



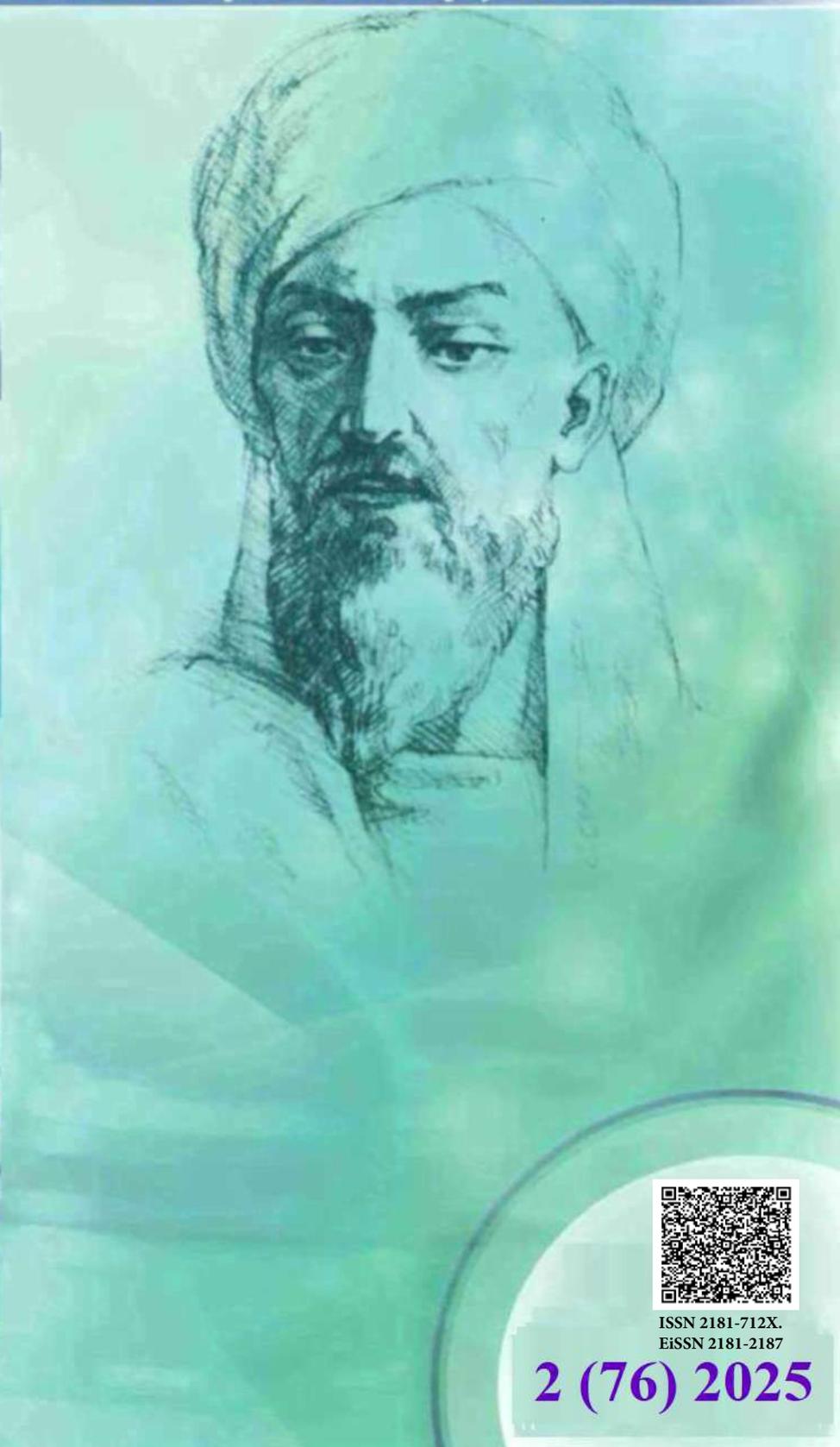
**New Day in Medicine**  
**Новый День в Медицине**

**NDM**



# TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



**AVICENNA-MED.UZ**



ISSN 2181-712X.  
EiSSN 2181-2187

**2 (76) 2025**

**Сопредседатели редакционной  
коллекции:**

**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. АБДУМАДЖИДОВ  
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)  
С.Н. ГУСЕЙНОВА (Азербайджан)  
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)

**2 (76)**

**2025**

*февраль*

www.bsmi.uz  
https://newdaymedicine.com E:  
ndmuz@mail.ru  
Тел: +99890 8061882

УДК 618.1.3-06.1

**СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ИММУНОБИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ  
НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ И САМОПРОИЗВОЛЬНОГО АБОРТА**  
(Обзор литературы)

Ахмедов Ф.К. <https://orcid.org/0000-0003-0104-4980>. E-mail: [farhod.fhmedov.77@mail.ru](mailto:farhod.fhmedov.77@mail.ru)  
Ахмаджонова Г.М. <https://orcid.org/0000-0003-2353-1229>. E-mail: [gmaniyozova@mail.ru](mailto:gmaniyozova@mail.ru)  
Ахмадалиева Н.Ж. <https://orcid.org/0009-0000-9101-4106>. E-mail: [n\\_ahmadaliyeva@mail.ru](mailto:n_ahmadaliyeva@mail.ru)

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](mailto:info@bsmi.uz)  
Андижанский государственный медицинский институт Узбекистон,  
г. Андижон, Ул. Атабеков 1 Тел:(0-374)223-94-60. E-mail: info@adti

✓ **Резюме**

*В данном обзоре уделено внимание ключевым и актуальным в настоящее время вопросам неразвивающейся беременности, основным причинам приводящих к гибели эмбриона. Учитывая высокую частоту и многофакторность данной патологии, её повторяемость, характер осложнений, угрожающий жизни женщины, проблема неразвивающейся беременности до настоящего времени не утратила актуальности. на сегодняшний день данные исследований свидетельствуют об отсутствии какого-либо надежного биохимического маркера для прогнозирования потерь беременности в первой ее половине и требуют либо их комбинации, либо сопоставления с клиническими данными.*

**Ключевые слова:** неразвивающейся беременности, самопроизвольного аборта, цитокины, TNF  $\alpha$ , IL-8, гомоцистеин

**ҲОМИЛАНИНГ РИВОЖЛАНМАЙ ҚОЛИШИ ВА СПОНТАН АБОРТНИНГ  
ИММУНОБИОКИМЁВИЙ МАРКЁРЛАРИНИНГ ЗАМОНАВИЙ ЖИҲАТЛАРИ**  
(Адабиётлар шарҳи)

Ахмедов Ф.К. <https://orcid.org/0000-0003-0104-4980>. E-mail: [farhod.fhmedov.77@mail.ru](mailto:farhod.fhmedov.77@mail.ru)  
Ахмаджонова Г.М. <https://orcid.org/0000-0003-2353-1229>. E-mail: [gmaniyozova@mail.ru](mailto:gmaniyozova@mail.ru)  
Ахмадалиева Н.Ж. <https://orcid.org/0009-0000-9101-4106>. E-mail: [n\\_ahmadaliyeva@mail.ru](mailto:n_ahmadaliyeva@mail.ru)

Абу али ибн Сино номидаги Бухоро давлат тиббиёт институти Ўзбекистон, Бухоро ш.,  
А.Навоий кўчаси. 1 Тел: +998 (65) 223-00-50 e-mail: [info@bsmi.uz](mailto:info@bsmi.uz)  
Андижон давлат тиббиёт институти Ўзбекистон, Андижон, Отабеков 1 Тел: (0-374) 223-94-  
60. E-mail: info@adti

✓ **Резюме**

*Ушбу шарҳда ривожланмаган ҳомиладорликнинг ҳозирги кундаги асосий ва долзарб муаммоларига, эмбрионнинг ўлимига олиб келадиган асосий сабабларга эътибор қаратилган. Ушбу патологиянинг юқори частотаси ва кўп омиллиги, унинг такрорланувчанлиги, аёл ҳаётига таҳдид солувчи асоратлар табиатини ҳисобга олган ҳолда, ривожланмаган ҳомиладорлик муаммоси ҳозирги кунга қадар ўз долзарблигини йўқотмаган. бугунги кунда тадқиқот маълумотлари ҳомиладорликнинг биринчи ярмида ҳомила йўқотишларини башорат қилиш учун ишончли биокимёвий маркернинг йўқлигини кўрсатади ва уларни комбинатсиялашни ёки клиник маълумотлар билан таққослашни талаб қилади.*

**Калит сўзлар:** ривожланмаган ҳомиладорлик, спонтан аборт, ситокинлар, TNF  $\alpha$ , IL-8, гомоцистеин.

# MODERN ASPECTS OF IMMUNOBIOCHEMICAL MARKERS OF NON-DEVELOPING PREGNANCY AND SPONTANEOUS ABORTION

(Literature Review)

Akhmedov F.K. <https://orcid.org/0000-0003-0104-4980> E-mail: farhod.fhmedov.77@mail.ru  
Akhmadzhonova G.M: <https://orcid.org/0000-0003-2353-1229> E-mail: gmaniyozova@mail.ru  
Akhmadalieva N.Zh. <https://orcid.org/0009-0000-9101-4106> E-mail: n\_ahmadalieva@mail.ru

Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sina, Uzbekistan, Bukhara,  
st. A. Navoi. 1 Tel: +998 (65) 223-00-50 e-mail: info@bsmi.uz  
Andijan State Medical Institute, 170100, Uzbekistan, Andijan, Atabekova st.1  
Тел:(0-374)223-94-60. E-mail: info@adti

## ✓ Resume

*This review focuses on the key and currently relevant issues of non-developing pregnancy, the main causes leading to embryo death. Given the high frequency and multifactorial nature of this pathology, its recurrence, the nature of complications threatening the life of a woman, the problem of non-developing pregnancy has not lost its relevance to this day. To date, research data indicate the absence of any reliable biochemical marker for predicting pregnancy loss in the first half and require either a combination of them or a comparison with clinical data.*

**Key words:** *non-developing pregnancy, spontaneous abortion, cytokines, TNF  $\alpha$ , IL-8, homocysteine*

## Актуальность

Одной из ведущих проблем акушерства является невынашивание беременности, которое составляет до 30% от всех желанных беременностей и не имеет тенденции к снижению [1,13]. Даже после проведения тщательного обследования более чем в 50% случаев причина потери беременности остается неизвестной, а лечебные мероприятия, направленные на диагностику причины невынашивания, не всегда эффективны [3,19]. Невынашивание беременности считается многофакторной патологией [4,16], и изучение генетических факторов, которые могут выступать предпосылками невынашивания, является перспективным направлением персонализированной медицины, направленным на профилактику различных акушерских осложнений [17].

Нормальное выполнение репродуктивной функции у женщин зависит от гармоничного функционирования нервных, иммунных и эндокринных механизмов [6]. Три основные группы белков, которые регулируют эти процессы и отвечают за клеточную сигнализацию, иммунные реакции и контроль течения беременности, — это цитокины, Toll-подобные рецепторы и рецепторы прогестерона соответственно [5,10]. Общепринято, что преждевременные роды стимулируются избыточной продукцией провоспалительных цитокинов, таких как TNF  $\alpha$ , IL-8 и IL-6, которые стимулируют синтез простагландинов — триггеров преждевременных родов [2], в то время как противовоспалительные цитокины, такие как IL-10 и TGF- $\beta$  1, участвуют в обеспечении нормального хода развития плода [8,9]. Однако давняя парадигма соотношения Th1/Th2 в настоящее время считается чрезмерным упрощением, поскольку в предыдущих исследованиях было показано, что уровни цитокинов Th1/Th2 различаются у разных женщин во время беременности [11,17]. Эти различия в основном объясняются индивидуальной генетической изменчивостью генов, кодирующих цитокины []. Таким образом, различные однонуклеотидные полиморфизмы генов цитокинов приводят к разным уровням продукции цитокинов и, соответственно, разной силе цитокиновых реакций [7]. Вот почему так важно изучать влияние SNP цитокинов на риск спонтанного аборта. Чтобы охватить влияние важных провоспалительных и противовоспалительных SNP цитокинов, мы решили изучить три гена цитокинов Th1 — TNF  $\alpha$ , IL-8 и IL-6, и два гена цитокинов Th2 — IL-10 и TGF- $\beta$  1.

Повторное невынашивание беременности (ПНБ) составляет 5% среди пар детородного возраста. Более того, 80% выкидышей происходят в первом триместре, со снижением риска выкидыша после 12 недель беременности. Обычно предполагается, что произвольные потери беременности, происходящие до зачатия плода, являются «физиологическим» явлением, не

позволяющим зачатию серьезных структурных пороков развития или хромосомных aberrаций, несовместимых с жизнью, прогрессировать до жизнеспособности. Клинические исследования подтверждают наличие пороков развития плода в 85% случаев и аномального кариотипа в 75% случаев, при этом наблюдаются спонтанные потери беременности в первом триместре [5].

Неразвивающейся беременности в первой половине беременности могут быть связаны с такими причинами, как молекулярно-генетические аномалии у одного из родителей, иммунологические и иммуногенные нарушения, тромбофилия, эндокринные заболевания, фрагментация ДНК сперматозоидов, селективность эмбриона, эндометриоз [14,18].

Наиболее частыми причинами неразвивающейся беременности, относящейся к ранней репродуктивной патологии, являются хромосомные aberrации (трисомия, моносомия, триплоидия и тетраплоидия), а также острый и хронический эндометриты с персистенцией, смешанной условно-патогенной вирусно-бактериальной микрофлоры [3]. При первичном инфицировании в ранние сроки беременности формируются несовместимые с жизнью повреждения эмбриона, завершающиеся спорадическим самопроизвольным выкидышем [12]. По мнению большинства исследователей [3], этиологически типичная неразвивающаяся беременность, вызванная сочетанной урогенитальной инфекцией, протекает в субклинической форме, что существенно затрудняет ее диагностику. Вместе с тем известно, что хромосомные аномалии диагностируются не только при неразвивающейся беременности, но и при спорадических и значительно реже при привычных выкидышах [15,19].

Помимо известных факторов, потери в первой половине беременности могут быть также связаны с нарушениями плаценты. При нормальной беременности самые ранние стадии развития происходят в среде с низкой концентрацией кислорода. Стабильный градиент кислорода между децидуальной и фетоплацентарной тканью также является важным фактором дифференциации и миграции трофобласта, нормального развития хорионических ворсин и ангиогенеза. Предыдущие исследования показали, что во время нормальной беременности в плацентарной ткани происходит физиологический окислительный стресс, а изменения хорионических ворсин, наблюдаемые на периферии плаценты во время формирования плодных оболочек, идентичны изменениям при выкидыше, что указывает на общий механизм, опосредованный окислительным стрессом [20].

Окислительный стресс и повышенная оксигенация могут изменить синтез различных плацентарных белков. Некоторые исследования указывают на связь между концентрацией кислорода *in vivo* и концентрациями ингибина-А и sFlt-1 на ранних сроках беременности, что предполагает, что определенные плацентарные белки могут регулироваться внутриутробной концентрацией кислорода. Фетоплацентарный ангиогенез начинается на 21-й день после оплодотворения и продолжается в течение первого триместра, превращаясь в богато разветвленное ворсинчатое капиллярное ложе. Трофобласты регулируются определенными ангиогенными факторами и также экспрессируют такие факторы. В частности, было обнаружено, что фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и фактор роста плаценты (PlGF) играют важную роль в стимуляции неоваскуляризации, в то время как растворимая fms-подобная тирозинкиназа (sFlt-1) действует как фактор, ингибирующий рост.

#### **РАРР-А (белок, ассоциированный с беременностью - А)**

Поскольку РАРР-А регулярно измеряется у всех женщин и имеет отношение к исходам беременности, экспрессия этого белка выполняется экономически эффективным методом и, следовательно, может использоваться для прогнозирования потерь беременности. Два недавних исследования изучали связь между низкими уровнями РАРР-А и последующими и неразвивающейся беременностями. Эти недавние исследования предполагают, что низкие уровни РАРР-А могут быть связаны с последующей потерей беременности до того, как плод станет жизнеспособным [15]. Метаанализ Pillai et al. показал, что РАРР-А имел низкую и широкую чувствительность в диапазоне от 25 до 64%, но высокую специфичность в диапазоне от 88% до 94%. В результате другого метаанализа Hadizadeh-Talasz et al. был сделан вывод, что РАРР-А не может быть рекомендован для рутинного прогнозирования потери плода, и необходимы дальнейшие исследования с комбинацией других биомаркеров.

### **$\alpha$ -фетопротеин**

Человеческий  $\alpha$ -фетопротеин (АФП) — это опухолеассоциированный гликопротеин плода млекопитающего, участвующий в онтогенном и онкогенном росте. [18] Этот опухолевый маркер кодируется геном *АФП* на хромосоме 4q25. [11] Фетальный белок представляет собой одиночную полипептидную цепь массой 70 кДа, содержащую от 3% до 5% углеводов. Этот белок имеет структуру тройного домена, сформированную внутримолекулярными петлями, продиктованными дисульфидными мостиками. АФП занимает анодное положение  $\alpha$ -1 в электрофоретическом профиле, работая немного медленнее по сравнению с альбумином. АФП синтезируется в желточном мешке, печени плода и желудочно-кишечном тракте во время беременности, но повторно экспрессируется в множественных взрослых опухолях смешанного мезодермального или энтодермального происхождения [20].

$\alpha$ -фетопротеин (АФП) является продуктом специфических тканей плода и неопластических клеток гепатоцитарного или зародышевого происхождения у взрослых. В ретроспективном исследовании, было установлено, что повышенный уровень АФП в сыворотке крови матери ( $\geq 2,5$  раза МоМ) увеличивает риск выкидыша (OR 20,81) с частотой 7,46%.

### **Гомоцистеин**

Гомоцистеин влияет на риск потери беременности. Гомоцистеин — это аминокислота, которая естественным образом вырабатывается в организме и метаболизируется через метиониновый цикл. Высокий уровень гомоцистеина может увеличить риск бесплодия и осложнений беременности, таких как преэклампсия, преждевременные роды, выкидыш и низкий вес при рождении.

Недавно было исследовано влияние регуляторов метаболизма гомоцистеина на репродуктивную физиологию человека. Гомоцистеин присутствует в фолликулярной жидкости созревающих ооцитов. Избыток гомоцистеина или дефицит фолиевой кислоты может повлиять на развитие ооцитов и ранний эмбриогенез. Поэтому эффективно улучшение фолликулярной среды посредством соответствующего перорального приема фолиевой кислоты [15,17]. Кроме того, гомоцистеин, маркер тромбофилии, играет ключевую роль в регуляции сосудистой функции. При повышенном уровне гомоцистеина, так называемой гипергомоцистеинемии, оксид азота становится насыщенным, и избыток гомоцистеина вызывает повреждение эндотелия, снижая биодоступность оксида азота и выработку S-азотистого гомоцистеина [8,12]. Таким образом, гипергомоцистеинемия приводит к нарушению вазорелаксации и антиагрегантному эффекту [8] и считается вредной для имплантации, поскольку снижает достаточный кровоток в месте имплантации и плацентации [13,15]. Повышенные уровни гомоцистеина связаны с повышенным риском спонтанной потери беременности.

Известно, что повышенный уровень гомоцистеина ухудшает женскую фертильность и развитие эмбриона до имплантации. Исследования показывают, что повышенный уровень гомоцистеина ухудшает качество гамет, снижает успешность оплодотворения и изменяет эпигенетические процессы в эмбрионе до имплантации [19,20]. Также известно, что гипергомоцистеинемия у женщин связана с осложнениями беременности, такими как повторная потеря беременности и гипертензия беременных, и отрицательно связана с исходами родов, такими как низкий вес при рождении и преждевременные роды, хотя в литературе есть некоторые противоречия по этому поводу.

Можно сделать вывод, что на сегодняшний день данные исследований свидетельствуют об отсутствии какого-либо надежного биохимического маркера для прогнозирования потерь беременности в первой ее половине и требуют либо их комбинации, либо сопоставления с клиническими данными. Следует рассмотреть достаточно новую модель для оценки  $\alpha$ -фетопротеина во влажной крови, которая может иметь большие перспективы в прогнозировании спонтанных выкидышей.

### **Самопроизвольного аборта и иммунитет**

Иммунная система играет решающую роль в поддержании иммунного баланса в организме и выявлении чужеродных захватчиков. Поэтому аномалии в иммунной системе могут быть связаны с самопроизвольного аборта. Иммунные клетки бывают двух типов: врожденные иммунные клетки [NK-клетки, нейтрофилы, макрофаги и миелоидные супрессорные клетки] и

адаптивные иммунные клетки (Т- и В-клетки). Дисбаланс в этих иммунных клетках может повлиять на успешность беременности. Дисрегуляция иммунной системы может привести к тому, что иммунные клетки начнут атаковать эмбрион или плаценту[17].

Число исследований, включающих репродуктивную иммунологию и ее связь как с изолированной, так и с рецидивирующей потерей беременности, за последние несколько десятилетий возросло в геометрической прогрессии. Однако многие из этих исследований были плохо разработаны или плохо контролировались или включали недостаточное количество пациентов, чтобы оправдать их выводы. Клиническое исследование иммунологии ранней беременности также затруднено множеством внутренних факторов. Во-первых, разнообразие отдельных иммунных изменений может привести к изолированной или рецидивирующей потере беременности. Каждый из них может действовать отдельно или в сочетании с дополнительными иммунными или неиммунными факторами, приводя к потере беременности. Во-вторых, многие пациенты с самопроизвольного аборта обращаются после окончания их текущей беременности, но до ее изгнания. Диагностика иммунологической причины этой индексной потери беременности, таким образом, затруднена, поскольку ожидаемая физиологическая иммунная реакция на наличие нежизнеспособной ткани может маскировать любые альтернативные основные иммунные причины самой смерти[10,12,14]. Предыдущие исследования также скомпрометированы из-за того, что они не смогли скорректировать хромосомные аномалии эмбриона и плода, которые являются независимыми причинами потери беременности. Возможно, наиболее важным внутренним фактором является тот обнадеживающий факт, что для большинства пациенток с самопроизвольного аборта вероятность того, что их следующая беременность закончится срочными родами, довольно высока. Поэтому необходимы очень крупные исследования для выявления терапевтических эффектов, в том числе связанных с иммуномодулирующими вмешательствами.

### *Макрофаги*

Макрофаги являются критически важными белыми кровяными клетками в иммунной системе, которые могут играть несколько ролей в самопроизвольный аборт. Они выполняют несколько функций, таких как борьба с инфекциями, очистка от клеточного мусора и выработка цитокинов, которые способствуют успешному протеканию беременности. Децидуальные макрофаги составляют приблизительно 10–20 % децидуальных лейкоцитов на ранних сроках беременности [16]. Макрофаги проявляют различные функции и характеристики в различных условиях микросреды. В зависимости от сигналов и стимулов, которые они получают, макрофаги могут дифференцироваться в два основных состояния поляризации, а именно, М1 и М2, которые обладают различными биологическими функциями. Макрофаги М2 вырабатывают противовоспалительные цитокины, такие как IL-10 и трансформирующий фактор роста-бета (TGF-β). Они способствуют децидуальному ремоделированию, поддерживают инвазию трофобласта, способствуют ангиогенезу, подавляют активацию Т-клеток, опосредуют типичные реакции против микробных инфекций, помогают поддерживать раннюю стадию беременности, способствуют восстановлению и заживлению тканей и потенциально сохраняют иммунный гомеостаз для предотвращения чрезмерных воспалительных реакций [18]. Во время нормальной беременности факторы, способствующие поляризации макрофагов М2, экспрессируются на плодно-материнском интерфейсе. Например, Свенссон и др. с помощью проточной цитометрии обнаружили, что макрофагальный колони стимулирующий фактор (M-CSF) и IL-10 действуют как эффективные индукторы макрофагов М2 в децидуальной оболочке человека [9,11,13].

Однако дисбаланс VEGF может существенно повлиять на иммунную систему, включая нарушение поляризации М2, что может быть потенциальной причиной самопроизвольного аборта [5]. По сравнению с нормальной беременностью женщины с самопроизвольного аборта рекрутируют больше децидуальных макрофагов М1, чем децидуальных макрофагов М2 [6]. Макрофаги М1 продуцируют провоспалительные цитокины, такие как IL-1β, IL-6 и TNF-α, которые участвуют в регуляции иммунных реакций против инфекций и уничтожении патогенов. Однако они также могут вызывать воспаление и повреждение тканей. Механистически внеклеточные везикулы из макрофагов М1 содержат много некодирующих РНК, таких как miR-146a-5p и miR-146b-5p, которые напрямую ингибируют экспрессию фактора β, связанного с

рецептором TNF (TRAF6), на посттранскрипционном уровне, чтобы ингибировать миграцию и инвазию трофобласта. Более того, экспрессия моноклонального неспецифического супрессорного фактора- $\beta$  увеличивается в децидуальных макрофагах, выделенных от пациентов с самопроизвольный аборт, снижая уровень белка фактора ингибитора транскрипции TNF- $\alpha$ , способствуя экспрессии TNF- $\alpha$  и ингибируя инвазию трофобласта [17].

Нейтрофилы — это белые кровяные клетки в иммунной системе, которые в первую очередь участвуют в борьбе с инфекциями и воспалительными процессами. Хотя нейтрофилы обычно напрямую не связаны с самопроизвольный аборт, они могут играть роль в иммунной регуляции во время беременности. По сравнению со здоровыми контрольными группами, у пациентов с самопроизвольный аборт наблюдаются более высокие уровни нейтрофилов и соотношения нейтрофилов к лимфоцитам. Используя многофакторный логистический регрессионный анализ, предыдущие исследования показали, что повышенные уровни нейтрофилов являются фактором риска и эффективным предиктором самопроизвольный аборт, демонстрируя высокую чувствительность и специфичность [20]. Это открытие, вероятно, связано с повышенным набором нейтрофилов, что приводит к высвобождению амниотических воспалительных факторов, таких как ИЛ-6 и ИЛ-8, С-реактивный белок (СРБ).

Антифосфолипидный синдром (АФС), также известный как синдром антифосфолипидных антител, является аутоиммунным заболеванием, характеризующимся наличием антифосфолипидных антител в крови, которые могут вызывать аномальное свертывание и воспалительные реакции, обычно проявляющиеся в виде тромбоза и самопроизвольный аборт. Когда антифосфолипидные антитела связываются с трофобластами, они напрямую влияют на формирование плаценты, уменьшают их инвазию и способствуют воспалению, такому как активация комплемента и набор нейтрофилов. Это явление приводит к неадекватной функции плаценты, задержке внутриутробного роста и потере плода [14]. Тканевой фактор является основным клеточным активатором каскада коагуляции АФС.

#### *Нарушение регуляции цитокинов*

Существенная роль изолированных цитокинов в репродуктивном успехе или неудаче не подтверждается исследованиями на животных. На сегодняшний день, хотя большинство цитокинов были удалены из генов в отдельных моделях животных, немногие из этих факторов, по-видимому, имеют важное значение для поддержания беременности. Два цитокина семейства IL-6, фактор ингибирования лейкемии (LIF) и IL11, необходимы для имплантации бластоцисты, не для последующего эмбриогенеза. Продукция этих двух цитокинов различна как в пространстве, так и во времени; LIF вырабатывается эндометриальным эпителием во время фазы прикрепления/адгезии бластоцисты при имплантации, тогда как уровни IL11 отражают функцию децидуализированных стромальных клеток после имплантации. Доказывает, что другие цитокины и растворимые иммунорегуляторные факторы несут незначительную, определенно, по-видимому, существует значительная избыточность среди этих веществ в месте имплантации [13,16].

Возможно, не очень уместно рассматривать эти факторы изолированно. Скорее, группы цитокинов могут лучше всего отражать иммунные ответы. Разделение стимулированных антигеном иммунных ответов с участием CD4<sup>+</sup> Т-клеток на ответы Т-хелперов 1 (Th1) и ответы Т-хелперов 2 (Th2) представляется полезным, хотя и несколько упрощенным. Эта под классификация определяется как характеристиками присутствующих клеток CD4<sup>+</sup>, так и цитокинами, которые эти клетки секретируют. В целом, характеристики цитокинового ответа зависят от среды, в которой созревают и дифференцируются наивные клетки CD4<sup>+</sup> (Th0): клетки Th0, подвергшиеся воздействию интерферона (IFN)- $\gamma$ , становятся клетками типа Th1, а те, которые подверглись воздействию интерлейкина (IL)-4, становятся клетками типа Th2. Ответы Th1 связаны с воспалением и обычно характеризуются высвобождением IFN- $\gamma$ , IL-12, IL-2 и фактора некроза опухоли (TNF)- $\beta$ . Ответы Th2-клеток связаны с выработкой антител и цитокинов IL-10, IL-4 и IL-5. Хотя TNF- $\alpha$  может секретироваться как клетками Th1, так и Th2, чаще всего он связан с ответом Th1. Ответы Th1 и Th2 тесно переплетены, причем каждый тип ответа стимулирует себя, ограничивая альтернативный ответ.

Эндометрий и децидуальная оболочка человека изобилуют иммунными и воспалительными клетками, способными секретировать цитокины. Расширение парадигмы Th1/Th2 на беременность породило провокационные гипотезы. У большинства женщин с нормальной беременностью, по-видимому, преобладает иммунный ответ Th2 на неопределенные антигены трофобласта. Напротив, у некоторых пациенток с рецидивирующей потерей беременности наблюдается нарушение регуляции ответа Т-хелперов на антигены в месте имплантации со сдвигом в сторону воспалительных реакций Th1 [12,14,16]. Кроме того, было показано, что цитокины типа Th1 вредны для имплантирующего

эмбриона. В зависимости от индивидуальных серий, у 15–20 % небеременных женщин с историей необъяснимых рецидивирующих спонтанных абортс были обнаружены признаки аномальных *in vitro* Th1-клеточных иммунных реакций на антигены трофобласта. Менее 3% женщин с нормальным репродуктивным анамнезом имеют такие реакции.

Но это еще не все. Например, два дополнительных подтипа Т-хелперных клеток привлекли значительное внимание в области поддержания беременности: клетки Th17 и регуляторные Т-клетки (Treg). Клетки Treg играют важную роль в развитии иммунных реакций, специфичных для беременности, в мышиных моделях. У людей очищенные от беременных женщин Treg подавляют секрецию аутологичных мононуклеарных клеток периферической крови IFN- $\gamma$  в ответ на отцовские или неродственные в смешанной культуре[5,6,15]. Эти клетки также подавляют секрецию IL-4 против отцовских, но не неродственных аллоантигенов во время беременности. Кроме того, исследования показали, что клетки Treg составляют около 14% CD4+ Т-клеток в децидуальной оболочке, а увеличение частоты клеток Treg в периферической крови беременных женщин наблюдается в течение первого и второго триместров по сравнению с небеременными женщинами. Отсутствие расширения Treg было обнаружено в децидуальных тканях у женщин, страдающих выкидышем, а также преэклампсией и преждевременными родами, что позволяет предположить, что функция клеток Treg важна для поддержания беременности и развития здоровой плаценты. Некоторые предполагают, что периферические уровни Treg могут даже использоваться для прогнозирования риска потери беременности у недавно забеременевших женщин с историей выкидыша. Это не было полностью изучено и не должно быть включено в стандартное тестирование в настоящее время.

Многие из аутоиммунных эффектов, приписываемых клеткам Th1 в прошлом, теперь приписываются клеткам Th17. Недавнее выявление этих клеток выявило еще один набор механизмов, которые могут способствовать повторной потере беременности. При нормальной беременности пропорции клеток Th17 в периферической крови не изменяются[8,12,20]. Напротив, пропорции клеток Th17 увеличиваются в периферической крови и децидуальной оболочке женщин с повторной потерей беременности. Кроме того, было также обнаружено, что уровни интерлейкинов, связанных с клетками Th17, такими как провоспалительные IL17 и IL23, значительно повышены как в периферической крови, так и в децидуальной оболочке женщин с историей ПНБ по сравнению с нормальными беременными женщинами на ранних сроках. Более поздние отчеты, изучающие связь между клетками Th17 и Treg, обнаружили обратную корреляцию между популяциями этих двух типов клеток в периферической крови и децидуальной оболочке женщин с потерей беременности и продемонстрировали повышенное соотношение клеток Th17/Treg у этих женщин по сравнению с нормальными беременными и небеременными женщинами. Уровни сывороточного IL17 также положительно коррелировали с повышенными уровнями клеток Th17 и повышенным соотношением Th17/Treg. Это говорит о том, что клетки Treg могут функционировать для ингибирования продукции IL17, и этот подавляющий эффект может быть нарушен у женщин с повторной потерей беременности.

### Заключение

Непредвиденный рецидивирующий самопроизвольный аборт является серьезным и сложным осложнением женского репродуктивного дефекта и затрагивает многих женщин детородного возраста. На основании предыдущих исследований, иммунодефицит составляет подавляющую часть множественных факторов, приводящих к неожиданному рецидивирующему самопроизвольный аборт. Множественные взаимодействия между различными иммунными клетками могут влиять на баланс между иммунной активацией и толерантностью к эмбриональным антигенам через множество возможных механизмов, тем самым вызывая развитие самопроизвольный аборт. В этом обзоре мы обобщили и обсудили существующие исследования иммунных клеток, связанных с самопроизвольный аборт, чтобы улучшить наше понимание этого состояния. Улучшение наших знаний о самопроизвольный аборт будет способствовать разработке новых профилактических или лечебных мер.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Беременность ранних сроков. От прегравидарной подготовки к здоровой гестации / Под. ред. В.Е. Радзинского, А.А. Оразмурадова. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2018; 800 с.
2. Малышкина А.И., Батрак Н.В., Перетятко Л.П., Добрынина М.Л. Клинико-лабораторные и морфологические различия неразвивающейся беременности и самопроизвольного аборта в ранние сроки беременности. // Российский вестник акушера-гинеколога. 2021;21(1):31-37.

3. Беременность ранних сроков. От прегравидарной подготовки к здоровой гестации. Под ред. Радзинского В.Е., Оразмурадова А.А. М.: Редакция журнала Status Praesens; 2018.
4. Доброхотова Ю.Э., Мандрыкина Ж.А., Нариманова Н.Р. Несостоявшийся выкидыш. Причины и возможности реабилитации. // Российский вестник акушера-гинеколога. 2016; 16:4:85-90
5. Kuspanova M, Gaiday A, Dzhardemaliyeva N, Tuganbayev M, Gorobeiko M, Dinets A, Bermagambetova S, Amirbekova Z, Oraltayeva G, Omertayeva D, Tussupkaliyev A. Biochemical markers for prediction of the first half pregnancy losses: a review. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2024 Sep 6;46: e-rbgo72. doi: 10.61622/rbgo/2024rbgo72. PMID: 39380582; PMCID: PMC11460427.
6. Głowska-Ciemny J, Szmyt K, Kuszarska A, Rzepka R, von Kaisenberg C, Kocyłowski R. Fetal and Placental Causes of Elevated Serum Alpha-Fetoprotein Levels in Pregnant Women. // *J Clin Med.* 2024 Jan 14;13(2):466. doi: 10.3390/jcm13020466. PMID: 38256600; PMCID: PMC10816536.
7. Thakur P, Bhalerao A. High Homocysteine Levels During Pregnancy and Its Association With Placenta-Mediated Complications: A Scoping Review. // *Cureus.* 2023 Feb 20;15(2):e35244. doi: 10.7759/cureus.35244. PMID: 36968916; PMCID: PMC10034471.
8. Chao C.-L., Kuo T.-L., Lee Y.-T. Effects of methionine-induced hyperhomocysteinemia on endothelium-dependent vasodilation and oxidative status in healthy adults. // *Circulation.* 2020; 101:485–490.
9. Tinelli, C.; Di Pino, A.; Ficulle, E.; Marcelli, S.; Feligioni, M. Hyperhomocysteinemia as a Risk Factor and Potential Nutraceutical Target for Certain Pathologies. // *Front. Nutr.* 2019;6:49.
10. Kanmaz AG, Inan AH, Beyan E, Budak A. The effects of threatened abortions on pregnancy outcomes. // *Ginekol Pol.* 2019;90(4):195-200.
11. Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, Porter TF, Luthy D, Comstock CH, et al. First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population-based screening study (the FASTER Trial) *Am J Obstet Gynecol.* 2024;191(4):1446-1451.
12. J. Zheng, Y. Li, Y. Sang, L. Xu, X. Jin, Y. Tao, D. Li, M. Du. Pigment epithelium-derived factor, a novel decidual natural killer cells-derived factor, protects decidual stromal cells via anti-inflammation and anti-apoptosis in early pregnancy *Hum. Reprod.*, 2020;35(7):1537-1552.
13. J.-W. Shi, H.-L. Yang, Z.-Z. Lai, H.-H. Shen, X.-Y. Qin, X. M. Qiu, Y. Wang, J.-N. Wu, M.-Q. Li WISP2/IGF1 promotes the survival of DSCs and impairs the cytotoxicity of decidual NK cells *Reproduction*, 2021;161(4):425-436.
14. Y. Li, J. Zhang, D. Zhang, X. Hong, Y. Tao, S. Wang, Y. Xu, H. Piao, W. Yin, M. Yu, Y. Zhang, Q. Fu, D. Li, X. Chang, M. Du. Tim-3 signaling in peripheral NK cells promotes maternal-fetal immune tolerance and alleviates pregnancy loss // *Sci. Signal*, 2017;10(498).
15. F. Ning, H. Liu, G.E. Lash The role of decidual macrophages during normal and pathological pregnancy // *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2016;75(3):298-309.
16. N.A. du Fossé, E.E.L.O. Lashley, E. van Beelen, T. Meuleman, S. le Cessie, J.M.M. van Lith, M. Eikmans, M.L.P. van der Hoorn. Identification of distinct seminal plasma cytokine profiles associated with male age and lifestyle characteristics in unexplained recurrent pregnancy loss. // *J. Reprod. Immunol.*, 2021;147:103349
17. Díaz-Hernández, D. Alecsandru, J.A. García-Velasco, F. Domínguez Uterine natural killer cells: from foe to friend in reproduction // *Hum. Reprod. Update*, 2021;27(4):720-746.
18. Y. Zhang, F. Dai, D. Yang, Y. Zheng, R. Zhu, M. Wu, Z. Deng, Z. Wang, W. Tan, Z. Li, B. Li, L. Gao, Y. Cheng. Deletion of Insulin-like growth factor II mRNA-binding protein 3 participates in the pathogenesis of recurrent spontaneous abortion by inhibiting IL-10 secretion and inducing M1 polarization // *Int Immunopharmacol.*, 2023;114:109473
19. Li D, Zheng L, Zhao D, Xu Y, Wang Y. The Role of Immune Cells in Recurrent Spontaneous Abortion. // *Reprod Sci.* 2021 Dec;28(12):3303-3315. doi: 10.1007/s43032-021-00599-y. Epub 2021 Jun 8. PMID: 34101149; PMCID: PMC8186021.
20. VEGF-A regulated by progesterone governs uterine angiogenesis and vascular remodelling during pregnancy / M. Kim [et al.] // *EMBO Mol. Med.* 2013;5(9):1415-1430. DOI: 10.1002/emmm.201302618.

**Поступила 20.01.2025**