent.