

УДК 618.1-019/617.02

**ЖЕЛЕЗЫ ЭНДОМЕТРИЯ КАК ИСТОЧНИК ПИТАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ,
ФАКТОРОВ РОСТА ПРИ АНТИФОСФОЛИПИДНОМ СИНДРОМЕ,
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГРАВИДАРНОГО ЭНДОМЕТРИЯ**

Тешаев Ш.Ж., Ахмаджонова Г.М.

Бухарский государственный медицинский институт

✓ **Резюме**

В настоящее время, не смотря на достигнутые успехи в современном акушерстве, проблема невынашивания остаётся актуальной. Являясь полиорганный патологии причины возникновения различны. Одним из таких этиологических факторов является антифосфолипидный синдром. А главным образом, неизученными при данной патологии остаются проблемы процесса децидуализации и инициации трофобласта.

Ключевые слова: децидуальная оболочка, эндометрий, морфоструктура, имплантация, потеря плода.

**АНТИФОСФОЛИПИД СИНДРОМИДА ЭНДОМЕТРИЙ БЕЗЛАРИ ОЗУҚА МАНБАИ,
ЎСИШ ОМИЛЛАРИ, ГРАВИДАР ЭНДОМЕТРИЙ МОРОФОЛОГИК ХУСУСИЯТЛАРИ**

Тешаев Ш.Ж., Ахмаджонова Г.М.

Бухоро давлат тиббиёт институти

✓ **Резюме**

Акушерлик касалликлари тузилишида эндометрийнинг имплантация жараёни бузилиши куплаб касалликлар сабабли юзага келади. Эндометрий – камдан кам учрайдиган функционал-морфологик нишон аъзо бўлиб, ушбу аъзо гормонларнинг ўзаро таъсирига, аутоиммун жараёнлар сабаб унинг шикастланиши натижасида хомиладорлик даврида децидуал жараёни издан чиқишига олиб келади.

Калит сўзлар: децидуал қобиг, эндометрий, морфоструктура, имплантация, хомила нобуд бўлиши.

**ENDOMETRY AS A SOURCE OF NUTRIENTS, GROWTH FACTORS IN
ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME, MORPHOLOGICAL FEATURES OF
GRAVIDARY ENDOMETRY**

Teshaev Sh.Zh., Akhmadjonova G.M.

Bukhara State Medical Institute

✓ **Resume**

Currently, despite the progress achieved in modern obstetrics, the problem of miscarriage remains relevant. Being a multiple organ pathology, the causes of occurrence are different. One of these etiological factors is antiphospholipid syndrome. And mainly, the problems of the process of decidualization and initiation of trophoblast remain unexplored in this pathology.

Key words: decidua, endometrium, morphostructure, implantation, fetal loss.

Актуальность

Преобразование эндометрия в децидуальную оболочку является важным признаком нормальной имплантации и беременности.

Осознание того, что материнское кровообращение в плаценте человека крайне ограничено до 10-12 недель беременности

побудило нас исследовать другие потенциальные источники питания плода в первом триместре беременности, в частности при антифосфолипидном синдроме [1 - 4]. В ходе эволюции гестации выделения из матки становились все более важной добавкой, к

содержаниям в желточном мешке эмбриона [5,6]. Совсем недавно стало понятно, что маточке выделения, называемые гистиотрофами и состоящие из белков, липидов, углеводов, могут выполнять более широкие функции, помимо простого обеспечения питательными веществами. Некоторые компоненты, такие как гликоделин, обладают сильными иммуносупрессивными свойствами [7,8,9], в то время как другие, такие как фактор ингибирования лейкемии (LIF) и MUC-1, играют ключевую роль в регулировании имплантации [10,11]. Следовательно, гистиотроф может модулировать материнско-плодовые взаимодействия и регулировать различные аспекты развития плаценты. Его важность во время доимплантационного периода была убедительно продемонстрирована на овцах, где подавление развития эндометриальных желез приводит к неспособности плода выживать и развиваться [12]. Точно так же у лошади повышенная экспрессия эпидермального фактора роста (EGF) в железах эндометрия тесно коррелирует как во времени, так и в пространстве с пролиферацией клеток в выстилающих оболочках плода [13].

В человеческом организме гистиотрофное питание всегда считалось маловажным по двум основным причинам. Во-первых, инвазивная форма имплантации, проявляемая бластоцистой человека, удаляет ее из просвета матки, и, следовательно, считалось, что маточные выделения продуцируются на 7-10 день после оплодотворения. Во-вторых, одновременное появление материнских эритроцитов в лакунарных пространствах синцитиотрофобластической мантии широко интерпретируется как свидетельство раннего начала материнского кровообращения и, следовательно, гемотрофного обмена [14, 15]. Однако в настоящее время имеется значительный объем доказательств, полученных с помощью различных методов, указывающих на то, что эффективное материнское кровообращение не устанавливается до начала второго триместра [1,3,16]. Действительно, человеческая плацента не может считаться гемохориальной до этого времени, поскольку межворсинчатое пространство заполнено только прозрачной жидкостью [16]. Первоначально считалось, что эта жидкость представляет собой фильтрат плазмы, просачивающийся через трофобластические пробки, закрывающие кончики спиральных артерий. Однако

недавно было выявлено, что маточные железы доставляют секреты в межворсинчатое пространство по крайней мере до 10 недель беременности, предполагая, что они могут, по крайней мере, способствовать образованию жидкости [11-13]. Это повышает вероятность того, что они могут играть более значительную роль на ранних сроках беременности, чем предполагалось ранее, что эквивалентно таковой у других видов. И возникает вопрос о том, что так ли все это происходит и при антифосфолипидном синдроме, где уже с ранних сроков беременности имеет место нарушения кровообращения и системы гемостаза.

Поэтому целью данного исследования было морфологически изучить секреторную активность желез эндометрия в пределах децидуальной оболочки в течение первого триместра (8-10 недель), чтобы оценить их потенциальный вклад в становлении маточно-плодово-плацентарного кровотока (МППК).

Материал и методы

Образцы децидуальной оболочки при неразвивающейся беременности у женщин с антифосфолипидным синдромом были получены с информированного письменного согласия пациентов, перенесших хирургическое прерывание беременности в городском родильном комплексе №2 города Андижан совместно с кафедрой акушерства и гинекологии №2 Андижанского государственного медицинского института. Исследование было одобрено этическим комитетом АГМИ охраны материнства и детства по этике исследований на людях. Образцы были получены под контролем УЗИ и были доступны в 30 случаях в пределах гестационного возраста от 5 до 8 недель (средний возраст 7 недель). Гестационный возраст оценивался по длине темени плода. Сразу после удаления ткани фиксировали погружением на 2 часа в 4% раствор формалина с целью получения блоков для электронной микроскопии.

Электронная микроскопия

Полутонкие срезы (1 мкм) окрашивали метиленовым синим, тогда как ультратонкие срезы (50 нм) контрастировали уранилацетатом, затем цитратом свинца и просматривали с помощью микроскопа. Для каждого образца толщина эндометрия измерялась от места соединения эндометрия с цитотрофобластической оболочкой

перпендикулярно границе эндометрия с миометрием.

В самом раннем доступном образце, менструальный возраст которого оценивался в 47 дней, картина была встроена в поверхностный слой высокосекреторного эндометрия. Маточные железы имели вид зубьев пилы, характерный для поздней секреторной фазы менструального цикла, и были заполнены обильными железистыми секретами. Они были гетерогенными по своей природе и включали богатый углеводами хлопьевидный материал, в котором были вкраплены многочисленные гладкие круглые капли, напоминающие липид. Цитотрофобластическая оболочка была хорошо развита и образовывала гладкую поверхность раздела с эндометрием. С возрастом гестационного возраста характер толщины децидуального слоя резко снизился с более чем на 5 мм через 6 недель и приблизительно до 1 мм на 8 неделе. Хотя между выборками наблюдались значительные различия, между двумя параметрами существовала статистически значимая отрицательная корреляция ($r=-0,84, P=0,01$). По мере развития беременности также увеличивалась вариабельность толщины эндометрия через плацентарное ложе, что отражало формирование плацентарных перегородок. Профили желез стали более гладкими и регулярными, но они все еще содержали осажженный секрет. Связь с межворсинчатым пространством прослеживалась до гестационного возраста не менее 8 недель.

В ранних образцах эпителиальные клетки имели морфологию высокой столбчатой формы, часто с большими апикальными выступами, достигающими до просвета железы. Это было подтверждено на ультраструктурном уровне, на котором можно было видеть, что апикальная мембрана, ограничивающая эти выступы, имела лишь скудные короткие микроворсинки. В основании выступов присутствовали плотные стыки, связывающие клетки. В цитоплазме было множество митохондрий и большое количество грубого эндоплазматического ретикулума. Многочисленные капли, напоминающие липид, наблюдались в базальных частях клеток, и это было подтверждено окрашиванием. Клетки были прикреплены к хорошо развитой базальной пластине, под которой иногда находились отростки стромальных клеток и коллагеновые волокна.

К 7-8 неделям клетки стали более кубовидными по своей природе с меньшим количеством апикальных выступов, хотя между профилями желез даже в пределах одного образца наблюдались значительные различия. Апикальная клеточная мембрана часто была покрыта длинными микроворсинками, и в цитоплазме присутствовали как аппарат Гольджи, так и короткие нити грубого эндоплазматического ретикулума. Примечательно, что в настоящее время присутствуют другие типы клеток, близко расположенные к глубокой поверхности базальной пластинки. Одна популяция обладала ядром неправильной формы с плотным периферическим гетерохроматином, а в цитоплазме часто присутствовали мембраносвязанные гранулы. Морфологически они напоминали естественные клетки-киллеры (NK) матки. Другой тип клеток был более крупным, менее осмиофильным, а цитоплазма напоминала таковую децидуальных клеток стромы. Чтобы попытаться идентифицировать эти клетки, было проведено дополнительное иммуноокрашивание плацентарного лактогена человека и цитокератина как маркеров вневорсинчатого трофобласта и CD68 как маркера макрофагов. Многие вторгшиеся трофобласты и макрофаги присутствовали в строме между железами, но только последние наблюдались в непосредственной близости от базальной пластинки. Секреция в просвете железы положительно реагировала на лактоген плаценты, что указывает на связь с межворсинчатым пространством, как и макрофаги, что свидетельствует о поглощении гормона фагоцитами.

Результат и обсуждение

Из полученных результатов данного исследования образцов соскобов было отмечено, что маточные железы развиты практически в соответствии с физиологическими показателями и очень активны на 6 неделе беременности, и что, несмотря на значительные индивидуальные различия, они постепенно регрессируют, как с точки зрения их длины, так и высота их эпителия по мере развития беременности. Некоторые из этих вариаций могут отражать различия в толщине эндометрия через плацентарное ложе, поскольку он, как правило, был самым тонким в центре и толще к периферии. Поэтому отбор

проб в разных местах может давать разные измерения.

Ранее мы сообщали, что в сроке беременности 6 недель железистые эпителиальные клетки очень похожи на клетки лютеиновой фазы цикла с большими скоплениями гликогена в апикальных частях клетки [16]. В нормальном менструальном цикле эти скопления рассеиваются примерно на 23–24 дни, но их постоянство указывает на то, что желтое тело беременности поддерживает железы в высокоактивном состоянии на ранних сроках беременности. Состав секрета маточных желез широко исследовался во время различных фаз менструального цикла [15,16], но их вклад после имплантации, в частности при антифосфолипидном синдроме, в значительной степени игнорировался. Секреты богаты углеводами, гликопротеинами и, как здесь показано, липидами. Следовательно, они могут быть важным источником питательных веществ для энергии и элементов для анаболических путей внутри фетоплацентарной единицы. Мы предположили, что использование гистиотрофов в период органогенеза может защитить плод от тератогенного повреждения реактивными формами кислорода, поскольку все эмбрионы, изученные до сих пор, в значительной степени полагаются на анаэробные пути трофики в этот период развития [10–14]. После завершения органогенеза концентрация кислорода в фетоплацентарной единице повышается, поскольку происходит прикрепление и развитие плаценты или, как в случае человека, полностью устанавливается материнское кровообращение к плаценте.

Наши результаты не только служат источником питательных веществ, но и демонстрируют, что железы экспрессируют широкий спектр факторов роста и цитокинов, и поэтому могут играть важную роль в регуляции развития плаценты, как и у других видов. Следовательно, гистиотроф может играть важную роль в регулировании пролиферации и дифференцировки трофобластов на ранних сроках беременности, а также в модулировании васкуляризации плаценты.

Поскольку недостаточная децидуализация может повлиять на имплантацию и плаценту, оценка морфологии эндометрия с помощью ультразвука вызвала большой клинический интерес. Толщина эндометрия 8 мм или более считается благоприятной для имплантации

трофобласта, хотя это остается спорным, поскольку другие авторы не обнаружили связи между толщиной эндометрия и достижением беременности [4–6]. Одной из причин этого может быть тот факт, что рост эндометрия не является важным процессом, и что одно измерение толщины эндометрия может не отражать все развитие эндометрия. В этом контексте оценка общего объема эндометрия с помощью трехмерного ультразвукового исследования может быть более точным способом оценки развития эндометрия. Адекватная толщина эндометрия, по-видимому, напрямую связана с васкуляризацией матки, и женщины с хорошей толщиной эндометрия на УЗИ, но плохим внутриматочным кровотоком, как правило, имеют плохой репродуктивный результат. Перфузия матки, по-видимому, регулирует восприимчивость эндометрия, а высокое сопротивление матки кровотоку связано с повторяющимися выкидышами. Визуализация кровообращения эндометрия с помощью трехмерного ультразвукового доплера, по-видимому, является эффективным параметром для прогнозирования имплантации при антифосфолипидном синдроме.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Okada H, Tsuzuki T, Shindoh H, Nishigaki A, Yasuda K, Kanzaki H. Regulation of decidualization and angiogenesis in the human endometrium: mini review. //J Obstet Gynaecol Res. 2014; 40: 1180- 1187.
2. Evans J, Salamonsen LA, Winship A, et al. Fertile ground: human endometrial programming and lessons in health and disease. //Nat Rev Endocrinol. 2016; 12: 654- 667.
3. Wu D, Kimura F, Zheng L, et al. Chronic endometritis modifies decidualization in human endometrial stromal cells. //Reprod Biol Endocrinol. 2017; 15: 16.
4. Garrido-Gomez T, Dominguez F, Quinonero A, et al. Defective decidualization during and after severe preeclampsia reveals a possible maternal contribution to the etiology. //Proc Natl Acad Sci USA. 2017; 114: E8468- E8477.
5. Coulam C. What about superfertility, decidualization, and natural selection? //J Assist Reprod Genet. 2016; 33: 577- 580.
6. Schatz F, Guzeloglu-Kayisli O, Arlier S, Kayisli UA, Lockwood CJ. The role of decidual cells in uterine hemostasis, menstruation, inflammation, adverse

- pregnancy outcomes and abnormal uterine bleeding. //Hum Reprod Update. 2016; 22: 497- 515.
7. Hamilton KJ, Arao Y, Korach KS. Estrogen hormone physiology: reproductive findings from estrogen receptor mutant mice. //Reprod Biol. 2014; 14: 3- 8.
 8. Bhurke AS, Bagchi IC, Bagchi MK. Progesterone-regulated endometrial factors controlling implantation. //Am J Reprod Immunol. 2016; 75: 237- 245.
 9. Pawar S, Hantak AM, Bagchi IC, Bagchi MK. Minireview: Steroid-regulated paracrine mechanisms controlling implantation. //Mol Endocrinol. 2014; 28: 1408- 1422.
 10. Vinketova K, Mourdjeva M, Oreshkova T. Human decidual stromal cells as a component of the implantation niche and a modulator of maternal immunity. //J Pregnancy. 2016; 2016: 8689436.
 11. Mori M, Bogdan A, Balassa T, Csabai T, Szekeres-Bartho J. The decidua-the maternal bed embracing the embryo-maintains the pregnancy. //Semin Immunopathol. 2016; 38: 635- 649.
 12. Sharma S, Godbole G, Modi D. Decidual control of trophoblast invasion. //Am J Reprod Immunol. 2016; 75: 341- 350.
 13. Diamond JR, Wu B, Agarwal N, et al. Pharmacokinetic drug-drug interaction study of the angiopoietin-1/angiopoietin-2-inhibiting peptibody trebananib (AMG 386) and paclitaxel in patients with advanced solid tumors. //Invest New Drugs. 2015; 33: 691- 699.

Поступила 09.07.2021