



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

4 (54) 2023

Сопредседатели редакционной коллегии:

**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. РУЗИБОВЕВ
С.А. ГАФФОРОВ
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОВЕВ (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

<https://newdaymedicine.com>

E: 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 (Тошкент)
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

4 (54)

2023

апрель

УДК 618.3-06:(618.11-006.2+616.45): 577.175.62-07-08

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ В ПЕРВОМ ТРИМЕСТРЕ

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

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

¹Ургенчский филиал Ташкентской медицинской академии,

²Бухарский государственный медицинский институт

✓ Резюме

По данным современной литературы в статье представляет совокупность актуальных вопросов акушерства, гинекологии, иммунологии и иммуногистохимии и является современной в контексте проводимых комплексных исследований. Иммуногистохимические и ультраструктурные особенности эндометрия при невынашивании беременности представляются важными для патологоанатомической диагностики и гинекологической практики. Данные об экспрессии стероидных рецепторов, белков, регулирующих клеточный цикл, представляют собой важные диагностические признаки хронического эндометрита, позволяющие на новом уровне формулировать патологоанатомические заключения по биопсийному материалу. Иммуногистохимия дает возможность более точной диагностики и контроля эффективности гормонального лечения, обеспечивает индивидуальный подход к пациентке и, следовательно, позволяет оптимизировать схемы гормональной терапии.

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

NEW APPROACHES TO THE DIAGNOSIS OF MISCARRIAGE IN THE FIRST TRIMESTER

¹Matrizaeva Gulnara Jumaniyazovna, ²Ikhtiyarova Gulchekhra Akmalovna

¹Urgench branch of the Tashkent Medical Academy,

²Bukhara State Medical Institute

✓ Resume

According to modern literature, the article presents a set of topical issues of obstetrics, gynecology, immunology and immunohistochemistry and is modern in the context of ongoing comprehensive research. Immunohistochemical and ultrastructural features of endometrium in cases of infertility and miscarriage are important for anatomopathological diagnostics and gynaecological practice. The information on expression of steroid receptors, notably the proteins which regulate cell cycle, are important diagnostic signs of chronic endometritis, which enable to formulate a pathological conclusion about bioptic materials at a new level. Immunohistochemistry gives a possibility of a more accurate diagnostics and effectiveness control of hormonal treatment, it also provides an individual approach to patients, consequently it allows to optimize a scheme of hormonal treatment.

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

BIRINCHI TRIMESTRDA HOMILA KO'TARAOLMASLIKNI TASHXISLASHDA YANGI YONDASHUVLAR

¹Matrizaeva Gulnara Jumaniyazovna, ²Ixtiyorova Gulchexra Akmalovna

¹Toshkent tibbiyot akademiyasi Urganch filiali,

²Buxoro davlat tibbiyot institute

✓ **Rezyume**

Zamonaviy adabiyotlarga ko'ra, maqola akusherlik, ginekologiya, immunologiya va immunogistokimyoning dolzarb masalalari to'plamini taqdim etadi va davom etayotgan keng qamrovli tadqiqotlar kontekstida zamonaviy hisoblanadi. Homila ko'tara olmaslikda immunohistokimyoviy va ultrastrukturaviy xususiyatlar patologoanatomik tashxis qo'yish va ginekologik amaliyot uchun muhimdir. Steroid reseptorlari, hujayra siklini tartibga soluvchi oqsillar ekspressiyasi haqidagi ma'lumotlar surunkali endometritning muhim diognastik belgilari bo'lib, biopsiya materiali bo'yicha patologoanatomik xulosalarni shakllantirishga yangi darajaga imkon beradi.

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

Актуальность

Синдром привычной потери беременности (СППБ) в последние годы начал привлекать внимание все большего числа исследователей. Такой интерес обусловлен, прежде всего, увеличением частоты патологии в структуре невынашивания беременности до 20% [3,4]. Что касается частоты патологии в популяции, то, по данным литературы, она достигает 2% от всех случаев гестации [1].

Согласно литературным данным последних лет наиболее частой причиной привычного выкидыша является недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла (НЛФ), заключающаяся в недостаточном влиянии прогестерона на эндометрий с отсутствием синхронизации овуляции с так называемым «окном рецептивности». Частота указанной патологии, которая относится к категории эндокринных нарушений, достигает 40%. Примерно в 10% случаев причинами невынашивания беременности служат тромбофилии. К остальным причинам принято относить инфекционные, аллоиммунные и генетические факторы.

Ряд исследователей отмечает увеличение частоты самопроизвольного прерывания беременности у женщин с избыточной массой тела [13]. Кроме того, в ряде работ обсуждаются нарушения толерантности к инсулину, более часто встречающиеся у пациенток с привычным выкидышем по сравнению с женщинами с физиологической беременностью [11].

Целью представленной работы явилось обоснование диагностической ценности иммуногистохимического анализа при невынашивании беременности в первом триместре.

Как причина невынашивания беременности рассматривается окислительный стресс, вызванный в том числе неблагоприятными факторами окружающей среды [8].

Среди причин, приводящих к невынашиванию беременности, наиболее часто регистрируется недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла (НЛФ), которая может быть вызвана рядом самых разных факторов -как нарушениями центральных механизмов регуляции репродуктивной функции, так и периферическими изменениями гонад и эндометрия [10,14].

Что касается нарушения центральных механизмов регуляции, то они могут выражаться в различных формах яичниковой недостаточности, которую, по данным отдельных источников, регистрируют у 5 – 37,5% женщин с СППБ[10].

К факторам риска, приводящим к развитию нарушений центральной регуляции, относят нейроинфекции, хронические стрессы (физические и психические), прием определенных фармакологических средств (особенно дофаминергических или противосудорожных) и др. [2].

Помимо непосредственного влияния на продукцию ФСГ и ЛГ перечисленные факторы могут оказывать влияние на синтез пролактина, изменение секреции которого, в свою очередь, свидетельствует о яичниковой недостаточности [2, 10].

У женщин с гиперпролактинемией происходит укорочение лютеиновой фазы цикла вследствие недостаточности «желтого тела», результатом чего может быть как нарушение цикла, так и невынашивание беременности. В настоящее время считается, что гиперпролактинемия служит причиной 30% случаев аменореи и бесплодия у женщин [14].

Ряд авторов рассматривает участие пролактина в стероидогенезе посредством угнетения ароматазной системы (снижение уровня эстрогенов и прогестерона) и одновременной стимуляции рецепторов лютеинизирующего гормона в желтом теле. Доказано, что пролактин поддерживает рецепторы ЛГ в гранулезных клетках даже при отсутствии рецепторов к ФСГ.

Причем при значительном повышении его уровня ингибируется продукция прогестерона. Пролактин также модулирует продукцию андрогенов надпочечниками, что имеет особое значение у женщин с гиперандрогенией и невынашиванием беременности [5].

Рассматривая другие механизмы центральной эндокринной регуляции, следует указать на участие в формировании желтого тела тиреоидных гормонов. Поскольку регуляция синтеза тиреотропного гормона гипофиза контролируется тиреотропин-релизинг-гормоном гипоталамуса, а последний, в свою очередь, обеспечивает и синтез пролактина, дисфункция гипофизарно-тиреоидной системы приводит к изменению уровня как гонадотропинов, так и пролактина. Эти нарушения, в свою очередь, обуславливают нарушение процессов стероидогенеза в яичниках.

Что касается бактериального присутствия у женщин с невынашиванием беременности, то эти вопросы рассматривались не только как непосредственная причина невынашивания, но и как составная часть иммунного ответа эндометрия на беременность уже после устранения бактериального или вирусного агента [7,9].

В отдельных работах показано, что различные полиморфные варианты гена ИЛ-8 ассоциируются с различными фенотипическими проявлениями инфекции [11-18]. Так, мутантный гомозиготный генотип ассоциируется (-251 A/A) с гипоплазией эндометрия, а гетерозиготный мутантный генотип (-251 A/T) – с активацией сосудистого компонента и обострением воспалительного процесса [6]. Доказано, что определение полиморфизма гена IL8-251 A>T (rs 4073) на этапе планирования беременности позволяет выявить группу риска поздних гестационных потерь [19,21].

Что касается интерлейкина-4, то он является важнейшим цитокином, обуславливающим развитие аллергического IgE ответа [6,7]. ИЛ-4 определяет взаимодействие клеточных и гуморальных факторов иммунных и воспалительных реакций в эндометрии. Так, для гена интерлейкина-4 обнаружен полиморфизм в интронах 2 и 3, в промоторном участке позиции 590 (замена С на Т). В случае полиморфизма С590Т интерлейкина-4 преимущество имеет гетерозиготный С/Т вариант [7,11].

Рассматриваются также варианты изменения экспрессии ИЛ-6 и фактора некроза опухолей, которые непосредственно участвуют в процессах формирования хориона [9]. В отдельных работах отмечается, что у женщин с рецидивом выкидыша имеется ассоциация между ФНО и полиморфизмом промотора гена фактора- α (-308G / A, -238G / A) [20].

Все перечисленные иммунные особенности определяют характер иммунного ответа эндометрия на имплантацию и плацентацию плодного яйца и, соответственно, особенности развития хориона [21,22].

Исследования экспрессии генов молекул врожденного иммунитета (TLR2, TLR4 и HBD1) позволили определить их прогностическое значение в формировании привычного невынашивания, обусловленного активацией воспалительных процессов, ассоциированных с вирусным или бактериальным поражением эндометрия [9,15]. Авторами показано, что в реализации внутриутробной инфекции определенную роль играют ограниченные возможности иммунной системы, в частности T_{ol}1-подобные рецепторы (Toll-like receptors (TLRs)), которые, распознавая молекулярные образцы патогенных агентов, увеличивают синтез локальных цитокинов, простагландинов и хемокинов, запуская механизм реализации воспалительного процесса. Выживание клеток трофобласта при наличии инфекции во многом зависит от активации различных TLRs [12, 18].

Особое значение при изучении проблем как невынашивания беременности, так и развития бесплодия в последние годы придается исследованиям гистосовместимости по системе HLA, генетические вариации которой определяют реакции трансплантационного иммунитета [23].

В ряде работ указано, что идиопатические потери плода ассоциированы со специфичностью HLA-DRB1-04, а бесплодие – с генотипом HLA-DRB1-04/07, что подтверждает роль аутоиммунных процессов в вынашивании беременности у женщин [2].

В исследованиях Н.К. Тетруашвили (2008) установлено, что ведущую роль в обеспечении вынашивания беременности с ранних сроков имеют гистосовместимость родителей, наличие аллелей, генотипов, гаплотипов «повышенного риска», а также повышение в периферической крови количества клеток с цитотоксической активностью CD16+, CD56+, CD3-CD56,16+, CD3+CD56,16+ и сывороточного интерферона. При этом низкий уровень растворимой изоформы HLA-G в первом триместре беременности свидетельствует о недостаточном

распознавании антигенов плода отцовского происхождения и может быть прогностическим маркером ранних гестационных потерь [16]. Аналогичные результаты были получены в исследованиях Hiby S.E. и соавт. (2014), которые рассматривали влияние уровня изоформы HLA-G на вес новорожденных при преждевременных родах [18]. В то же время имеются работы, в которых указано, что повышение экспрессии KIR2DS1 рецептора связано с увеличением HLA-C2, что также приводит к нарушениям процессов плацентации и выкидышу [1].

Djurisic S. и соавт. (2015) связывают повышение экспрессии HLA-G на первичных клетках трофобласта с аллельным дисбалансом.

В исследованиях, касающихся совместимости супружеских пар, определялось влияние полиморфизма генов SOD2, Trp53, CYP1A1A606C в парах с СППБ. Так, М.М. Зиганшиной, Д.А. Ходжаевой и соавт. (2013) было установлено, что наличие аллельного полиморфизма генов SOD2, Trp53, CYP1A1A606C повышает риск невынашивания беременности у супружеской пары в 1,8 – 6,6 раза. Авторами показано нарастание негативного эффекта генных полиморфизмов с 8 – 12 недель гестации [20].

Помимо специфических механизмов иммунной защиты в современной литературе также описываются локальные барьерные механизмы, важным компонентом которых являются клетки моноцитарного происхождения.

Невынашивание беременности в ранние сроки рассматривается с точки зрения дисбаланса функциональной активности клеток моноцитарно/макрофагального ряда как на системном, так и на локальном уровне [17]. В работах показано, что высокая концентрация IL-1+ моноцитов и сывороточного IL-18 в сочетании с повышенной продукцией IL-1 и IL-12 децидуальными макрофагами на фоне сниженной экспрессии ими мРНК TLR9 является маркером невынашивания беременности [18]. Отмечается, что у женщин с СППБ экспрессия мРНК TLR9 моноцитами и децидуальными макрофагами слабая и сочетается с высоким содержанием IL-18 в сыворотке крови и IL-1+ децидуальных макрофагов [19].

Взаимосвязь иммунологической и эндокринной составляющей системы «мать – плацента – плод» достаточно хорошо известна. Доказано, что ряд белков, синтезирующихся цитотрофобластом, влияет на локальный иммунитет, не вызывая общей иммуносупрессии материнского организма [21].

Отметим, что непосредственно на состояние и характер дальнейшего течения беременности влияет успешность процесса плацентации.

В процессе децидуализации стромы важнейшая роль отводится факторам роста – инсулиноподобному фактору роста (IGFBP), гепарин-связывающему эпидермальному фактору роста (HB-EGF), фактору роста фибробластов (FGF) и другим, которые обеспечивают рост и развитие сосудов.

На этапе инвазии трофобласта особое значение придают ферментам протеазы, которые лизируют внеклеточный матрикс металлопротеазой [9].

М.М. Зиганшиной и соавт. (2012) доказано, что при снижении уровня проангиогенного фактора роста (PlGF) и повышении уровня антиангиогенных факторов роста (sFlt-1 и s-Eng) развиваются нарушения, приводящие не только к формированию «изолированной» плацентарной недостаточности, но и к системным изменениям, срыву адаптационных механизмов материнского организма и развитию полиорганной недостаточности, что угрожает жизни и здоровью плода и беременной [1].

Возвращаясь к рецепции и эндокринной регуляции эндометрия, укажем, что практически всеми исследователями отмечается снижение экспрессии рецепторов эндометрия у женщин с невынашиванием беременности [6,7]. Так, по данным А.Н. Тищенко и соавт. (2015), у женщин с неразвивающейся беременностью рецепция эстрогенов в железах эндометрия была снижена в 5,34 раза, а в строме – в 3,21 раза.

Что касается прогестероновой рецепции (ПР), то ее максимальная активность, по данным различных источников, отмечается на 20 –24-й день менструального цикла и проявляется экспрессией белков и пептидов – биомаркеров рецептивности матки. При отсутствии нарушений в эндометрии прогестероновой рецепции во время пролиферативной фазы и в середине лютеиновой происходит снижение экспрессии. Это подавление экспрессии эпителиальной ПР во время имплантации позволяет переключить регуляцию с системной (яичниковыми стероидами) на паракринную (стромы эндометрия). Персистенция ПР при

неадекватной лютеиновой фазе сочетается с потерей других маркеров рецептивности. Коррекция этого дефекта приводит к восстановлению нормального паттерна экспрессии других белков [1,12].

К другим биомаркерам рецептивности эндометрия, обеспечивающим имплантацию, относят CSF-1 (колония стимулирующий фактор-1), который экспрессируется фибробластами, моноцитами, макрофагами и эндотелиоцитами. Отметим, что CSF-1 экспрессируется эндометриальным эпителием и стромальными клетками, а также клетками трофобласта, в то время как рецептор к нему, протоонкоген c-fms, экспрессируется на эмбриональных клетках [1,5].

Еще одним маркером считается ЛИФ (лейкемия-ингибирующий фактор), который повышает продукцию ХГЧ. В отдельных работах показано, что ЛИФ экспрессируется у женщин во время «окна имплантации», а снижение его экспрессии в эндометрии отмечается у некоторых пациенток с бесплодием.

Что касается белков, участвующих в процессах имплантации, то на сегодняшний день известны такие, как РР12 (ИФР-связывающий протеин-1 –ИФР-СП-1), и РР14, называемый гликоделином. Эти пептиды являются двумя основными продуктами эндометрия. ИФР-СП1 образуется в строме и децидуальной ткани и играет роль в регуляции плацентарной инвазии. Гликоделин секретируется в железистом эпителии, является иммуномодулятором и может блокировать взаимодействие сперматозоидов и яйцеклетки после «окна имплантации».

В качестве маркеров рецептивности также можно рассматривать кальцитонин – гормон, вовлеченный в регуляцию кальциевого гомеостаза и традиционно считающийся продуктом щитовидной железы [1], и гепарин-связывающий эпидермальный фактор роста (ГС-ЭФР). ГС-ЭФР состоит из секретируемой и мембраносвязанной форм. Мембраносвязанная форма связывается с эмбриональным ЭФР-рецептором Erb-4 и способствует прикреплению и дифференцировке эмбриона [16].

И, наконец, продукты транскрипции генов Noxa10 и 11 экспрессируются в эндометрии во время «окна имплантации». Недостаток обоих наблюдается при различных видах бесплодия. Многие считают эти факторы основными регуляторами, влияющими на синтез остальных факторов рецептивности эндометрия [13].

Анализ состояния яичников и эндометрия при СППБ, ассоциированном с недостаточностью желтого тела, выявил также ультразвуковые признаки нарушения васкуляризации. К критериям недостаточности лютеиновой фазы в пред овуляторный период можно отнести высокий уровень сосудистой резистентности ($IP = 0,52 - 0,56$), незначительное изменение скорости кровотока в фолликулярной стенке (>12 см/с), недостаточную васкуляризацию самого желтого тела ($<70\%$ окружности). Что касается эндометрия, то доплерометрия позволяет выявить повышение ИП, IP во всех ветвях маточных артерий и ослабление или отсутствие кровотока в спиральных артериях [2,8].

Таким образом, формирование недостаточности рецепторного аппарата эндометрия может зависеть от множества причин, которые необходимо учитывать при разработке лечебных программ для таких пациенток.

Выводы

Выявленные изменения требуют дальнейшего изучения проблемы со стороны патоморфологов, акушеров-гинекологов, иммунологов для определения патоморфологических механизмов развития неразвивающейся беременности в каждой семейной паре. Это позволит ориентировать акушеров-гинекологов на детальное обследование семейной пары и проводить комплексную профилактику невынашивания беременности. 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 бесплодием и невынашиванием беременности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Матризаева Г.Д., Юсупова М.А. Ультразвуковые прогностические признаки невынашивания 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. Невынашивание 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. Тетрашвили 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 абортов / 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. 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. Horne A. et. al. 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. 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. 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. 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. 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 Apr.(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.
24. Vuorela P., Carpen O., Tulppala M., et al. VEGF, its receptors and the tie receptors in recurrent miscarriage // *Mol. Hum. Reprod.* 2003;6(3):276-282.

Поступила 20.03.2023