



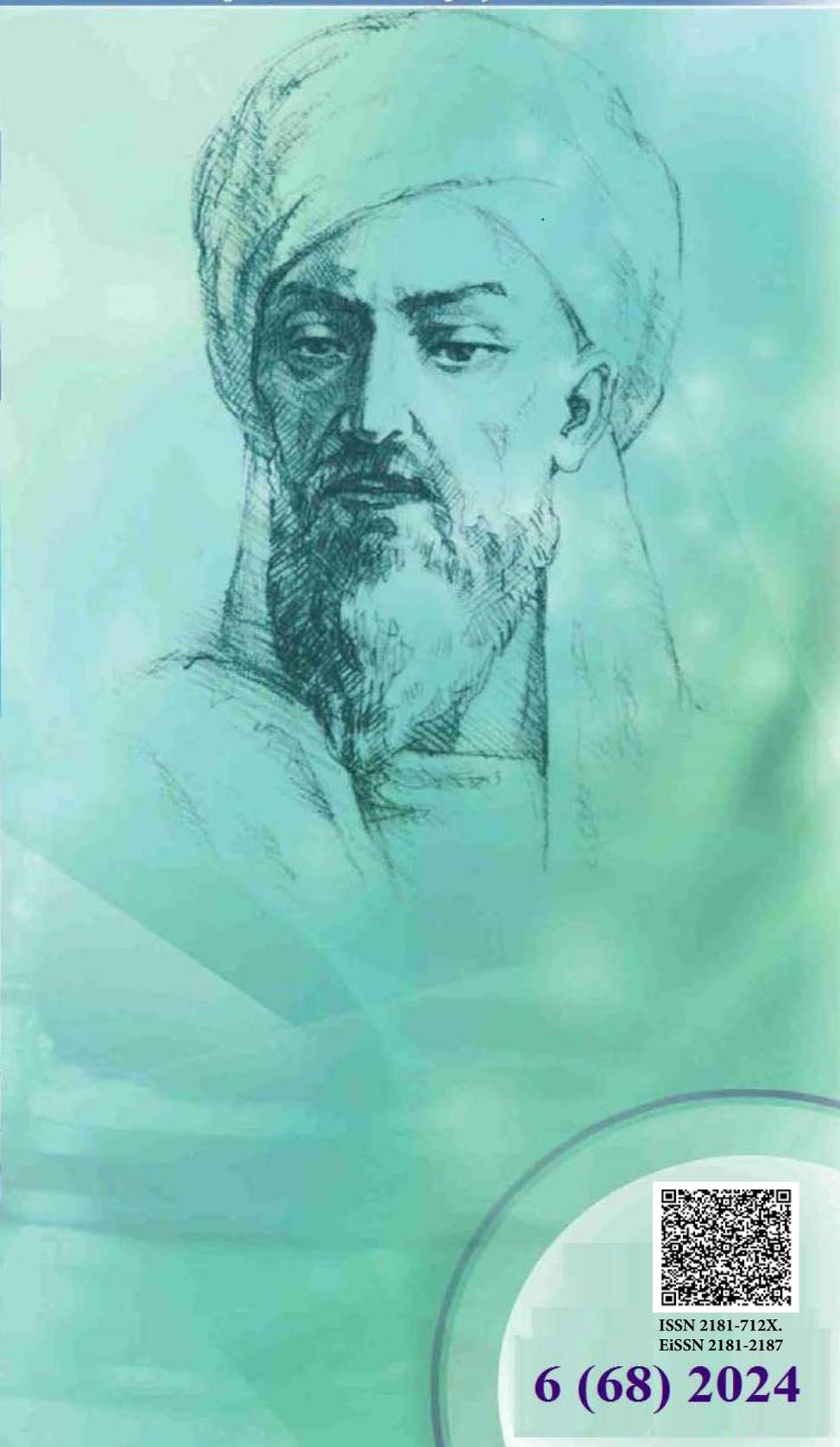
New Day in Medicine
Новый День в Медицине

NDM



TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



AVICENNA-MED.UZ



ISSN 2181-712X.
EiSSN 2181-2187

6 (68) 2024

Сопредседатели редакционной коллегии:

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:

М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ
Л.М. АБДУЛЛАЕВА
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
М.А. АБДУЛЛАЕВА
Х.А. АБДУМАЖИДОВ
Б.З. АБДУСАМАТОВ
М.М. АКБАРОВ
Х.А. АКИЛОВ
М.М. АЛИЕВ
С.Ж. АМИНОВ
Ш.Э. АМОНОВ
Ш.М. АХМЕДОВ
Ю.М. АХМЕДОВ
С.М. АХМЕДОВА
Т.А. АСКАРОВ
М.А. АРТИКОВА
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)
Е.А. БЕРДИЕВ
Б.Т. БУЗРУКОВ
Р.К. ДАДАБАЕВА
М.Н. ДАМИНОВА
К.А. ДЕХКОНОВ
Э.С. ДЖУМАБАЕВ
А.А. ДЖАЛИЛОВ
Н.Н. ЗОЛотова
А.Ш. ИНОЯТОВ
С. ИНДАМИНОВ
А.И. ИСКАНДАРОВ
А.С. ИЛЬЯСОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
А.М. МАННАНОВ
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
М.Р. МИРЗОЕВА
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Ф.С. ОРИПОВ
Б.Т. РАХИМОВ
Х.А. РАСУЛОВ
Ш.И. РУЗИЕВ
С.А. РУЗИБОВЕВ
С.А.ГАФФОРОВ
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОВЕВ (отв. редактор)
И.А. САТИВАЛДИЕВА
Ш.Т. САЛИМОВ
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
Д.А. ХАСАНОВА
А.М. ШАМСИЕВ
А.К. ШАДМАНОВ
Н.Ж. ЭРМАТОВ
Б.Б. ЕРГАШЕВ
Н.Ш. ЕРГАШЕВ
И.Р. ЮЛДАШЕВ
Д.Х. ЮЛДАШЕВА
А.С. ЮСУПОВ
Ш.Ш. ЯРИКУЛОВ
М.Ш. ХАКИМОВ
Д.О. ИВАНОВ (Россия)
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)

**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)

6 (68)

2024

Июнь

www.bsmi.uz

<https://newdaymedicine.com> E:

ndmuz@mail.ru

Тел: +99890 8061882

Received: 20.05.2024, Accepted: 02.06.2024, Published: 10.06.2024

УДК 618.396-616-037-084

ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ПРОФИЛАКТИКИ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ

Жалилова Д.М. <https://orcid.org/0009-0007-0174-1416>

Шавази Н.Н. Email: ShivaziN@mail.ru

Самаркандский государственный медицинский университет Узбекистан, г.Самарканд,
ул. Амира Темура, Тел: +99818 66 2330841 E-mail: sammi@sammi.uz

✓ Резюме

Недостаточность фетоплацентарной системы и по сей день остается одной из актуальных проблем современного акушерства. Перинатальная заболеваемость и смертность в структуре 30% относятся к осложнениям, вызванным острой фетоплацентарной недостаточностью. К ним относятся синдром задержки внутриутробного развития плода, острая и хроническая гипоксия плода, преждевременное старение плаценты. Преждевременная ФПИ, которая возникает при нарушении процесса плацентации и приводит к незрелости плаценты, является одной из причин преждевременных родов. Наше исследование причин этой проблемы уменьшает акушерские и перинатальные проблемы.

Ключевые слова: фетоплацентарная недостаточность, преждевременные роды, внутриутробное развитие, апоптоз, трофобластическая экспрессия, гипоксия.

MUDDATDAN OLDINGI TUG`RUQDA FETOPLASENTAR YETISHMOVCHILIKNI OPTIMALLASHTIRISH VA OLDINI OLISH

Jalilova D.M. <https://orcid.org/0009-0007-0174-1416>

Shivazi N.N. Email: ShivaziN@mail.ru

Samarqand davlat tibbiyot universiteti O'zbekiston, Samarqand, st. Amir Temur,
Tel: +99818 66 2330841 E-mail: sammi@sammi.uz

✓ Resume

Fetoplasentar tizimning yetishmasligi hozirgi kunga qadar zamonaviy akusherlikning dolzarb muammolaridan biri bo'lib qolmoqda. Perinatal kasallanish va o'lim tarkibida 30% o'tkir fetoplasentar yetishmovchilik tufayli yuzaga keladigan asoratlarga tegishli. Bularga homilaning intrauterin rivojlanishini kechiktirish sindromi, homilaning o'tkir va surunkali gipoksiyasi, platsentaning erta qarishi kiradi. Platsentatsiya jarayonining buzilishi bilan yuzaga keladigan va platsentaning yetuk emasligiga olib keladigan erta FPY erta tug'ilishning sabablaridan biridir. Ushbu muammoning sabablarini o'rganishimiz akusherlik va perinatal muammolarni kamaytiradi.

Kalit so'zlar: Fetoplasentar yetishmovchilik, muddatdan oldindi tug`ruq, intrauterin rivojlanish, apoptoz, trofoblastik ekspressiya, gipoksiya.

OPTIMIZATION PREDICTION AND PREVENTION OF FETOPLACENTAL INSUFFICIENCY IN PRETERM LABOR

Jalilova D.M. <https://orcid.org/0009-0007-0174-1416>

Shivazi N.N. Email: ShivaziN@mail.ru

Samarkand State Medical University Uzbekistan, Samarkand, st. Amir Temur,
Tel: +99818 66 2330841 E-mail: sammi@sammi.uz

✓ *Resume*

The lack of a fetoplasentary system remains one of the pressing problems of modern obstetrics to this day. In Perinatal morbidity and mortality, 30% refers to complications caused by acute fetoplasentar insufficiency. These include the syndrome of delaying intrauterine development of the fetus, acute and chronic hypoxia of the fetus, premature aging of the placenta. Premature FI, which occurs with disruption of the placenta process and leads to immaturity of the placenta, is one of the causes of premature birth. Our study of the causes of this problem reduces obstetric and perinatal problems.

Keywords: Fetoplacental insufficiency, prematurely anterior indi Labor, intrauterine development, apoptosis, trophoblastic expression, hypoxia.

Актуальность

Частота встречаемости патологии прямо пропорциональна возрасту беременных: если в среднем в популяции она достигает 20-30 %, то в старшей возрастной группе нарушение распространено значительно шире [1,3].

Все причины фетоплацентарной недостаточности можно разделить на три группы: нарушения формирования плаценты, осложнения беременности и экстрагенитальные патологии (ЭГП).

Как известно, основными проявлениями плацентарной недостаточности являются гипоксия и внутриутробная задержка роста плода, которые ведут к нарушению развития, сопровождаются снижением адаптации в раннем неонатальном периоде [5,7].

Терапия плацентарной недостаточности - сложная задача. С учетом многообразия факторов, приводящих к развитию ФПН, терапия этого осложнения должна носить комплексный характер и патогенетическую направленность: 1) улучшение маточно-плацентарного кровотока, микроциркуляции, реологических и коагуляционных свойств крови; 2) нормализацию газообмена между организмом матери и плода; 3) улучшение метаболической функции плаценты; 4) восстановление нарушенных функций клеточных мембран [9, 12].

Поэтому, в настоящее время является актуальной разработка и внедрение в клиническую практику современных диагностических методов, позволяющих выявлять патологические изменения фетоплацентарного комплекса на ранней, доклинической стадии заболевания. Несомненный интерес представляет концепция о первостепенном значении нейрогенной регуляции защитно-приспособительных механизмов, обеспечивающих гомеостаз в системе мать-плацентаплод.

Цель исследования: Изучит научную обоснованность снижение числа преждевременных родов путем разработки оптимальных методов прогнозирования и профилактики при острой фетоплацентарной недостаточности на основе современных научных исследований.

Процесс имплантации считается воспалительным, во время которого вырабатываются цитокины, хемокины и простагландины, и инфильтрируются лейкоциты в матку [20,25]. Примерно во время имплантации воспаление ингибируется и создается толерогенная среда. В индукции такой среды участвуют многочисленные механизмы, включая высвобождение противовоспалительных молекул, таких как TGF β [8,15] и индукцию специализированных противовоспалительных Т-клеток, известных как CD4+FOXP3+ регуляторные Т-клетки (Treg), которые сдерживают противовоспалительные иммунные реакции плода [9,11]. Толерогенные дендритные клетки (DCs), уникально присутствующие в децидуме, перекрестно представляют фетальные антигены материнским CD4+ Т-клеткам, тем самым также активируя генерацию Treg-клеток [15,17]. Treg-клетки взаимодействуют с DCs и макрофагами, изменяя их фенотипические состояния, чтобы они были прото-толерогенными [11,14]. Важно отметить, что Treg-клетки снижают степень анти-фетальных иммунных реакций, ограничивают влияние Т-эффекторных клеток (Teff) и поддерживают анергию в популяции Т-клеток (Tcon), которые в противном случае способны дифференцироваться в Teff [8,13]. Клетки плаценты также способствуют созданию толерогенной среды, с помощью колонии стимулирующего фактора (CSF)1, секретируемого из трофобластов, и интерлейкина (IL)10, который индуцирует децидуальные макрофаги с регуляторным фенотипом "M2", расширяет функционально

подавляющие клетки CD4+FOXP3+ Treg., и ограничивает активацию Т-хелперных (Th) 1-, Th17- и Th2-цитокинпродуцирующих клеток T_{eff} [12,20].

При нормальной беременности существуют значительные перекрестные помехи между системами матери и плода из-за совместной системы кровообращения через плаценту. Питательные вещества и продукты обмена веществ передаются от матери к плоду, наряду с клетками, сигнальными молекулами, внеклеточными везикулами (ECV) и нуклеиновыми кислотами. Обмен клетками приводит к микрохимеризму у матери или плода, при этом материнские клетки, переданные плоду, называются материнским микрохимеризмом (ММС).

Плацента высвобождает экзосомы в материнский кровоток во время беременности [16,19]. Функциональное значение различных ECV во время беременности в значительной степени неизвестно, но предполагается, что они опосредуют связь между плодом и матерью на ключевых этапах беременности, включая имплантацию и роды [6, 14]. Трофобласты и ворсин секретируют экзосомы, содержащие плацентоспецифичные микроРНК, в материнский кровоток, которые играют ключевую роль в регуляции иммунной сигнализации [19,23]. Полученные от матери экзосомы также обогащаются во время беременности, и передача экзосом между плодом и матерью является двунаправленными [10, 18].

Апоптоз представляет собой естественную форму, программируемой клеточной гибели (ПКГ), наряду с аутофагией, онкозом, митотической катастрофой и др. [1, 7]. Применительно к вопросам репродуктологии этот феномен изучен фрагментарно. Тем не менее, в настоящее время существуют все основания говорить об участии процессов ПКГ во всех этапах развития плаценты, начиная с имплантации и заканчивая отторжением.

Роль индукторов апоптоза отводится лигандам из суперсемейства фактора некроза опухолей (ФНОα, Fas-L, TRAIL, TWEAK, LTα, LTβ, 4-1BBL, LIGHT) [9, 17], экспрессируемым в плаценте человека [5, 11]. Fas-L содержащие клетки способны вызывать апоптоз клеток, на поверхности которых имеется соответствующий рецептор — Fas. Fas-L представлен также на поверхности трофобласта [13,24]. Инициация апоптоза сенсibilизированных к плоду Т-лимфоцитов посредством взаимодействия FasL-Fas защищает его от агрессии со стороны иммунной системы матери. В небольшом количестве Fas экспрессируется и на поверхности самого трофобласта, однако данный путь активации апоптоза в нем заблокирован [4, 15]. Блок этот не является абсолютным: в присутствии ИФу и ФНОα повышается чувствительность трофобласта к инициации апоптоза через систему FasL-Fas [21,23].

Трофобластическая экспрессия Fas-L снижается в период родовой деятельности, что может быть свидетельством участия процессов апоптоза в отторжении плаценты [8,15]. Возможно, механизм FasL-Fas задействован в нарушении формирования плаценты при гестозе, поскольку при этой патологии обнаружена избыточная экспрессия Fas-L и Fas в децидуальной ткани [17, 19].

В отличие от Fas, ФНОα-индуцированный апоптоз в ворсинчатом трофобласте не заблокирован [20,22]. Биологическая целесообразность этого явления неясна. Возможно, ограничение апоптоза в трофобласте осуществляется через другие регуляторные системы.

Исследование цитокиновой регуляции апоптоза показало, что ФНОα и у-интерферон (ИФНγ) синергично индуцируют апоптоз в культуре трофобласта, и уровень экспрессии белка Bcl-2 в цитотрофобласте модулирует степень проявления апоптоза. ФНОα причастен к активации апоптоза плаценты при внутриутробной задержке развития плода [12,23]. Показано, что самопроизвольные аборт сопровождаются повышением экспрессии Fas-L в децидуальных лимфоцитах и Fas во вневорсинчатом трофобласте [11,18].

Сверх экспрессия Nodal, одного из членов суперсемейства трансформирующего фактора роста-β, активирует апоптоз и тормозит пролиферативную активность трофобласта посредством p27-cyclin E/Cdk2-механизма [19, 20].

Исследования на другом цитокине — плацентарном факторе роста (PlGF), который был впервые выделен в 1991 году, показали, что PlGF защищает трофобласт от апоптоза, вызванного дефицитом факторов роста, но не обладает подобным протективным эффектом в отношении ФНОα-индуцированного апоптоза. В противоположность ему эпидермальный фактор роста блокирует ФНОα-индуцированный апоптоз, предотвращает алкоголь индуцированный апоптоз в плаценте [3, 8], но не защищает трофобласт при дефиците факторов роста [7,19].

На апоптоз в плаценте влияет уровень глюкокортикоидов. В плаценте локализована 11β-гидроксистероиддегидрогеназа-2, экспрессия которой повышается с увеличением гестационного возраста параллельно с ростом показателей апоптоза в плаценте [13,17].

Фактор роста гепатоцитов подавляет апоптоз трофобласта посредством фосфорилирования серин-треониновой протеинкиназы (Akt), что приводит к ингибированию киназы гликогенсинтетазы (GSK-3 β). Это, в свою очередь, вызывает активацию транскрипционного фактора β -катенина и индуцибельной NO-интазы [16, 17].

Установлено, что в плаценте синтезируется лептин — полипептидный гормон, имеющий черты длинноцепочечного цитокина (подобно ИЛ-2, ИЛ-12), о чем свидетельствует высокая гомология его рецептора с представителями I класса цитокиновых рецепторов [15, 21]. Выявлено стимулирующее влияние этого цитокина на пролиферацию клеток трофобласта, о чем свидетельствует активация включения 3Н-тимидина, продвижение клетки к G2/M-фазе клеточного цикла, повышение экспрессии циклина D1. Кроме того, лептин подавляет процессы апоптоза в трофо-бласте [13, 14].

Во вне ворсинчатом трофобласте прогестерон значительно снижает активность апоптоза, уменьшая количество TUNEL-позитивных клеток, экспрессию Fas, Fas-L, каспаз 3, 8 и PARP (поли(АДФ)рибозополимеразы) и увеличивая экспрессию Bcl-2 [18, 22]. Эндотелин-1 также подавляет апоптоз в трофобласте, что, вероятно, предполагает его защитную роль при повреждении трофобласта [4, 7].

Важную роль в регуляции ПКГ в плаценте играет система миелоидноклеточно-лейкемо-идного фактора-1 (Mcl-1). Эта система представлена апоптоз-ингибирующим фактором Mcl-1L и проапоптотическим компонентом Mcl-1S, а также Mtd-L и Mtd-P — изоформами Mtd/Bok (Matador/Bcl-2-related ovarian killer) — представителя семейства Bcl-2, которые индуцируют развитие митохондрий-зависимых механизмов апоптоза [4, 20]. Проапоптотическая активность молекул Mcl-1S, Mtd-L нейтрализуется ее связыванием с Mcl-1L, который также блокирует апоптогенный белок BIM и других представителей семейства Bax [21, 22].

Кислород — потенциальный регулятор апоптотической клеточной гибели. Некоторые члены семейства Bcl-2, включая BHL-лиганды Nix и Nip, равно как и Mcl-1 и Mtd, непосредственно регулируются кислородом через транскрипционный фактор HIF-1 [4, 6, 13]. Экспрессия Mcl-1L активируется при снижении оксигенации, что свидетельствует об активирующем регуляторном влиянии HIF-1 [41, с. 144;]. Кроме того, уровень проапоптотических Mcl-1c и Mcl-1S в плаценте повышается на 10-13 неделе, когда значительно возрастает рO₂.

Оксид азота в плаценте не только влияет на сосудистый тонус, но и выступает как фактор, воздействующий на апоптоз клеток. Он также регулирует имплантацию бластоцисты [15, 19], дифференцировку трофобласта [17, 23], его подвижность и инвазию [17, 22;]. Доминирующим эффектом оксида азота в течение беременности является модуляция формирования новых сосудов ворсин плаценты [14, 18, 22;]. Предполагают, что оксид азота, повышая чувствительность клеток децидуальной оболочки к пролиферативным стимулам, влияет на процессы децидуализации [16, 20;].

В исследованиях *in vitro* показано, что клетки вне ворсинчатого трофобласта при культивировании в большей степени подвержены апоптозу, и добавление в среду доноров NO уменьшает чувствительность клеток вне ворсинчатого трофобласта к апоптогенным стимулам при преэклампсии, но активирует NO-индуцируемый путь апоптоза в нормальных клетках [14, 19].

В клетках трофобласта обнаружены гены APG9L1 и APG9L2, которые осуществляют посттранскрипционную регуляцию эндотелиальной NO-интазы и необходимы для формирования такого феномена, как аутофагия — одной из разновидностей программированной клеточной смерти — внутриклеточной системы деградации большинства белков и некоторых органелл клетки [17, 19, 23;].

Аналогом оксида азота является оксид углерода, образующийся в процессе гемоксигеназной реакции, который также вовлечен в регуляцию ПКГ. Оксид углерода защищает трофобласт от апоптоза, индуцируемого эпизодами гипоксии/реоксигенации. Вероятно, это объясняет парадоксальный факт меньшей распространенности преэклампсии у курящих беременных [16, 18, 22;].

Активация апоптоза трофобластических клеток может быть вызвана усилением продукции свободных радикалов, сопровождающим нарушение кровоснабжения плаценты [12, 16;]. При неадекватной перестройке спиральных маточно-плацентарных артерий, кровотоков в них изменчив, поскольку они продолжают реагировать на сосудосуживающие влияния. Вследствие этого возникает чередование эпизодов гипоксии и гипероксии, что приводит к избыточной продукции свободных радикалов. Активация апоптоза в плаценте при гипоксии-реоксигенации осуществляется через систему OT-кВ, р38, стресс-активированной ПК, митоген-активированной ПК [13, 18;], сопровождается повышением уровня TUNEL-позитивных ядер, 4-гидроксиноненаля, продуктов нитрозилирования, активацией каспазы-3 и полиАДФ-рибозополимеразы и предотвращается

витаминами С и Е [7, 9, 15;], деферроксином и супероксиддисмутазой [17, 19,22;] и низкими концентрациями глициринатринитрата [3,9;].

Установлено, что при гипоксии в плаценте происходит каспаза-зависимая модификация миелоидно клеточного лейкоидного фактора-1 (Mcl-1). В частности, при преэклампсии происходит расщепление апоптоз-ингибирующего фактора Mcl-1 каспазами-3 и -7 и включение апоптогенного Mcl-1[^]. Эпизоды гипоксии-реоксигенации при преэклампсии не только сопровождаются расщеплением Mcl-1, но и активируют его экспрессию, наряду с Mtd-L и Mtd-P. В условиях хронической гипоксии как в нормальных, так и в преэкламптических плацентах снижается экспрессия синцитина — специфического белка—маркера синцитиального слияния трофобластических клеток, что указывает на снижение темпов дифференцировки трофобласта [4, 10, 19;].

В плаценте найдена каспаза-14 [4, 8;], характерная для эпидермиса и играющая важную роль в процессе кератинизации. Особенности функционирования каспаз в плаценте — вопрос, малоизученный. Инициаторные каспазы-8 и -10 активируются в той части дифференцированного цитотрофобласта, который предназначен для синцитиального слияния [6]. Эффекторные же каспазы экспрессируются в цитотрофобласте только в неактивной форме [5,9,14;].

Выявлено увеличение содержания продуктов расщепления каспаз при пузырьном заносе, что на данном этапе трудно объяснить, так как в других тканях опухолевый рост обычно ассоциирован с подавлением апоптоза [9, 13;].

Цитотрофобласт, готовящийся к синтициализации, инициирует клеточную программу апоптоза и вместе с тем, продуцирует значительное количество ингибиторов апоптоза, в том числе белки семейства Bcl-2 [18,20;]. Bcl-2 — семейство белков, контролирующих процесс программированной клеточной гибели. Они участвуют в митохондриальной регуляции апоптоза.

В плаценте bcl-2 экспрессируется в ворсинчатом и вне ворсинчатом трофобласте, мезенхиме ворсин, в плацентарных макрофагах. Максимальная экспрессия выявлена в клетках трофобласта в первом триместре беременности [10,20;]. Степень экспрессии значительно снижается в плаценте после 32 недели гестации, что происходит одновременно с замедлением роста плаценты. Возможно, это один из механизмов так называемого «старения» плаценты [7,18;]. При родовой деятельности экспрессия bcl-2 не изменяется [17,21;].

Регуляция ряда каспаз осуществляется flip-подобным ингибиторным белком (Flip). Flip экспрессируется в плаценте и конкурирует с каспазой-8 за связывание с рецепторами смерти, такими как ФНО-R и Fas [12,16;], тем самым снижая в ворсинчатом цитотрофобласте разрушительную активность каспазы-8.

На ранних этапах апоптоз подлежащих клеток эндометрия освобождает место для растущего плодного яйца [7, 11,19]. Установлено, что стромальные клетки эндометрия (ESCs) экспрессируют Fas, в то время как клетки имплантирующегося трофобласта секретируют Fas-L. Однако, показано, что вне зависимости от гормональной дифференцировки, ESCs первично резистентны к Fas-зависимому апоптозу. Вместе с тем у-интерферон и ФНОα способны разблокировать этот путь, что сопровождается активацией каспаз-3, -8 и -9 [11,15;].

Позднее, мигрирующий по кровеносным сосудам эндо- и миометрия вне ворсинчатый трофобласт прикрепляется к сосудистой стенке, вызывая ее трансформацию. Фибриноидные изменения стенки спиральных маточно-плацентарных артерий приводят к расширению этих сосудов, обеспечивающих достаточный кровоток к плаценте, независимо от влияния сосудосуживающих факторов [10,14;]. Клетки трофобласта, принимая участие в этом чрезвычайно сложном дозированном инвазивном процессе, демонстрируют некоторое функциональное сходство со злокачественными клетками [5,13;].

Существует гипотеза, предполагающая активацию апоптоза гладкомышечных клеток (ГМК) при инвазии вне ворсинчатого трофобласта в мышечный слой спиральных артерий матки, что является основополагающим процессом в их гестационной трансформации. Ключевая роль в этом процессе отводится апоптогическим цитокинам семейства ФНО, в частности, системе Fas-Fas-L, TRAIL и металлопротеиназам, в частности МПП-12 [11, 15,18;]. В пользу этого свидетельствует продукция TRAIL как ворсинчатым, так и вне ворсинчатым трофобластом [6,15], экспрессия рецепторов TRAIL-R1 и -R2 на ГМК спиральных артерий, способность TRAIL вызывать апоптоз ГМК, индукция апоптоза ГМК трофобластом по TRAIL-зависимому механизму. Вместе с тем, активируя Akt-, ERK-зависимый путь, TRAIL способствует пролиферации и жизнеспособности эндотелиальных клеток [18,22;].

Также к апоптотической трансформации спиральных артерий причастен уИФН повышает чувствительность ГМК к Fas-индуцируемому апоптозу [4,19;]. Подобный перmissive эффект уИФН наблюдается и в случае стромальных клеток эндометрия, трофобласта и др. Установлено, что уИФН, одним из основных источников которого в трофобласте являются натуральные киллеры (NK), стимулирует апоптоз и снижает секрецию металлопротеиназ (ММР2) [13,16;], что приводит к подавлению инвазии вне ворсинчатого трофобласта [17,20;].

Таким образом, апоптоз является одновременно и механизмом трансформации спиральных артерий и механизмом, ограничивающим и локализуящим этот процесс. Если по тем или иным причинам процесс не локализуется за счет апоптоза клеток инвазирующего трофобласта, то, в зависимости от степени нарушения, возникает пузырьный занос либо хорионкарцинома [9, 13;].

Напротив, ранний спонтанный аборт, гестоз и синдром задержки развития плода имеют общие патогенетические моменты, связанные с недостаточной инвазией трофобласта [2, 19;]. Неполная перестройка спиральных артерий матки вызывает компенсаторные реакции в виде усиления апоптоза в плаценте, приводящие к повышению проницаемости фетоплацентарного барьера для улучшения питания плода [2, 5, 13;].

Апоптоз инвазирующего трофобласта может быть связан с факторами, вызывающими его преждевременную дифференцировку [4, 12;]. Показано, что при гестозе наблюдается избыточная макрофагальная инфильтрация децидуальной оболочки. Высказывается предположение, что макрофаги могут влиять на инвазию трофобласта, возможно, иницируя апоптоз последнего. Конкретные механизмы этого процесса пока неясны, но, по видимому, они являются центральными в патогенезе гестоза [13,19;].

Апоптозу придается большое значение в формировании фетоматеринской толерантности. Показано участие HLA-G, Fas-FasL, и TRAIL-TRAIL-R в апоптозе материнских лейкоцитов во время беременности [18, 23;]. Обнаружена способность синцитиотрофобласта и плацентарных макрофагов секретировать растворимую форму Fas-L, участвующего в формировании толерантности [19, 22;]. Также в синцитиотрофобласте и цитотрофобласте экспрессируется лиганд программируемой клеточной смерти (PDL1) [11,18;], который, активируя апоптоз Т-клеток, ограничивает экспансию Т-лимфоцитов, подавляет выработку ИФН γ и способствует формированию Т-клеточной толерантности [3, 8;].

Обнаружено, что во вне ворсинчатом и ворсинчатом трофобласте синтезируется ингибитор гранзима В-Р1-9, максимальный уровень экспрессии которого зарегистрирован во втором триместре. Полагают, что данный белок позволяет трофобласту блокировать агрессию натуральных киллеров материнского организма [14,19].

Таким образом, апоптоз участвует в процессе формирования фетоматеринской толерантности. Продуцируемые плацентой цитокины вызывают апоптоз в иммунокомпетентных клетках матери и блокируют их апоптоз-опосредованную цитотоксичность по отношению к клеткам трофобласта.

Заключение

Таким образом: значительный объем исследований позволит с уверенностью говорить о важной роли процесс программируемой клеточной гибели в решающие периоды развития плаценты. В процессе имплантации благодаря апоптозу происходит высвобождение пространства для внедряющейся в эндометрий бластоцисты. Во время инвазии вне ворсинчатого трофобласта апоптозу принадлежит главенствующая роль в гестационной перестройке спиральных артерий, локализации инвазии. Процессы программируемой клеточной гибели участвуют в формировании иммунологического партнерства между иммунными системами матери и плода, необходимого для вынашивания беременности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Ахтамова Н.А., Шавази Н.Н. (2022). Prediction of obstetric blood loss in women with preterm birth (literature review). *Узбекский медицинский журнал*, 2022;3(5).
2. Fischer L.A., Demerath E., Bittner-Eddy P., Costalonga M. (2019). Placental colonization with periodontal pathogens: the potential missing link. // *American journal of obstetrics and gynecology*, 2019;221(5):383-392.
3. Murray S. R., Juodakis J., Bacelis J., Sand A., Norman J. E., Sengpiel, V., Jacobsson B. (2019). Geographical differences in preterm delivery rates in Sweden: A population-based cohort study. // *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 2019;98(1):106-116.
4. Nazarova D. E. et al. The role of oxidant stress in the development of premature childbirth // *Central*

- Asian Journal of Pediatrics. 2021;1:30-36.
5. Nuraliyevna, S. N., Dilshodovna, J. M. (2022). Morphofunctional structure of the placenta in premature labor. //Galaxy International Interdisciplinary Research Journal, 2022;10(4):381-384.
 6. Nuraliyevna S. N. (2022). Total gisterektomiyaning subtotal gisterektomiyadan ustunvorligini tahlillash. //Journal of biomedicine and practice 2022;7(3).
 7. Shavazi N.N., Alimova P.B. Modern aspects of obstetric bleeding (review of literature) // Journal of reproductive health and damage-nephrological research. 2022;3(2).
 8. Ан А.В., Пахомова Ж.Е. (2010). Материнская летальность после кесарева сечения. //Проблемы репродукции, 2010;16(3):83-86.
 9. АН А.В., Пахомова Ж.Е. (2010). Экстрагенитальная патология у беременных в регионе с высокой рождаемостью. //Здравоохранение Российской Федерации, 2010;(4):45-48.
 10. Ахмедов Ф., Туксанова Д., Негматуллаева М., Дустова Н. (2012). Мочевая кислота–маркер развития преэклампсии. //Журнал проблемы биологии и медицины 2012;1(68):26-28.
 11. Ахметгалиев А.Р., Фаткуллин И.Ф., Мунавирова А.А., Фаткуллин Ф.И. (2017). Алгоритм идентификации угрозы преждевременных родов. //Казанский медицинский журнал, 2017;98(1):132-136.
 12. Бабажанова Ш.Д., Любич А.С., Пахомова Ж.Е. (2019). Факторы риска тромбозмболии легочной артерии по данным конфиденциального анализа случаев материнской смерти. //Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга, 2019;(2):19-19.
 13. Батырева Н. В., Синицына С. С., Кравченко Е. Н., Куклина Л. В., Бойко И. А. (2018). Факторы риска очень ранних преждевременных родов. //Мать и дитя в Кузбассе, 2018;(1):57-61.
 14. Белинина А.А., Баринов С. В., Кадцина Т. В., Колядо О. В., Молчанова И. В. (2022). Роль акушерского пессария и микронизированного прогестерона в снижении частоты ранних преждевременных родов у беременных с многоплодием. //Acta Biomedica Scientifica, 2022;7(3):22-29.
 15. Борзова Н. Ю., Раджабова Н. Р., Сотникова Н. Ю., Кудряшова А. В., Малышкина А. И. (2022). Новый прогностический критерий исхода беременности у женщин с угрожающими преждевременными родами. //Клиническая лабораторная диагностика, 2022;67(2):97-100.
 16. Джаббарова Л.А., Рузиева Н.Х. (2021). Использование международных подходов для определения причин и путей снижения количества преждевременных родов. //In Volga medscience (pp. 304-305).
 17. Джаббарова Ю.К., Пахомова Ж.Е. Достижения акушерско-гинекологической науки в узбекистане (2018-2021 гг.) // Журнал теоретической и клинической медицины. 2021;6(1):47-50.
 18. Закурина А.Н., Павлова Н. Г. (2014). Новые подходы к ультразвуковой диагностике хронической плацентарной недостаточности. // Журнал акушерства и женских болезней, 2014;63(1):52-53.
 19. Игнатко И. В., Мирющенко М. М. (2016). Прогностические маркеры синдрома задержки роста плода. //Медико-фармацевтический журнал «Пульс», 2016;18(1):1-4.
 20. Камилова М.С., Пахомова Ж.Е. (2015). Оценка маточно-плацентарно-плодового кровотока и морфологических особенностей плаценты при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты. //Акушерство и гинекология, 2015;(5):30-35.
 21. Капительный В. А., Беришвили М.В., Красильщиков И.М. (2016). Нарушения маточно-плацентарной перфузии как предиктор инфекционного осложнения беременности. //Интерактивная наука 2016;(1):33-41.
 22. Колобов А. В., Мусатова Е. В., Карев В. Е., Ниаури Д. А., Цинзерлинг В. А., Айламазян Э. К. (2014). Оценка морфофункционального состояния плаценты при перинатальной передаче ВИЧ. //Архив патологии, 2014;76(1):22-26.
 23. Лазарева Г.А., Хурасева А.Б., Клычева О.И. (2014). Современный взгляд на проблему фетоплацентарной недостаточности. //Актуальные проблемы медицины, 2014;27/18(189):5-10.
 24. Капительный В., Чилова Р., Беришвили М., Чушков Ю., Ткачева М., Красильщиков И., Лысцев Д. (2016). Дистанционное действие бактериальных агентов как фактор нарушения маточно-плацентарной перфузии. //Врач 2016;(7):52-56.

Поступила 20.05.2024

