



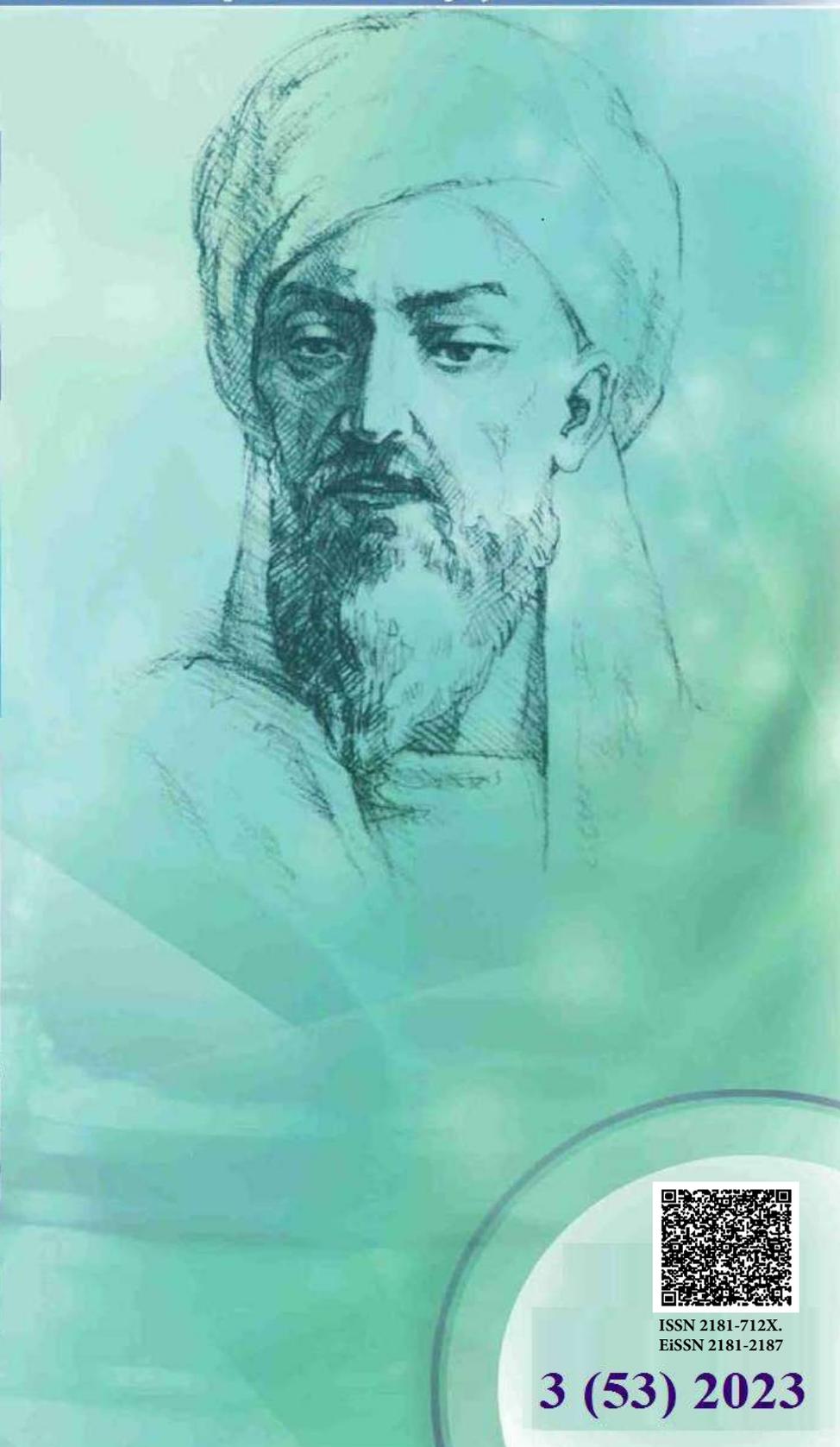
**New Day in Medicine**  
**Новый День в Медицине**

**NDM**



# TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



**AVICENNA-MED.UZ**



ISSN 2181-712X.  
EiSSN 2181-2187

**3 (53) 2023**

**Сопредседатели редакционной  
коллекции:**

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,  
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

**Ред. коллегия:**

М.И. АБДУЛЛАЕВ  
А.А. АБДУМАЖИДОВ  
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ  
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ  
М.М. АКБАРОВ  
Х.А. АКИЛОВ  
М.М. АЛИЕВ  
С.Ж. АМИНОВ  
Ш.Э. АМОНОВ  
Ш.М. АХМЕДОВ  
Ю.М. АХМЕДОВ  
Т.А. АСКАРОВ  
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)  
Е.А. БЕРДИЕВ  
Б.Т. БУЗРУКОВ  
Р.К. ДАДАБАЕВА  
М.Н. ДАМИНОВА  
К.А. ДЕХКОНОВ  
Э.С. ДЖУМАБАЕВ  
А.Ш. ИНОЯТОВ  
С. ИНДАМИНОВ  
А.И. ИСКАНДАРОВ  
С.И. ИСМОИЛОВ  
Э.Э. КОБИЛОВ  
Д.М. МУСАЕВА  
Т.С. МУСАЕВ  
Ф.Г. НАЗИРОВ  
Н.А. НУРАЛИЕВА  
Б.Т. РАХИМОВ  
Ш.И. РУЗИЕВ  
С.А. РУЗИБОЕВ  
С.А.ГАФФОРОВ  
Ж.Б. САТТАРОВ  
Б.Б. САФОЕВ (отв. редактор)  
И.А. САТИВАЛДИЕВА  
Д.И. ТУКСАНОВА  
М.М. ТАДЖИЕВ  
А.Ж. ХАМРАЕВ  
А.М. ШАМСИЕВ  
А.К. ШАДМАНОВ  
Н.Ж. ЭРМАТОВ  
Б.Б. ЕРГАШЕВ  
Н.Ш. ЕРГАШЕВ  
И.Р. ЮЛДАШЕВ  
Д.Х.ЮЛДАШЕВА  
А.С. ЮСУПОВ  
М.Ш. ХАКИМОВ  
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)  
DONG JINCHENG (Китай)  
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)  
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)  
В.А. МИТИШ (Россия)  
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)  
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)  
А.А. ПОТАПОВ (Россия)  
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)  
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)  
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)  
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)  
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

[www.bsmi.uz](http://www.bsmi.uz)

<https://newdaymedicine.com>

E: [ndmuz@mail.ru](mailto:ndmuz@mail.ru)

Тел: +99890 8061882

**ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН  
НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ  
NEW DAY IN MEDICINE**

*Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал*

*Научно-реферативный,*

*духовно-просветительский журнал*

**УЧРЕДИТЕЛИ:**

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ  
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский  
исследовательский центр хирургии имени  
А.В. Вишневского является генеральным  
научно-практическим  
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных  
изданий, рецензируемых Высшей  
Аттестационной Комиссией  
Республики Узбекистан  
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:**

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)  
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)  
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)  
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)  
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)  
У.К. КАЮМОВ (Ташкент)  
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)  
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)  
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)  
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)  
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

**3 (53)**

**2023**

*март*

## ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ И ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

<sup>1</sup>Матризаева Г.Д., <https://orcid.org/0009-0001-2796-8041>

<sup>2</sup>Ихтиярова Г.А. <https://orcid.org/0000-0002-2398-3711>.

<sup>1</sup>Ургенчский филиал Ташкентской медицинской академии Узбекистан, Хорезмская область, город Ургенч, улица Ал-Хорезми №28 Тел: +998 (62) 224-84-84 E-mail: info@urgfiltma.uz,

<sup>2</sup>Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сины, Узбекистан, г. Бухара, ул. А. Навои. 1 Тел: +998 (65) 223-00-50 e-mail: info@bsmi.uz

### ✓ Резюме

*В статье представлены современные литературные данные об этиологии и патогенезе невынашивания беременности. Репродуктивная проблема, связанная с невынашиванием беременности продолжает занимать одно из первых мест среди задач акушера-гинеколога и имеет большое медицинское значение. Иммуногистохимические и гистологические особенности эндометрия при невынашивании беременности являются важными для патологоанатомической диагностики и гинекологической практики. Данные об экспрессии стероидных рецепторов, белков, регулирующих клеточный цикл, представляют собой важные диагностические признаки невынашивания беременности.*

*Ключевые слова: иммуногистохимия эндометрия, невынашивание беременности, сосудисто-эндотелиальный фактор роста.*

## IMMUNOHISTOCHEMICAL AND PATHOMORPHOLOGICAL ASPECTS OF MISCARRIAGE

<sup>1</sup>Matrizayeva G.J., <sup>2</sup>Ikhtiyarova G.A.

<sup>1</sup>Urgench branch of the Tashkent Medical Academy,

<sup>2</sup>Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sina Uzbekistan

### ✓ Resume

*The article presents modern literature data on the etiology and pathogenesis of miscarriage. The problem of miscarriage continues to occupy one of the first places among the most important tasks of practical obstetrics and gynecology and is of great medical and social importance. Immunohistochemical and ultrastructural features of the endometrium in case of miscarriage are important for pathoanatomical diagnosis and gynecological practice. Data on the expression of steroid receptors, proteins that regulate the cell cycle, are important diagnostic signs of miscarriage.*

*Key words: endometrial immunohistochemistry, miscarriage, vascular endothelial growth factor.*

## HOMILA KO'TARA OLMASLIKDA IMMUNOGISTOKIMYOVIY VA PATOMORFOLOGIK OMILLARI

<sup>1</sup>Matrizayeva Gulnara Jumaniyazovna, <sup>2</sup>Ixtiyorova Gulchexra Akmalovna

<sup>1</sup>Toshkent tibbiyot akademiyasi Urganch filiali, <sup>2</sup>Buxoro davlat tibbiyot instituti

### ✓ Rezyume

*Maqolada homila ko'tara olmaslikning etiologiyasi va patogenezi haqidagi zamonaviy ma'lumotlar keltirilgan. Homila ko'tara olmaslik muammosi amaliy akusherlik va ginekologiyaning eng muhim vazifalari orasida birinchi o'rinlardan birini egallashda davom etmoqda va katta tibbiy va ijtimoiy ahamiyatga ega. Homila ko'tara olmaslikda endometriyning immunohistokimyoviy va ultrastruktur xususiyatlari patoanatomik tashxis va ginekologik amaliyot uchun muhimdir. Steroid retseptorlari va hujayra siklini tartibga soluvchi oqsillar ta'siri haqidagi ma'lumotlar homila ko'tara olmaslikning muhim diagnostik belgilaridir.*

*Kalitso'zlar: endometriy immunohistokimyosi, homila ko'tara olmaslik, qon tomir endotelial o'sish omili.*

### Актуальность

Несмотря на широкие диагностические возможности, с позиции клиники и морфологии значительная часть нарушений репродуктивной функции остается невыясненной. Число самопроизвольных абортов ежегодно достигает 180 тыс. или 15-20% всех желанных беременностей. Частота неразвивающейся беременности составляет 45-86% случаев самопроизвольных выкидышей на ранних сроках [3].

В литературных источниках подходы к определению привычной невынашиваемости беременности противоречивы. Согласно рекомендациям ВОЗ, - это 3 и более выкидыша в анамнезе, следующих друг за другом в ранние сроки [5]. Международный комитет по мониторингу ВРТ, Американское общество репродуктивной медицины и Европейское общество репродукции человека и эмбриологии предлагают относить к ПНБ два и более выкидыша, причем необязательно подряд [3,5].

Также в литературе обсуждаются [14] две формы привычного невынашивания: первичное и вторичное. При первичном привычном невынашивании все беременности пациенток завершаются самопроизвольным прерыванием. Вторичное привычное невынашивание характеризуется отягощенным паритетом женщин с присутствием в анамнезе не только выкидышей, но и медицинских абортов, родов, внематочной беременности. Привычное невынашивание относят к полиэтиологическому заболеванию, имеющему разнообразные факторы риска.

**Цель исследования** – изучить морфофункциональную и иммуногистохимическую особенность децидуальной оболочки эндометрия, для выявления механизмов причин развития не вынашивания на ранние сроки беременности.

Неразвивающаяся беременность - это патологическое состояние, приводящее к гибели эмбриона или плода и характеризующееся угнетением сократительной деятельности матки и гемостазиологическими нарушениями в организме матери, в результате чего не происходит элиминации плода из матки. Как правило, в I триместре в 75 % случаев сначала происходит гибель эмбриона и только потом могут наблюдаться явления угрозы прерывания беременности или клинические проявления выкидыша. Для НБ характерно отсутствие каких-либо пролиферативных и метаболических процессов с участием клеточно-тканевых элементов плодного пузыря в связи с их далеко зашедшими дистрофическими и некробиотическими изменениями. Данная ситуация усугубляется ареактивностью матки, которая не отторгает погибший плод. Характерным клиническим признаком замершей беременности является стертая картина субъективных проявлений нарушения беременности на фоне стабилизации размеров матки и их несоответствия сроку беременности[3].

Среди многообразия факторов риска не последнюю роль в ПНБ у пациенток репродуктивного возраста играют нарушения функции желтого тела в виде недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ) [16]. Причины НЛФ у женщин разнообразны, они ассоциируются с недостаточным питанием, ожирением, чрезмерной физической нагрузкой, стрессом, возрастом. К НЛФ приводят такие заболевания органов эндокринной и репродуктивной систем, как склерокистоз яичников, эндометриоз, дисфункция коры надпочечников, патология щитовидной железы, гиперпролактинемия, сахарный диабет. Гистологическое исследование эндометрия при НЛФ выявляет недостаточность плацентарного ложа у 64% пациенток с привычным невынашиванием против общепопуляционного значения 25% [8,16].

Причины невынашивания беременности многочисленны и часто не удается выделить ведущий фактор. До 80% репродуктивных потерь приходится на I триместр. Около 1-2% женщин страдают привычным невынашиванием беременности. Привычный выкидыш может быть связан с наличием хромосомных аномалий, антифосфолипидного синдрома, а также с иммунными и эндокринными нарушениями [1,14]. Среди разных причин нарушения репродуктивной функции женщины большую роль играют воспалительные заболевания половых органов, особенно хронический эндометрит. Часто при хроническом эндометрите имеет место привычная невынашиваемость беременности- в среднем 14%. Невынашивание беременности может возникать в связи с гиперсекрецией лютеинизирующего гормона, гипосекрецией фолликулостимулирующего гормона, гипоэстрогенией, гиперандрогенией, поражением рецепторов эндометрия (при хроническом эндометрите с высоким уровнем

цитотоксичных клеток IL1 $\beta$ , IL8, CD20 и вырабатываемых ими провоспалительных цитокинов, как правило, сохраняется нормальный уровень гормонов) [6,7].

В последние годы особое внимание исследователей приковано к изучению показателей врожденного иммунитета. Толл-подобные рецепторы (Toll-likereceptors, TLR) являются основными сигнальными рецепторами и экспрессируются внутриклеточно и на поверхности нейтрофилов, макрофагов, дендритных, эндотелиальных и эпителиальных клеток, а также натуральных киллеров [19].

Эпителиальные клетки женских половых путей экспрессируют 10 типов Толл-подобных рецепторов (Toll-likereceptors, TLR), каждый из которых связывается только со специфичными лигандами [21,22]. В связи с тем, что Толл-подобные рецепторы врожденного иммунитета являются первыми структурами иммунной системы, контактирующими с лигандами инфекционных агентов и запускающими иммунный ответ, они играют важную роль в патогенезе ряда акушерских и гинекологических осложнений.

Экспрессия TLR2 выявлена в эпителии фаллопиевых труб, эндометрия, шейки матки и влагалища, а также гладкомышечных клетках шейки матки и влагалища, клетках стромы эндометрия и маточных натуральных киллерах [20]. TLR4 экспрессируется в маточных трубах, эндометрии, шейке матки и влагалище, гладкомышечных клетках матки и шейки матки, стромальных клетках эндометрия и маточных натуральных киллерах [19].

Исследования, проведенные в культуре клеток и на моделях животных, показали, что TLR играют роль в патогенезе выкидышей и преждевременных родов. В исследованиях, касающихся экспрессии TLR в культуре клеток трофобласта, было показано, что в первом триместре они экспрессируют TLR1, TLR2, TLR3 и TLR4, но не TLR6. К концу третьего триместра в плаценте появляется экспрессия TLR6, что предположительно указывает на зависимость его экспрессии от гормональных факторов. E.C. Bejaretal. (2006) показали, что трофобласт экспрессирует TLR4 в первом триместре значительно меньшей степени, чем в третьем [12]. Эти данные позволяют предположить, что хорион на ранних сроках беременности менее восприимчив к действию патогенов, чем на доношенном сроке, хотя механизмы этого явления еще нуждаются в изучении [19,22]. Кроме того, показано, что TLR в первом триместре экспрессируются только в ворсинчатом цитотрофобласте и вневорсинчатом трофобласте, но не в синцитиотрофобласте [21,22]. Предполагают, что незначительная экспрессия TLR в синцитиотрофобласте, который является наружным слоем, позволяет хориону формировать иммунный ответ только в случае, если микроорганизм разрушает этот наружный слой.

Эндометрий и децидуа содержат большое количество иммунных и воспалительных клеток, способных продуцировать цитокины. Одна из недавних гипотез, объясняющих механизм иммунологически обусловленного невынашивания беременности предполагает наличие нарушений в TH1 типе иммунного ответа и важную роль TNF в реализации этого механизма [6,7]. Суть гипотезы заключается в том, что плод может выступать в качестве мишени для локальной клеточной иммунной реакции, кульминацией которой является прерывание беременности, у женщин, страдающих привычным невынашиванием, антигены трофобласта активизируют макрофаги и лимфоциты, что приводит к индукции клеточного иммунного ответа регулируемого цитокинами TH1 клеток – TNF, IL1 $\alpha$  и IL b что приводит к прекращению развития эмбриона и роста и функционирования трофобласта. Так повышенный уровень TNF и IL в периферической крови обнаруживается только у женщин с невынашиванием беременности, но не у женщин с нормальной репродуктивной функцией. В среднем у 60–80 % небеременных женщин, перенесших несколько спонтанных выкидышей выявляются нарушения TH1 типа иммунного ответа на антигены трофобласта, в то время как менее чем у 3 % нормально вынашивающих беременность женщин наблюдаются такие же изменения. Было также установлено, что в отличие от женщин с привычным невынашиванием беременности, у которых наблюдается TH1 тип иммунного ответа на антигены трофобласта, у большинства женщин с нормально протекающей беременностью выявляется TH2 тип иммунного ответа на антигены трофобласта. Таким образом, цитокины способны нарушать нормальное течение беременности в зависимости от их вида, концентрации и стадии дифференцировки потенциальных тканей-мишеней [19].

Персистенция в эндометрии бактериально-вирусной инфекции сопровождается нарушениями в системе гемостаза и метаболическими изменениями в слизистой оболочке

матки, нарушает рецептивность эндометрия, оказывает негативное влияние на процесс имплантации, что может служить причиной остановки развития эмбриона (плода).

Роль инфекции в спонтанном прерывании беременности зависит от пути проникновения микроорганизмов, вовлечения в инфицирование плода и околоплодных оболочек, вида и вирулентности микробов, количества проникших патогенов, продолжительности заболевания матери и прочих факторов [15].

Восходящий путь инфицирования эмбриона (плода), преобладающий в I триместре беременности, обусловлен условно-патогенными бактериями, а также микоплазмами, хламидиями, грибами рода *Candida*, вирусом простого герпеса [14].

В эндометрии и децидуальной оболочке присутствует огромное количество клеток иммунной системы, способных секретировать различные типы цитокинов. Известно, что регуляция иммунного ответа осуществляется преимущественно Т-хелперами, или лимфоцитами CD4. Выделяют две субстанции этих клеток - Тх типа 1 и Тх типа 2. Они различаются по секретируемым цитокинам. ТХ1 секретируют интерферон  $\gamma$ , ИЛ-2 и  $\beta$ -ФНО, а ТХ2 - ИЛ-4, -5 и -10.  $\alpha$ -ФНО секретируют обе субпопуляции клеток, но преимущественно ТХ1. Цитокины - посредники в развитии воспалительных и иммунных реакций в системе мать - плацента - плод. Цитокины, секретируемые Тх, по механизму обратной связи регулируют функцию этих клеток. Установлено, что ТХ2, обеспечивающий преимущественно гуморальные реакции иммунитета, благоприятствует физиологическому течению беременности. ТХ1, напротив, стимулирует клеточное звено иммунитета и может оказать abortивное действие [11].

Иммунная система может приводить к потере плода через активацию НК-клеток и макрофагов. НК-клетки принимают непосредственное участие в лизисе трофобласта. Активация макрофагов способствует усилению продукции и секреции цитокинов, оказывающих действие на эффекторные клетки, в том числе НК-клетки. Цитокиновый каскад может быть запущен не только инфекционным агентом, но и эндогенными причинами (гипоксия, гормоны и др.) [4].

При неразвивающейся беременности продукт зачатия часто самостоятельно не удаляется и некоторые его части задерживаются в полости матки, что требует ее оперативного выскабливания (соскоб).

Морфологическое исследование ткани эндометрия играет основную и решающую роль в установлении причины репродуктивной патологии женщины. Важным представляются вопрос применения, расширенного иммуногистохимического исследования по определению параметров местного иммунитета, выявления ХГЧ, экспрессии рецепторов к прогестерону и эстрогену в диагностике невынашивания беременности. ИГХ является высокоспецифичным и высокочувствительным методом исследования и позволяет не только верифицировать этиологию, но и судить морфогенезе воспалительного генеза, что немаловажно при выборе лечения с целью восстановления репродуктивной функции пациенток [2,15].

Ранние этапы беременности имплантация и плацентация осуществляется путем тесного взаимодействия погружающейся бластоцисты, а затем – хориального мешка с окружающим цитотрофобластическим щитом, с децидуализированным или гравидарным эндометрием, то есть сопряженных процессов цитотрофобластической инвазии и перестройки стромальных клеток эндометрия в децидуальные.

Оценка иммуногистохимических параметров эндометрия при инфекции- значительное повышение количества CD 20 (+) лимфоцитов.

При инфекционных и неинфекционных процессах в эндометрии активируются медиаторы воспаления. После активации медиаторов воспаления происходят следующие явления: начинается хемотаксис лейкоцитов в зону повреждения, нарушается микроциркуляция, активируются нейтрофилы, макрофаги. Для патогенеза НБ характерно волнообразное течение. Макрофаги в очаге воспаления синтезируют цитокины (интерлейкин ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-5, ИЛ-8, фактор некроза опухоли TNF- $\alpha$ ) [6,13,18,23].

Противовоспалительные цитокины обеспечивают успешное течение беременности, а провоспалительные цитокины обладают эмбриотаксическим действием, вызывают активацию протромбокиназы, что приводит к ограничению инвазии трофобласта, тромбозам, инфарктам и в конечном итоге- к выкидышу или гибели эмбриона. В этом случае прогестерон является

«натуральным иммуносупрессором», который опосредованно через Т- лимфоциты ингибирует реакцию отторжения плода.

Важно отметить взаимозависимость перечисленных причин НБ, например, уровень прогестерона оказывает непосредственное влияние на систему цитокинов. При низком содержании прогестерона или поражении рецепторов выявлен низкий уровень прогестерон-индуцированного блокирующего фактора. В этих условиях иммунный ответ матери на трофобласт реализуется с преобладанием Th 1 типа, продуцирующих в основном провоспалительные цитокины TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , ИЛ-1 и ИЛ-8, обладающие прямым эмбриотоксическим эффектом и способствующие прерыванию беременности в 1-м триместре. При физиологической беременности в крови преобладают цитокины Th 2 типа, в том числе ИЛ-4, блокирующие реакции клеточного иммунитета и способствующие инвазии трофобласта [6,7,15].

Цитокины, в свою очередь, активируют лимфоциты и факторы роста (VEGF) способствующие клеточной пролиферации Т- и В-лимфоцитов, тромбоцитов. Они отвечают за рост капилляров, способствуют процессам ангиогенеза, образуя проангиогенные факторы, влияющие на пролиферацию и дифференцировку эндотелиальных клеток. В зоне воспалительного процесса активированные макрофаги синтезируют ферменты и активные формы кислорода и перекиси водорода. После воспаления в эндометрии происходит деструкция с последующим изменением структуры и нормальной циклической трансформации поврежденной ткани. Как следствие выброса провоспалительных цитокинов (интерлейкин IL-1, IL-2, IL-5), происходит стимуляция лимфоцитов (CD16, CD 20), плазматических клеток (CD 138), фибробластов, высвобождение широкого спектра медиаторов воспаления. К функциям макрофагов еще относятся синтез сосудистого фактора роста (VEGF). Максимальная экспрессия фактора отмечено в период наибольшей пролиферативной активности (секреторная фаза) [24].

Новообразование сосудов в плаценте является сложным динамическим процессом, результатом взаимодействия ингибиторов и активаторов ангиогенеза. В физиологических условиях антиангиогенные факторы контролируют рост кровеносных сосудов, предотвращая гиперваскуляризацию. Активаторами ангиогенеза, или ангиогенными факторами, в плаценте являются васкуло-эндотелиальный фактор роста (VEGF), фактор роста фибробластов (FGF) и плацентарный фактор роста (PlGF) [26,27]. Экспрессия факторов роста обнаружена в трофобласте, децидуальных и эндотелиальных клетках плаценты человека [26].

Способность VEGF повышать проницаемость микрососудов в несколько раз. Тем самым VEGF обеспечивает условия для миграции эндотелиальных клеток [26,27]. VEGF человека насчитывает более шести изоформ – VEGF121, VEGF145, VEGF165, VEGF183, VEGF189, VEGF206, - отличающихся по количеству и биологической активности входящих в состав аминокислот. Среди перечисленных изоформ VEGF, доминирующими в эндометрии являются VEGF121, VEGF165, и VEGF189. В плаценте основными изоформами VEGF являются VEGF165 и VEGF189 [24]. При физиологическом течении беременности экспрессия фактора максимальна в структурах, граничащих с межворсинчатом пространством [25]. Такая локализация облегчает транспорт VEGF в кровеносную систему матери. Существует и противоположное мнение, согласно которому избыток продуцируемого плацентой VEGF блокирует ангиопротективный эффект всех ростовых факторов.

Плацента является основным источником VEGF, необходимого для осуществления ангиогенеза в ворсинах хориона. Значительное количество VEGF циркулирует в материнской крови, выбрасываемой в межворсинчатое пространство и контактирующей с ворсинами хориона [19]. Воздействие VEGF осуществляет через основные рецепторы VEGFR-1 (Flt-1) и VEGFR-2 (Flk-1). Вместе с тем выявлены и другие рецепторы к VEGF, такие как нейропилин (neuropilin) NP-1 и NP-2, которые контактируют с VEGF165 изоформой. Установлено, что через VEGFR-2 проводятся сигналы, ускоряющие ангиогенез, васкуляризацию и вазодилатацию. VEGFR-1 блокирует васкулозависимую функцию эндотелия, но стимулирует через эндотелий формирование трубчатых структур [24,25,26].

Растворимая форма Flt-1, кодирующая мРНК, обнаружена в трофобласте и децидуальных клетках плаценты [22,26]. Известно, что VEGF кроме стимуляции ангиогенеза активирует миграцию и пролиферацию трофобласта [26,27]. В I триместре установлено зависимое влияние

VEGF на хемотаксис трофобласта при инвазии в кровеносные сосуды [13]. Хемоактивацию трофобласта к VEGF осуществляет гепарин, инвазия вневорсинчатого трофобласта опосредована оксидом азота (NO).

Увеличение экспрессии VEGF при гипоксии и ишемии плацент, объясняется повышенной капилляризацией ворсин. При хориоамнионите интенсивная экспрессия VEGF обнаружена в эндотелиальных клетках кровеносных сосудов и в структурах плацент, инфильтрированных нейтрофилами и макрофагами [2]. VEGF и PlGF посредством Fit-1 рецепторов аутокринно стимулируют клеточную миграцию при воспалении плаценты.

Особый интерес среди заболеваний, обусловленных генными и хромосомными аномалиями, вызывает сложный патогенез генетически детерминированных форм тромбофилий [9], приводящих в период беременности к тромбоэмболическим осложнениям и влекущих за собой прерывание беременности при любом ее сроке. Мутации метилентетрагидрофолатредуктазы — MTHFR – (полиморфизм 677 С->Т), фактора Лейдена — F5 – (полиморфизм 1691 G->A), протромбина – (F2) – (полиморфизм 20210 G->A), ингибитора активатора плазминогена — PAI-1 – (полиморфизм 675 5G->4 G) относят к наиболее часто встречаемым формам наследственных тромбофилий. Генетические нарушения в свертывающей системе крови при тромбофилиях проявляются недостаточностью ингибиторов коагуляции и фибринолитических факторов с избыточной продукцией прокоагулянтных факторов [9,10,17].

Согласно морфометрическим исследованиям [8], спиральные артерии гравидарного эндометрия при самопроизвольных абортах имеют сниженные параметры – периметр и площадь просвета сосудов.

### Заключение

Таким образом, исходя из исследовательских позиций, следует заключить, что знакомство с доступными литературными источниками свидетельствует об активном изучении факторов риска, этиологии и патогенеза привычного не вынашивания беременности и хронического эндометрита как отдельно существующих нозологических единиц. С другой стороны, в литературе практически отсутствуют сведения клинического, морфологического и функционального плана о хроническом эндометрите, сочетающемся с привычным не вынашиванием беременности. Более того, не изучены и патогенетические основы двух нозологических форм, не уточнены все факторы риска, а особенно в ранние сроки беременности (5-12 недель), что требует дальнейших исследований в указанном направлении. Существует необходимость изучения не только этиологических, но и патогенетических механизмов ПНБ с выявлением морфологических особенностей, провоцирующих гибель эмбриона и прерывание беременности. Структурные и функциональные нарушения в гравидарном эндометрии и ворсинчатом хорионе, ассоциируются у акушеров-гинекологов с первичной плацентарной недостаточностью.

Выявленные изменения требуют дальнейшего изучения проблемы со стороны патоморфологов, акушеров-гинекологов, иммунологов для определения патоморфологических механизмов развития неразвивающейся беременности в каждой семейной паре. Иммуногистохимия дает возможность более точной диагностики и контроля эффективности гормонального лечения, обеспечивает индивидуальный подход к пациентке и, следовательно, позволяет оптимизировать схемы гормональной терапии. Установленные морфологические и иммуногистохимические особенности хронического эндометрита подчеркивают значимость и необходимость комплексного исследования соскобов и биоптатов в алгоритме обследования пациенток с не вынашиванием беременности.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Матризаева Г.Д., Юсупова М.А. Ультразвуковые прогностические признаки не вынашивания беременности и плацентарной недостаточности в 1 триместре гестации // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья Тошкент 2017; 3-4(79-80):87.
2. Матризаева Г.Д. Иммуногистохимические аспекты проблемы невынашивания беременности // Talqin va tadqiqotlar 2022; 10:182-184.
3. Несяева Е.В. Неразвивающаяся беременность: Этиология, патогенез, клиника диагностика // Акуш. и гин. 2005; 2:3-7.
4. Петросян Л.А. Иммунологические аспекты привычной потери беременности // Проб. Репрод. 2008; 2:16-19.

5. Сидельникова В.М. Не вынашивание беременности современный взгляд на проблему // *Российский Вестник Акушера-гинеколога*, 2007; 2:62-65.
6. Сумеди Т.Н. Содержание цитокинов в периферической крови и слизи цервикального канала у женщин с невынашиванием беременности инфекционного генеза. /Автореф. дис. канд. мед. наук. - Москва, 2005; 23.
7. Тетруашвили Н.К. Роль системы цитокинов в патогенезе привычного выкидыша и преждевременных родов: /Автор.дис. ... канд. мед.наук. – М.. 2002; 23.
8. Федорина Т.А. Морфологические критерии патогенетических вариантов неутонченных абортот / Т.А. Федорина, О.И. Линева // *Акуш. и гин.* 2006; 4:31-34.
9. Clark D.A. Tolerance mechanisms in pregnancy: a reappraisal of the role of class I paternal MHC antigens / D.A. Clark, G. Chaouat // *Am J. Reprod. Immunol.* 2010; 2:93-103.
10. Bushtireva N.B. Pelogeina genetic polymorphisms associated with impaired folate cycle and the risk of thrombophilia in patients with retrochorial hematoma in the first trimester of pregnancy / N.B. Bushtireva, E.I. Kuznetsova // *Clinicalmedicine.* 2015; 7(3):84-88.
11. Bazhenov D.O. et al. Characteristics of Natural Killer Cell Interaction with Trophoblast Cells During Pregnancy / D. O. Bazhenov [et al.] // *Current Molecular Medicine.* 2019; 19(10).
12. Heil F. et al. Species-specific recognition of single-stranded RNA via Toll-like receptor 7 and 8. *Science*, 2004; 303: 1526-1529.
13. Innate immunity and disorders of female reproductive tract / A. Horne, S. Stock, A. King // *Reproduction.* – 2008; 135:739-749.
14. Investigation of systemic inflammatory response in first trimester pregnancy failure / J. Calleja-Agius E. Jauniaux A. R. Pizzey [at al.] // *Hum. Reprod.* 2012; 27:349-357.
15. Kitaya K. Immunohistochemical and Clinicopathological Characterization of Chronic Endometritis / K. Kitaya, T. Yasuo // *Am J Repr Immun.* 2011; 66(5):410-415.
16. Kumar S., Brudney A., Cheon Y.P. et al. progesterone induces calcitonin expression in the baboon endometrium within the window of window of uterine receptivity // *Biol. Reprod.* 2003; 68(4):1318-1323.
17. Ortel T.L. Antiphospholipid syndrome: laboratory testing and diagnostic strategies / T.L. Ortel // *Am J Hematol.* 2012; 87(1):75-81.
18. Peipert J.F., Ness R.B., Blume J. Clinical predictors of endometritis in women with symptoms and signs of pelvic inflammatory disease // *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 184(5):856-864.
19. W.I. Lee et al. Stronger Toll-like receptor 1/2, 4, and 7/8 but less 9 responses in peripheral blood mononuclear cells in non-infectious exacerbated asthmatic children[Electronic resource] / W.I. Lee, T.C. Yao, K.W. Yeh, L.C. Chen [et al.] // *Immunobiology.* 2012; 22 May. – Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22727330>.
20. V.M. Abrahams et al. TLR6 modulates first trimester trophoblast responses to peptidoglycan /V.M. Abrahams, P.B. Aldo, S.P. Murphy [et al.] // *J. Immunol.* 2008; 180:6035-6043.
21. Schatz F. et al. Toll-like receptor 4 expression in decidual cells and interstitial trophoblasts across human pregnancy / F. Schatz, U. A. Kayisli, E. Vatandaslar, N. Ocak [et al.] // *Am J Repr Immun.* 2012; 68:146-153.
22. Hussein W.M. et al. Toll-like receptor agonists: a patent review (2011–2013) / W.M. Hussein, T.Y. Liu, M. Skwarczynski, I. Toth // *Expert Opin Ther Pat.* 2014; 24(4):453-470.
23. Vinatier D., Dufou P., Cosson M., et al. Antiphospholipid syndrome and recurrent miscarriages // *Eur. I. Obstet. Gynecol. Reprod/ Biol.* 2002; 96(1):75-76. Vuorela P., Carpen O., Tulppala M., et al. VEGF, its receptors and the tie receptors in recurrent miscarriage // *Mol. Hum. Reprod.*- 2003.-Vol.6, N3.-P.276-282.
24. Wang J., Mayernik L., Armant D.R. Intergrin signaling regulates blastocyst adhesion to fibronectin at implantation: intracellular calcium transients and vesicle trafficking in primary trophoblast cells // *Dev. Biol.* - 2002.- Vol.245, N2. - P. 270-279.
25. Zhou Y. Vascular endothelial growth factor ligands and receptors that regulate human cytotrophoblast survival are dysregulated in severe preeclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome / Y. Zhou, M. McMaster, K. Woo et al. // *AM J Pathol.* – 2002; 160(4):1405-23.
26. Zhou Y. Human cytotrophoblast promote endothelial survival and vascular remodeling through secretion of Ang2, PlGF, and VEGF-C / Y. Zhou, V. Bellinard, K.T. Feng et. al. // *J.Dev. Biol.* 2003; 1:263(1):114-25.

**Поступила 20.02.2023**