

*На правах рукописи*

Романова Анна Арифовна

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА  
СОСУДИСТОГО РУСЛА ПЛАЦЕНТ ЖИТЕЛЬНИЦ КРАЙНЕГО СЕВЕРА  
ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ И ПАТОЛОГИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ  
БЕРЕМЕННОСТИ

14.03.02 – патологическая анатомия

**Автореферат**  
диссертации на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Екатеринбург  
2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель**  
**доктор медицинских наук,**  
**профессор**

**Шабунина-Басок**  
**Наталья Рудольфовна**

**Официальные оппоненты**

**Барина Ирина Владимировна**

Доктор медицинских наук, руководитель патологоанатомического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»

**Решетникова Ольга Сергеевна**

Доктор медицинских наук, профессор кафедры фундаментальной медицины медицинского института ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. И.Канта», г. Калининград.

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ года в \_\_ на заседании диссертационного совета (Д 001.004.01) Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека» по адресу: 117418, Москва, ул. Цурюпы, д.3

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека» и на сайте [www.morfolhum.ru](http://www.morfolhum.ru)

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_  
Ученый секретарь

диссертационного совета:  
доктор биологических наук

Косырева Анна Михайловна

## Перечень условных сокращений

<b>ИГХ</b>	– иммуногистохимический метод
<b>КС</b>	– Крайний Север
<b>КПР</b>	– компенсаторно-приспособительные реакции
<b>МВП</b>	– межворсинчатое пространство
<b>МППК</b>	– маточно-плацентарно-плодовый кровоток
<b>ПДВ</b>	– промежуточные дифференцированные ворсины
<b>СЗРП</b>	– синдром задержки развития плода
<b>Со</b>	– сосуды
<b>Стр</b>	– строма
<b>СКМ</b>	– синцитиокапиллярные мембраны
<b>ТВ</b>	– терминальные ворсины
<b>Фм</b>	– фибриноид материнский
<b>ФПК</b>	– фетоплацентарный комплекс
<b>ФПН</b>	– фетоплацентарная недостаточность
<b>ХПН</b>	– хроническая плацентарная недостаточность
<b>CD34</b>	– маркер эндотелиальных и стволовых клеток
<b>Ki-67</b>	– маркер клеточной пролиферации
<b>SCo</b>	– площадь всех сосудов
<b>Sпдв</b>	– площадь промежуточных дифференцированных ворсин
<b>SCопдв</b>	– площадь сосудов промежуточных дифференцированных ворсин
<b>SСтрпдв</b>	– площадь стромы промежуточных дифференцированных ворсин
<b>Sвт</b>	– площадь ворсин терминальных
<b>SCовт</b>	– площадь сосудов ворсин терминальных
<b>SСтрвт</b>	– площадь стромы ворсин терминальных
<b>SMBП</b>	– площадь межворсинчатого пространства
<b>SФм</b>	– площадь фибриноида материнского
<b>TORCH</b>	– комплекс, объединяющий ряд инфекций (токсоплазма, краснуха, цитомегаловирус, герпес)

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Сегодня более половины территории РФ находится в природных зонах Арктики и Крайнего Севера (КС) и районах, приравненных к ним. На данной территории постоянно проживают 11 млн. человек, или 7,4 % населения страны, в том числе представители около 30 коренных малочисленных народов. Из 13 арктических регионов РФ лучшие показатели индексов устойчивого развития, рассчитанные по демографическим показателям, демонстрируют Ямало-Ненецкий АО (59-63) и Ханты-Мансийский АО (61-66) (Фаузер В.В. 2018).

Известно, что в качестве интегрального критерия здоровья населения рассматриваются адаптационные возможности организма, которые отражают степень его динамического равновесия с внешней средой, определяют степень риска развития заболеваний, а следовательно и уровень здоровья (Петрова П.Г. 2019). Решающее значение в механизме адаптации имеют индивидуальная устойчивость и резерв приспособительной возможности организма. Чем выше морфофункциональный потенциал, тем ниже «цена» адаптации, и тем эффективнее организм адаптирован к среде обитания, сохраняя здоровье и работоспособность (Муравьев В.В. 2018).

Доказано, что неблагоприятные климатические факторы оказывают различное влияние на коренное и пришлое население северных территорий, что отмечается как у здоровых людей, так и при перенесении ими однотипных заболеваний (Агаджанян Н.А., 1998, 2014). Для пришлого контингента указанные факторы рассматриваются как экстремальные и повреждающие. В результате их воздействия на человека в процессе адаптации происходит мобилизация и перераспределение энергетических ресурсов организма, ломка старого и становление нового динамического стереотипа, формирование патологических изменений органов и систем. В то же время, для коренных народностей Севера климато-географические факторы не являются экстремальными, поскольку они к ним генетически адаптированы. Это позволяет рассматривать указанную часть населения Крайнего Севера как северный экотип человеческой расы или биологически сформированный адаптивный морфотип (Казначеев В.Н. 1979, Максимов А.Л. 2009).

Категория пришлого населения Севера – мигранты, проживающие, главным образом, в городах и поселках городского типа, характеризующаяся неоднородностью по ряду признаков. Исследователями предложены разные принципы для классификации типов пришлого населения, но в медицине определяющим моментом становится длительность их проживания на Севере (Авцын А.П. 1985, Доршакова Н.В. 2004, Хаснулин В.И. 2012). Указанный фактор становится отправной точкой в оценке комплексного воздействия экологических условий Крайнего Севера на организм женщины.

Современный демографический этап характеризуется формированием новой категории мигранток, так называемых уроженок Крайнего Севера. К ним

относят женщин, родившихся в семьях мигрантов и постоянно проживающих в указанных условиях в первом-третьем поколениях. Эти женщины включены в процесс воспроизводства населения на Севере, так как все фазы репродуктивного периода, включая рождение детей, у них осуществляются непосредственно на северных территориях. Немногочисленные данные литературы, посвященной исследованию здоровья этой группы населения, констатируют, что вектор адаптивных перестроек у них носит конвергентный характер, проявляющийся во взаимном сближении морфофизиологических показателей. Они могут рассматриваться как региональная норма реакции организма на комплексное воздействие эко-социальных факторов окружающей среды (Максимов А.Л. 2009, Суханова И.В. 2013).

Эволюционное развитие организма женщины в условиях Крайнего Севера предполагает возможность адаптивной перестройки ее репродуктивной системы. Согласно одной из современных экологических концепций репродуктологии, количественные параметры репродуктивной системы в известной мере могут служить оценочными критериями экологического неблагополучия региона и биологической опасности окружающей среды (Айламазян Э.К. 2000, Коновалова С.Г. 2005). Морфологами в качестве тест-объекта, отражающего воздействия в формате комплекса структурных изменений повреждающего характера и компенсаторно-приспособительных реакций, используется плацента. Этот орган во время беременности является временным компонентом общей сердечно-сосудистой системы матери и плода (4 круг кровообращения). В экстремальных условиях Крайнего Севера, по мнению многих физиологов именно сосудистой системе принадлежит ведущая роль в реализации компенсаторно-приспособительных реакций (Авцын А.П. 1985, Буганов А.А. 2000).

#### **Степень разработанности темы исследования**

Наиболее ранние известные нам морфометрические исследования состояния фетоплацентарного комплекса у женщин - мигранток в условиях Заполярья были проведены Н.И.Цирельниковым в 1979 году, показавшим нарастание признаков хронической фетоплацентарной недостаточности (ХФПН) по мере увеличения продолжительности жизни женщины в условиях Крайнего Севера к моменту гестации. В 1987 году А.П. Милованов с соавт. на значительном объеме исследованного материала представил комплексные данные морфометрических показателей плацент женщин коренных народностей Крайнего Севера при неосложненной доношенной беременности и выявил признаки компенсаторной перестройки компонентов ворсинчатого дерева за счет структур сосудистого русла. В последующие годы морфометрические исследования плацент женщин указанного выше контингента носили фрагментарный характер, где плацента изучалась в контексте патологии беременности (Конкиева Н.А. 1999, Шуберт Е.Э. 2004).

Важно отметить, что во всех перечисленных выше исследованиях по разным причинам иммуногистохимические методы исследования сосудистого русла плацент не применялись, тогда как развитие плаценты в ходе гестации характеризуется уникально быстрыми темпами роста, в регуляции которого принимают участие многочисленные факторы роста, их рецепторы, онкогены и др. (Рудюк Л.А. 2019).

В течение последнего десятилетия и в настоящее время при динамически изменяющихся климато-экологических условиях Крайнего Севера и социально-демографических показателях практически отсутствуют данные о морфометрических параметрах плацент в норме и патологии. Остаются малоизученными показатели сосудистого русла плацент в условиях бивалентного воздействия: климатических факторов Севера и гестации с формированием осложнений - плацентарной дисфункции и плацентарной недостаточности (ПН).

Из сказанного выше следует, что выбранное нами направление морфологического определения особенностей проявлений сосудистых реакций плаценты при физиологической и осложненной гестации на основе методов стереоморфометрии и ИГХ с экстраполяцией на течение беременности, родов и раннего неонатального периода новорожденных от матерей Крайнего Севера может рассматриваться как актуальное.

**Цель исследования** – установить морфофункциональное состояние плодового сосудистого русла плаценты при физиологическом течении беременности и при хронической плацентарной недостаточности у жительниц Крайнего Севера.

**Задачи исследования:**

1. Оценить влияние репродуктивного и соматического здоровья женщин с различными сроками проживания на Крайнем Севере на течение изучаемой беременности.
2. Определить морфометрические показатели площади плодовых сосудов плаценты при физиологической беременности и беременности, осложненной хронической плацентарной недостаточностью у женщин с различными сроками проживания на Крайнем Севере.
3. Определить морфометрические показатели плотности плодовых сосудов плаценты и пролиферативной активности цитотрофобласта ворсин при физиологической беременности и беременности, осложненной хронической плацентарной недостаточностью у женщин с различными сроками проживания на Крайнем Севере.
4. Выявить особенности адаптационных изменений сосудов плаценты у женщин Крайнего Севера при физиологической беременности и беременности, осложненной хронической плацентарной недостаточностью.

**Научная новизна исследования**

Получены стереоморфометрические параметры объемно-долевых соотношений сосудистого русла плацент жительниц Крайнего Севера, которые

сегодня могут рассматриваться в качестве важнейшего критерия морфофункционального состояния органа в норме и при патологии. Установлена зависимость развития хронической плацентарной недостаточности с низкими показателями объемов сосудистого русла от временного фактора нахождения женщины в экстремальных климато-географических условиях Крайнего Севера до наступления гестации. Установлены различия в локализации сосудистых реакций в структурах ворсинчатого дерева: терминальные ворсины, промежуточные дифференцированные ворсины при физиологической беременности и беременности, осложненной хронической плацентарной недостаточностью у женщин Крайнего Севера. Определена клинико-морфологическая параллель между интенсивностью проявлений сосудистых реакций плацент и частотой осложнений течения беременности, родов и раннего неонатального периода женщин с хронической плацентарной недостаточностью в зависимости от сроков проживания женщины на Крайнем Севере. Впервые на основании комплексного морфологического исследования плацент в норме и патологии получены данные о сближении морфометрических показателей строения сосудистого русла плацент у женщин коренного населения и уроженок Крайнего Севера.

#### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Проведенный анализ морфологических изменений в плаценте на разных уровнях ее структурной организации и их сопоставление с клинико-лабораторными показателями фетоплацентарного комплекса позволил выделить типовые морфологические признаки состояния сосудистого русла у женщин с разными сроками проживания в условиях Крайнего Севера.

У женщин-мигранток установленные особенности сосудистых реакций ворсинчатого дерева могут рассматриваться в качестве факторов риска для патологического развития беременности, что в свою очередь, может служить важным ориентиром для акушеров-гинекологов в осуществлении предгравидарной подготовки, ведения беременности, определения и коррекции возникающих осложнений.

#### **Методология исследования**

Теоретической базой настоящего исследования являются основные положения теории системогенеза, разработанные П.К.Анохиным (1973). Методология изучения заключалась в системном подходе и комплексном анализе системы «мать-плацента-плод», что позволило определить дополнительные характеристики плаценты, отражающие специализированные черты именно целой системы.

Был проведен критический анализ научных трудов отечественных и зарубежных авторов в области физиологии, патоморфологии, акушерства и гинекологии, педиатрии, эпидемиологии, экологии, которые были посвящены проблемам адаптации и функционирования организма человека в неблагоприятных климато-географических условиях. На основании анализа была сформулирована цель работы – изучение морфофункционального

состояния сосудистого русла плацент жительниц Крайнего Севера при физиологическом и патологическом течении беременности.

В исследовательской работе использованы морфологические методы (гистологические, стереоморфометрические, иммуногистохимические), клинико-лабораторные и методы статического анализа.

Основной объект исследования - плаценты, полученные после срочных самопроизвольных родов от жительниц Крайнего Севера, которые были распределены на группы в зависимости от сроков проживания женщины в неблагоприятных климато-географических условиях до наступления гестации. Предмет исследования - сосудистое русло плаценты в норме и при хронической плацентарной недостаточности.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

Оптимальный уровень адаптивных реакций плацент у соматически здоровых женщин, длительно проживающих в условиях Крайнего Севера (коренные и уроженки), осуществляется на уровне гистогематических структур ворсинчатого дерева за счет высокой митотической активности ворсинчатого цитотрофобласта, пролонгированного до конца гестации ангиогенеза, сопровождающегося гиперваскуляризацией стромы терминальных и промежуточных дифференцированных ворсин с формированием полноценных синцитиокапиллярных мембран, что в целом и обеспечивает физиологическое течение беременности.

Сосудистые реакции в плацентах у женщин Крайнего Севера при беременности, осложненной хронической плацентарной недостаточностью развиваются на фоне замедления созревания ворсинчатого дерева и характеризуются недостаточной васкуляризацией ворсин всех типов, центральным расположением сосудов в строме, со сниженным образованием синцитиокапиллярных мембран. Данные изменения сочетаются с нарушениями материнской гемодинамики в межворсинчатом пространстве.

В плацентах жительниц Крайнего Севера с хронической плацентарной недостаточностью наиболее удовлетворительные показатели сосудистого русла ворсин определены у коренных жительниц и уроженок данного региона. При этом плаценты уроженок характеризует наличие более совершенных сосудистых реакций ворсинчатого дерева по сравнению с группой мигранток, что приближает их к генетически адаптированному контингенту – коренным жительницам Крайнего Севера.

### **Степень достоверности результатов исследования**

В работе были использованы органный, тканевой и клеточный уровни исследования структурной организации плаценты с применением морфологических методов: гистологических, стереоморфометрических, иммуногистохимических с приложением комплекса клинических и инструментальных методов, позволяющих эффективно решать поставленные задачи. Объективность полученных результатов исследования подкреплена обширной выборкой исследуемого материала плацент (n=537). Полученные данные были проверены применением программ Microsoft Excel XP и Statistica



7,0. Достоверность полученных данных подтверждена с помощью непараметрического критерия Kruskal-Wallis test. Для анализа линейной связи вычисляли коэффициент корреляции Спирмена. Достоверными считались различия при  $p < 0,05$ .

### **Апробация работы**

Положения и материалы диссертации были доложены и обсуждены на научно-практической конференции «Инновационные технологии в охране здоровья матери и ребенка», посвященной 135-летию ФБГУ «НИИ ОММ» (Екатеринбург, 5-6 декабря 2012г.), где в рамках конкурса молодых ученых доклад был удостоен Диплома II степени; Всероссийской конференции с международным участием «Современные подходы в клинико-морфологической диагностике и лечении заболеваний человека» (Санкт-Петербург, 2013г); семинаре с международным участием «Арктическая медицина, биология, экология» (Надым, 2013г.); Всероссийской научной конференции с международным участием «Экологические аспекты морфогенеза» (Воронеж, 2015г.); на заседаниях кафедры патологической анатомии и судебной медицины УГМУ МЗ РФ (2013, 2014, 2015, 2016гг.) и в рамках итоговой Государственной аттестации по завершению аспирантуры по специальности «Патологическая анатомия» (Екатеринбург, УГМУ июнь 2016г.), V Съезде Российского общества патологоанатомов (Челябинск, 2017г.).

### **Личный вклад автора**

Автором проработаны и обобщены современные данные литературных источников по данной теме. Проанализированы 5113 обменных карт беременных, историй родов, историй развития новорожденных, женщин - жительниц КС. В полном объеме проведены морфологические исследования всех плацент (макроскопические, гистологические, стереоморфометрические и иммуногистохимические) со статистическим обчетом данных и обобщением результатов исследований. В ходе работы автором были освоены метод стереоморфометрии и микрофотосъемки на современном цифровом оборудовании. Самостоятельно автором выполнено 90% работы над диссертацией.

**Диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.03.02 – патологическая анатомия.**

### **Структура и объем диссертации**

Материал изложен на 118 страницах машинописного текста, иллюстрирован 36 рисунками, 9 таблицами, 2 схемами. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методик, трех глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка цитируемой литературы. Библиография включает 237 источников (152 отечественных и 85 зарубежных публикаций).

### **Публикации и внедрение**

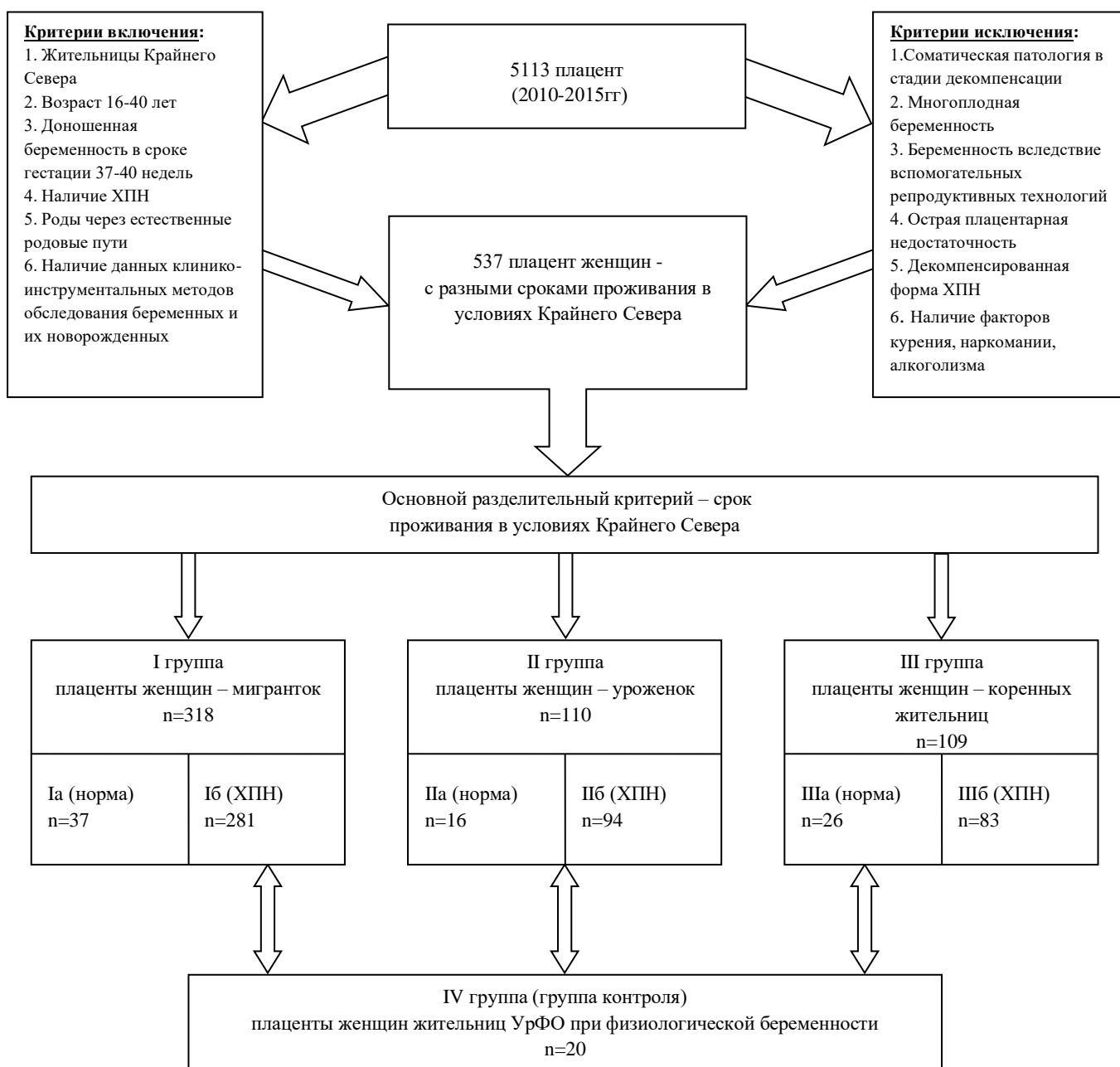
По теме диссертации опубликовано 19 работ, в том числе 4 статьи – в журналах, включенных в утвержденный ВАКом Перечень периодических изданий. Результаты исследования были внедрены в практическую работу

патологоанатомического отделения ГБУЗ ЯНАО «Надымская ЦРБ». Полученные материалы исследования используются на кафедре патологической анатомии и судебной медицины УГМУ МЗ РФ при чтении лекций по дисциплине «Клиническая патологическая анатомия» и на циклах повышения квалификации для врачей-патологоанатомов Уральского федерального округа.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Схема 1

### Формирование исходной выборки исследуемых плацент и групп



## Материал и методы исследования

Из общего числа были отобраны 537 плацент с делением материала на группы в зависимости от длительности проживания женщины в условиях Крайнего Севера.

I группа – плаценты от женщин-мигранток. К данной категории отнесены женщины «пришлого» населения, мигрировавшие в регион из других территорий, и проживающие на Крайнем Севере от 12 и более месяцев до наступления гестации (318 наблюдений);

II группа – плаценты от женщин, не относящихся к категории коренных жительниц, но родившихся в семьях мигрантов и проживающих постоянно в условиях полярного климата. Группа обозначена уроженки (110 наблюдений);

III группа – плаценты от женщин коренных малочисленных народов Севера (коренные жительницы), родившихся и постоянно проживающих в условиях полярного климата (109 наблюдений).

В дальнейшем, в каждой из групп плаценты были распределены по признаку соответствия:

- физиологическая беременность с рождением здорового ребенка;
- беременность с клиническим синдромом фетоплацентарной недостаточности (ФПН), включая хроническую плацентарную недостаточность (ХПН) и новорожденных с синдромом задержки развития плода (СЗРП).

IV группа - плаценты от женщин Уральского региона (г.Екатеринбург) с физиологической беременностью, проживавших в средних широтах (20 наблюдений).

**Морфологический метод.** Исследование плацент производили в течение первых суток после родов в нефиксированном состоянии. На органном уровне регистрировались: масса плаценты без пуповины и плодных оболочек; размеры плацентарного диска (минимальный, максимальный и толщина на разрезе); вид плаценты с материнской поверхности диска и на разрезе (консистенция, цвет, очаговая патология); пуповина (локализация прикрепления к плаценте, длина, толщина, количество сосудов).

Для гистологического исследования из плацентарной ткани иссекались объекты размером 1,0 x 0,7см из краевой, парацентральной и центральной зон, по 2 участка из каждой зоны, с включением плодной и материнской поверхности. Материал фиксировали в 10% растворе забуференного нейтрального формалина не менее 24 часов и подвергали стандартной гистологической проводке в автоматическом процессоре карусельного типа STP120 Microm (Германия) с использованием методики проводки «изопропиловый спирт – минеральное масло» с последующей заливкой в парафиновые блоки. Приготовление серийных срезов толщиной 3-5 мкм проводили на ротационном полуавтоматическом микротоме НМ 325 Microm (Германия).

Далее материал использовался для гистологического обзорного микроскопического и стереоморфометрического исследования с применением

методик окрашивания: гематоксилин-эозином, по Массону с анилиновым синим с целью выявления коллагена, моноклональными антителами Ki-67 с определением пролиферативной активности ворсинчатого цитотрофобласта и клеток стромы ворсин, CD34 для оценки топографической особенности и степени васкуляризации ворсинчатого дерева.

Гистологические, стереоморфометрические, иммуногистохимические исследования были выполнены на микроскопе AxioScope A1 с фотокамерой AxioCam ERc 5s, оснащенным лицензированным программным обеспечением AxioVision Rel. 4.8.2 (производство Karl Zeiss, Германия) и на микроскопе Leica DM 2500 с фотокамерой Leica DFC 290 (производство Leica, Германия) при увеличении x20, x40, x100 с иммерсионным маслом.

Следующим этапом исследования стало изучение морфофункциональных особенностей сосудистого русла плацент с помощью ИГХ-метода. Использованы два моноклональных антитела: Ki 67 (clone MBI-1) и CD34 (clone Q Bend -10), направленных на оценку взаимосвязи процессов пролиферации и васкуляризации. Дополнительные срезы помещали на предметное стекло, покрытое поли-L-лизиновым адгезивом и экспонировали при комнатной температуре вертикально 10 часов. Затем перед депарафинированием экспонировали 30 минут в термостате при температуре 60°C. Депарафинирование и ИГХ- исследование проводились по стандартному протоколу в автоматическом режиме в иммуногистостейнере Bond-Max (производство Leica, Германия). Был выполнен этап демаскировки с использованием восстанавливающего цитратного буфера (pH 6,0) согласно рекомендациями фирм-производителей первичных антител и протокола к системе Histofine. ИГХ-исследование проводили с постановкой положительного и отрицательного контролей с целью исключения ложнопозитивных и ложно-негативных результатов. Срезы докрашивали гематоксилином.

Количественные данные морфологического исследования были получены при применении стандартного метода стереоморфометрии плаценты, предложенного Миловановым А.П. с соавт (1986 г). В зависимости от численности плацент в каждой группе, методом «слепой» выборки были взяты от 9 до 23 случаев. Фотосъемку производили на увеличении x200 в 5 полях зрения для каждого микропрепарата. Удельную площадь компонентов (%) вычисляли по отношению площади изучаемой структуры (в мкм<sup>2</sup>) к стандартной площади среза (в мкм<sup>2</sup>), умножая на 100%. Были определены 5 показателей удельной площади следующих структур: межворсинчатое пространство (МВП), фибриноид материнский (Фм), строма ворсин (Стр), сосуды ворсин (Со), сосудисто- стромальный коэффициент (Со/Стр).

Данная методика расширена за счет введения 6 дополнительных показателей, позволяющих оценить состояние сосудистого русла (Со) и стромы (Стр) ворсинчатого дерева посредством определения площадей (S) терминальных ворсин (ТВ) и промежуточных дифференцированных ворсин (ПДВ).

Количественную оценку результатов ИГХ реакции Ki-67 проводили путем вычисления процента позитивных клеток цитотрофобласта терминальных и промежуточных дифференцированных ворсин (положительную реакцию определяли при умеренной и интенсивной реакцией на ядерный антиген Ki-67 на 100 клеток трофобласта). Индекс пролиферативной активности клеток оценивали в 30 полях зрения при увеличении окуляра x20, затем высчитывали среднее значение для каждой группы.

Для оценки васкуляризации терминальных ворсин производили определение иммуновизуализации маркера CD34 в эндотелии капилляров ворсин в форме определения удельной плотности сосудов, т.е. количества капилляров с экспрессией маркера CD34 в терминальных и промежуточных дифференцированных ворсинах на единицу площади (площадь поля зрения 3,80 кв. см, увеличение окуляра x40), определяли среднее значение для каждой группы.

### **Клинико-лабораторные методы исследования**

Клиническому анализу подвергались акушерско-гинекологический анамнез, соматический статус беременных, особенности течения беременности и родов.

Лабораторные показатели оценивались в виде результатов иммуноферментного анализа и полимеразной цепной реакции –исследования крови матерей на определение маркеров инфекций TORCH- комплекса и хронической урогенитальной инфекции. Состояние новорожденных оценивалось по реанимационной шкале Апгар, росто-весовые показатели: масса и длина тела, окружность головы, груди. Принимались во внимание проявления дизадаптации новорожденных при рождении, синдром угнетения, признаки интранатальной асфиксии, конъюгационной желтухи (гипербилирубинемии), неврологические нарушения в виде внутричерепной гипертензии и перинатального поражения ЦНС. Признаки СЗРП с морфофункциональной незрелостью и гипотрофии, как отражение развития клинического синдрома фетоплацентарной недостаточности.

**Статистические методы.** Статистическая обработка цифрового материала проводилась с помощью стандартных программ Microsoft Excel XP и Statistica 7,0. Расчет производился с использованием медианы и средних значений, ошибки доли. Достоверность разницы полученных морфометрических показателей между группами оценивали с помощью непараметрического критерия Kruskal-Wallis test. Для попарного сравнения между двумя вариационными рядами использовали непараметрический критерий Mann-Whitney test. Оценка корреляции между группами произведена с помощью коэффициента Спирмена.

Автор выражает благодарность сотрудникам ГБУЗ ЯНАО «Надымская ЦРБ» и ФГБУ НИИОММ МЗ РФ, г. Екатеринбург за предоставленную возможность сбора и обработки материала для данного исследования.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Дифференцированный подход к современному контингенту женщин в зависимости от сроков проживания в условиях КС и полученные анамнестические данные групп сравнения позволили установить следующие особенности акушерско-гинекологического статуса: при среднем возрасте исследуемых женщин в  $24,1 \pm 4,6$  до  $28,3 \pm 4,8$ , для коренных жительниц – это расцвет их репродуктивного потенциала. В этом возрасте у них данная беременность наступила после предшествующих 3-4 родов – 17,2%. В группе уроженок это репродуктивный дебют – 41,4%, а у мигранток это, как правило, повторная беременность с предстоящими 1-2 родами – 67,3%. Это – важный момент, т.к. из литературы известно, что для коренных жительниц характерна позднее менархе, следовательно, указанный отрезок времени от первой до третьей-четвертой беременности осуществляется в условиях напряжения репродуктивного здоровья, традиционно длительной лактации и отсутствием современных методов контрацепции.

При развитии ХПН во всех группах отмечается высокий удельный вес соматической патологии: для коренных жительниц – это гипохромная макроцитарная анемия (31,3%), урогенитальные инфекции с преобладанием кольпитов, в т.ч. трихомонадной этиологии – 50,6%. При этом отсутствовала регистрация патологии сердечно-сосудистой системы. Для мигранток значительный процент составляли гипертоническая болезнь (11,3%) и сахарный диабет (8,5%), который в 13,2% случаях носил гестационный характер. У уроженок формируется другой профиль соматической патологии в виде болезней мочеполовой системы (пиелонефриты) – 13,8%, вегетативной нервной системы – 18,0%, болезни органов пищеварения – 9,5%.

### **Морфологическая характеристика сосудистых реакций плодового русла плацент при физиологической беременности у женщин Крайнего Севера**

Органометрические показатели «северных» плацент при физиологической беременности превышают на 10,0% среднеширотные показатели: средняя масса плаценты составляет 495,6г, ППК во всех группах  $0,13 \pm 0,01$ , толщина плацентарного диска  $2,4 \pm 0,5$ см, что определяется компенсаторной гиперплазией структур плаценты. В плацентах коренных жительниц характерно увеличение толщины на 8,3 % по сравнению с плацентами группы уроженок, и на 17,5% по сравнению с плацентами мигранток. Подобные органометрические изменения плаценты в сторону ее увеличения по сравнению со среднеширотными данными были зарегистрированы в плацентах женщин среднегорья в условиях экзогенной гипоксии (Милованов А.П. 1987, Решетникова О.С. 1993, Агаджанян Н.А. 1997, Конкиева Н.А. 1999).

При обзорном микроскопическом исследовании во всех группах определены типичные признаки строения ворсинчатого дерева, характерные для данного срока гестации: преобладание ТВ, наличие достаточного количества терминальных специализированных ворсин, полноценные синцитиокапиллярные мембраны

(СКМ). Сосудистое русло стволовых и опорных ворсин без признаков развития облитерационной ангиопатии.

Применение метода стереоморфометрии с определением 5 стандартных показателей (Милованов А.П., Брусиловский А.И., 1986) и внедрение дополнительных 6 показателей, позволило определить межгрупповые различия объёмно-долевых соотношений строения сосудистого русла плацент жительниц Крайнего Севера (Таблица 1).

Таблица 1

Сравнительные стереоморфометрические показатели плацент при физиологической беременности у женщин Крайнего Севера и средних широт ( $M \pm \sigma$ )

Гистостереометрические компоненты (в %)	группа Ia мигрантки n=17	группа IIa уроженки n=9	группа IIIa коренные n=17	группа IV (контроль) n=20	p - уровень значимости различий
МВП	32,0±8,3	25,4±6,6	28,5±7,5	27,5±0,57	p>0,05
Фм	1,63±0,5	1,3±0,5	1,72±0,8	2,39±0,2	p <sub>2-4</sub> =0,000 p <sub>3-4</sub> =0,006
Стр	38,3±1,9	36,1±1,7	34,6±3,2	23,69±0,30	p>0,05
Со	16,6±3,0	18,7±3,4	19,5±4,6	10,08±0,31	p <sub>1-4</sub> =0,000 p <sub>2-4</sub> =0,000 p <sub>3-4</sub> =0,001
Со/Стр	0,48±0,1	0,47±0,1	0,5±0,1	0,42±0,03	p>0,05
Свт	25,7±5,1	28,6±5,4	30,9±6,7	26,8±3,2	p <sub>1-3</sub> =0,048
SCовт	59,09±7,9	59,2±8,2	62,1±6,12	60,9±5,6	p <sub>1-3</sub> =0,033
SСтрвт	40,9±7,08	40,8±7,8	37,9±6,7	38,6±5,1	p>0,05
Sпдв	25,4±7,3	29,3±7,0	28,3±4,6	25,2±4,1	p>0,05
SCопдв	42,8±7,9	40,7±8,2	37,9±6,9	39,1±6,3	p <sub>1-4</sub> =0,000 p <sub>2-4</sub> =0,056 p <sub>3-4</sub> =0,002
SСтрпдв	57,2±8,1	59,3±7,6	62,1±6,61	60,9±3,2	p>0,05

**Примечание:**

1. Условные обозначения: межворсинчатое пространство (МВП), фибриноид материнский (Фм), строма ворсин (Стр), сосуды ворсин (Со), сосудисто-стромальный коэффициент (Со/Стр); площадь ворсин терминальных – Свт; площадь сосудов ворсин терминальных – SCовт; площадь стромы ворсин терминальных – SСтрвт; площадь промежуточных дифференцированных ворсин - Spдв, площадь сосудов промежуточных дифференцированных ворсин – SCопдв, площадь стромы промежуточных дифференцированных ворсин – SСтрпдв;
2. p-уровень значимости различий между показателями групп исследования (критерий Kruskal-Wallis test), где p1 – группа Ia, мигрантки, p2 – группа IIa – уроженки, p3 – группа IIIa – коренные; p4 – группа жительниц при неосложненных родах/норма для Уральского региона

В плацентах женщин КС стереоморфометрически подтверждены признаки значительного увеличения объема сосудистого русла во всех группах по сравнению с плацентами жительниц Уральского региона. Распределение

преобладания площади сосудов по типам ворсин имело свои особенности. В группе мигранток акцент васкуляризации был направлен на ПДВ -  $42,8 \pm 7,9$ ,  $p_{1-4}=0,000$ . В группе коренных жительниц увеличение площади сосудов отмечено в ТВ ( $62,1 \pm 6,12$ ),  $p_{1-3}=0,033$ , что сопровождалось оптимальным количеством СКМ. Коэффициент  $Co/Стр$  был высоким во всех исследуемых группах. При этом он превышал соответствующий показатель в плацентах жительниц Уральского региона и прирост сосудов осуществлялся избирательно за счет сосудов ТВ.

ИГХ-исследование функционального состояния эпителиальных структур ворсинчатого дерева при неосложнённой беременности показало, в группах плацент уроженок и коренных жительниц сохраняются признаки пролиферативной активности ворсинчатого цитотрофобласта - 9,9% и 10,7% ( $p_{1-3}=0,000$ ), тогда как в группе мигранток активность экспрессии Ki-67 снижена в два раза и компенсаторные реакции реализуются за счет ангиогенных факторов самих сосудов ворсин.

Преобладающая локализация CD34 позитивных клеток в эндотелии сосудов ворсин плацент у коренных жительниц КС и уроженок при физиологической беременности отмечалась на уровне ТВ; у мигранток – направленность экспрессии смещена в сторону ПДВ, что характеризует разнонаправленную компенсаторную гиперплазию сосудов ворсинчатого дерева и подтверждает данные стереморфометрического исследования.

### **Морфологическая характеристика сосудистых реакций плодового русла плацент при беременности осложненной хронической плацентарной недостаточностью у женщин Крайнего Севера**

При макроскопическом исследовании весовые показатели плацент мигранток были на 3,9% ниже, чем у уроженок и коренных жительниц,  $p_{1-3}=0,016$ . В данной группе наиболее часто встречались аномалии пуповины в виде краевого и оболочечного ее прикрепления (11,0%). Данная аномалия ограничивает компенсаторные реакции ворсинчатого дерева и в литературе рассматривается как один из маркеров нарушения процессов развития плодного яйца на ранних стадиях развития беременности (Цирельников Н.И., 1979, Баринаева И.В., 2015). В части плацент данной группы при центральном типе прикрепления были зарегистрированы также и другие аномалии в виде длинной пуповины (70,0 см и более), пуповины с истинными узлами, гипоплазией вартонова студня. Указанные изменения свидетельствовали о наличии условий для развития хронической внутриутробной гипоксии плода. По данным Конкиевой Н.А. (1999) это связано с напряженным функционированием фетоплацентарного комплекса (ФПК) в условиях КС.

В плацентах группы мигранток при микроскопическом исследовании отмечено превалирование патологической незрелости ворсин (19,5%) и их диссоциированное созревание (28,5%), сокращение численности ТВ. Причем в данной группе данные проявления сопровождалось снижением васкуляризации



в 52,6% и в 43,8% ангиопатией стволых и опорных ворсин ( $p_{1-2}=0,010$ ,  $p_{1-3}=0,001$ ).

Плаценты группы уроженок по признаку отставания в созревании ворсинчатого дерева занимали промежуточное положение между плацентами мигранток и коренных жительниц – в 45,8% случаев, (патологическая незрелость - 17,6% и диссоциированное созревание - 25,8%). В этой группе был зарегистрирован также самый низкий процент ангиопатии стволых ворсин (30,8%,  $p_{1-2}=0,010$ ) и децидуальной артериопатии (5,8%,  $p>0,05$ ).

В плацентах группы коренных жительниц отмечен самый низкий уровень нарушений созревания ворсинчатого дерева - 36,8% (патологическая незрелость в 13,0%, диссоциированное созревание в 23,8%,  $p>0,05$  )

Таким образом, сочетанные сосудистые нарушения в морфологическом субстрате ХПН становятся приоритетными. Со стороны плодового русла кровообращения это значительное снижение васкуляризации ворсин на фоне задержки созревания ворсинчатого дерева. Со стороны материнской гемодинамики – реологические нарушения в межворсинчатом пространстве. Показатель сниженной васкуляризации ворсин имел значимые межгрупповые отличия в степени выраженности: мигрантки - 52,6%, уроженки - 33,8%, коренные - 37,0% ( $p_{1-2}=0,024$ ,  $p_{1-3}=0,015$ ).

Стереоморфометрическое исследование сосудистого русла ворсин показало, что при развитии ХПН снижается показатель площади сосудов, причем наименьшие величины определены в группе мигранток –  $12,2\pm 2,4$ , что на 22,7% ниже, чем в группе уроженок и на 26,5% ниже, чем в группе коренных жительниц ( $p_{1-2}=0,033$ ,  $p_{1-3}=0,007$ ). Это подтверждается и низкой величиной Со/Стр в плацентах группы мигранток –  $0,31\pm 0,09$ . Так же данная группа характеризуется увеличением площади терминальных ворсин -  $26,5\pm 3,5$  ( $p_{1-2}=0,046$ ), с признаками смещения акцента васкуляризации на данный тип ворсин, где площадь сосудов составила  $60,0\pm 6,9$  ( $p_{1-3}=0,011$ ,  $p_{2-3}=0,002$ ), (Таблица 2).

Таблица 2

Сравнительные стереоморфометрические показатели плацент при ХПН у женщин Крайнего Севера ( $M\pm\sigma$ )

Гистостереометрические компоненты плаценты (в %)	группа Iб мигрантки n=12	группа IIб уроженки n=9	группа IIIб коренные n=23	p -уровень значимости различий
МВП	$31,8\pm 5,3$	$29,2\pm 4,1$	$27,2\pm 5,0$	$p>0,05$
Фм	$2,31\pm 0,6$	$1,2\pm 0,5$	$1,48\pm 0,73$	$p_{1-2}=0,013$
Стр	$39,0\pm 1,3$	$39,3\pm 1,6$	$37,8\pm 2,9$	$p>0,05$
Со	$12,2\pm 2,4$	$15,8\pm 3,0$	$16,6\pm 3,6$	$p_{1-2}=0,033$ $p_{1-3}=0,007$
Со/Стр	$0,31\pm 0,09$	$0,45\pm 0,01$	$0,44\pm 0,08$	$p_{1-3}=0,002$
Свт	$26,5\pm 3,5$	$21,5\pm 3,07$	$24,6\pm 2,5$	$p_{1-2}=0,046$

SCовт	60,0±6,9	49,2±6,0	51,6±7,4	p <sub>1-3</sub> =0,011 p <sub>2-3</sub> =0,002
SСтрвт	39,9±7,0	50,8±6,0	48,4±7,4	p <sub>1-3</sub> =0,016 p <sub>2-3</sub> =0,002
Sпдв	21,6±3,8	31,01±4,2	26,9±5,7	p <sub>1-2</sub> =0,001
SСопдв	40,0±4,2	50,8±4,1	48,3±7,5	p <sub>1-2</sub> =0,003 p <sub>1-3</sub> =0,013
SСтрпдв	60,0±5,4	49,2±5,7	51,7±4,7	p>0,05

**Примечание:**

1. Условные обозначения: межворсинчатое пространство (МВП), фибриноид материнский (Фм), строма ворсин (Стр), сосуды ворсин (Со), сосудисто-стромальный коэффициент (Со/Стр); площадь ворсин терминальных – Sвт; площадь сосудов ворсин терминальных – SСовт; площадь стромы ворсин терминальных – SСтрвт; площадь промежуточных дифференцированных ворсин - Sпдв, площадь сосудов промежуточных дифференцированных ворсин – SСопдв, площадь стромы промежуточных дифференцированных ворсин – SСтрпдв;
2. p-уровень значимости различий между показателями групп исследования (критерий Kruskal-Wallis test), p1 - группа Iб, мигрантки, p2 - группа IIб - уроженки, p3 - группа IIIб - коренные;

Удовлетворительные стереометрические показатели сосудистого русла плацент при ХПН определены в группах уроженок и коренных жительниц КС – 15,8±3,0 и 16,6±3,6 (p<sub>1-2</sub>=0,033, p<sub>1-3</sub>=0,007). В данных группах отмечается сближение показателей SСопдв – 50,8±4,1 и 48,3±7,5 (p<sub>1-2</sub>=0,003, p<sub>1-3</sub>=0,013), что свидетельствует о смещении вектора сосудистых реакций на данный тип ворсин, при сохранении удовлетворительных показателей SСовт.

Анализ индекса пролиферативной активности Ki-67 констатирует, что при ХПН снижается показатель активности пролиферации, и он стабилен во всех группах, p>0,05. Причем, даже при низком показателе индекса пролиферативной активности Ki-67 отмечается неоднородное иммунораспределение в группе плацент уроженок и коренных жительниц: экспрессия прослеживалась как поверхностных слоях ворсин, так в отдельных фокусах стромы. В группе мигранток в цитотрофобласте ворсин и в эндотелиоцитах сосудов.

Максимальная удельная доля сосудов, экспрессирующих CD34, отмечена в группе коренных жительниц – 35,44, что на 5,0 % выше, чем в группе уроженок – 33,67, и на 13,3%, чем в группе мигранток – 30,17 (p<sub>1-3</sub>=0,050).

Распределение клеток, экспрессирующих CD34 в плацентах группы мигранток носило неоднородный характер. Выраженная экспрессия эндотелиоцитами CD34 отмечалась в центрально расположенных артериях и эктазированных венулах ПДВ. В большинстве полей зрения отсутствовали терминальные специализированные ворсины и СКМ, что подтверждалось низким распределением маркера CD34 в «незрелых» центрально расположенных капиллярах, что характеризует плаценты данной группы.

В условиях патологически протекающей беременности в плацентах уроженок в периферических зонах опорных ворсин отмечалось группирование сосудов разных размеров с признаками выраженной экспрессии CD34 в

эндотелии, что свидетельствовало продолжающемся росте сосудистого русла в ПДВ к концу доношенной беременности. Характерно субэпителиальное расположение капилляров в ворсинах, увеличение их размеров за счет расширения просвета с позитивным окрашиванием эндотелия CD34.

В плацентах группы коренных жительниц отмечены множественные ответвления ПДВ от опорных ворсин II и III порядков. В ПДВ установлены признаки экспрессии CD34 в эндотелии во вновь сформированных сосудах на периферии ворсин и сформированных СКМ. Обнаруживались терминальные специализированные ворсины с расширенными капиллярами, для которых были характерны «маркерные» признаки экспрессии CD34 в участках формирования СКМ (Рис. 1).

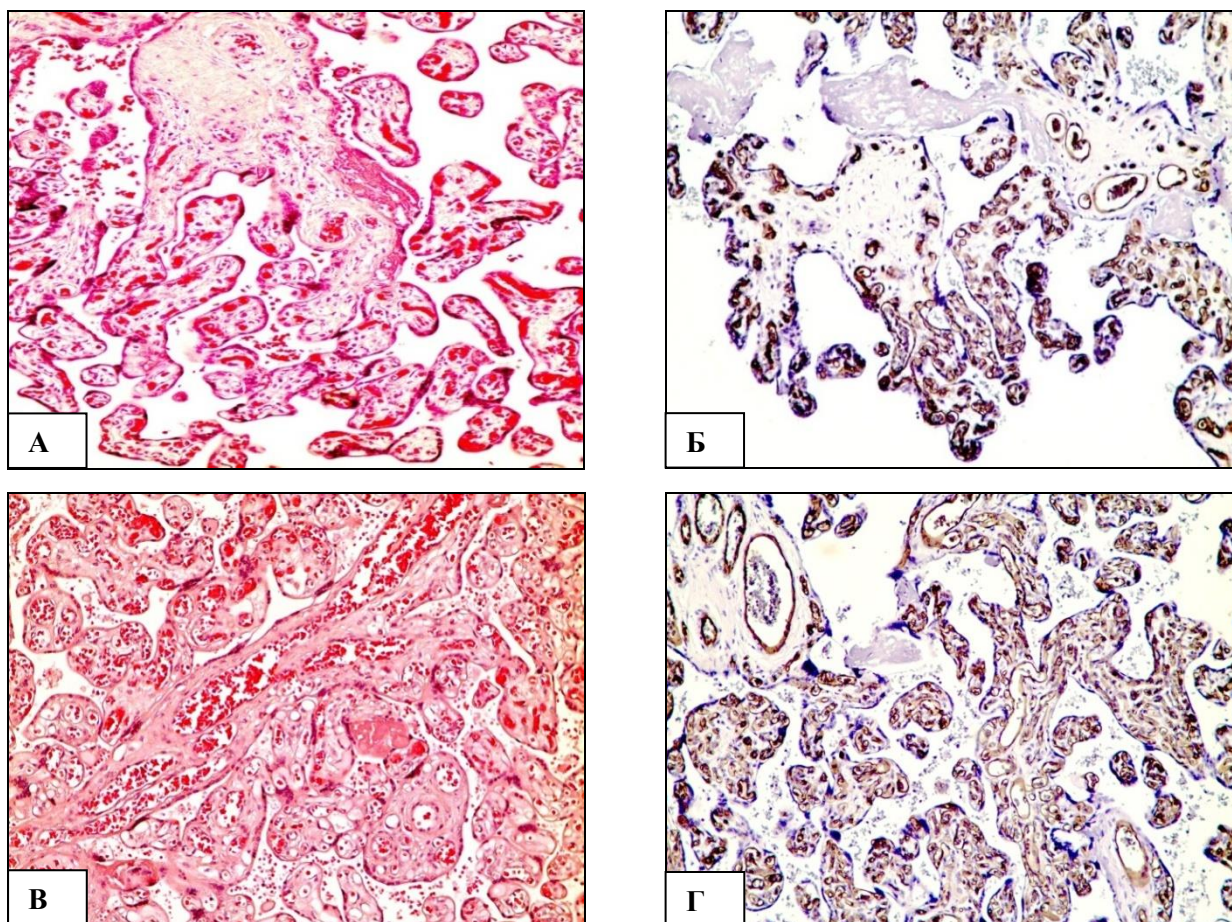


Рисунок 1. Выраженные однотипные компенсаторные сосудистые реакции в плацентах уроженок и коренных при доношенной беременности, осложненной ХПН.

А, В. Гиперваскуляризация ПДВ с формированием многочисленных ТВ в плацентах уроженок (А), и коренных (В). x100. Окраска гематоксилином и эозином.

Б, Г. Экспрессия CD34 во вновь образованных сосудах в по периферии ПДВ и в участках интенсивной генерации ТВ в плацентах уроженок (Б), и коренных (Г). x100. Иммуногистохимическая реакция, докраска гематоксилином.

Таким образом, при сопоставлении данных гистологического, морфометрического и иммуногистохимического исследования отмечены признаки сходного морфотипа сосудистых реакций ворсинчатого дерева уроженок и коренных жительниц при беременности, осложнённой ХПН.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных исследований установлены параметры основных структурных элементов плацент жительниц Крайнего Севера при физиологической и патологической беременности, позволяющие охарактеризовать их морфофункциональное состояние.

При физиологической беременности признаки увеличения объема сосудистого русла отмечались в плацентах всех жительниц данного региона. У коренных жительниц и уроженок процессы ангиогенеза были развернуты на уровне терминальных ворсин, тогда как в плацентах мигранток прирост сосудистого обеспечения был направлен на промежуточные дифференцированные ворсины. Показатели экспрессии Ki-67 позволяют утверждать, что в группах плацент коренных жительниц и уроженок происходит компенсаторная пролиферация ворсинчатого цитотрофобласта – камбиального элемента для формирования синцитиального покрова ворсин. Важной экологической особенностью плацент становится двукратное снижение иммуноэкспрессии Ki-67 ворсинчатого цитотрофобласта в плацентах мигранток, где компенсаторные реакции реализуются за счет ангиогенных факторов самих сосудов ворсин.

При ХПН показатели сосудистого обеспечения в группах уроженок и коренных жительниц демонстрировали, что в процесс газообмена активно включались сосуды промежуточных дифференцированных ворсин; а в группе мигранток сосудистое обеспечение превалировало в терминальных ворсинах, причем сосуды локализовались преимущественно в центральных отделах ворсин и имели узкий просвет, без тенденции к формированию синцитиокапиллярных мембран.

Выявленная закономерность характеризует разнонаправленную компенсаторную гиперплазию сосудов ворсинчатого дерева в зависимости от сроков проживания женщины в условиях Крайнего Севера.

## ВЫВОДЫ

1. У здоровых женщин с различными сроками проживания на Крайнем Севере беременность протекает физиологически, без достоверных клинических отличий. При беременности, осложненной хронической плацентарной недостаточностью, установлены факторы риска развития последней: для мигранток - многократные искусственные аборты, хроническая урогенитальная инфекция, экстрагенитальная патология - гипертоническая болезнь, патология эндокринной системы, анемия; для уроженок - заболевания мочеполовой системы в сочетании с хронической урогенитальной инфекцией; для коренных жительниц – генитальные инфекции, анемия.
2. Удельная площадь плодовых сосудов плаценты при физиологическом течении беременности у женщин с различными сроками проживания на Крайнем Севере (мигранток  $-16,6\% \pm 3,0$ , уроженок  $- 18,7\% \pm 3,4$ , коренных жительниц  $- 19,5\% \pm 4,6$ ) превышает таковую жительниц средних широт

(10,08%±0,31). При хронической плацентарной недостаточности во всех группах удельная площадь сосудов ворсин уменьшается (соответственно 12,2%±2,4, 15,8%±3,0, 16,6%±3,6) вследствие облитерационной ангиопатии стволых и редукции капилляров терминальных ворсин; в плацентах коренных жительниц и уроженок в сравнении с мигрантками показатель площади сосудов выше на 26,5% и 22,7%.

3. При физиологической беременности в плацентах коренных жительниц и уроженок удельная плотность сосудов с CD34-позитивными эндотелиоцитами больше (соответственно 44,33/см<sup>2</sup> и 39,03/см<sup>2</sup>) и индекс экспрессии Ki-67 в цитотрофобласте ворсин в два раза выше (соответственно 10,7% и 9,9%) в сравнении с таковыми показателями плацент мигранток (36,20/см<sup>2</sup> и 5,1%). При этом в плацентах коренных жительниц и уроженок распределение сосудов регистрируется на уровне терминальных ворсин, а в плацентах мигранток – в промежуточных дифференцированных ворсинах. При хронической плацентарной недостаточности у коренных жительниц и уроженок удельная плотность сосудов в плацентах выше (соответственно на 13,0% и 10,3%), чем у мигранток, с характерной особенностью распределения сосудов как в промежуточных дифференцированных, так и в терминальных ворсинах.
4. В плацентах уроженок и генетически адаптированных коренных жительниц при физиологической беременности и беременности, осложненной хронической плацентарной недостаточностью формируется схожий тип строения ворсинчатого дерева: увеличение площади и удельных показателей содержания сосудов, аналогичный характер их распределения, что свидетельствует об адекватности адаптации сосудистых реакций в неблагоприятных климатических условиях Севера.
5. В плацентах мигранток при беременности, осложненной хронической плацентарной недостаточностью определены ее основные морфологические проявления: патологическая незрелость ворсин с облитерационной васкулопатией стволых и терминальных ворсин, сопровождающиеся уменьшением площади и удельных показателей содержания сосудов. Неполноценность компенсаторных сосудистых реакций плодовой сети характеризуется преимущественным распределением капилляров в терминальных ворсинах и их центральным расположением, без формирования полноценных синцитиокапиллярных мембран.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Романова А.А., Шабунина-Басок Н.Р. Сравнительная характеристика морфометрических показателей плацент жительниц Крайнего Севера при доношенной беременности / А.А.Романова, Н.Р. Шабунина-Басок // Уральский медицинский журнал. – 2011. - №12.- С. 68-70.
2. Романова А.А., Шабунина-Басок Н.Р. Морфометрические и доплерографические показатели сосудистого русла плацент при фето-плацентарной недостаточности у женщин с доношенной беременностью в условиях полярного климата / А.А. Романова, Н.Р. Шабунина-Басок // Уральский медицинский журнал. - 2012. - №11. - С. 83-86.
3. Романова А.А. Шабунина-Басок Н.Р., Бычков В.Г. Морфометрические показатели адаптивных реакций плаценты у женщин Крайнего Севера / А.А.Романова, Н.Р. Шабунина-Басок, В.Г. Бычков // Медицинская наука и образование Урала - 2014. - №1. - С.134-138.
4. Шабунина-Басок Н.Р., Романова А.А. Характер и степень выраженности сосудистых реакций плацент жительниц Крайнего Севера при физиологической и осложненной беременности (стереоморфометрическое и иммуногистохимическое исследование) // Уральский медицинский журнал. - 2017. - №4. - С. 110-115.
5. Винокурова Е.А. Тканевая патология и органые реакции компенсации в последах при привычном невынашивании / А.А. Винокурова, Н.Р. Шабунина–Басок, А.А. Романова // Материалы итоговой юбилейной научной сессии кафедры акушерства и гинекологии ФПК ВПО УрГМА Росздрава и ФГУ «НИИ ОММ» Минздравсоцразвития. «Успешная репродукция: путь от врача к пациенту». – Екатеринбург. - 2010. - С.24-28.
6. Романова А.А., Шабунина-Басок Н.Р. Особенности формирования сосудистых компенсаторных реакций в плаценте у аборигенок Крайнего Севера при физиологическом и патологическом течении беременности / А.А. Романова, Н.Р. Шабунина-Басок // V съезд Российского общества детских патологов. Труды. -Санкт-Петербург, Зеленогорск. - 2012. - С.254-259.
7. Романова А.А., Шабунина-Басок Н.Р. Оценка морфометрических параметров сосудистого русла плацент при неосложненной доношенной беременности у женщин коренного населения Приполярья / А.А. Романова, Н.Р. Шабунина-Басок // Материалы XIII Всероссийского научного форума «Мать и дитя». Москва. - 2012г. - С.155-156.
8. Шабунина-Басок Н.Р., Романова А.А. Клинико-морфологические параллели адаптации новорожденных и компенсаторных реакций плацент у женщин с фето-плацентарной недостаточностью в условиях природной гипоксии Приполярья / Н.Р. Шабунина-Басок, А.А.Романова // Материалы научно-практической конференции «Инновационные технологии в охране

- здоровья матери и ребенка» ФГУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» МЗ РФ. - Екатеринбург. - 2012. - С.72-73.
9. Романова А.А., Шабунина-Басок Н.Р. Различия течения беременности, родов, состояния плацент и раннего неонатального периода новорожденных у женщин с плацентарной недостаточностью в условиях Крайнего Севера. / А.А.Романова, Н.Р. Шабунина-Басок // Материалы Евразийского Конгресса «Медицина, фармация и общественное здоровье», Екатеринбург. - 2013. - С.105-108.
  10. Романова А.А., Шабунина-Басок Н.Р. Сосудистые компенсаторно-приспособительные реакции плацент при хронической плацентарной недостаточности у женщин с различными сроками проживания на Крайнем Севере / А.А. Романова, Н.Р. Шабунина-Басок // Материалы IV всероссийского съезда патологоанатомов. - Белгород. - 2013. - С.324-326.
  11. Романова А.А., Шабунина-Басок Н.Р. Динамика «географической нормы» строения тканевых структур плаценты у женщин коренной национальности Крайнего Севера при неосложненной беременности / А.А.Романова, Н.Р. Шабунина-Басок // Сборник научных трудов Всероссийской конференции с международным участием «Современные подходы в клинко-морфологической диагностике и лечении заболеваний человека». - Санкт-Петербург. - 2013. – С. 277- 281.
  12. Романова А.А., Шабунина-Басок Н.Р. Компенсаторно-приспособительные реакции плацент у новой генерации жительниц Крайнего Севера – мигрантов 2 поколения / А.А. Романова, Н.Р. Шабунина-Басок // Материалы международного семинара «Арктическая медицина, биология, экология» - Надым - 2013. - С.14-15
  13. Романова А.А., Шабунина-Басок Н.Р. Клиническая оценка системы «мать-плацента-плод-новорожденный» и компенсаторные сосудистые реакции плацент при хронической фетоплацентарной недостаточности в условиях Крайнего Севера / А.А. Романова, Н.Р. Шабунина-Басок // Интермедикал. - 2014 - №1 - С. 51-55.
  14. Романова А.А., Шабунина-Басок Н.Р. Адаптивные компенсаторные сосудистые реакции плаценты при хронической плацентарной недостаточности в условиях Крайнего Севера / А.А.Романова, Н.Р. Шабунина-Басок // Материалы всероссийской научной конференции с международным участием «Экологические аспекты морфогенеза». Журнал анатомии и гистопатологии. - 2015. -№3. - С. 104-105.
  15. Романова А.А., Шабунина-Басок Н.Р. Морфофункциональная характеристика сосудистых компенсаторно-приспособительных реакций в плацентах у женщин Крайнего Севера при беременности, осложненной хронической плацентарной недостаточностью / А.А.Романова, Н.Р. Шабунина-Басок // Материалы II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные

- подходы к диагностике новообразований человека». - Челябинск. 2016 - С.93-96.
16. Романова А.А., Шабунина-Басок Н.Р. Морфометрические показатели сосудистого русла плацент у женщин при развитии хронической фетоплацентарной недостаточности в условиях Крайнего Севера / А.А. Романова, Н.Р. Шабунина-Басок // Достижения и инновации в современной морфологии: сборник трудов научно-практической конференции с международным участием посвященной 115-летию со дня рождения академика Давида Моисеевича Голуба - Минск. - 2016. – Т.2 - С.122-125.
  17. Романова А.А. Шабунина-Басок Н.Р. Морфофункциональная характеристика сосудистого русла плацент жительниц Крайнего Севера при хронической плацентарной недостаточности / А.А. Романова, Н.Р. Шабунина – Басок // Сборник научных трудов Всероссийской конференции, посвященной 75-летию Центральной патологоанатомической лаборатории МО РФ ВМедА им. С.М. Кирова – Санкт-Петербург. - 2017. - С. 132-135.
  18. Романова А.А., Шабунина-Басок Н.Р. Характеристика сосудистого русла плацент жительниц Крайнего Севера при физиологической и осложненной беременности (по данным стереоморфометрии) / А.А. Романова, Н.Р. Шабунина-Басок // Материалы V съезда Российского Общества патологоанатомов с международным участием. -Челябинск. - 2017. - С.279-281.
  19. Шабунина-Басок Н.Р., Романова А.А. Мещерякова Е.Ю., Анохина М.В. Морфометрические и ИГХ- показатели сосудистых структур ворсинчатого хориона при плацентарной дисфункции у жительниц Крайнего Севера /Н.Р. Шабунина – Басок, А.А. Романова, Е.Ю. Мещерякова, М.В. Анохина // Материалы V съезда Российского Общества патологоанатомов с международным участием. - Челябинск. -2017. – С.360 – 361.