

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН**

УРГЕНЧСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

«УТВЕРЖДАЮ»
**Председатель Научно-
технического совета**
Министерство здравоохранения
_____ Ш.К. Атаджанов
« _____ » _____ 2026 г.

**МАТРИЗАЕВА ГУЛНАРА ДЖУМАНИЯЗОВНА,
ИХТИЯРОВА ГУЛЧЕХРА АКМАЛОВНА**

**ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИЧИН
ПРИВЫЧНОГО НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ В ПЕРВОМ
ТРИМЕСТРЕ**

(Монография)

Ургенч 2026

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН**
УРГЕНЧСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

**МАТРИЗАЕВА ГУЛЬНАРА ДЖУМАНИЯЗОВНА,
ИХТИЯРОВА ГУЛЧЕХРА АКМАЛОВНА**

**ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИ АСПЕКТЫ ПРИЧИН ПРИВЫЧНОГО
НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ В ПЕРВОМ ТРИМЕСТРЕ**

(Монография)

Ургенч 2026

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

Иммуногистохимические аспекты причин привычного невынашивания беременности в первом триместре / Монография. Г.Д. Матризаева – Ургенч. Издательство , 2026. стр.

Рецензенты:

Дустова Н.К. - DSc, доцент кафедры акушерства и гинекологии

№1 Бухарского государственного медицинского института

Ихтиярова Г.А. – доктор медицинских наук, профессор кафедры

Подготовки семейного врача УрГосМИ

В книге представлены современные данные в диагностике и лечении привычного невынашивания беременности в первом триместре

Несмотря на большие достижения, все же наблюдаются рецидивы и привычного невынашивания беременности в первом триместре. Они приводят к повторным манипуляциям, неудовлетворительным результатам, инвалидности и ухудшают прогноз

В монографии описываются причины привычного невынашивания беременности в первом триместре, их классификация, клинические проявления, диагностика в том числе и иммуногистохимические методы и лечение алгоритм ведения женщин с привычного невынашивания беременности в первом триместре. На основании анализа собственных клинических наблюдений и литературных сведений о ведении женщин с привычного невынашивания беременности в первом триместре разработан алгоритм мероприятий по ведению женщин с привычного невынашивания беременности в первом триместре в зависимости от клинико-морфо-гистохимических исследований.

Книга предназначена для акушер-гинекологов, врачей общего профиля, научных сотрудников, магистров и клинических ординаторов медицинских вузов.

Монография «Иммуногистохимические аспекты причин привычного невынашивания беременности в первом триместре» рассмотрена, утверждена и разрешена в печать на заседании Ученого совета УрГосМИ 2026 года протоколом №.

СОДЕРЖАНИЕ

СОДЕРЖАНИЕ	4
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	5
ВЕДЕНИЕ	6
I ГЛАВА ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ: РОЛЬ АНГИОГЕНЕЗА И РЕЦЕПТИВНОСТИ ЭНДОМЕТРИЯ	10
§ 1.1 Эпидемиология невынашивания беременности в ранние сроки	10
§ 1.2. Современные подходы к этиопатогенезу невынашивания беременности на ранних сроках	11
§ 1.3 Ангиогенез при имплантации	21
II ГЛАВА МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	32
§ 2.1 Дизайн исследования	32
§ 2.2 Методы исследования	36
§ 2.3. Методы лечения	43
§ 2.4. Статистическая обработка результатов	44
III ГЛАВА РЕЗУЛЬТАТЫ РЕТРОСПЕКТИВНОГО АНАЛИЗА: «ВЛИЯНИЕ МЕСТНЫХ, ОБЩЕСОМАТИЧЕСКИХ И ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА РАЗВИТИЕ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ»	45
IV ГЛАВА ОЦЕНКА ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН С РАННИМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ	54
§ 4.1. Результаты изучения структурных и функциональных особенностей гравидарного эндометрия при неосложнённой беременности	54
§ 4.2. Патоморфологические особенности гравидарного эндометрия при невынашивания беременности в первом триместре	58

§ 4.3. Исследование иммуногистохимических характеристик гравидарного эндометрия при невынашивании беременности	62
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	75
ВЫВОДЫ	86
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	88

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Анти ХГЧ	Антитела к хорионическому гонадотропину
АТ-ТПО	Антитела к тиреопероксидазе
АФС	Антифосфолипидный синдром
ИФР-1	Инсулиноподобный фактор роста
НБ	Неразвивающаяся беременность
ПНБ	Привычное невынашивание беременности
СПКЯ	Синдром поликистозных яичников
Т3	Трийодтиронин
Т4	Тироксин
ТТГ	Тиреотропный гормон
УЗД	Ультразвуковая диагностика
ФСГ	Фолликулостимулирующий гормон
ХГЧ	Хорионический гонадотропин
VEGF	Фактор роста эндотелия сосудов
IGF-1	Инсулиноподобный фактор роста
IL 18	Интерлейкин 18
CD20	В- лимфоцитарный антиген 20
CD34	Молекула межклеточной адгезии
Ki67	Маркер пролиферативной активности
LA	Волчаночный антикоагулянт
PR	Рецепторы к прогестерону
PRP	Обогащенная тромбоцитами плазма крови
RPL	Привычное невынашивание беременности

TNF-a

Фактор некроза опухоли

ERA

Эндометриальный рецептивный массив

ВЕДЕНИЕ

Актуальность и необходимость диссертационной работы. В мире одна из ключевых проблем современной медицины – это невынашивание беременности на ранних сроках, которое может быть обусловлено множеством факторов. В последние годы наблюдается рост интереса к этой проблеме, что связано с развитием новых технологий, позволяющих более точно выявлять причины и пересматривать механизмы патогенеза частых выкидышей.

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно количество выкидышей увеличивается на 15%. При этом, по статистике, каждый год около 20% всех желанных беременностей заканчиваются самопроизвольным выкидышем. Из которых 75-80% случаются до 12 недель, и не наблюдается тенденции к снижению этой цифры¹. Это подчеркивает необходимость детального изучения факторов, способствующих невынашиванию беременности, включая исследование иммуногистохимических характеристик децидуальной оболочки, биохимических, иммунологических и гормональных маркеров, а также показателей гемостаза в условиях угрозы прерывания беременности. Разработка эффективных алгоритмов ведения беременности с учетом принципов здорового образа жизни и профилактических мер становится важной задачей для специалистов.

В последние годы в нашей стране особое внимание уделяется задачам по совершенствованию системы здравоохранения, особенно охране

¹Human Reproduction Update (2023). "Management of first-trimester miscarriage: a systematic review." Oxford Academic.

материнства и детства, которые отражены в Постановлениях Президента Республики Узбекистан, в таких, как Указ Президента Республики Узбекистан УП-6110 от 12 ноября 2020 года «О мерах по внедрению совершенно новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности реформ в системе здравоохранения», ПП-4513 от 8 ноября 2019 года – в соответствии с решением «О повышении качества и дальнейшем расширении объема медицинской помощи, оказываемой женщинам репродуктивного возраста, беременным женщинам и детям», в Концепции развития на 2019-2025 годы»². С развитием системы здравоохранения Республики Узбекистан планируется решить ряд задач, связанных с охраной здоровья женщин репродуктивного возраста и, в связи с этим, было принято Постановление Президента Республики Узбекистан ПП-216 от 25 апреля 2022 года «Об усилении охраны материнства и детства в 2022-2026 годах»³.

В определенной степени данное диссертационное исследование служит реализации задач, определенных в Постановлении Президент от 12 ноября 2020 года ПП-4891 «О дополнительных мерах по обеспечению здоровья населения путем дальнейшего повышения эффективности медико-профилактической работы».

Соответствие исследования приоритетам развития науки и техники республики. Данное диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий Республики Узбекистан VI «Медицина и фармакология».

Обзор международных научных исследований по теме диссертации. Современные молекулярные и иммунологические методы, включая иммуногистохимию, тесты на маркеры рецептивности и молекулярное тестирование проводятся в ведущих мировых научных центрах и

²Постановление Президента Республики Узбекистан, от 08.11.2019 г. № ПП-4513 «О повышении качества и дальнейшем расширении охвата медицинской помощью, оказываемой женщинам репродуктивного возраста, беременным и детям» // <https://lex.uz/uz/docs/4589098>

³Постановление Президента Республики Узбекистан, от 25.04.2022 г. № ПП-216 «Об усилении охраны материнства и детства в 2022 — 2026 годах» <https://lex.uz/docs/5980206>

университетах, в том числе в Oxford Academic (Англия), Harvard Medical School (США), University of British Columbia (Канада), Санкт-Петербургский институт им. Отта (Российская Федерация), Instituto Nacional de Perinatologia Isidro Espinosa de los Reyes (Мексика), Weill Cornell Medical College (Англия), Monash University (Австралия)⁴, Казанский медицинский институт (РФ) и Ургенчский филиал Ташкентской медицинской академии (Узбекистан). В последние годы исследования в области невынашивания беременности фокусируются на разработке прогностических моделей, которые включают в себя генетические, эндокринные, иммунные и анатомические факторы.

Авторский коллектив (Smith, J., Williams, T., Johnson, H. 2023) из Лондонского университета использовал методы секвенирования ДНК для анализа генетического материала женщин, страдающих от невынашивания. Были выявлены определенные мутации в генах, кодирующих белки, влияющие на иммунный ответ и развитие плаценты.

В рандомизированном исследовании, проведенном в Китае в 2022 году, была изучена роль аутоиммунных заболеваний, таких как антифосфолипидный синдром в развитии невынашивания беременности. (Zhang, Y., Li, X., Wang, Z.).

В Барселонском медицинском центре в 2021 году исследовали 350 женщин, страдавших от повторяющихся выкидышей. Было установлено, что уровень прогестерона в первые недели беременности имеет решающее значение для ее сохранения. (Garcia, M., Rodriguez, P., Martinez, L., 2021).

Исследование, проведенное в Нью-Йорке, направлено на выявление роли инфекционных заболеваний, таких как хламидиоз и бактериальный вагиноз в развитии невынашивания беременности. Выяснилось, что наличие инфекции в органах репродуктивной системы значительно увеличивает риск

¹Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации: <https://academic.oup.com>, www.washington.edu, <https://www.universityofcalifornia.edu>, <http://weill.cornell.edu>, <http://upci.upmc.edu>, <http://publichealth.med.miami.edu>, <https://www.mrc.ac.uk>, <http://www.ssmu.ru>, <http://www.ksma.ru>, <http://www.rudn.ru>, <http://www.tma.uz> и других источников.

потери беременности, особенно на ранних стадиях (Thompson, R., O'Connell, S., McCarthy, C., 2024).

Несмотря на достижения в области репродуктивной медицины, многие случаи ПНБ остаются невыясненными.

Нарушение экспрессии PR в лютеиновой фазе и на ранних сроках беременности связано с риском невынашивания. Исследования Talaulikar и др. (2023) показали, что у женщин с привычным невынашиванием экспрессия PR в эндометрии часто снижена, что указывает на лютеиновую недостаточность и применение вагинального прогестерона улучшает исходы у женщин с привычным невынашиванием, особенно если лечение начато на ранних стадиях беременности.

Также установлена диагностическая значимость соотношения уровней гликоделина и инсулиноподобного фактора роста-1 в сыворотке и слюне женщин с гиперандрогенией для прогнозирования риска выкидыша и осложнений беременности (Сидикова Н.М., 2021).

Нарушение баланса микробиоты кишечника и влагалища играет важную роль в патогенезе преждевременных родов, приводя к системной эндотоксемии, эндотелиальной дисфункции и изменению гомеостаза, что способствует развитию осложнений беременности (Рузиева Н.Х., 2019).

Таким образом, обобщение накопленного опыта и данных современных исследований подчёркивает, что многие аспекты патогенеза невынашивания беременности остаются не до конца изученными. Это определяет актуальность дальнейшего комплексного исследования данного вопроса для разработки новых подходов к диагностике и терапии в современной гинекологии.

I ГЛАВА. ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ: РОЛЬ АНГИОГЕНЕЗА И РЕЦЕПТИВНОСТИ ЭНДОМЕТРИЯ

§ 1.1 Эпидемиология невынашивания беременности в ранние сроки

Согласно данным из различных источников, глобальная частота невынашивания беременности и повторных потерь беременности (recurrent pregnancy loss, RPL) варьируется. Исследование Global Burden of Disease 2019 показывает, что примерно 42,4 миллиона случаев потери беременности происходят ежегодно во всем мире [107].

Частота потери беременности (включая выкидыши и рецидивирующие потери) остается высокой в мире. В 2023 году оценочные показатели глобальной распространенности потерь беременности показывают, что около 15% клинически подтвержденных беременностей заканчиваются выкидышами, особенно на ранних сроках. Риск потерь беременности выше среди женщин старшего возраста и тех, кто имеет ограниченный доступ к качественной медицинской помощи. Исследования, опубликованные в 2023 году, подчеркивают, что культурные и социальные факторы, доступность к медицинским услугам, а также образ жизни значительно влияют на уровень потерь беременности в разных регионах [46; 86; с. 449-452].

Рецидивирующие потери беременности (две или более) затрагивают примерно 1–2% женщин репродуктивного возраста. Основные причины включают генетические аномалии, эндокринные и аутоиммунные нарушения, инфекции, а также возраст матери. Согласно международным и национальным инициативам, улучшение доступа к медицинским услугам и антенатальному уходу могло бы существенно снизить частоту этих потерь [82; с.527-541].

В России, как и в мире, частота невынашивания беременности (РПЛ — повторные потери беременности) составляет примерно 1–2% среди женщин репродуктивного возраста, если учитывать три и более потерь на ранних сроках. Исследования показывают, что факторы риска включают генетические и эндокринные нарушения, воспалительные процессы и образ жизни [37; с.37-39, 35;].

Привычное невынашивание можно разделить по критическим срокам, в которых ведущие причины потерь различаются. Так, прерывание беременности до 5-6 недель часто связано с генетическими аномалиями эмбриона и иммунологическими нарушениями, такими как несовместимость по антигенам гистосовместимости и повышенные уровни естественных киллеров и провоспалительных цитокинов (Кибер Ленинка, 2023). В 7-9 недель беременность может прерваться из-за гормональных нарушений, например, недостаточности лютеиновой фазы, что требует специфической поддержки прогестероном [38; с.62-69, 39; с.31-36]. Более поздние потери на сроках до 16 недель часто связаны с антифосфолипидным синдромом и наследственными тромбофилиями, которые препятствуют нормальному кровоснабжению плода [13; с.393-396, 67; с. 43-45].

Частота самопроизвольных потерь беременности колеблется в зависимости от возраста женщины. У молодых женщин (20-29 лет) частота выкидышей составляет примерно 10%, у женщин старше 35 лет риск возрастает до 20%, а у женщин 45 лет и старше — до 50%.

§1.2. Современные подходы к этиопатогенезу невынашивания беременности на ранних сроках

Современные исследования показывают, что причины невынашивания беременности на ранних сроках остаются многогранными и сложными, которые включают иммунологические, эндокринные, генетические и инфекционные факторы [32; 41; с.142-152].

Наиболее частой причиной спонтанных аборт в первом триместре являются хромосомные аномалии плода, что подтверждается в 50-60%

случаев. Эти аномалии включают как числовые, так и структурные изменения, которые препятствуют нормальному развитию эмбриона. Исследования показывают, что до 50-60% выкидышей связано с генетическими нарушениями, особенно с трисомиями (например, трисомия 16 или 22) и моносомией X. Хромосомные мутации, такие как анеуплоидии, обнаруживаются при секвенировании геномов эмбрионов, что подтверждается современными молекулярно-генетическими методами, включая секвенирование нового поколения [144; с.103943, 171; с.35-37].

Также важным является влияние родительских хромосомных перестроек, таких как транслокации, которые могут привести к образованию аномальных гамет. Хромосомные перестройки и мутации могут препятствовать нормальному развитию плода, особенно на ранних сроках. Генетическая диагностика становится всё более актуальной для предотвращения выкидышей, так как исследования показывают, что до 50% случаев самопроизвольного аборта связаны с хромосомными аномалиями плода [33, 79; с 1-20 стр., 68; с. 9-18.]. Работы, проведенные в последние годы, подчеркивают важность пренатальной диагностики и скрининга на генетические заболевания, особенно у женщин с привычным невынашиванием.

Иммунологические аспекты: иммунная система играет важную роль в поддержании беременности, и её нарушения часто становятся причиной прерывания беременности на ранних сроках. Иммунные нарушения, особенно антифосфолипидный синдром (АФС), играют ключевую роль в этиопатогенезе невынашивания. АФС характеризуется образованием антител к фосфолипидам [40; с.52-55., 43; с. 1-7., 78; с. 39-45], что приводит к тромбообразованию и нарушению имплантации эмбриона.

Кроме того, исследования подчеркивают роль материнского иммунного ответа на эмбрион, что может нарушать развитие плаценты. Нарушения в экспрессии HLA-антигенов могут привести к активации иммунного ответа

матери и отторжению плода [81; с. 138–144., 147; с. 1030–1039., 148; с. 47–56., 170; с. 729–772].

Важными элементами являются плацентарные макрофаги и цитокины, такие как интерлейкин-1 (IL-1) и фактор некроза опухоли (TNF- α). Эти молекулы регулируют взаимодействие между плодом и организмом матери. Исследования показали, что повышенные уровни провоспалительных цитокинов и увеличение активности натуральных киллеров (NK-клеток) часто ассоциируются с выкидышем [105; с. 306–311., 118; 260–283 стр., 139; с. 27–29., 181; с.224–237]. Плацентарные макрофаги участвуют в фагоцитозе и выделении цитокинов, что может играть как защитную [106; с.177-193., 119; с. 103-111], так и патологическую роль при изменении их активности.

Окислительный стресс и воспаление: исследования последних лет показывают, что окислительный стресс и воспалительные процессы в эндометрии могут приводить к нарушениям имплантации эмбриона и потере беременности. Повышение уровня свободных радикалов и провоспалительных цитокинов [124; с.235–245 стр.,132; с. 1816–1834.,182; с.103785], таких как TNF- α и IL-6, приводит к повреждению эндометрия и децидуальной ткани, что нарушает процессы имплантации и плацентации.

Эндокринные и гормональные нарушения:

1. Прогестерон и его роль в поддержании беременности: прогестерон является ключевым гормоном, поддерживающим имплантацию в ранние стадии беременности. Его основной функцией является поддержка секреторной трансформации эндометрия и предотвращение сокращений матки, которые могут вызвать отторжение эмбриона. У женщин с ПНБ часто выявляется недостаточная секреция прогестерона, что связано с недостаточностью лютеиновой фазы или проблемами с функционированием желтого тела[90; с. 625., 97; с.120-129].

Исследование Jurkovic et al. (2022) показало, что у женщин с привычным невынашиванием наблюдается снижение уровней прогестерона на ранних сроках беременности, что может привести к

неспособности эндометрия поддерживать имплантацию и последующему выкидышу [126; с.199-210., 130; с.101-120]. Применение прогестероновой терапии у этих женщин значительно улучшает исходы беременности, снижая риск повторных потерь.

2. Эстрогены и их значение в развитии беременности: эстрогены играют важную роль в регуляции пролиферации и дифференциации клеток эндометрия, особенно в пролиферативную фазу цикла. У женщин с ПНБ могут наблюдаться колебания уровней эстрогенов, что препятствует нормальной подготовке эндометрия к имплантации. Исследования последних лет показывают, что снижение уровня эстрадиола в пролиферативную фазу цикла у женщин с ПНБ может быть связано с недостаточной подготовкой эндометрия и нарушением его рецептивности [36; с.85-91., 44; с.21-27., 47; с.155-162].

Кроме того, изменение соотношения эстрогенов и прогестерона может нарушить баланс между пролиферацией и секреторной трансформацией эндометрия, что является важным патогенетическим фактором НВБ. Нормализация уровня эстрогенов в рамках заместительной гормональной терапии может улучшить исходы беременности у женщин с эндокринными нарушениями [24; с.401-408., 42; с.53-58,154; с. 124–135].

3. Хорионический гонадотропин (ХГЧ): ХГЧ является важным гормоном, вырабатываемым трофобластом после имплантации эмбриона. Он поддерживает функцию желтого тела и секрецию прогестерона на ранних сроках беременности. Недостаточные уровни ХГЧ на ранних сроках часто ассоциируются с повышенным риском невынашивания. По данным исследования Wangetal. (2022), у женщин с привычным невынашиванием часто наблюдаются низкие уровни ХГЧ на ранних сроках, что препятствует поддержке беременности [14; с. 12-14., 21; с.227-233., 165; с.103492]. Мониторинг уровней ХГЧ на ранних сроках беременности используется для прогноза успешного исхода беременности и позволяет вовремя выявить риск выкидыша и назначить гормональную поддержку.

4. Щитовидная железа и её влияние на вынашивание беременности: гормоны щитовидной железы, такие как тироксин (Т4) и трийодтиронин (Т3), оказывают важное влияние на метаболизм и развитие плода. Гипотиреоз, как клинический, так и субклинический, связан с повышенным риском выкидышей. Высокий уровень тиреотропного гормона (ТТГ) у женщин с гипотиреозом может нарушить нормальное развитие беременности. Согласно исследованиям, проведенным Al Wattaretal. (2021), коррекция гормональных нарушений щитовидной железы с помощью левотироксина значительно снижает риск повторных выкидышей у женщин с гипотиреозом [28; с. 17–20., 45; 54].

5. Андрогены и их роль в невынашивании беременности: избыточные уровни андрогенов, особенно тестостерона, могут негативно влиять на репродуктивную функцию. Гиперандрогения, характерная для СПКЯ, ассоциируется с нарушениями овуляции и повышенным риском потерь беременности. Исследования показывают, что у женщин с СПКЯ может быть повышен риск ранних потерь беременности из-за гиперандрогении и связанных с этим нарушений гормонального фона [34;74; с.139-143., 76; с. 253-270]. Применение антиандрогенной терапии, направленной на снижение уровня тестостерона, может помочь улучшить исходы беременности у женщин с гиперандрогенией [34;52; 61; с.74-77, 70; с.88-94].

Инфекционные факторы: инфекции, особенно хронические, могут способствовать развитию невынашивания за счет активации иммунной системы и воспалительных процессов в матке. В работах Селькова С.А. с соавторами (2009) отмечено, что субклинические внутриматочные инфекции, такие как хламидиоз и микоплазмоз, могут способствовать повышению уровня провоспалительных цитокинов и увеличению риска невынашивания. Особое внимание уделяется изучению взаимодействия инфекционных агентов с иммунной системой матери, а также патогенетическим механизмам, лежащим в основе воспалительных процессов в матке и плаценте [33;48; с.35-41, 49; с.254-261, 69; с.19-26].

Анатомические факторы: аномалии матки, такие как перегородка матки, двурогая матка и внутриматочные синехии, являются важными прогностическими факторами невынашивания. Эти структурные изменения могут препятствовать нормальной имплантации или развитию плода, приводя к выкидышу [27; с.145-149, 50; с.82-93, 52;56; с.403-410, 57; с.63-72].

Прогностическая значимость анатомических нарушений подтверждается данными, которые показывают, что хирургическая коррекция маточных аномалий, таких как резекция перегородки, улучшает исходы у женщин с привычным невынашиванием [29; с.94-99, 53; с.46-49] .

Ультразвуковая и магнитно-резонансная томография (МРТ) являются основными методами диагностики маточных аномалий и позволяют оценить риск потери беременности у женщин с анатомическими дефектами [58; с.54-57, 60; с.46].

Коагулопатии: тромбофилии, как наследственные, так и приобретенные, также являются значимыми прогностическими факторами невынашивания. Нарушения в системе свертывания крови, такие как мутация фактора V Лейдена и мутация гена протромбина, увеличивают риск тромбозов в плацентарных сосудах, что может привести к гипоксии плода и выкидышу [99; с.331-345, 190; с.78-89.]. Лечение антикоагулянтами у женщин с подтвержденной тромбофилией помогает снизить риск потерь беременности.

Оценка толщины и структуры эндометрия: толщина эндометрия является важным предиктором его рецептивности. Исследования показали, что недостаточная толщина эндометрия, обычно менее 8 мм, значительно снижает шансы на успешную имплантацию и повышает риск выкидыша. Трансвагинальное ультразвуковое исследование (УЗИ) является основным методом оценки толщины и структуры эндометрия. Допплерометрия используется для оценки кровотока в эндометрии и маточных артериях, что также связано с успешностью имплантации. Согласно данным последних исследований, недостаточная перфузия эндометрия является фактором риска

невынашивания. Исследования Wangetal. (2020) показали, что у женщин с невынашиванием часто наблюдаются нарушения васкуляризации эндометрия [164; с.128-133 стр.].

Рецепторы к ХГЧ, эстрогену и прогестерону: эндометрий — это сложная ткань, которая претерпевает циклические изменения под воздействием гормонов, обеспечивая оптимальные условия для имплантации эмбриона и поддержания беременности. Ключевую роль в этих процессах играют рецепторы к половым гормонам, в частности, к эстрогенам и прогестерону, которые регулируют подготовку и трансформацию эндометрия на протяжении менструального цикла. Нарушение экспрессии этих рецепторов может привести к дисфункции эндометрия и, как следствие, к привычному невынашиванию беременности. В этом разделе рассматривается научная роль эстрогеновых и прогестероновых рецепторов (ER и PR) в контексте рецептивности эндометрия и невынашивания беременности.

Эстрогеновые рецепторы (ER) — это внутриклеточные рецепторы, которые принадлежат к суперсемейству ядерных рецепторов. Основные изоформы эстрогеновых рецепторов — ER α и ER β — экспрессируются в эндометрии и играют ключевую роль в регуляции роста и дифференцировки эндометриальных клеток, особенно в пролиферативной фазе менструального цикла. Эстрогены инициируют подготовку эндометрия к последующему воздействию прогестерона, вызывая клеточную пролиферацию и стимуляцию синтеза рецепторов к прогестерону.

ER α преимущественно экспрессируется в железистом и стромальном компонентах эндометрия, регулируя пролиферативные процессы. Нарушение экспрессии ER α приводит к нарушению нормальной пролиферации клеток, что может препятствовать правильной подготовке эндометрия к имплантации. В исследованиях Wangetal. (2020) было продемонстрировано, что у женщин с привычным невынашиванием отмечено значительное снижение экспрессии ER α , что связано с недостаточной подготовкой эндометрия к прикреплению эмбриона [48; с. 35-41.].

ER β также экспрессируется в эндометрии, однако его роль в рецептивности остается менее изученной. ER β предполагается как модулятор функций ER α , особенно в клетках стромы эндометрия. Нарушение баланса между этими двумя изоформами может приводить к патофизиологическим изменениям в эндометрии, что связано с увеличением риска невынашивания беременности. Исследования показали, что снижение активности ER β может способствовать хроническому воспалению и нарушению сосудистой функции в эндометрии.

Механизм действия эстрогенов через ER: связывание эстрогенов с их рецепторами приводит к активации ядерных факторов транскрипции, что стимулирует экспрессию генов, ответственных за клеточную пролиферацию и дифференцировку. Эстрогены активируют PI3K/AKT и MAPK пути, что способствует пролиферации клеток эпителия эндометрия и подготовке тканей к воздействию прогестерона. Нарушение экспрессии ER, особенно ER α , приводит к несбалансированной активации этих сигнальных путей, что может нарушить процесс подготовки эндометрия к имплантации и повысить риск выкидыша[113; с.1345].

Прогестероновые рецепторы (PR) также относятся к семейству ядерных рецепторов и экспрессируются под влиянием эстрогенов. Они играют решающую роль в лютеиновой фазе, когда эндометрий переходит в секреторное состояние и готовится к имплантации. В эндометрии существует две изоформы PR: PR-A и PR-B, которые имеют различные функции[71; с.3-10]. PR-A отвечает за подавление клеточной пролиферации и стимуляцию секреции в железах эндометрия, что необходимо для подготовки среды, поддерживающей имплантацию. Экспрессия PR-A регулируется уровнем эстрогенов, и ее снижение связано с нарушением формирования секреторного эндометрия[56; с. 403-410]. Это может стать причиной невозможности прикрепления эмбриона к эндометрию.

PR-B регулирует пролиферацию и дифференцировку клеток стромы, что необходимо для ремоделирования тканей, поддерживающих

имплантацию. Исследования показали, что снижение экспрессии PR-B связано с нарушениями в развитии сосудистой сети эндометрия и его способностью поддерживать беременность. В исследованиях Talaulikar et al. (2023) показано, что у женщин с привычным невынашиванием наблюдается значительное снижение уровня PR в эндометрии, что коррелирует с недостаточностью лютеиновой фазы и повышенным риском выкидыша [61; с.74-77.].

Механизм действия прогестерона через PR: связывание прогестерона с его рецепторами запускает каскад транскрипционных изменений, которые регулируют множество процессов в эндометрии. Прогестерон подавляет пролиферацию клеток эпителия, одновременно стимулируя дифференцировку желез и развитие кровеносных сосудов в строме. Он также участвует в создании иммунной толерантности к эмбриону, регулируя активность иммунных клеток, таких как NK-клетки и T-регуляторные клетки. Нарушение этого механизма приводит к иммунологическому отторжению эмбриона и невынашиванию [35].

Клиническое значение оценки рецепторов ER и PR у женщин с невынашиванием беременности: диагностика рецепторов эстрогенов и прогестерона является важным компонентом оценки рецептивности эндометрия. Снижение экспрессии этих рецепторов приводит к недостаточной подготовке эндометрия к имплантации и увеличивает риск выкидыша. Измерение уровней ER и PR в эндометрии может использоваться для предсказания риска невынашивания и выбора тактики лечения.

Прогестероновая терапия стала важным методом лечения женщин с привычным невынашиванием, обусловленным недостаточностью рецепторов к прогестерону. Применение прогестерона помогает компенсировать дефицит рецепторов и улучшить рецептивность эндометрия, что способствует снижению частоты повторных выкидышей.

Хорионический гонадотропин (ХГЧ) является гормоном, синтезируемым трофобластом после имплантации и поддерживающим

функцию желтого тела. Его уровень и чувствительность эндометрия к ХГЧ являются ключевыми для успешного протекания беременности. У женщин с привычным невынашиванием наблюдаются отклонения в динамике ХГЧ на ранних стадиях беременности, что связано с нарушением рецептивности эндометрия.

В исследованиях последних лет было выявлено, что недостаточная реакция эндометрия на ХГЧ приводит к нарушению секреции прогестерона и увеличивает риск потери беременности [137; 102-108 стр.].

Эндометриальный рецептивный массив (ERA): эндометриальный рецептивный массив (ERA) — это инновационный молекулярный тест, который оценивает экспрессию более 200 генов, связанных с рецептивностью эндометрия. ERA-тестирование позволяет определить “окно имплантации” для каждой пациентки, что особенно важно для женщин с повторными потерями беременности и пациенток программ ЭКО. Применение ERA в клинической практике, согласно исследованиям Al Wattaretal. (2021), позволяет улучшить исходы у женщин с нарушенной рецептивностью эндометрия [134; с.1816-1834, 186; с.593-603 стр.].

Пролиферативная активность (Ki-67): пролиферация клеток эндометрия является важным аспектом его подготовки к имплантации. Маркер Ki-67 используется для оценки активности клеточного деления в эндометрии. Нормальная экспрессия Ki-67 необходима для регенерации эндометрия в секреторной фазе [56; с.403-410, 57; с.63-72]. Однако у женщин с привычным невынашиванием может наблюдаться либо избыточная, либо недостаточная экспрессия Ki-67, что нарушает баланс между пролиферацией и дифференцировкой клеток эндометрия. Исследования последних лет показали, что высокая экспрессия Ki-67 в фазе имплантации может указывать на патологическую гиперплазию эндометрия, что ассоциировано с невынашиванием беременности. Оценка этого маркера позволяет более точно диагностировать функциональные нарушения эндометрия у женщин с привычными выкидышами [56; с.403-410, 57; с.63-72].

Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF): VEGF является ключевым регулятором ангиогенеза в эндометрии. Ангиогенез играет важную роль в формировании кровоснабжения эндометрия и поддержании имплантации. У женщин с привычным невынашиванием часто выявляются нарушения в экспрессии VEGF, что связано с недостаточной васкуляризацией эндометрия и нарушениями имплантации [65; с.51-52, 166; с. 223-235]. Исследования показали, что сниженный уровень VEGF приводит к снижению кровоснабжения эндометрия и увеличению риска потери беременности. Оценка VEGF методом иммуногистохимии позволяет выявить нарушения в ангиогенезе, которые могут препятствовать успешной имплантации и поддержанию беременности [189; с.511-523].

§ 1.3 Ангиогенез при имплантации

Успешная имплантация, плацентация и последующая беременность требуют скоординированного развития сосудов и адаптации по обе стороны интерфейса матери и плода. В частности, происходит несколько временно различных сосудистых процессов, позволяющих успешной беременности. Во-первых, необходима адекватная васкуляризация матки во время имплантации, чтобы обеспечить богато васкуляризованный эндометрий для имплантации. Вскоре после имплантации необходимо развитие и расширение ворсинчатой сосудистой сети плаценты для облегчения транспортировки питательных веществ и кислорода к эмбриону. Концептуально эти первые два сосудистых процесса не отличаются от тех, которые связаны с ростом солидных опухолей [8; с.178-182]. В последствии ремоделирование сосудистой сети эндометрия матки матери необходимо для удовлетворения потребностей эмбриона в быстром росте. Ингибирование ангиогенеза однократной дозой антиангиогенного соединения (например, AGM-1470) либо до, либо вскоре после имплантации прерывает плацентацию у мышей и приводит к резорбции всех эмбрионов [155; с.861245]. Эти результаты подтверждают гипотезу о том, что ангиогенез является критическим компонентом нормальной имплантации плацентации

и подчеркивает важность сосудистой сети на ранних стадиях беременности. Аналогично, важность увеличения матки и плацентарная васкуляризация на поздних стадиях беременности и патофизиологические последствия нарушенной васкуляризации в настоящее время хорошо известны с точки зрения неблагоприятных исходов [163; с.2406370]. Эти результаты вызвали большой недавний интерес к факторам и условиям, которые могут регулировать рост и ремоделирование сосудов во время беременности. Большое внимание было уделено событиям на поздних сроках беременности, которые влияют на рост плода (IUGR) и/или здоровье матери (преэклампсия) [158; с.103-113] но ясно, что молекулярные и клеточные дефекты, связанные с этими состояниями, устанавливаются на ранних стадиях беременности.

Меньше внимания уделяется aberrantному развитию сосудов, которое может привести к неудаче имплантации или раннему выкидышу у людей.

Хотя анализы васкуляризации на ранних стадиях человеческой беременности трудно оценить, есть данные, подтверждающие роль дефектного ангиогенеза на границе мать-плод, способствующего выкидышу у людей. Первоначальные отчеты показали, что процент васкуляризованных ворсин и плотность сосудов в ворсинах плаценты в образцах выборочного прерывания беременности были значительно выше, чем в образцах спорадического выкидыша [57; с.63-72]. Аналогичным образом, экспрессия трофобластом одного мощного ангиогенного фактора роста, фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) (см. ниже), была ниже в образцах беременности на 8-9 неделе от идиопатических рецидивирующих спонтанных аборт (RSA), чем в образцах от соответствующего гестационного возраста плановых прерываний. Кроме того, децидуальные эндотелиальные клетки образцов повторных аборт количественно экспрессировали меньше рецепторов для VEGF и ангиопоэтинов [56; с.403-410 стр., 162; с.107-116]. Как и в большинстве исследований на людях, трудно с уверенностью определить, были ли снижение васкуляризации и экспрессии гена ангиогенного фактора роста причиной выкидышей или

просто отражали их неизбежную природу.

Появление чувствительной технологии ультразвуковой доплерографии привело к повышению интереса и возможности дальнейшей оценки васкуляризации до и вскоре после имплантации у людей. Недавно был рассмотрен вопрос использования ультразвука для диагностики и прогнозирования ранних неудач беременности у людей [92; с.30-38]. Адекватная толщина эндометрия в сочетании с высокой васкуляризацией являются четкими требованиями для имплантации эмбриона и могут быть полезными индикаторами успешных результатов процедур вспомогательной репродукции. Однако ультразвуковые подходы к исследованию васкуляризации и динамики кровотока на границе мать-плод на ранних стадиях беременности человека не оказались достаточно надежными для прогнозирования последующих выкидышей [127; с.450-466] Это может быть отчасти связано с технологическими ограничениями.

Хотя связи между васкуляризацией и успешностью имплантации известны, механистические исследования для объяснения этих взаимосвязей будет трудно выполнить на людях. В этом отношении исследования на животных были инструментальными. Микрососудистый объем рога беременной матки овец увеличивается в течение 24 дней после спаривания [66; с.31-38]. Анализ МРТ Места имплантации у мышей показали значительное увеличение локальной проницаемости сосудов и плотности сосудов на ранних стадиях беременности (Ed5.5) [96; с.800-816]. Эти эффекты в значительной степени ограничивались областями вблизи места имплантации. Аналогично, сосуды вблизи мест имплантации также подвергаются избирательному расширению на более поздних стадиях беременности у мышей [104; с.174-178.]. Пространственная близость этих сосудистых адаптаций к близлежащим местам имплантации убедительно свидетельствует о том, что эмбриональные факторы опосредуют изменения. Действительно, эмбриональные факторы дифференцированно изменяют экспрессию ангиогенных генов, среди прочего, в децидуальной оболочке

мышей [100; с.66-71].

Существует большое количество протеаз, метаболитов, ионов, факторов роста, матричных белков, цитокинов и механических сил, которые могут модулировать, как положительно, так и отрицательно, процессы ангиогенеза/васкулогенеза. Однако ограниченность пространства не позволяет провести полный обзор всех потенциальных ангиогенных молекул, экспрессируемых в течение беременности. Хотя этот обзор также важен для общего успеха беременности, он не будет рассматривать аспекты, связанные с ангиогенезом в небеременном циклическом эндометрии, а также события, связанные с сосудистым ремоделированием и динамикой маточного/плацентарного кровотока, которые происходят на поздних стадиях беременности. Недавно появились прекрасные обзорные статьи, в которых рассматриваются эти критические этапы [6; с.873-883, 10; с.7-10]. Мы сосредоточили этот обзор на клетках и растворимых факторах, которые могут опосредовать ангиогенные события на ранних стадиях беременности человека. Поскольку исследования на людях в значительной степени ограничиваются описательными наблюдениями, мы включаем данные из животных моделей имплантационного ангиогенеза, чтобы выделить потенциальные молекулярные механизмы. Очевидно, что существуют различия в имплантационных и плацентарных событиях между видами, но также есть и значительные сходства. Что еще более важно, возможность манипулировать событиями в животных моделях позволяет решать ценные вопросы причинно-следственной связи [16; с.48-50].

Трофобласты образуют интерфейс между фетальными и материнскими тканями, и поэтому они играют ключевую роль в продвижении ангиогенеза во время имплантации. Действительно, трофобласты известны как богатые источники ангиогенных факторов роста [128; с. 103581].

В плацентах человека ворсины хориона развиваются и впоследствии васкуляризируются посредством плюрипотентных мезенхимальных клеток-предшественников (васкулогенез) примерно на 21-й день. Как

цитотрофобласт, так и синцитиотрофобласт ворсинок продуцируют многочисленные ангиогенные факторы и их рецепторы. Помимо трофобласта, мезенхимальные клетки и клетки Хофбауэра (см. ниже) внутри ворсинок вырабатывают ангиогенные факторы роста. Эти факторы Трофобласты образуют интерфейс между фетальными и материнскими тканями, и поэтому они играют ключевую роль в продвижении ангиогенеза во время имплантации. Действительно, трофобласты известны как богатые источники ангиогенных факторов роста [141; с.14-25].

В плацентах человека ворсины хориона развиваются и впоследствии васкуляризируются посредством плюрипотентных мезенхимальных клеток-предшественников (васкулогенез) примерно на 21-й день. Как цитотрофобласт, так и синцитиотрофобласт ворсинок продуцируют многочисленные ангиогенные факторы и их рецепторы [15; с.3-6]. Помимо трофобласта, мезенхимальные клетки и клетки Хофбауэра внутри ворсинок вырабатывают ангиогенные факторы роста [16; с.48-50, 17; с.858-863]. Эти факторы, вероятно, имеют аутокринные и/или паракринные функции для стимулирования васкулогенеза и ангиогенеза в ворсинах плаценты. Во время имплантации цитотрофобласт мигрирует в материнскую децидуальную оболочку, где дифференцируется в экстраворсинчатый трофобласт (EVT). Эти мигрирующие EVT также экспрессируют различные ангиогенные факторы роста и их рецепторы [18; с.82-87], что позволяет предположить, что они могут влиять на ангиогенные процессы в децидуальной оболочке.

Формирование сосудов в плацентах мышей начинается из внезародышевой мезодермы день 8 [16; с.48-50]. Трофобласт лабиринта инициирует образование разветвленных ворсинок, а также опосредует развитие фетоплацентарных сосудов [17; с.858-863]. Гигантские клетки трофобласта (TGC), один из основных типов клеток трофобласта у мышей, приобретают уникальные характеристики в процессе дифференцировки [18; с.82-87] и вырабатывают несколько ангиогенных факторов, вазоактивных факторов и гормонов. Эти факторы способствуют различным этапам

имплантации, включая васкулогенез и ангиогенез в плаценте. Некоторые инвазивные TGC локализуются в спиральных артериях матери [18; с.82-87]. Эти клетки являются основным источником IGF-II, который обладает ангиогенными свойствами и влияет на рост плаценты мыши [42; с.53-58].

Пролиферация, миграция, дифференциация трофобласта и селективная экспрессия генов являются строго регулируемыми процессами. Пространственная и/или временная регуляция этих функций опосредована, по крайней мере, частично специфическими факторами транскрипции. Существует несколько генов, экспрессируемых трофобластом, которые влияют на васкуляризацию лабиринта мыши. Степень, в которой подобные гены регулируют развитие сосудов напрямую или косвенно у людей, неизвестна. Аналогично, неизвестно, способствует ли нарушение регуляции факторов транскрипции, участвующих в дифференциации трофобласта человека и/или экспрессии ангиогенного фактора роста неудачам имплантации и/или выкидышу Естественные клетки-киллеры матки (UNK).

Во время перехода эндометрия в секреторную фазу негранулированные предшественники NK-клеток привлекаются в эндометрий и сохраняют свое присутствие в децидуальной оболочке [12; с.401-408, 27; с.94-99]. Децидуальный прогестерон способствует созреванию пре-UNK в относительно крупные гранулированные UNK-клетки, которые составляют большую часть популяции лейкоцитов в месте имплантации. Хотя они могут иметь некоторые общие функциональные характеристики, основная функция NK-клеток в матке, по-видимому, заключается в секреции цитокинов, которые полезны для успешной имплантации и развития плаценты. Основными среди них могут быть цитокины, которые направляют ангиогенез на ранних сроках беременности и влияют на модификации спиральных артериол на поздних сроках беременности [25; с.94-99].

Мышиные и invitromодели показывают, что децидуальный ИЛ-15, активируемый прогестероном, служит ключевым активатором населения ООН. В контексте данного обзора активированные клетки uNK

пролиферируют и созревают, продуцируя несколько известных ангиогенных и ангиомодулирующих факторов роста и цитокинов, таких как ангиопоэтин (Ang)-1 и -2, фактор роста плаценты (PlGF), VEGF-C, IL-18 и IFN- γ . Зрелые мышечные uNK-клетки, в избытке присутствующие в децидуальной базальной оболочке, усиливаются под действием IL-18, изменяя спиральные артерии посредством увеличения секреции IFN- γ [29; с.94-99, 72; с.12-19]. Имплантация мышам, лишенным всех NK-клеток, приводит к образованию спиральных артерий, которые не были ни удлинены, ни расширены по сравнению с NK-интактными мышами. Более того, артерии ограничены наличием сосудистого гладкомышечного покрытия, что позволяет предположить, что отсутствие uNK ухудшает сосудистое ремоделирование [63; с.102-108].

Последние данные свидетельствуют о том, что человеческие dNK-клетки также выполняют уникальную функцию, способствуя развитию сосудов на ранних сроках беременности [59; с.386-393]. Исследования *in vitro* и *in vivo* показывают, что эндогенные человеческие децидуальные NK-клетки (dNK), как и мышечные dNK-клетки, реагируют на IL-15, экспрессируя высокие уровни ключевых ангиогенных факторов роста VEGF и PlGF. Изолированные человеческие dNK-клетки способны значительно способствовать васкуляризации и росту эктопических хориокарциномных опухолей в зависимости от VEGF/PlGF. Эндогенная функциональная активность этих уникальных dNK-клеток может быть обусловлена лигированием рецепторов активирующего типа молекулами на трофобласте и децидуальных стромальных клетках, которые стимулируют секрецию PlGF и VEGF. Важно отметить, что свойства dNK уникальны и не проявляются в периферических NK-клетках. Эти результаты убедительно свидетельствуют о том, что популяции dNK поддерживают развитие репродуктивной ткани, главным образом, регулируя сосудистую биологию на границе матери и плода. NK-клетки исторически являются довольно хорошо изученным типом клеток в репродукции. Однако в свете этих новых результатов необходимо пересмотреть клиническую значимость эндометриальных и децидуальных NK-клеток в плане влияния на эффективность ранней плацентации.

В- и Т-лимфоциты

Все лимфоциты, хотя В-клетки в меньшей степени, присутствуют в децидуальной оболочке человека и, вероятно, способствуют иммунологическому принятию полуаллогенного эмбриона [77; с.13-29]. Имеется ограниченная информация о роли Т- и/или В-клеток в воздействии на имплантационный ангиогенез. В-лимфоциты экспрессируют протоонкоген с-Мус, который может стимулировать ангиогенез посредством продукции VEGF[98; с.117-135]. Однако, по-видимому, не наблюдается существенной разницы между количеством В-клеток эндометрия [80; с.37-41] или периферические В-клетки [112; с.15-82 стр.] у женщин с нормальным акушерским анамнезом по сравнению с женщинами с историей привычного невынашивания беременности, прошедшими лечение методом ЭКО.

Вклад Т-лимфоцитов в успешную имплантацию и беременность широко изучался с точки зрения иммунологии, однако исследования, касающиеся этих клеток в ангиогенез, связанный с беременностью, только начинается. Функционально Т-лимфоциты подразделяются на цитотоксические Т-клетки (Тс) или хелперные Т-клетки (Th). Хелперные Т-клетки далее делятся на две группы (Th1 и Th2) в зависимости от их общей модели продукции цитокинов. Участие Th-клеток в ангиогенезе опосредовано цитокинами, которые они продуцируют, многие из которых могут контролировать пролиферацию эндотелиальных клеток, апоптоз, миграцию и активацию. Поскольку провоспалительные/Th1-цитокины могут действовать как отрицательные или положительные регуляторы ангиогенеза [30; с.69-71], их участие в успешной васкуляризации во время имплантации не может быть легко выяснено.

После имплантации лимфоциты (и макрофаги) окружают эмбрион и активируются для секреции цитокинов, например, TNF-а, провоспалительный цитокин Th1, который влияет на ангиогенез в зависимости от контекста [5; с.417, 26;]. TNF-а стимулирует выработку ангиогенных факторов из децидуальных фибробластов, но подавляет их

пролиферацию. TNF-асвязывают с подавлением эмбрионального и фетального развития; однако TNF-атакже повышает выработку VEGF в трофобласте первого триместра и, следовательно, может косвенно модулировать проницаемость сосудов плаценты и ангиогенез [174; с.128-133]. Эти, по-видимому, противоречивые результаты свидетельствуют о том, что секреция TNF-аТ-лимфоцитами в соответствующих концентрациях может быть необходима для поддержания нормальной/здоровой беременности. Необходимы дальнейшие исследования для определения роли ФНО-ав регуляции ангиогенных потенциалов на границе мать-плод.

IFN-Уи IL-12, также провоспалительные цитокины Th1, действуют как отрицательные регуляторы ангиогенеза *invitro*. IFN-У ингибирует рост эндотелиальных клеток и образование капилляров в зависимости от дозы, и лимфоциты, как сообщается, являются основным источником IFN-ув эндометрии свиней. Антиангиогенные эффекты ИЛ-12 в настоящее время изучаются на различных линиях опухолевых клеток в связи с доказательствами *invitro*, что ИЛ-12 ингибирует выработку VEGF клетками аденокарциномы молочной железы [138; с.1045532]. Парадоксально, но IL-12 и IFN- У являются важными медиаторами активации и функционирования НК-клеток, которые необходимы для модуляции спиральных артерий матери во время беременности [135; с.519-530].

Секреция цитокинов Th2 (т.е. ИЛ-4, -5, -6, -10 и - 13) Т-лимфоцитами участвует в высвобождении человеческого плацентарного лактогена (ЧПЛ) и человеческого хорионического гонадотропина (ХГЧ) из трофобласта [145; с.676-682]. Роль ХГЧ в опосредовании ангиогенеза обсуждается далее в этом обзоре. Подобно цитокинам Th1, цитокины Th2 также могут играть двойную роль в качестве регуляторов ангиогенеза. ИЛ-6 обычно считается проангиогенным цитокином, тогда как ИЛ-4 может оказывать положительное или отрицательное влияние на функцию эндотелиальных клеток [153; с.542-552]. Хотя для успешной беременности, вероятно, необходим баланс продукции иммунных цитокинов на границе мать-плод во

время имплантации [4; с.48-51, 115; с.3303-3315], децидуальная оболочка.

Профили цитокинов, субпопуляции Т-лимфоцитов, продуцирующие эти цитокины, а также участие этих клеток и цитокинов в регуляции ангиогенеза на границе мать-плод на ранних стадиях беременности человека еще предстоит выяснить.

Макрофаги

Макрофаги являются нормальными компонентами небеременного эндометрия, и количество клеток увеличивается в ответ на оплодотворение [22; с.55-58]. Макрофаги составляют 20-30% клеток децидуальной оболочки, и их количество остается довольно постоянным на протяжении всей беременности. Сокращение числа или зрелости макрофагов было связано с менее успешными показателями беременности у мышей. Отсутствие колониестимулирующего фактора-1 (CSF-1), одного из основных факторов привлечения макрофагов в матку, у остеопетрозных мышей приводит к значительному снижению показателей беременности [75; с.26-30, 172; 317-328]. В дополнение к материнским децидуальным макрофагам, плацента содержит особое разнообразие макрофагов, известных как клетки Хофбауэра. Эти клетки экспрессируют ангиогенные факторы роста, такие как VEGF [17; с.858-863] и ИЛ-17 [51; 51-53 стр.], среди прочих. Клетки Хофбауэра также демонстрируют иммунореактивность к рецептору VEGF, что позволяет предположить, что они влияют на ангиогенез на границе плода и плаценты [133; с.1631-1638, 167; с.1656-1664].

Децидуальные макрофаги секретируют различные факторы, такие как эпидермальный фактор роста, трансформирующий фактор роста (TGF), тромбоцитарный фактор роста, инсулиноподобные факторы роста (IGF), фактор роста фибробластов (FGF) и другие; все из которых, как полагают, имеют проангиогенные эффекты. Наоборот, макрофаги могут также ингибировать ангиогенез посредством секреции антиангиогенных медиаторов, таких как растворимый вариант рецептора VEGF, который может играть важную роль в потере беременности. Кроме того, макрофаги

вливают на экспрессию трофобластом различных молекул *invitro*[110; с.339-346] и, таким образом, может действовать косвенно через трофобласт, способствуя или ингибируя ангиогенез.

Макрофаги широко изучались на предмет их роли в ангиогенезе, особенно при остеолитических заболеваниях [19; с.121-129], сердечно-сосудистых патологиях, эндометриозе и опухолях [5; с.4-17, 111; с.9-14]. В совокупности макрофаги оказывают проангиогенные эффекты посредством экспрессии различных проангиогенных и провоспалительных факторов. Хотя подобные механизмы, вероятно, существуют при беременности, еще предстоит определить, как уникальная плацентарная микросреда модулирует участие макрофагов в ангиогенезе на границе матери и плода.

Инсулиноподобный фактор роста II (ИФР II): экспрессия специфического для плаценты IGF-II необходима для надлежащего роста плаценты и транспортной функции и является хорошо известным аутокринным медиатором функции трофобласта (в первую очередь миграции) [62; с.47]. IGF-I экспрессируется трофобластом в местах ранней имплантации у мышей, а рецепторы IGF-II экспрессируются в развивающихся сосудах вблизи места имплантации, что позволяет предположить, что он может способствовать ангиогенезу децидуальной оболочки. IGF-II может напрямую функционировать как ангиогенный фактор роста [153; 22-29 стр.] в некоторых анализах. Он функционально увеличивает ангиогенный потенциал в местах имплантации, вызывая экспрессию других хорошо известных ангиогенных факторов роста, таких как пролиферин (у мышей) или VEGF. Полная биологическая активность IGF-II может регулироваться наличием или отсутствием специфических факторов связывания (IGFBP). Таким образом, увеличение присутствия IGFBP-1 в просвете матки человека после 10-го дня цикла [23; 31; 157; с.13437] может функционально подавлять эмбриональную васкуляризацию и способствовать снижению потенциала имплантации.

II ГЛАВА. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

§2.1 Дизайн исследования

Данное научное исследование проводилось в период с 2021 по 2024 годы на кафедре “Акушерства, гинекологии и онкологии” Ургенчского филиала Ташкентской медицинской академии. Клинический материал для исследования собирался на базе Хорезмского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра здоровья матери и ребёнка и частной клиники “Дилором Медикал”. Клинические и лабораторные анализы проводились в частных клиниках “Дилором Медикал” (Договор №3 от 2021 года) и “Альфа Медсервис” (Договор №2 от 2022 года).

В исследовании участвовало 298 женщин фертильного возраста. Все участницы исследования являлись постоянными жительницами городских и сельских районов Хорезмской области и Республики Каракалпакстан.

Наш научный план отражает глубокий анализ состояния организма женщины и направлен на выявление факторов, способствующих привычному невынашиванию беременности. Для разработки более эффективных диагностических и лечебных подходов, были определены следующие этапы исследования, охватывающие комплексные обследования.

На первом этапе проведен ретроспективный анализ, включающий изучение 382 медицинских историй женщин репродуктивного возраста с

двумя и более случаями потери беременности в период с 2019 по 2022 годы. На этом этапе были проанализированы акушерско-гинекологический и соматический анамнез, клинические данные, результаты ультразвукового исследования органов малого таза, данные хирургических вмешательств и результаты лечения.

На втором этапе проведено проспективное исследование, в рамках которого изучены гормональный фон, иммунная система, микробиота влагалищной флоры, иммуногистохимическое исследование децидуальной оболочки, УЗИ органов малого таза и общее соматическое состояние пациенток с привычным невынашиванием беременности.

Контингент обследованных женщин был разделен на две группы:

1. Основная группа — 198 женщин с привычным невынашиванием беременности. По состоянию женщин основная группа была разделена на 3 подгруппы: 1- подгруппа - женщины с развивающейся беременностью, с привычным невынашиванием беременности, $n=40$; 2 – подгруппа - женщины с неполным выкидышем и неразвивающаяся беременностью с привычным невынашиванием беременности, $n=40$; 3 – подгруппа - небеременные женщины с привычным невынашиванием беременности в анамнезе, $n=118$.

2. Контрольную группу составили клинически здоровые беременные женщины, обратившиеся для проведения медицинского аборта по личным показаниям, $n=60$. Повторное полное обследование проведено через 3-6 нормальных менструаций.

Для выявления биохимических, гомеостазологических, гормональных, нутриентных, иммунологических изменений во время развивающейся беременности с невынашиванием и нормально текущей беременностью была проведена сравнительная характеристика женщин с 1- подгруппой основной группы с клинически здоровыми беременными женщинами контрольной группы.

Сравнительный иммуногистохимический анализ децидуальной оболочки был проведен у женщин 2- подгруппы основной группы с женщинами контрольной группы.

Был проведен сопоставительный анализ показателей гормональных, иммунологических, микробиологических исследований и ПЦР диагностики между женщинами 3-подгруппы основной группы (n=118) с клинически здоровыми небеременными женщинами контрольной группы (n=60).

Такое распределение групп позволило провести сравнительный анализ между пациентками с привычным невынашиванием беременности и здоровыми женщинами для выявления ключевых различий в клинических показателях и установления причин патологии.

III этап — проспективное исследование n=158, в котором женщины были подразделены на 2 группы: А-группа - получавшие прегравидарную подготовку (n=80) и Б-группа - не получавшие прегравидарную подготовку (n=78). В рамках этого этапа проведены сбор жалоб, анализ анамнеза, общеклинических обследований, антибактериальная терапия при выявлении инфекций влагалища и цервикального канала, гормональная терапия и физиотерапия (при отсутствии противопоказаний). Проведенное исследование поможет оценить эффективность разработанных диагностических и терапевтических подходов по восстановлению здоровья женщин.

Эти этапы направлены на всестороннее обследование и оптимизацию подходов к лечению, что поможет улучшить прогноз репродуктивного здоровья женщин с привычным невынашиванием беременности.

Таблица 2.1

Критерии включения и исключения женщин в исследование

Критерии включения:	Критерии исключения:
1. Возраст от 18 до 45 лет	1. Возраст младше 18 лет и старше 45
2. Два или более случая потери беременности в I триместре	2. Мужской фактор бесплодия
3. Отсутствие обострения хронических воспалительных	3. Патологии матки, миома матки, аденомиоз, болезнь Ашшермана

заболеваний органов малого таза	
4. Отсутствие соматической патологии в стадии обострения	4. Высокий индекс массы тела (>27)
5. Информированное добровольное согласие на участие в исследовании	5. Хромосомные патологии
	6. Наличие онкологических патологий в анамнезе
	7. Covid-19
	8. Истмико-цервикальная недостаточность
	9. Родственный брак
	10. Резус – отрицательные женщины

Дизайн исследования

1- Этап: ретроспективное исследование n=382

2- этап: проспективное исследование n=298

Основная группа
n=198

Контрольная группа
n=60

1-подгруппа-
женщины с
развивающей
беременностью с ПНБ,
n=40

2- подгруппа-
женщины с
неполным
выкидышем и
неразвивающаяся
беременность
с ПНБ,
n=40

3-
подгруппа-
не
беременные
женщины
с ПНБ,
n=118

Клинически
здоровые
женщины,
n=60

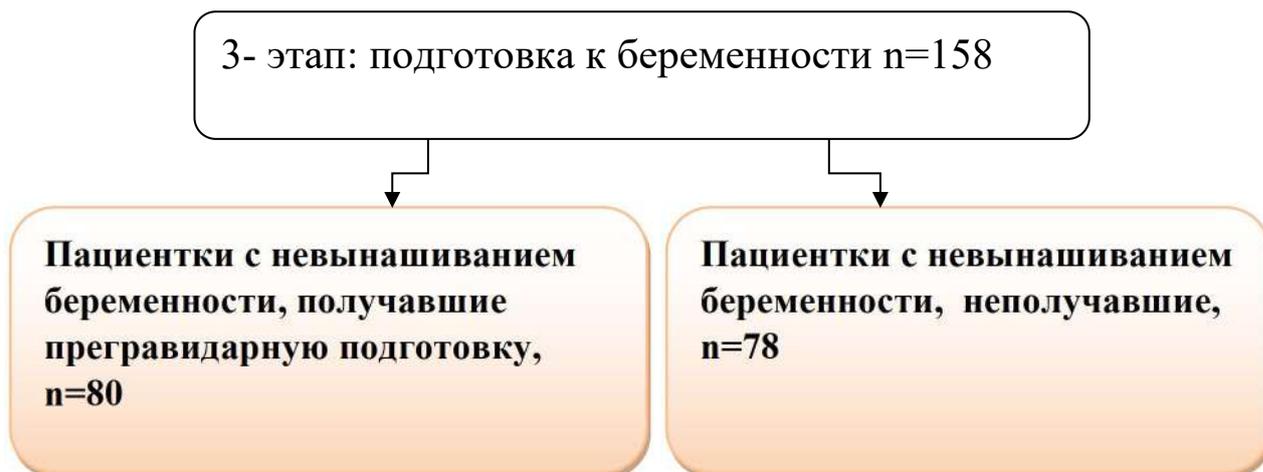


Рисунок-2.1. Дизайн исследования.

§2.2 Методы исследования

Для наблюдения за женщинами была разработана анкета, которая включала следующие параметры:

- Жалобы: физическое самочувствие, менструальные нарушения.
- Анамнез: история жизни и болезни, репродуктивные проблемы.
- Объективный осмотр: рост, вес, и расчёт ИМТ.
- Клинико-лабораторные исследования: биохимические и гормональные анализы, результаты ультразвукового исследования (УЗИ), иммунологические факторы и иммуногистохимические анализы.

Для клинической оценки здоровья проводились анализы крови, в том числе биохимический и гормональный профиль, а также определялись иммуногистохимические показатели децидуальной оболочки. Анализ данных проводился в соответствии с целями исследования для каждой клинической группы.

2. Лабораторные методы исследования

У всех пациенток в исследуемых группах проводился общий анализ крови с определением таких показателей, как количество эритроцитов, лейкоцитов, уровень гемоглобина и гематокрита. Этот анализ проводился с

использованием аппарата Mindray-BC 208, который позволяет выполнять расширенный анализ крови с определением 18 различных параметров.

Биохимические показатели крови исследовались на аппарате Mindray-BA-88A. В ходе этого анализа оценивались такие параметры, как уровень глюкозы в крови, активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ), а также АЛТ, АСТ, общий белок крови. Для выполнения анализов использовались реагенты компании Human (Германия).

Таблица 2.9

Схема обследования пациенток основной группы во время проведения исследования

	Во время неполного аборта или неразвивающаяся беременность	Во время месячных	Прегравидарная подготовка	Во время беременности
Вакуум аспирация или кюретаж полости матки	X			
Гистологическое и иммуногистохимические исследования рецептивности эндометрия	X			
Анализы на гормоны: ФСГ, ЛГ, пролактин, тестостерон, эстрадиол, ТТГ, Т3, Т4		X	Повтор X	
Анти ХГЧ				X
Анти ТПО				X
Биохимия крови			X	X
Коагулограмма			X	X

				мониторинг
Волчаночный антикоагулянт			X	X
Температура тела			X	X
Фолиевая кислота		X	X	X
Витамин Д		X	X	X
Эстрадиол, ХГЧ, Прогестерон				X
УЗД	X	X	X	X мониторинг
Фемофлор-16			X	

Концентрация гормонов гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы определялась натошак на 2-3 день менструального цикла и во время беременности (ИФР, VEGF, IL18, прогестерон, эстрадиол, ХГЧ) в период с 08:00 до 09:00. Исследования проводились методом иммуноферментного анализа на гормональном анализаторе Mindray MR-96A.

Исследовались следующие гормоны (реагенты: Human, Германия): свободный тестостерон (кат. № (ref) 219, серия (lot) 213/1); ИФР-1 (кат. № (ref) 210, серия (lot) 215/1); пролактин (PRL), общий эстрадиол (E2) (кат. № (ref) K-208, серия (lot) 901 до 07.2024); базальный уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) (кат. № (ref) 53020, серия (lot) 22501), лютеинизирующего гормона (ЛГ) (кат. № (ref) 53010, серия (lot) 22501) и соотношение ЛГ/ФСГ, VEGF (кат. № (ref) K245, серия (lot) 2045), IL18 (кат. № (ref) K 267N, серия (lot) 229 до 12.2024), а также индекс НОМА-IR.

Также был проведен лабораторный анализ маркеров воспаления: С-реактивный белок («СРБ-Novo», производитель ЗАО «Вектор-Бест», № RZN 2019/8632, V-9533).

Определение волчаночного антикоагулянта, Ан-ТПО, антитела на ХГЧ проводилось с использованием набора Accu-Bind (США) методом ИФА на анализаторе Mindray-BA-88A.

Мазок из цервикального канала исследовался методом ПЦР для определения качественных показателей уреоплазмы, микоплазмы, гарднереллы, ВПЧ 16/18 и хламидийных инфекций и Фемо флор 16.

3. Инструментальные исследования

Ультразвуковое исследование: для оценки состояния органов малого таза было проведено ультразвуковое исследование с использованием аппарата CHISON Sbit 8 (Китай). Для оценки состояния матки и яичников использовался трансвагинальный датчик с частотой 7 МГц на 3, 5, 9, 11, 13 и 16 день менструального цикла. Доплерометрия маточных, радиальных, базальных и спиральных артерий - на 21-23 дни менструального цикла.

4. Методы изучения патоморфологических изменений аспирата из полости матки у наблюдаемых женщин

Исследование иммуногистохимии проводилась в ООО «FBC NGS MEDICAL» патоморфологической лаборатории. Адрес: город Ташкент, Шайхонтохурский район, улица Фароби, дом 383. Данное исследование основано на изучении результатов клинических, лабораторных и морфологических исследований, используемых для изучения патологических процессов, развивающихся в тканях при беременности. Проспективный анализ проводился на основе данных гистологических и иммуногистохимических исследований аспирата матки, полученных для диагностики заболеваний у пациенток.

Для исследования были отобраны образцы выскабливаний матки у 40 женщин с привычным невынашиванием беременности (2 и более самопроизвольных выкидыша или остановка развития плода) и у 20 женщин, сделавших медицинский аборт при нормально развивающейся беременности по собственному желанию. Были оценены гистологические особенности тканей, полученных из выскабливаний матки женщин, принадлежащим пациентам, обратившимся в отделение гинекологии Хорезмского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра здоровья матери и ребёнка и частной клиники «Дилором Медикал».

Срезы тканей, полученные методом кюретажа или аспирации матки, были сделаны в тот же день. Обработка материалов проводилась с использованием унифицированных методов гистологического исследования биопсийного и операционного материала с применением гистопроектора Thermo Fisher Scientific в течение 16 часов в соответствии с инструкцией.

Метод приготовления гистологических препаратов:

1. Образец ткани размером 1x 0,5 см.
2. Фиксация в 10% формалине — 2 часа.
3. Повторная фиксация в 10% формалине — 2 часа.
4. 70° спирт — 1 час.
5. 80° спирт — 1 час.
6. Повторное погружение в 80° спирт — 1 час.
7. 96° спирт — 1 час.
8. Повторное погружение в 96° спирт — 1 час.
9. Ксилол 1 (ксилол или хлороформ) — 1,5 часа.
10. Ксилол 2 — 1,5 часа.
11. Парафин 1 — 2 часа.
12. Парафин 2 — 2 часа.
13. Парафин 3 — через 2 часа препараты вынимаются из аппарата.
14. Ткани помещаются в формы и заливаются жидким парафином.
15. Образцы охлаждаются на охлаждающей плите.
16. Нарезаются микротомом на срезы толщиной 4 мкм.
17. Срезы помещаются в водяную ванну при температуре 30-36°С.
18. Перенос срезов на предметное стекло.
19. Прогрев на термостоле в течение 15 минут для удаления парафина.
20. Депарафинизация:
 - 1-й этап: ксилол — 5-10 минут.
 - 2-й этап: ксилол — 5-10 минут.
 - 3-й этап: ксилол — 15-20 минут.
 - 1-й спирт — 5-10 минут.

- 2-й спирт — 5-10 минут.
- 3-й спирт — 15-20 минут.

Парафиновые блоки были нарезаны на срезы толщиной 4 мкм, окрашены гематоксилин-эозином и исследованы под микроскопом Leica Microsystems Germany.

Метод иммуногистохимического исследования морфологических изменений у женщин

В РИО и РИАТМ на период с 2021-2023 годов было взято и изучено иммуногистохимическим методом 60 образцов, полученных методом выскабливания матки у женщин, у которых произошел аборт или самопроизвольный выкидыш. Изучение патоморфологических изменений при неспособности выносить беременность в первом триместре с использованием иммуногистохимического метода является инновационным подходом и впервые исследуется в нашей республике. Результаты морфологических исследований, проведенных дополнительно, в настоящее время признаны «золотым стандартом» во всем мире. Срезы были взяты из гистологических кассет всех пациенток и обработаны для дальнейшего иммуногистохимического исследования. Образцы были исследованы на предмет антигенов CD20, Ki67, CD34, эстрогена, прогестерона и ХГЧ. Техника выполнения исследований представлена в таблице.

Этапы проведения иммуногистохимического (ИГХ) исследования:

1. Депарафинизация срезов: срезы тканей, полученные из парафиновых блоков, подвергаются депарафинизации с использованием ксилола; этапы депарафинизации: дважды в ксилоле по 5-10 минут.

2. Регидратация (восстановление влажности): срезы последовательно обрабатываются в спиртах с понижающейся концентрацией: 100%, 96%, 80%, 70%; каждый этап занимает 5-10 минут.

3. Инкубация с блокирующим агентом: срезы инкубируются в растворе блокирующего агента (например, сыворотка) для предотвращения неспецифического связывания антител.

4. Нагрев (при необходимости): для разрушения сшивок формалина с белками может потребоваться нагревание срезов в буферном растворе с высокой рН при температуре 95-100°C.

5. Применение первичных антител: на срезы наносятся первичные антитела, специфические к исследуемым антигенам (например, Ki67, CD34, эстроген, прогестерон, ХГЧ); инкубация с антителами проводится в течение 30 минут до нескольких часов при комнатной температуре или в холодильнике.

6. Промывка: после инкубации с первичными антителами срезы промываются в буферном растворе (например, PBS) для удаления не связавшихся антител.

7. Применение вторичных антител: вторичные антитела, меченные ферментом (чаще всего пероксидаза или щелочная фосфатаза), наносятся на срезы и инкубируются для связывания с первичными антителами.

8. Развитие сигнала: добавляется хромоген для визуализации ферментативной реакции, которая проявляет специфическое связывание антител с антигенами.

9. Контрольная промывка и заключительные этапы: срезы снова промываются и заключаются в монтажную среду для последующего анализа под микроскопом.

Патоморфологические изменения, изученные морфологически, подтверждены как «золотой стандарт» на данный момент во всем мире. Для иммуногистохимического исследования использовался иммуногистопротектор Bond Leica Australia (Австралия) и с помощью моноклональных антител против Ki67, CD34, эстрогена, прогестерона и ХГЧ была изучена экспрессия клеток.

Патоморфологические изменения, изученные морфологически, подтверждены как «золотой стандарт» на данный момент во всем мире. Для иммуногистохимического исследования использовался иммуногистопротектор Bond Leica Australia (Австралия), и с помощью

моноклональных антител против Ki 67, CD34, эстрогена, прогестерона и ХГЧ была изучена экспрессия клеток.

Окрашивание клеточных ядер оценивается следующим образом:

- Менее 10% — низкая активность,
- 10-20% — средняя активность,
- Более 20% — высокая пролиферативная активность.

Иммуногистохимическое исследование проводится для анализа различных процессов. Этот метод используется для выявления молекулярных структур в клетках, изучения их локализации, исследования распространения опухолевых заболеваний или их гистогенеза, наблюдения за развитием предраковых процессов, определения прогностических осложнений заболеваний, стадии опухолей и выбора тактики лечения, динамического наблюдения, а также для контроля процесса лечения. Кроме того, оно помогает выявить группы риска, у которых может развиваться опухолевое заболевание.

В данном исследовании с помощью иммуногистохимического анализа нам удалось выявить причины невынашивания беременности на ранних сроках на клеточном уровне. Мы изучили соответствие количества рецепторов эстрогена, прогестерона и ХГЧ, степень пролиферации клеток, признаки воспаления и состояние молекулярной адгезии в сосудах.

Активность иммуногистохимических маркеров в каждой группе позволила выявить ключевые различия и определить потенциальные факторы, влияющие на успешность или неудачу беременности.

§ 2.3. Методы лечения

Для обеспечения озонотерапии использовался медицинский озонотеропевтический аппарат «JUMAO» (Model:JMS5ANiInput: 220V-230V).
- Концентрация озона в озонокислородной смеси на выходе установки плавно регулируется от 0 до максимального значения (не ниже 96 мг/л).

- Непрерывно производится автоматический контроль содержания озона в газовой смеси, а в водных растворах контроль производится путем введения пробы исследуемой жидкости в установку.
- Встроенный таймер позволяет не только задавать, но также контролировать время процедур.
- Питание установки происходит от сжатого кислорода с избыточным давлением (на входе установки) от 45 до 400 кПа.
- Электропитание - от сети переменного тока напряжением 220 ± 22 В. Потребляемая мощность не более 100 ВА.

Перед процедурой пациентка опорожняла мочевой пузырь и ложилась на спину на кушетку с согнутыми в коленях ногами и приподнятым тазовым концом. Применялись насадки для каждой больной индивидуально, насадку врач вводил во влагалище. Вводили газ озона в течение 10 минут. Процедуры выполняли ежедневно 1 раз в день в течение 5 дней в месяц. Курс лечения состоял из 5 сеансов.

Техника выполнения **внутриматочного плазмалифтинга:**

Взятая из вены кровь у пациентки (8-10мл, одна пробирка) размещается в одноразовую пробирку (Golden Vac 8,5мл (lot2412013) с гепарином натрия/гелем) и центрифугируется. Выделенная 1,5 мл плазма, обогащенная тромбоцитами, вводится при помощи внутриматочного катетера в полость матки (в течение 3 х месяцев 1 раз в неделю).

§2.4. Статистическая обработка результатов

Для статистической обработки результатов использовались традиционные методы вариационной статистики. Все исследования проводились на персональных компьютерах с процессором "Pentium-4" с использованием программы «Excel». Применялись параметры вариационной параметрической и непараметрической статистики: среднее арифметическое значение (M), среднеквадратичное отклонение (σ), стандартная ошибка среднего (m), относительные величины (частота, %). Для проверки правильного распределения (коэффициент эксцесса) и равенства

генеральных дисперсий (критерий Фишера) использовался критерий Стьюдента, при сравнении средних значений вычислялась статистическая значимость (t) и вероятность ошибки (p). Статистически значимым изменением считалась уверенность на уровне $p < 0,05$. Для качественных величин статистическая значимость рассчитывалась с помощью критерия χ^2 (хи-квадрат) и z-критерия (Гланс) по следующей формуле:

Здесь $p_1 = \mu_1/n_1$ и $p_2 = \mu_2/n_2$ — сравниваемые частоты, $p = (\mu_1 + \mu_2)/(n_1 + n_2)$ — средняя частота признака в обеих группах.

При организации и проведении исследований использовались принципы доказательной медицины.

ГЛАВА III РЕЗУЛЬТАТЫ РЕТРОСПЕКТИВНОГО АНАЛИЗА: «ВЛИЯНИЕ МЕСТНЫХ, ОБЩЕСОМАТИЧЕСКИХ И ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА РАЗВИТИЕ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ»

Для достижения поставленной цели был проведен ретроспективный анализ 382 историй болезни больных, наблюдавшихся в гинекологических отделениях Хорезмского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра здоровья матери и ребёнка и городского родильного дома города Ургенча. Диагноз которых был выставлен согласно Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем X пересмотра (МКБ-10). Исследование проводилось у женщин с невынашиванием беременности в сроке до 13 недель. Возраст пациенток колеблется от 20 до 40 лет, средний возраст составил 23 года. У всех женщин брак был зарегистрирован, средний возраст вступления в брак составил $21,9 \pm 0,28$. Ретроспективно из истории болезни были тщательно изучены данные анамнеза заболеваемости, соматические, гинекологические и акушерские патологии.

На основании полноценно проведенного анализа истории болезней пациенток установлено, что, в основном, пациентки с привычным невынашиванием беременности были городские жительницы, которые составили 221 (58%) женщину и 161 (42%) - жительницы села.

Таблица 3.1

Распределение больных по месту жительства

	Место жительства			
	Город		Село	
	abs	%	abs	%
2019 (n=144)	109	75,7	28	24,3
2020(n=128)	60	46,9	68	53,1
2021 (n=110)	52	47,3	54	52,7
Всего:	221	57,8	150	39,3

Социальное положение пациенток в зависимости от деятельности женщин распределилось таким образом: основную часть составили домохозяйки - 251 (65,7%), госслужащие - составили 105 (27,5%) женщин, а также в незначимых процентах были студентки, предприниматели и рабочие, которые соответственно составили 1,6%; 1%; 2,1%.

При проведенном нами ретроспективном анализе при обращении пациенток в стационар у всех определяли группу крови и резус принадлежность крови. Нужно обратить внимание на то, что первая группа крови была у 40% женщин, вторая группа крови - у 25%, третья группа - у 24% и четвертая группа - у 11% женщин. Резус фактор был положительным у всех женщин 382 (Рис.3.1).



Рисунок 3.1. Распределение женщин по группы крови

Характер менструальной функции оценивали по среднему становлению менархе, что составило $13,9 \pm 0,03$ в годах количеству дней менструальных кровотечений, что в среднем составило $4,26 \pm 0,07$; длительность менструального цикла (в днях) $29 \pm 0,21$, а также оценивали регулярность, болезненность и количество менструальной кровопотери. Результаты патологических изменений менструальной функции приведены на рисунке 3.2.

У трети женщин менструальный цикл был болезненным - альгодисменорея, возможно это связано с ранее перенесенными воспалительными заболеваниями гениталий, вмешательствами на матке и послеродовыми осложнениями У четверти пациенток наблюдались обильные менструации, из них у 27 женщин наблюдались аномальные маточные кровотечения в анамнезе, что говорит о необходимости изучения гормональных нарушений с учётом оценки состояния щитовидной железы и воспалительных заболеваний гениталии с учетом оценки сосудистых факторов.

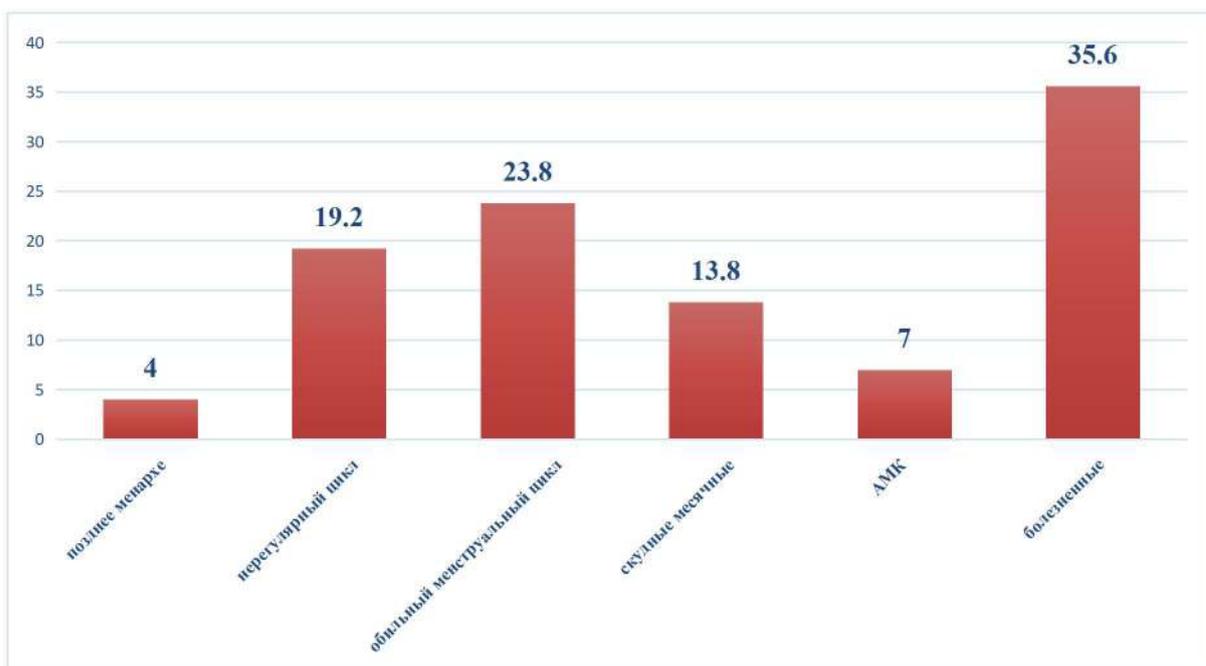


Рисунок 3.2. Ретроспективный анализ нарушения менструальной функции у женщин с привычным невынашиванием беременности (%)

Исходя из этого, на основе историй болезней мы проанализировали ИМТ пациенток и для точной диагностики нарушений жирового обмена рассчитали индекс массы тела по формуле G. Vrey.

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{масса (кг)}}{\text{рост (м)}^2}.$$

Значение ИМТ от 20 до 24,9 кг/м² расценивалось как показатель нормальной массы тела, от 25 до 29,9 кг/м² - как избыточный вес, 30-39,9 кг/м² — как ожирение, более 40 кг/м² - как резко выраженное (морбидное). Средний показатель ИМТ обследованных женщин составлял 25,1±0,39. Результаты ИМТ 382 истории болезней показали, что у 11 (2,9%) женщин была недостаточность массы тела, у 81 (21%) женщин - избыточная масса тела, и 78 (20,4%) составили женщины с ожирением.

Анализ наследственно - предрасположенных заболеваний родителей и близких родственников показал: артериальная гипертония встречалась у 20,16%; варикозная болезнь - у 21,2%; наследственная и приобретенная тромбофилия - у 2,9%; инсульт/инфаркты - у 3,9%; ожирение - у 21,7%; сахарный диабет - у 4,9%; патология щитовидной железы - у 21,7%; системные заболевания - у 5,5%. Самой частой патологией было заболевание

сердечно-сосудистой системы такие, как артериальная гипертензия, варикозная болезнь, и эндокринная патология в виде диффузного зоба.

При изучении соматической патологии пациенток с привычным невынашиванием беременности чаще наблюдалась эндокринная патология. Среди эндокринных заболеваний преобладали патология щитовидной железы в виде гипотиреоза, что составила 217 (56,8%), гипертиреоз - у 17 (4,5%), аутоиммунный тиреоидит - у 83 (21,7%), метаболические синдромы как инсулинорезистентность- у 89 (23,3%), ожирение – у 78 (20,4%), предиабет - у 16 (4,2%), а также гиперандрогения, гиперпролактинемия - у 12 (3,1%).

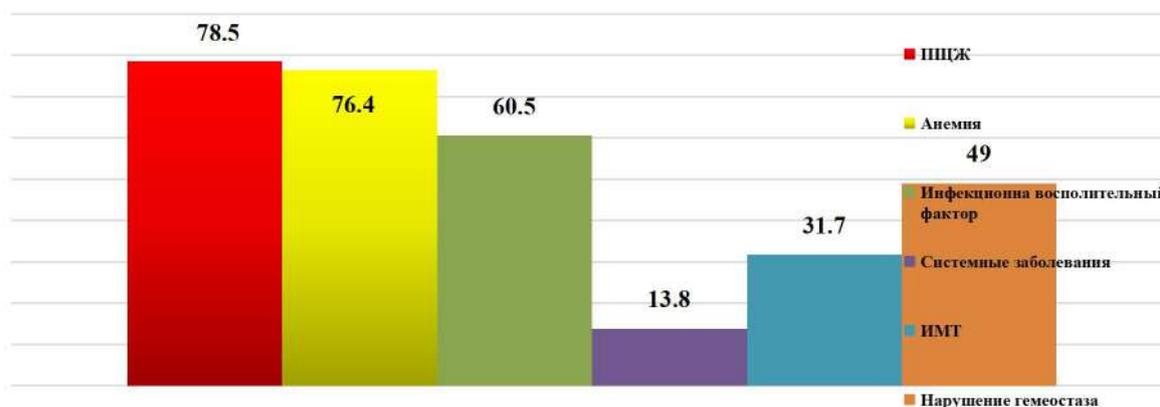


Рисунок 3.3. Экстрагенитальные заболевания %.

Также выполнен анализ экстрагенитальных заболеваний, где оценивали наличие заболевания сердечно-сосудистой системы таких как: артериальная гипертензия наблюдалось у 33 (8,6%) женщин, варикозная болезнь - у 104 (27,2%) женщин; анемия – у 285 (74,6%); заболевания мочевыделительного тракта и почек: наиболее часто у пациенток наблюдался хронический пиелонефрит - у 94 (24,6%) и хронический цистит - у 27 (7,06%); органов дыхания (хронический тонзиллит) - у 63(16,5%) и у 187(49%) женщин с невынашиванием беременности отмечены нарушения гемостаза. Также при анализе экстрагенитальной патологии были выявлены и системные заболевания в 53 (13,87%) случаев (Рис.3.3). С учётом чего можно сказать о своевременном выявлении патологии с учетом регулярного посещения врача общей практики, своевременном выявлении и лечения данной патологии. А

для женщин с дальнейшим планированием беременности также проводить предгравидарную подготовку с учётом анамнеза, наследственных заболеваний и экстрагенитальной патологии.

Таблица 3.2

Ретроспективный анализ случаев выкидышей и неразвивающейся беременности у женщин с привычным невынашиванием беременности

Годы	Выкидыши n=450						Неразвивающаяся беременность n=391					
	2-раза		3-раза		4-и более раз		2-раза		3-раза		4-и более раз	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
2019	136	30,2	41	9,1	8	1,8	107	27,4	17	4,3	1	0,3
2020	111	24,6	48	10,7	4	0,9	98	25	24	6,1	2	0,5
2021	84	18,6	15	3,3	3	0,7	98	25	39	10	5	1,3
Всего	331	73,6	104	23,1	15	3,3	303	77,5	80	20,4	8	2

В 2019 году среднее количество выкидышей составило $7,04 \pm 0,19$ на 136 случаев, что является наивысшим показателем за три года. В 2020 году количество случаев снизилось до $6,53 \pm 0,15$ на 111 случаев, что указывает на улучшение показателей. В 2021 году наблюдается некоторое увеличение — до $7,29 \pm 0,26$ на 84 случая (Таблица 3.2).

В 2019 году количество случаев неразвивающейся беременности составило $7 \pm 0,54$ на 17 случаев, что указывает на высокую частоту данного осложнения. В 2020 году показатель остался на том же уровне — $7,25 \pm 0,43$ на 24 случая, однако в 2021 году наблюдается снижение до $6,79 \pm 0,29$ на 39 случаев. Важно продолжать регулярный мониторинг состояния беременных женщин с целью предотвращения выкидышей и неразвивающейся беременности, особенно на ранних сроках.

Таблица 3.3

Перенесенные гинекологические заболевания

	2019		2020		2021	
	абс	%	абс	%	абс	%
Вульвовагинит	10	2,9%	41	3,8%	36	12%
Бартолинит	7	2%	15	4%	25	8,4%
Кольпит	80	23,3%	47	12,6%	45	15%
Эндоцервицит	65	18,9%	78	20,9%	44	14,7%
Эрозия шейки матки	38	11%	69	18,5%	28	9,4%
Аденомиоз	16	4,7%	11	2,9%	3	1%
Миома матки	5	1,5%	2	0,5%	3	1%
Аномалии матки	1	0,3%	1	0,3%	0	0%
Послеродовой эндометрит	2	0,6%	3	0,8%	2	0,7%
Полип эндометрия	5	1,5%	3	0,8%	4	1,3%
Оофорит	35	10,2%	39	10,5%	50	16,7%
Фоновые заболевания яичника	3	0,9%	0	0%	1	0,3%
Сальпингит	72	20,9%	61	16,4%	53	17,7%
Пельвиоперитонит	1	0,3%	1	0,3%	0	0%
Аменорея	2	0,6%	2	0,5%	1	0,3%
Вторичное бесплодие	2	0,6%	0	0%	4	1,3%
Всего:	344	100%	373	100%	299	100%

Кроме того, пациентки с ПНБ отличались высоким уровнем гинекологической заболеваемости и отягощенным акушерским анамнезом. У 231 (60,5%) женщин были отмечены воспалительные заболевания матки и придатков, у 18 (4,7%) женщин - аномальные маточные кровотечения, у 22 (5,7%) женщин - миома матки с размером до 15мм по УЗИ, у 62 (16,2%) женщин - аденомиоз, у 12 (25,0%) - замершие беременности, у 7 (14,5%) – самопроизвольные аборты, у 13 (27,0%) – аборты, у 6 (12,5%) – преждевременные роды. Осложнения и последствия абортов приводят к нарушениям репродуктивного здоровья, повышению уровня репродуктивных потерь и в 25% случаев - к бесплодию. Необходимо отметить, что уровень

гинекологической патологии был высоким особенно у тех, у кого невынашивание беременности было 3 и более, причем основной процент приходился на воспалительные заболевания органов малого таза, что указывает на важность профилактики аборт и инфекций (Таблица 3.3).

Вакуум аспирация и кюретаж полости показывают стабильные значения в 2019 и 2020 годах. В 2020 году произошло резкое снижение количества случаев гистероскопии (1 случай по сравнению с 6 в 2019 году), однако в 2021 году количество вернулось почти к прежнему уровню (5 случаев). Это может говорить о периодической потребности в данном методе диагностики и лечения патологий эндометрия (Таблица 3.4).

Таблица 3.4

Перенесенные гинекологические операции

	2019		2020		2021	
	абс	%	абс	%	абс	%
Вакуум аспирация	120	47,8	115	48,3	89	47,3
Кюретаж полости	118	47	117	49,2	93	49,5
Гистероскопия	6	2,4	1	0,4	5	2,7
ЭКО	0	0	0	0	0	0
Лапароскопическое диагностическое исследование или операция	0	0	1	0,4	1	0,5
Диатермокоагуляция, конизация, эксцизия шейки матки	6	2,4	2	0,8	0	0
Прочие	1	0,4	2	0,8	0	0
Всего:	251	100	238	100	188	100

Таким образом, по полученным нами данным было выявлено, что уровень соматической патологии встречался у пациенток с невынашиванием беременности более 3 раз, что значимо в 1,5 раза больше. Частота гинекологической заболеваемости: заболевания матки и придатков - в 2,1 раз, миомы матки - в 3 раза, эндометриоз - в 4,6 раза, замершие беременности - в 3,8 раза, самопроизвольные аборты - в 2,2 раза, аборты - в 2,7 раза больше у женщин с невынашиванием беременности, что, безусловно, указывает на влияние экстрагенитальной патологии и гинекологической заболеваемости на формирование бесплодия и важность профилактики абортов, воспалительных заболеваний начиная с подросткового возраста.

По полученным результатам было обнаружено, что первичное бесплодие было у 16 пациенток (33,3%), вторичное – у 32 (66, 6%). Ухудшение здоровья в целом неразрывно связано с нарушениями состояния репродуктивной системы.

Таблица 3.5

Общий анализ крови

	2019	2020	2021
Лейкоциты	7,79±0,18	11±2,03	8,47±0,14
Лимфоциты %	23,6±2,16	22,8±1,03	23,8±1,2
Моноциты %	3,67±0,42	4,94±0,54	5,52±0,69
Гранулоциты %	57,8±9,25	58±4,99	65,2±1,26
Эритроциты	3,69±0,35	3,2±0,5	2,89±0,04
Гемоглобин	79,7±0,57	78,7±0,54	76±1,06
Гематокрит %	24,8±0,24	24,9±0,3	25,3±1,58
Тромбоциты	172,83±2,29	168,06±2,7	178,54±4,6
СОЭ	14,5±0,27	14,3±0,31	15±0,34
Цветовой показатель	0,77±0,004	0,76±0,01	1,04±0,17

По данной таблице выявлено, что пациентки с невынашиванием беременности имеют низкий уровень гемоглобина 78,7г/л (Таблица 3.5).

Таким образом, данные ретроспективного исследования позволяют выявить ключевые области, требующие дальнейшего улучшения. Эти данные также могут быть использованы для улучшения профилактики и лечения у женщин с ПНБ, что будет способствовать снижению числа случаев выкидышей и улучшению качества жизни этих пациенток. Данные свидетельствуют о необходимости более активной профилактики и лечения воспалительных заболеваний у женщин. Раннее выявление и лечение воспалительных заболеваний, таких как эндоцервицит, эрозия шейки матки и

сальпингит, может предотвратить их осложнения, включая вторичное бесплодие.

Важно продолжать развивать программы по планированию семьи и повышать доступность современной контрацепции, чтобы снизить количество инвазивных процедур, таких как вакуумная аспирация и кюретаж. Кроме того, по возможности стоит рекомендовать менее инвазивные методы диагностики и лечения.

ГЛАВА IV ОЦЕНКА ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН, ПРОЖИВАЮЩИХ В ПРИАРАЛЬЕ, С НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ В ПЕРВОМ ТРИМЕСТРЕ

Исследование иммуногистохимии проводилась в ООО «FBCNGSMEDICAL» патоморфологической лаборатории. Адрес: город Ташкент, Шайхонтохурский район, улица Фараби, дом 383.

Были оценены гистологические особенности тканей, полученные из выскабливаний матки женщин, принадлежащим пациентам, обратившихся в отделение гинекологии Хорезмского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра здоровья матери и ребёнка, а также комплекса акушерства и гинекологии Ургенчского городского медицинского объединения и частной клиники «Дилором Медикал». Изучение патоморфологических изменений при неспособности выносить беременность в первом триместре с использованием иммуногистохимического метода является инновационным подходом. Результаты морфологических исследований, проведенных дополнительно, в настоящее время признаны «золотым стандартом» во всем мире.

Срезы были взяты из гистологических кассет всех пациенток и обработаны для дальнейшего иммуногистохимического исследования. Образцы были исследованы на предмет антигенов Ki67, CD34, CD20, эстрогена, прогестерона и ХГЧ.

§ 4.1. Результаты изучения структурных и функциональных особенностей гравидарного эндометрия при неосложнённой беременности

На ранних этапах физиологической беременности эндометрий подвергается поэтапной структурной и функциональной перестройке.

Слизистая оболочка эндометрия покрыта призматическим эпителием с микроворсинками на апикальной поверхности клеток. Этот эпителий играет ключевую роль в поддержании функционального состояния эндометрия.

По мере прогрессирования беременности в компактном слое эндометрия выявляются фибробластоподобные клетки, которые постепенно дифференцируются. Их форма изменяется от удлинённой и звездообразной до округлой, что сопровождается постепенным сближением клеток и формированием клеточных комплексов. Эти изменения свидетельствуют о динамической перестройке эндометрия для обеспечения имплантации и развития эмбриона.

Между трансформирующимися клетками наблюдаются единичные инфильтрации лимфоцитов и гистиоцитов (Рисунок 1). На участках инвазии цитотрофобласта, особенно в периваскулярных и перигландулярных зонах, обнаруживается скопление полиморфноядерных клеток. Эти изменения указывают на активное участие эндометрия в формировании иммунной толерантности и адаптации к развивающейся беременности.

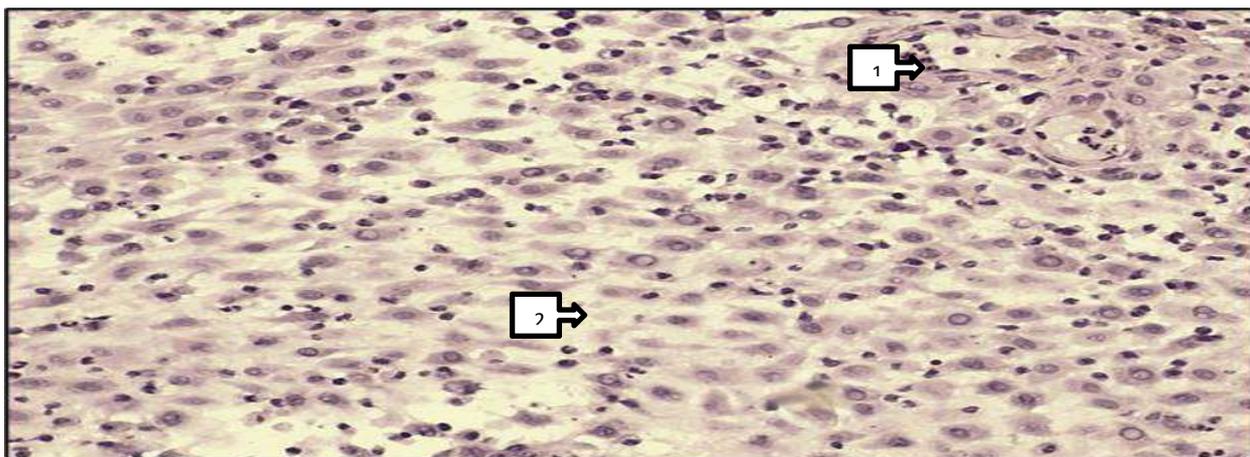


Рисунок 4.1. Микроскопическое изображение децидуальной ткани при беременности. Увеличение: объектив 10х, окуляр 40х. Окраска гематоксилин-эозином. Дистрофические изменения мелких сосудов (1). Децидуальная ткань с дистрофическими изменениями (2).

Инфильтрация стромы эндометрия клетками с округлой формой постепенно снижается по мере увеличения срока беременности.

Стромальные клетки эндометрия изменяются в процессе гестационной трансформации, при этом изменения происходят параллельно с изменениями в железистом компоненте эндометрия. На ранних сроках беременности железы, покрытые высокопризматическим эпителием, образуют расширенные секретирующие пространства. В некоторых железах наблюдается явление Ариаса-Стеллы. В дальнейшем, по мере прогрессирования беременности, выводные протоки желез сужаются, принимая овальную или округлую форму, а железистый эпителий преобразуется в кубический. К концу первого триместра беременности эти протоки превращаются в узкие каналы, выстланные плоским эпителием, не имеющим отделяющихся секреторных клеток (Рис.4.1).

В области плаценты (*deciduabasalis*), начиная с 5-й недели беременности, цитотрофобласт, расположенный на основе ворсинок, начинает мигрировать и прорастать в соседние ткани. Проникновение экстраворсинкового цитотрофобласта в ткань эндометрия сопровождается отложением фибриноидов в строме и развитием дистрофических изменений в стромальных клетках, что приводит к образованию очагов некроза.

На 6-8-й неделе беременности инвазивные цитотрофобласты, направленные в спиральные артерии, превращаются в эндovasкулярную форму и начинают заполнять просвет кровеносных сосудов вертикальными ветвями. Это изменение сосудов имеет важное значение для обеспечения увеличивающихся потребностей развивающегося эмбриона в крови.

Ключевое структурное изменение в начальных стадиях асимптоматической беременности — это усиление кровоснабжения эндометрия, что критически важно для продолжения беременности. Спирализация вертикальных ветвей спиральных артерий приводит к образованию «сосудистых клубков». Реконструкция фрагментов артерий эндометрия происходит в результате первой фазы эндovasкулярной инвазии трофобласта. Эти изменения сосудов обеспечивают адекватное кровоснабжение матери в ответ на возрастающие потребности эмбриона.

Морфологическое и морфометрическое исследование сосудов, полученных от женщин с асимптоматической беременностью, показало наличие сосудистых клубков различного размера и численности артерий на первом триместре. Исследование крупных, средних и мелких спиральных артерий позволило определить характер их изменений. На 6-8-й неделе беременности спирализация артерий описывается как увеличение их диаметра (от 8 до 15 раз) и формирование «сетки» из соединенных между собой сосудов. Инвазия цитотрофобласта в сосуды приводит к реконструкции стенок спиральных артерий, что сопровождается замещением их компонентов фибриноидом. В результате этих изменений увеличивается периметр сосудов и расширяется их просвет.

В первом триместре беременности, в конце которого также наблюдаются количественные и качественные изменения «сосудистых сеток» эндометрия, увеличивается количество сосудов до 18 штук, а расположение артерий становится более компактным.

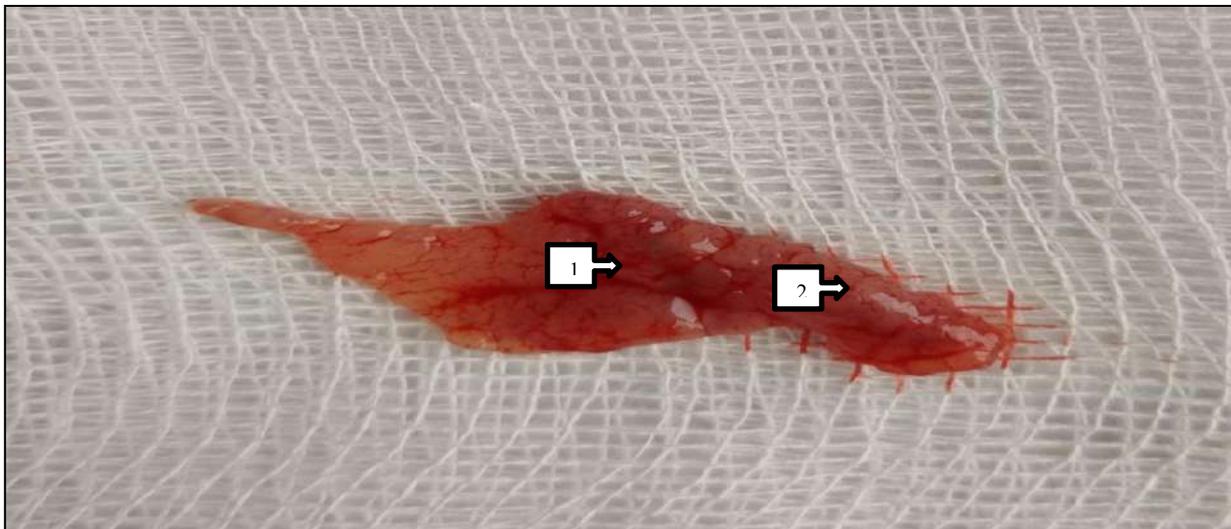


Рисунок 4.2. Н. 27 лет. Gr4. 7неделя (Контроль) Нормальное строение децидуальной ткани (1). Развитая сосудистая сеть (2).

В крупных артериях происходит лизис эндотелия и соединительнотканых волокон, которые заменяются фибриноидом. Периметр и площадь крупных спиральных артерий увеличиваются в 3.6 и 8.2 раза соответственно.

Анализ полученных результатов показал, что до 12-й недели беременности вертикальные ветви маточных артерий начинают спирализоваться, что характеризуется постепенным увеличением числа поперечных срезов спиральных артерий и более плотным расположением их в «сосудистых сетках» (Рис.4.2).

Известно, что в процессе беременности фибробластоподобные клетки стромы эндометрия подвергаются децидуальной трансформации. В данном исследовании были изучены морфологические и морфометрические изменения децидуальной зоны в первом триместре на выбранной небольшой группе.

Электронномикроскопическое исследование компонентов эндометрия позволило выявить отличительные клетки и их ультраструктурные особенности.

§ 4.2. Патоморфологические особенности гравидарного эндометрия при невынашивании беременности в первом триместре

Дифференциация и изменения фибробластоподобных клеток и прецедуальных клеток у женщин с невынашиванием беременности в отличие от клеток нормальной гестации характеризуются цитологическим разнообразием и полиморфизмом.

Многие клетки показывают признаки вирусной трансформации, такие как вакуолизация ядра и цитоплазмы. В некоторых клетках наблюдается некробиоз и некроз с кариорексисом и лизисом ядер, а также гиперхромными маленькими ядрами и однородной эозинофильной цитоплазмой.

Стоит отметить, что в первом триместре формы и размеры клеток, а также их ядра были гетерогенными. Эти клетки имеют тенденцию приближаться друг к другу, но не образуют соединений. Клетки принимают овальную, вытянутую, звездчатую и другие беспорядочные формы. Ядра клеток обвиты цитоплазмой.

Согласно статистическим данным, по сравнению с контрольной группой, площадь цитоплазмы клеток и их ядер была значительно меньше. Дифференцирующиеся клетки находятся на большем расстоянии друг от друга, не образуя кластеров.

Морфометрические параметры площади цитоплазмы и ядер клеток были на 1.6 и 1.3 раза меньше, чем у женщин с неосложненной беременностью, что сопровождалось преобладанием фибробластных клеток первого и второго типов. Стромальные клетки эндометрия расположены отдельно, без тенденции к сближению.

На поверхности эндометрия фибробластные клетки имели тенденцию к образованию псевдофолликулов и проявлялись диффузным воспалением с инфильтрацией лимфоцитами, лейкоцитами, гистиоцитами и плазмоцитами.

Визуально количество клеток воспалительного инфильтрата в зоне воспаления увеличивалось до 75-445 штук, что значительно превышало показатели у женщин с неосложненной беременностью ($p < 0.001$).

Эндометрий в функциональной зоне имел в поперечном сечении относительно мономорфные округлые контуры желез, содержащие белки и элементы крови. В периваскулярных и перигландулярных зонах стромальные клетки поверхностного слоя эндометрия заменяются соединительной тканью.

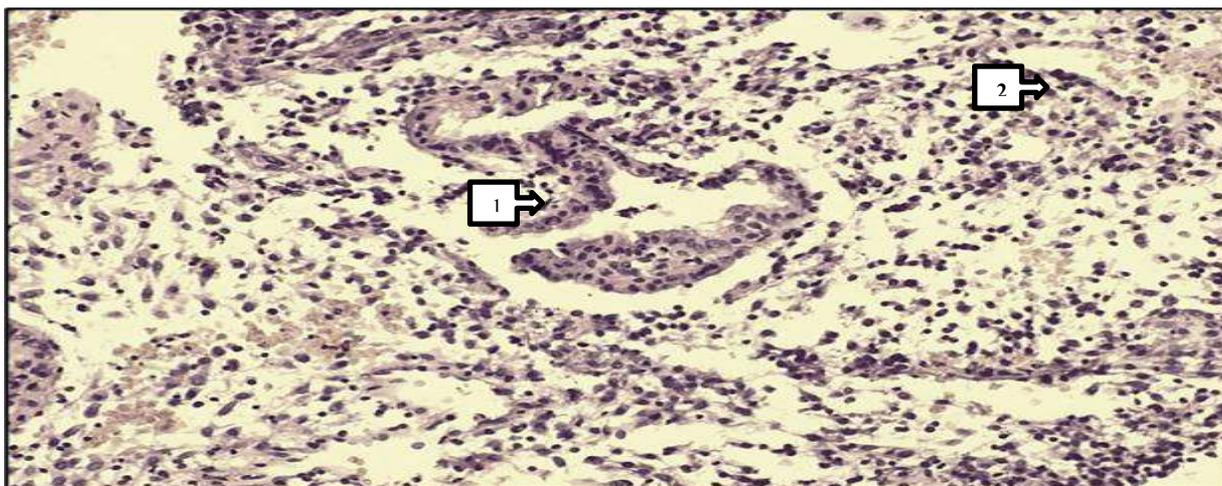


Рисунок-4.3. Микроскопическое изображение децидуальной ткани при невынашивании беременности. Окраска: гематоксилин-эозин. Объектив 10х, ок. 40х. Проплиферация инвазивных цитотрофобластных клеток (1). Сосуды с элементами воспаления (2).

В артериях, находящихся в стадии спирализации и трансформации, наблюдается сужение просвета и склерозирование их стенок, а соединительная ткань между ними фиброзируется. Микроскопическая картина эндометрия при невынашивании беременности демонстрирует различные патологические изменения, которые могут существенно влиять на способность эндометрия поддерживать беременность. Это включает в себя:

1. Изменения в эпителии эндометрия, такие как атрофия или гиперплазия, что связано с гормональными нарушениями и может затруднять имплантацию.
2. Нарушения в строме эндометрия, вызванные недостаточной децидуализацией или хроническим воспалением, что ухудшает микроокружение для эмбриона.

3. Патологии желез эндометрия, включая гиперплазию или их недостаточную активность, что снижает качество поддержки беременности на ранних сроках.

4. Нарушения сосудистого развития, которые могут привести к недостаточному кровоснабжению плаценты, способствуя гипоксии плода и выкидышам.

5. Воспалительные процессы, такие как хронический эндометрит, могут вызывать структурные изменения, ведущие к нарушениям имплантации и повторным потерям беременности (Рис.4.3).

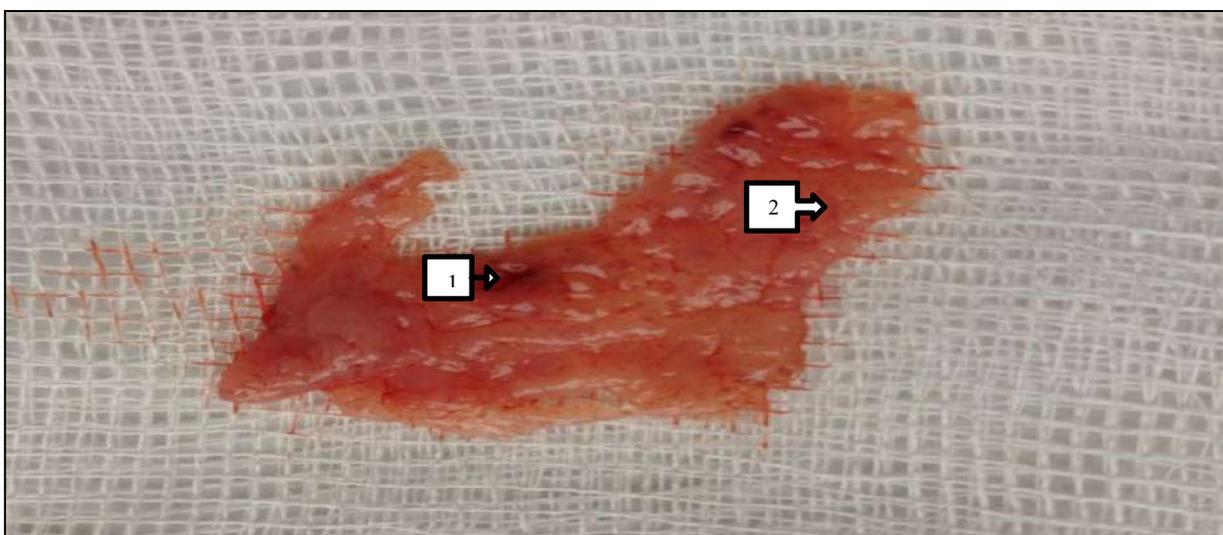


Рисунок 4.4. X. 32 лет. Gr. 7. 8 недель. ПНБ Участки тромбоза и некроза (1). Недоразвитая сосудистая сеть (2)

У женщин из основной группы, у которых наблюдалось невынашивание беременности, в срезах эндометрия в области плацентации было замечено значительное снижение числа инвазивных цитотрофобластных клеток (до 46). В гистологических препаратах в их основании были редкие маленькие гиповаскуляризированные ворсинки, которые встречались крайне редко.

В области имплантации наблюдались выраженные участки некроза, кровотечений, отека стромы и широкие очаги реактивного воспаления.

Сравнительная группа показала значительные отличия, особенно в спиральных артериях. В большинстве сосудов отмечалась неполная

реструктуризация и спирализация стенок артерий, что недостаточно для нормальной беременности.

Стенки спиральных артерий у женщин с невынашиванием беременности были утолщены, а их периметр значительно уменьшился ($p=0,001$) по сравнению с контрольной группой. На конец первого триместра беременности процесс спирализации не показал динамических положительных изменений.

Таким образом, на основе гистологического исследования и сравнительного морфометрического анализа можно сделать вывод, что на ранних сроках беременности у женщин с невынашиванием наблюдается нарушение дифференциации фибробластоподобных клеток стромы и васкуляризации гравидарного эндометрия. Были зафиксированы уменьшение числа сосудов в «сосудистых сетках», а также недостаточная реконструкция стенок малых, средних и крупных артерий, снижение площади их просвета и периметра сосудов.

Дифференциация фибробластоподобных клеток стромы оставалась на уровне промежуточных форм предецидуальных клеток, что способствовало возникновению полиморфизма.

С учетом выявленных особенностей, рекомендуется провести дополнительные иммуногистохимические исследования для более глубокой диагностики.

§ 4.3. Исследование иммуногистохимических характеристик гравидарного эндометрия при невынашивании беременности

Эстрогены стимулируют пролиферацию клеток эндометрия, обеспечивая его рост и подготовку к имплантации эмбриона. В фазе пролиферации менструального цикла эстрогены вызывают утолщение эндометрия и увеличение числа кровеносных сосудов, что способствует формированию благоприятной среды для имплантации. После успешной имплантации эмбриона эстрогены продолжают играть ключевую роль в поддержке формирования плаценты и увеличении кровотока к плоду.

Нарушения в экспрессии рецепторов эстрогенов могут препятствовать этим процессам, что может привести к осложнениям. Эстрогены играют важную роль в иммунной регуляции во время беременности, способствуя развитию иммунологической толерантности к эмбриону. Нарушение экспрессии рецепторов эстрогенов может привести к иммунным конфликтам, что часто наблюдается при невынашивании.

В данной таблице 5.1 представлены ключевые иммуногистохимические маркеры в децидуальной оболочке, которые помогают оценить уровень экспрессии различных гормонов и белков, связанных с клеточной пролиферацией и сосудистым развитием в тканях, что важно для успешного вынашивания беременности. Выраженная гипоксипрессия эстрогеновых рецепторов в децидуальной оболочке 2 раза ниже в основной группе по сравнению с контрольной ($7,525 \pm 0,2259$ против $15,15 \pm 0,538$, $p < 0,05$).

Прогестероновые рецепторы также значительно ниже в основной группе ($10,025 \pm 0,172$ против $18,8 \pm 0,1785$, $p < 0,05$). По результатам исследования значимых различий в уровнях экспрессии ХГЧ между основной ($16,6 \pm 0,1265$) и ($18,8 \pm 0,1785$) контрольной группами не выявлено, $p > 0,05$ (таблица 5.1).

Экспрессия CD34, маркера ангиогенеза, в 2 раза снижена в основной группе по сравнению с контрольной, соответственно $8,525 \pm 0,1625$ и $15,5 \pm 0,349$, $p < 0,05$. CD34 — это показатель васкуляризации и роста новых кровеносных сосудов, что критически важно для развития и поддержания беременности. Снижение уровня этого маркера в основной группе может свидетельствовать о недостаточности кровоснабжения тканей и привести к нарушениям плацентации или васкуляризации. Ki-67, маркер клеточной пролиферации, показывает повышенную активность в контрольной группе ($6,2 \pm 0,3703$) по сравнению с основной ($10,275 \pm 0,1421$), что указывает на повышенное деление клеток в децидуальной оболочке при нормальной беременности, но при этом этот показатель был статистически не достоверным ($p > 0,05$).

Таблица 5.1

**Иммуногистохимические показатели децидуальной оболочки у
обследуемых групп М±м**

Показатели 1. < 10% низкий, позитивная реакция 2. 10-20% средний позитив 3. > 20% высокий позитив	Основная группа n=40	Контрольная группа n=20
Эстроген min -мах	7,525±0,2259* [2-15]	15,15±0,538 [10-20]
Прогестерон min -мах	10,025±0,172* [5-15]	18,95±0,4258 [14-20]
ХГЧ min -мах	16,6±0,1265 [11-20]	18,8±0,1785 [16-20]
CD-34 min -мах	8,525±0,1625* [7-15]	15,5±0,349 [10-18]
Ki-67 min -мах	10,275±0,1421 [8-15]	16,2±0,3703 [10-19]
CD-20 min -мах	20,675±0,169*** [16-25]	9,9±0,5257 [6-15]

Примечание: * – различия относительно данных контрольной группы значимы (* – p<0,05, *** – p<0,001)

Для подтверждения хронического воспаления в эндометрии была проведена иммуногистохимическая реакция с анти-CD20. Положительная окраска CD20 была распределена неравномерно, часто образуя периваскулярные и перитубулярные скопления. В большинстве случаев антиген экспрессировался в цитоплазме. У 2 женщин (10%) была обнаружена высокая экспрессия CD20 в децидуальной ткани, 25% случаев показали легкую позитивную реакцию, 40% — умеренную, и у 25% — негативную.

Кроме того, было проведено количественное определение клеток в поле зрения, что подтвердило значительный рост лимфоцитарных клеток с иммунофенотипом CD20 в эндометрии женщин с невынашиванием беременности по сравнению с контрольной группой, где количество клеток варьировалось от 10 до 165, в отличие от группы контроля (0–5 клеток). Выявлено достоверно значимое повышение экспрессии CD20, маркера В-лимфоцитов, которое было 2 раза выше в основной группе (20,675±0,169 против 9,9±0,5257), что указывает на усиление иммунной активности в

децидуальной оболочке у женщин с невынашиванием беременности ($\chi^2=11,7$; $p<0,001$) (таблица 5.1).

Таблица 5.2

Экспрессия гормональных рецепторов в децидуальной ткани у пациенток обследуемых групп

№	Степень реакции	Рецепторы эстрогена		p	Рецепторы прогестерона		p	Рецепторы ХГЧ		p
		n-20	n-40		n-20	n-40		n-20	n-40	
1	Негативная реакция	-	14 (70%)	$p<0,05$	-	-		-	-	
2	<10% - низкая позитивная реакция	1 (5%)	8 (20%)	$p<0,05$	2 (10%)	10 (25%)	$p<0,05$	6 (30%)	20 (50%)	$p<0,05$
3	10-20%-средняя позитивная реакция	4 (20%)	4 (10%)	$p<0,05$	4 (20%)	20(50%)	$p<0,05$	10 (50%)*	20 (50%)	$p<0,05$
4	>20% высокая позитивная реакция	15 (75%)*	-	$p<0,05$	14 (70%)*	10 (25%)	$p<0,05$	4 (20%)	-	$p<0,05$

Таблица 5.2 показывает данные об экспрессии гормональных рецепторов (эстрогеновых, прогестероновых и рецепторов ХГЧ) в децидуальной ткани у пациенток с невынашиванием беременности по сравнению с контрольной группой.

Основная группа с невынашиванием беременности показывает значительное снижение экспрессии эстрогеновых рецепторов, особенно в

категории негативного ответа у 14 женщин (70%). Напротив в контрольной группе выявлена высоко позитивная реакция у 15 женщин (75%), что имела достоверную статистическую значимость $p < 0,05$. Децидуальный индекс основной группы эстрогеновых рецепторов в мембране при экспрессии снижен в 2,1 раза, по сравнению с контрольной группой.

Рисунок 5.5 представляет собой иммуногистохимическое исследование (ИГХ), в котором показана негативная реакция на рецепторы эстрогенов в децидуальной оболочке у женщин с невынашиванием беременности. Использование ДАБ-хромогена позволяет визуализировать клетки, у которых отсутствует экспрессия рецепторов эстрогена, что свидетельствует о нарушении гормонального контроля в децидуальной ткани.

Прогестерон обычно является единственным прогестинном, который важен для поддержания беременности. При иммуногистохимическом исследовании определена (100%) позитивная реакция, из них у 10 женщин наблюдалась высоко позитивная реакция, у 50% женщин средняя положительная и у 25% наблюдалась легкая положительная реакция. У контрольной группы наблюдается более высокий уровень прогестероновых рецепторов, особенно в категории среднего (20%) и высокого (70%) позитивного ответа ($p < 0,05$) (рис.5.6).

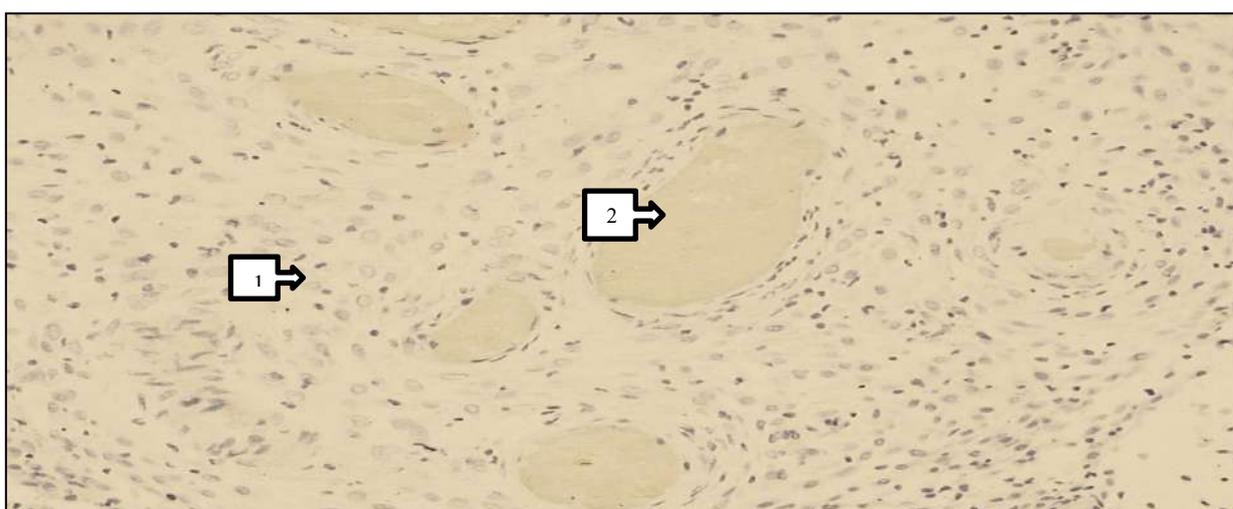


Рисунок 4.5. Эстроген негативная реакция. У женщин с невынашиванием беременности в децидуальной оболочке. ИГХ – Даб

хромаген. Об10. Ок40. Децидуальная ткань (1). Полнокровие сосудов и атрофия эндотелия сосудов (2).

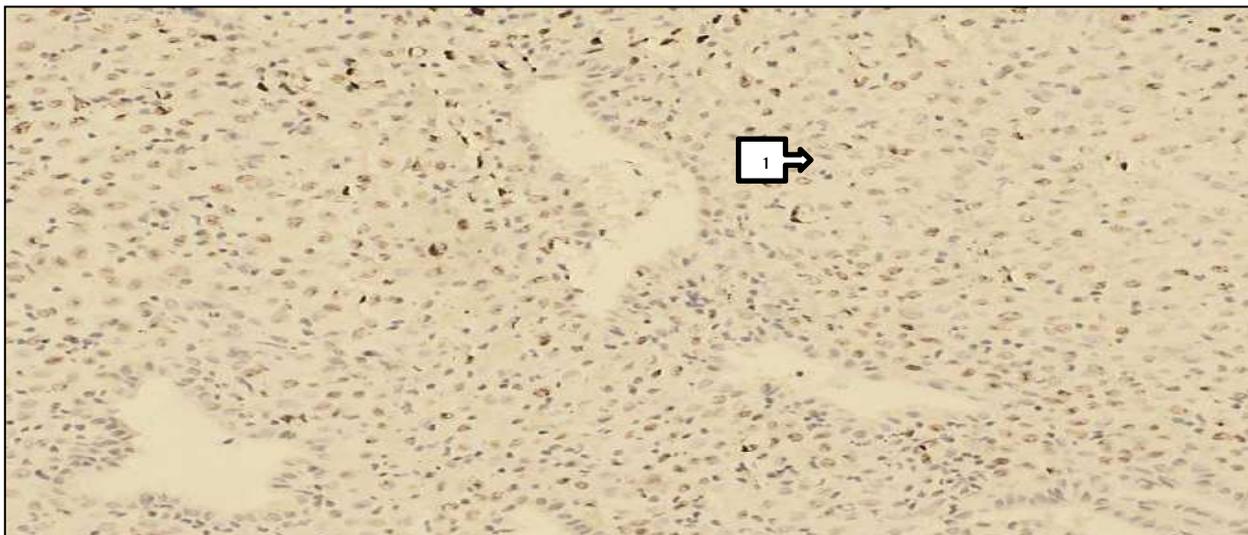


Рисунок-4.6. Низкая позитивная реакция децидуальной ткани на прогестерон, ядерная реакция (1).

ХГЧ гормон — это гормон, вырабатываемый мембраной человеческого эмбриона во время беременности. В ходе иммуногистохимического исследования женщин контрольной группы наблюдается увеличение экспрессии рецепторов ХГЧ. Иммуногистохимическим методом проверили на наличие ХГЧ рецепторов все 40 женщин основной группы, при этом положительная реакция оказалась у 100%. Наблюдалось положительное окрашивание у 50% - легкой и 50% - средней экспрессии. Негативная реакция и высокая экспрессия не выявлены(рис.5.8).

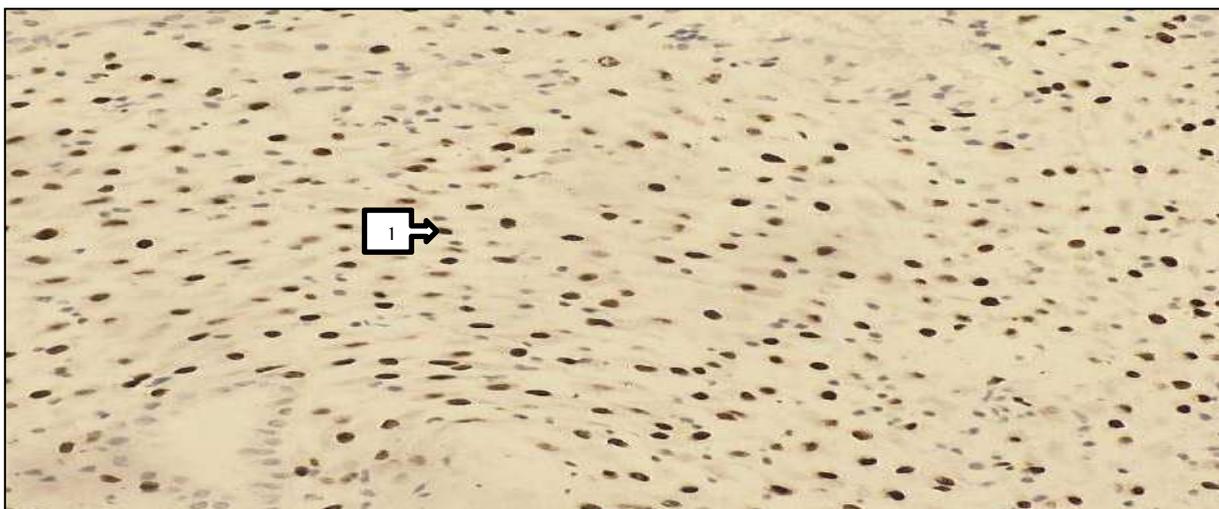


Рисунок-4.7. Иммуногистохимическая картина децидуита. Высокая позитивная реакция на прогестероновый реагент, ядерная реакция (1). ИГХ – DAB-хромоген. Объектив 10х, окуляр 40х.

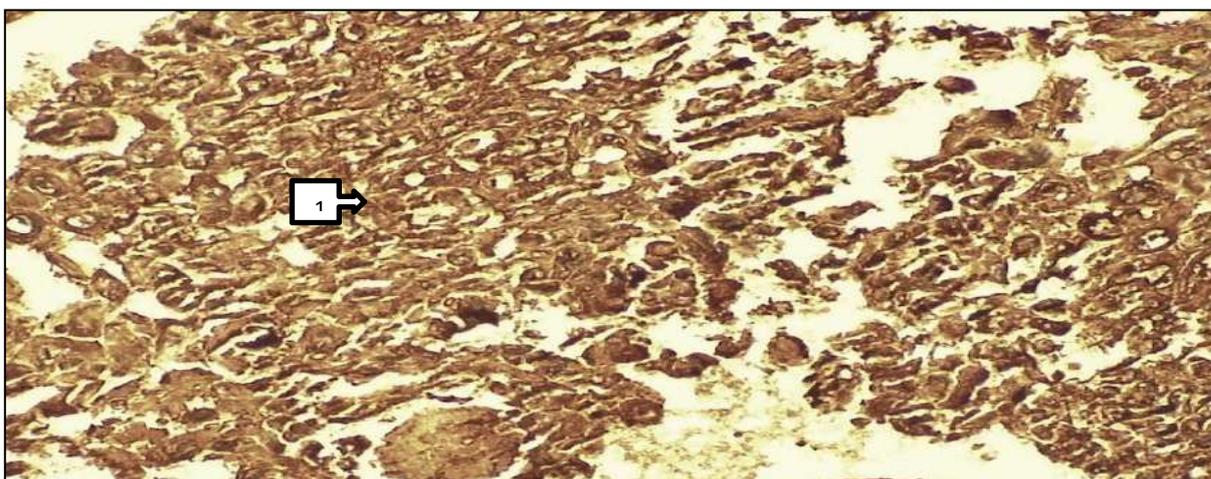


Рисунок-4.8.Иммуногистохимическая картина децидуальной ткани. Позитивная реакция на реагент ХГЧ. Проплиферация децидуальных клеток, окрашенных в коричневый цвет (1). ИГХ – Даб хромаген. Об10. Ок40.

Таким образом, исследование экспрессии эстрогенов и прогестерона в структурах эндометрия исследуемых групп выявило значимые отличия в виде достоверного уменьшения показателей у женщин, страдающих привычным невынашиванием беременности, в отличие от пациенток с неосложненной беременностью. Эти данные подчеркивают значимую роль гормональных рецепторов в регуляции физиологических процессов в децидуальной ткани при нормальной беременности.

При нормальной беременности Ki-67 отвечает за пролиферацию стромы эндометрия и размеры стромальных клеток. С увеличением срока беременности наблюдается соответствующее повышение экспрессии Ki-67

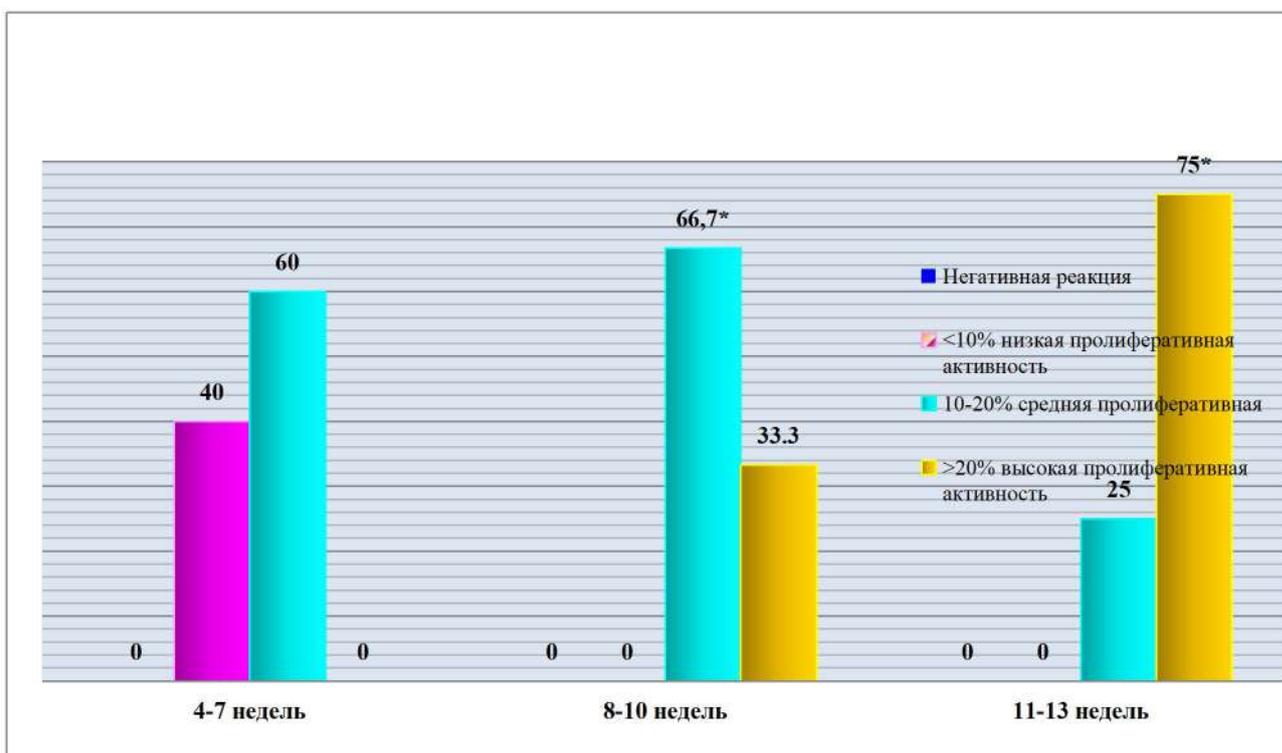


Рисунок 4.9. Экспрессия Ki-67 в децидуальной ткани в зависимости от срока нормальной беременности (%) (p<0,05).

При исследовании экспрессии Ki-67 было выявлено, что на ранних сроках беременности активность также демонстрировала низкие показатели: в 40% случаев наблюдалась низкая позитивная пролиферативная активность, а в 60% – средняя пролиферативная активность. С увеличением срока беременности отмечалось усиление пролиферативных процессов. На сроке 8–11 недель в 4 случаях (66,7%) была выявлена средняя активность, а в 2 случаях (33,3%) – высокая пролиферативная активность. В децидуальной ткани женщин на поздних сроках первого триместра в 3 случаях (75%) была зафиксирована высокая пролиферативная активность (Рис. 4.9).

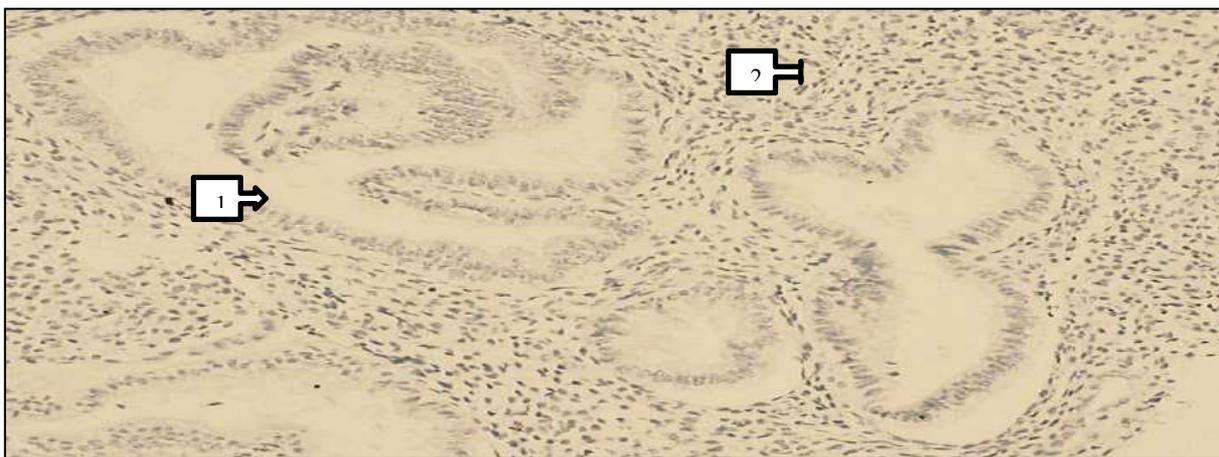


Рисунок-4.10. Ki-67- негативная экспрессия желёз эндометрия. Очаг гиперплазии эндометрия с ангиоматозом (1). В строме фиброзные ткани с остаточным хроническим неспецифическим воспалением виде ложных разряженных лимфоидных скоплений (2).

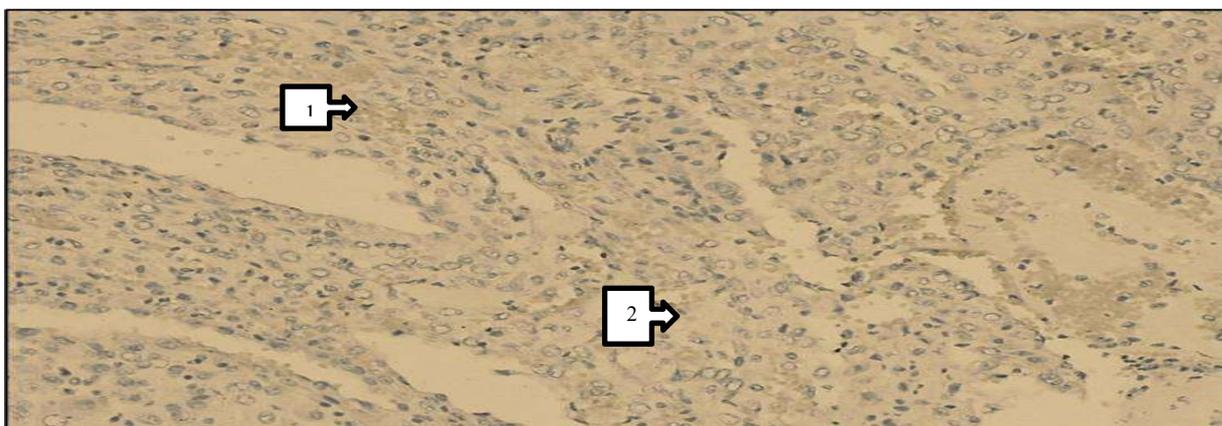


Рисунок-4.11. Низкая степень позитивной пролиферативной активности Ki-67. Децидуальная ткань эндометрия (1). Низкая позитивная ядерная реакция децидуальных клеток (2). (8-10%) (1-2). ИГХ – Даб-хромоген. Объектив 10, окуляр 40.

Рисунок-4.12. представляет собой иммуногистохимическое исследование (ИГХ) децидуальной ткани во время нормальной беременности. На рисунке показана позитивная реакция на маркер Ki-67, который является белком, связанный с клеточной пролиферацией (ростом клеток). Окрашивание выполнено с использованием ДАБ (диаминобензидина) в качестве хромогена, что позволяет визуализировать положительно окрашенные клетки в коричневом цвете. Позитивная реакция на этот маркер в децидуальной ткани во время нормальной беременности указывает на высокую пролиферативную активность клеток. Это может свидетельствовать

о том, что в условиях нормальной беременности децидуальные клетки (клетки, образующие материнскую часть плаценты) активно делятся и обеспечивают здоровую среду для имплантации и развития плода.

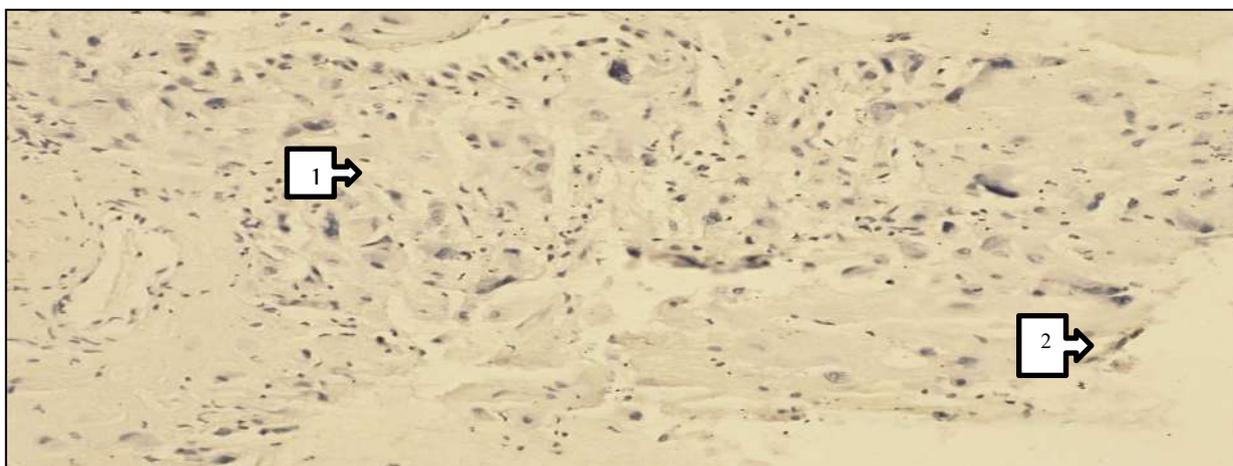


Рисунок-4.12. Ki-67 позитивная реакция. ИГХ – Даб хромаген. Об10. Ок401). Децидуальная ткань с дистрофией и ангиоматозом, элементы воспаления (1). В отдельных фокусах трофобласты с дистрофией и гладкомышечные клетки с удлинёнными ядрами (2).

Результаты иммуногистохимического исследования при нормальной беременности рецептора CD34 в эндометрии показали слабую, умеренную и очень выраженную экспрессию, что свидетельствует о положительной реакции клеток. Минимальное количество клеток с низким индексом экспрессии было выявлено на очень ранних стадиях беременности. Максимальная доля клеток с высокой экспрессией CD34 была обнаружена в предецидуальных клетках на поздних стадиях первого триместра.

При исследовании децидуальной ткани женщин в зависимости от срока беременности было зафиксировано следующее распределение экспрессии CD34.

CD34 является гликопротеином, экспрессируемым на поверхности ранних гемопоэтических стволовых клеток и клеток эндотелия. В контексте беременности, CD34 является важным маркером клеток, участвующих в процессах ангиогенеза — формирования новых кровеносных сосудов, что критично для правильного развития плаценты.

В таблице №4.4 представлены данные об экспрессии CD34 в децидуальной ткани у пациенток с невынашиванием беременности на разных сроках, по сравнению с контрольной группой.

Таблица 4.3

Экспрессия CD 34 в децидуальной ткани у пациенток обследуемых групп

№	Степень реакции	4-7 недель		p	8-10 недель		p	11-13 недель		p
		Контрольная группа n-10	Основная группа n-24		Контрольная группа n-6	Основная группа n-14		Контрольная группа n-4	Основная группа n-2	
1	Негативная реакция	-	10 (41,7)	p<0,05	-	-		-	-	
2	<10%	2 (20%)	14 (58,3%)	p<0,05	-	8 (57,1%)	p<0,05	-	-	
3	10-20%	8 (80%)	-	p<0,05	4 (66,7%)	4 (28,6%)	p<0,05	-	1 (50%)	p<0,05
4	>20%	-	-		2 (33,3%)	2 (14,3%)	p<0,05	4 (100%)*	1(50%)	p<0,05

У женщин с нормальнотекущей беременностью на протяжении беременности в зависимости от срока, экспрессия CD34 в децидуальной ткани изменялась с максимальной активностью, особенно на поздних сроках первого триместра, что характерно для предецидуальных клеток.

На очень ранних сроках беременности (4-6 недель) негативная реакция отмечалась только в основной группе 41,7%, в контрольной группе такой реакция не отмечалась. В контрольной группе только 2 женщины (20%) показали низкий позитив, в основной группе — 14 женщин (58,3%), $p < 0,05$. Средняя позитивная реакция наблюдалась, только в контрольной группе 8 женщин (80%). Ни в одной из групп не было высокого позитивного ответа.

На сроке 7-9 недель беременности экспрессия рецепторов CD34 начала повышаться. Не у одной женщины не наблюдалась негативная реакция, а низкий позитив был выявлен у 8 женщин (57,1%) в основной группе, что является значимым различием ($p < 0,05$). Средняя позитивная реакция была зафиксирована в основной группе у 4 женщин (28,6%) и в контрольной - у 4 (66,7%), ($p < 0,05$). В контрольной группе у 2 (33,3%) и в основной группе - у 2 женщины (14,3%) оказалась высокая позитивная реакция, здесь различия также были значимы ($p < 0,05$).

На 10-12 неделе беременности негативная и низкопозитивная реакция не наблюдалась ни в одной группе. В основной группе все женщины показали средний позитивный результат, а все женщины в контрольной группе показали высокий позитив (100%).

Результаты таблицы показывают, что экспрессия CD34 значительно выше у женщин контрольной группы, особенно на более поздних сроках (10-12 недель). Экспрессия CD34 достоверно ($p < 0,05$) увеличивалась с увеличением срока беременности, однако, в основной группе эти показатели были достоверно ниже чем в контрольной группе ($p < 0,05$) (Таблица 5.3) .

На изображении представлены результаты исследования, где показано низкое количество позитивных клеток на CD34, что указывает на нарушение сосудистой сети в децидуальной оболочке у женщин с невынашиванием беременности. Низкий уровень CD34 может указывать на гиповаскуляризацию (недостаточное развитие сосудов) в децидуальной ткани, что негативно влияет на обмен веществ между матерью и плодом (Рис.5.12).

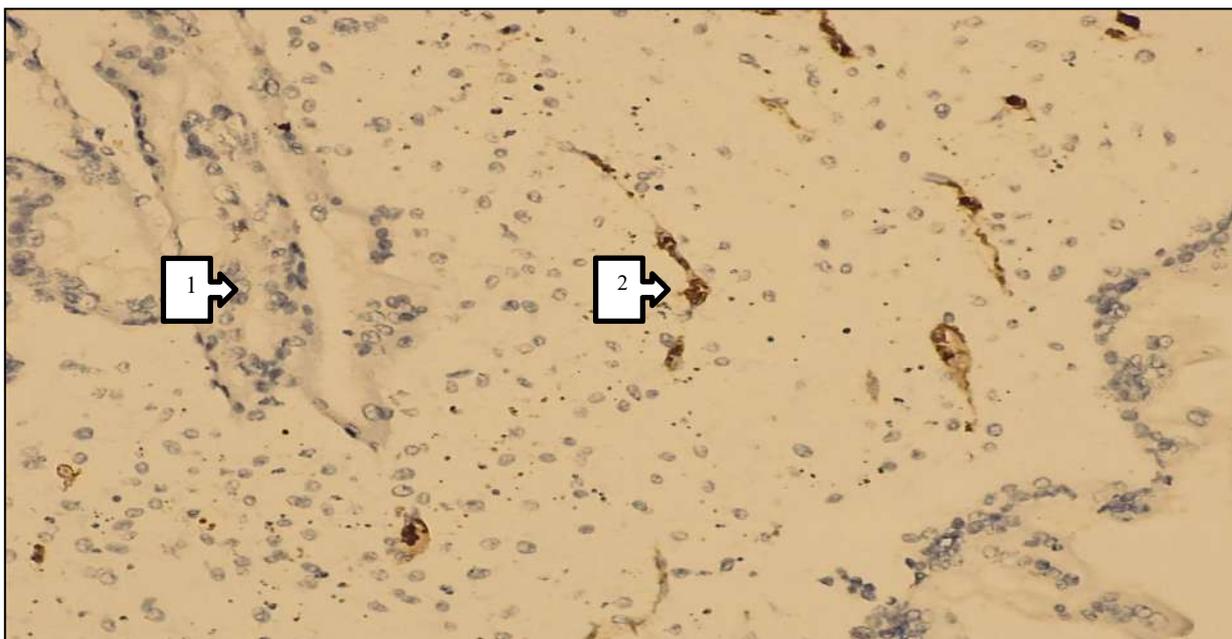


Рисунок-4.12. СД 34 - Низкая позитивная реакция в децидуальной оболочке у женщин с привычным невынашиванием беременности. ИГХ – Даб хромаген. Об10. Ок40. Трофобласты с дистрофией и пролиферацией (1). В отдельных фокусах низкая позитивная реакция, окрашена в коричневый цвет (2).

Выявлено, что в нормальных условиях экспрессия CD34 и Ki-67 усиливается с увеличением срока беременности. Это связано с обеспечением организмом интенсивного роста плода и плаценты за короткий период беременности (рис.4.12).

Таким образом, при привычном невынашивании беременности наблюдается значительное снижение индексов CD34 и Ki-67, которые контролируют дифференцировку фибробластоподобных клеток в предецидуальные клетки, а также пролиферацию в строме эндометрия. Это приводит к нарушению структурного и функционального состояния эндометрия, что, в свою очередь, может стать причиной преждевременного завершения беременности.

Важно отметить взаимосвязь между причинами невынашивания беременности, например, уровень прогестерона напрямую влияет на систему цитокинов. У женщин с низким уровнем прогестерона или поврежденными

рецепторами было обнаружено пониженное действие блокаторов процитокинов.

Заключение: Выявленные изменения требуют дополнительного изучения для понимания патологических механизмов невынашивания беременности. Иммуногистохимический анализ гормонов позволяет точнее диагностировать и контролировать лечение, обеспечивая индивидуальный подход к пациенту и оптимизацию схем гормональной терапии. Результаты исследования показали, что при нормальной беременности наблюдается увеличение ворсинок и количественный рост спирализации артерий, что обеспечивает нормальное развитие плода. В случаях невынашивания беременности васкуляризация хориона происходит позднее, а сосуды более короткие, с толстыми стенками и узкими просветами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Частота потери беременности (включая выкидыши и рецидивирующие потери) остается высокой в мире. В 2023 году оценочные показатели глобальной распространенности потерь беременности показывают, что около 15% клинически подтвержденных беременностей заканчиваются выкидышами, особенно на ранних сроках. Риск потерь беременности выше среди женщин старшего возраста и тех, кто имеет ограниченный доступ к качественной медицинской помощи. Исследования, опубликованные в 2023 году, подчеркивают, что культурные и социальные факторы, доступность к медицинским услугам, а также образ жизни значительно влияют на уровень потерь беременности в разных регионах [46; 86; с. 449-452].

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно количество выкидышей увеличивается на 15%. При этом, по статистике, каждый год около 20% всех желанных беременностей заканчиваются самопроизвольным выкидышем. Из которых 75-80% случаются до 12 недель, и не наблюдается тенденции к снижению этой цифры. Это подчеркивает необходимость детального изучения факторов, способствующих невынашиванию беременности, включая исследование иммуногистохимических характеристик децидуальной оболочки, биохимических, иммунологических и гормональных маркеров, а также показателей гемостаза в условиях угрозы прерывания беременности. Разработка эффективных алгоритмов ведения беременности с учетом принципов здорового образа жизни и профилактических мер становится важной задачей для специалистов.

Цель исследования: оценить прогностическое значение иммуногистохимических и иммунологических маркеров в диагностике невынашивания беременности на ранних сроках у женщин Приаральского региона.

В исследовании участвовали 298 женщин фертильного возраста. Все участницы исследования являлись постоянными жительницами городских и сельских районов Хорезмской области и Республики Каракалпакстан.

Исследование проводилось в три этапа: На первом этапе был проведен ретроспективный анализ, в ходе которого были изучены 382 медицинских карты женщин репродуктивного возраста, перенесших два или более выкидыша в период с 2019 по 2022 год.

На втором этапе было проведено проспективное исследование, в котором женщины были разделены на две группы: основная группа — 198 женщин с привычным невынашиванием беременности. Эта группа была разделена на три подгруппы: 1-я подгруппа — женщины с развивающейся беременностью и анамнезом привычного невынашивания беременности, $n = 40$; 2-я подгруппа — женщины с привычным невынашиванием беременности, которые на момент исследования перенесли выкидыш на раннем сроке, $n = 40$; 3-я подгруппа — женщины с анамнезом привычного невынашивания беременности, но не беременные на момент исследования, $n = 118$.

Контрольная группа — 60 клинически здоровых женщин, которые обратились за медицинским абортом по личным показаниям. Повторное полное обследование проводилось через 3-6 нормальных менструальных циклов после аборта.

Третий этап — проспективное исследование, $n = 158$, где женщины были разделены на две группы: женщины, прошедшие прегравидарную подготовку ($n = 80$); женщины, не прошедшие прегравидарную подготовку ($n = 78$).

Проведенное исследование помогло оценить эффективность разработанных диагностических и терапевтических подходов в восстановлении здоровья женщин.

В ходе исследования проводился анализ биохимических показателей крови, включая уровень глюкозы, АЛТ, АСТ и общего белка. Также исследовалась концентрация гормонов гипоталамо-гипофизарно-яичниковой

системы и маркеров, таких как IFR-1, VEGF, IL-18 в крови во время беременности. Для диагностики инфекций использовалась ПЦР-методика с целью выявления уреаплазмы, микоплазмы, гарднереллы, хламидий, вируса папилломы человека (ВПЧ) типов 16/18, а также Фемофлор 16. Ультразвуковое исследование использовалось для оценки состояния органов малого таза, а также для доплерометрии маточных, радиальных, базальных и спиральных артерий. Иммуногистохимическое исследование было проведено на 40 женщинах с привычным невынашиванием беременности (2 или более спонтанных выкидышей или остановка развития беременности), а также на 20 женщинах, которые прошли медицинский аборт по желанию, с нормальным развитием беременности. Образцы, полученные из цервикального канала и матки, были исследованы на наличие антигенов: CD20, Ki67, CD34, эстроген, прогестерон и ХГЧ.

Для обеспечения озонотерапии использовался медицинский озонотеропевтический аппарат «JUMAO» (Model:JMS5ANiInput: 220V-230V). Применялись насадки для каждой больной индивидуально и насадку врач вводил во влагалище. Вводили газ озона в течение 10 минут. Процедуры выполняли ежедневно 1 раз в день, в течение 5 дней в месяце с 8 дня МЦ. Курс лечения состоял из 5 сеансов.

При сравнении полученных нами результатов с данными, представленными в диссертационной работе Аскар Енлик (2023 год) на тему «Оптимизация лечения и комплексной диагностики хронического эндометрита у женщин с бесплодием и неудачными попытками ВРТ на основании исследования маркеров иммуногистохимии эндометрия», было установлено, что снижение экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона в эндометрии у женщин с перенесённым эндометритом подтверждается и в наших исследованиях. Однако, в то время как указанное исследование было посвящено выявлению рецепторного статуса эндометрия у женщин с бесплодием, в нашей работе определение экспрессии рецепторов проводилось в децидуальной ткани, полученной в момент

самопроизвольного прерывания беременности. Кроме того, наряду с эстрогеновыми и прогестероновыми рецепторами, нами также оценивалась экспрессия Ki-67, CD34, ХГЧ и CD20.

В исследовании Скоропацкой Ольги Алексеевны «Оптимизация терапии хронического эндометрита у инфертильных пациенток с использованием пролонгированного курса амплипульстерапии на реабилитационном этапе», проведенном в 2018 году, была доказана эффективность двухэтапного комплексного лечения хронического эндометрита (этиотропная терапия в сочетании с физиотерапией), приводящего к снижению количества активных лимфоцитов. В качестве маркеров воспаления в исследовании определялись уровни CD56, CD16 и HLA-DRII. В нашем исследовании также применялось комбинированное лечение, включающее этиотропную и физиотерапевтическую терапию. Однако, в отличие от указанного подхода, нами была продемонстрирована эффективность не амплипульстерапии, а вагинального озонотерапевтического метода.

В научном исследовании Романовой Анны Арифовны на тему «Морфофункциональная характеристика сосудистого русла плаценты жительниц Крайнего Севера при физиологическом и патологическом течении беременности» (2020 год) была изучена экспрессия CD34 в плаценте при нормальной и патологической беременности. Установлено, что при плацентарной недостаточности наблюдается снижение экспрессии CD34, что соответствует выводам, полученным в нашем исследовании. В случае невынашивания беременности ключевую роль также играет нарушение ангиогенеза, что проявляется снижением экспрессии CD34 и уровня VEGF, что было подтверждено в рамках нашего исследования.

Кроме того, в исследовании Матякубовой Саломат Александровны и Рузимовой Саодат Бахадировны 2023 года на тему «Ведение женщин на этапе прегравидарной подготовки после неразвивающейся беременности» рассматривалась роль воспаления при замершей беременности и его связь с

уровнем прокальцитонина в крови. Также была дана оценка эффективности применения Омега-3 в рамках прегравидарной подготовки. В нашем исследовании изучалась морфология децидуальной оболочки, и, в отличие от указанного исследования, нами было показано, что, помимо воспаления, существуют и другие факторы, способные привести к неразвивающейся беременности или невынашиванию.

В научной работе Сидиковой Нигоры Маърифовны и Рузиевой Нодиры Хакимовны, проведённой в 2021 году на тему «Совершенствование диагностики и прогноза невынашивания беременности у женщин с гиперандрогенией», было изучено взаимосвязь между уровнями андрогенов, инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) и гликоделина с частотой осложнений беременности у женщин с гиперандрогенией. В нашем исследовании также проводилась оценка уровня инсулиноподобного фактора роста-1, и было установлено, что снижение его концентрации наблюдается не только у пациенток с гиперандрогенией, но и при невынашивании беременности, обусловленном другими причинами.

По общему числу беременностей преимущество было у пациенток с невынашиванием беременности 758 ($3,83 \pm 0,01$) по сравнению с женщинами контрольной группы 173 ($2,88 \pm 0,01$) ($p < 0,001$), в тоже время в контрольной группе большинство беременностей завершились срочными (доношенными) родами (157 случаев ($2,6 \pm 0,01$)), в то время как в основной группе таких родов было всего 108 ($0,55 \pm 0,01$) ($p < 0,01$). Число выкидышей в основной группе чрезвычайно высока — 624 ($3,15 \pm 0,01$) случая, что значительно отличается от контрольной группы, где зафиксировано всего 2 ($0,03 \pm 0,01$) выкидыша ($p < 0,0001$). Число медицинских аборт в основной группе значительно ниже (5 ($0,025 \pm 0,01$) против 14 ($0,23 \pm 0,01$) чем в контрольной группе ($p < 0,01$)), что может быть связано с тем, что женщины основной группы, вероятно, стремятся сохранить беременность, несмотря на осложнения, тогда как в контрольной группе аборт могли быть проведены по желанию женщины.

Общий белок является важным показателем нутритивного статуса и может быть связан с состоянием тканей, влияющим на развитие плода. Для выявления функции печени определяли АЛТ, АСТ. Общий белок у женщин основной группы был в 1,3 раза меньше чем в контрольной группе, соответственно эти показатели были равны $50,3804 \pm 0,42098$ ммоль/л и $66,793 \pm 0,3747$ ммоль/л, что имело высокую статистическую значимость $\chi^2=4,03$; $p < 0,05$. Значения АЛТ в основной группе значительно выше по сравнению с контрольной группой, соответственно $29,5201 \pm 0,55982$ и $16,8 \pm 0,472$ Ед/л, также значения АСТ $29,36 \pm 0,64$ и $16,542 \pm 0,48$ Ед/л ($\chi^2=5,74$; $p < 0,001$) соответственно. Хотя эти показатели не превышают нормальных значений, они выше показателей контрольной группы в 1,8 раз.

Результаты коагулограммы у женщин с невынашиванием беременности демонстрируют выраженные признаки гиперкоагуляции. Это состояние характеризуется повышенной свертываемостью крови, что проявляется в укорочении протромбинового времени, АЧТВ, повышенном уровне фибриногена и тромбоцитов.

Для определения функции хориона мы изучали гормоны крови во время беременности и выявили что, в контрольной группе уровень эстрогенов ($4072,5 \pm 294,15$ пг/мл) значительно превышает уровень основной группы ($1579,01 \pm 86,78$ пг/мл), с очень высокой статистической значимостью ($\chi^2=1526,7$; $p < 0,001$). Это более чем 2,6 кратное превышение среднего уровня эстрогена указывает на выраженные эндокринную недостаточность у женщин с невынашиванием беременности.

Также, у женщин с невынашиванием беременности уровень прогестерона ($85,253 \pm 2,5815$ нмоль/л) почти в 1,4 раза ниже, чем у здоровых женщин ($118,5 \pm 6,55$ нмоль/л). Это различие также статистически значимо ($\chi^2=10762$, $p < 0,001$).

Уровни ХГЧ в основной группе ($6097,82 \pm 226,877$ мЕд/мл) значительно меньше, чем показатели контрольной группы ($10932 \pm 824,95$ мЕд/мл). Высокая статистическая значимость ($\chi^2=2137,6$, $p < 0,001$) подчеркивает

важность ХГЧ как биомаркера для мониторинга беременности и оценки рисков.

IL-18 – плеiotропный провоспалительный цитокин, продуцируемый большим количеством разнообразных клеток и регулирующий механизмы как врожденного, так и приобретенного иммунитета. Цитокин вносит вклад в поддержание механизмов, обеспечивающих вынашивание беременности в 1 триместре.

В норме с увеличением срока беременности он начинает снижаться. Уровень интерлейкина-18 (IL-18), значительно выше в контрольной группе (210 пг/мл) по сравнению с основной (96 пг/мл). Это различие также статистически значимо (χ^2 -5,74, $p < 0,001$). ИЛ-18 является важным модулятором воспалительного ответа и его снижение может указывать на недостаточную активацию материнской иммунной системы, необходимую для поддержания беременности.

Уровень IGF-1 значительно ниже у пациенток с невынашиванием ($115,7 \pm 2,59$) по сравнению с контрольной группой ($213,3 \pm 9,76$), указывает на недостаточную стимуляцию клеточной пролиферации и ангиогенеза, критически важных для формирования функциональной плаценты (χ^2 -44,6; $p < 0,001$). IGF-1 играет ключевую роль в процессе имплантации эмбриона и поддержании роста плода. Его снижение может быть связано с нарушениями рецептивности эндометрия и патологией трофобласта.

Значительное снижение уровня VEGF у пациенток с невынашиванием беременности ($134,09 \pm 19,9$) свидетельствует о нарушении ангиогенеза (образования новых кровеносных сосудов) в плаценте данной группы. Напротив в контрольной группе эти показатели были 2,1 раз больше ($279,2 \pm 13$), чем основной группе и это было статистически значимо (χ^2 -94,98; $p < 0,001$). VEGF критически важен для формирования и васкуляризации плаценты. Недостаточная экспрессия VEGF может быть одним из патогенетических факторов, приводящих к гипоплазии плаценты и нарушению маточно-плацентарного кровотока. Изменение иммунного

статуса организма является одним из основных факторов невынашивания беременности. Соответственно, в нашем исследовании мы определяли количество антител, вырабатываемых против ХГЧ, который считается основным фактором развития плода, и количество антител, реагирующих на другие иммунные состояния организма, и наблюдали их взаимосвязь друг с другом. Антитела к ХГЧ класса IgM в основной группе значительно выше по сравнению с контрольной группой, соответственно $0,984 \pm 0,013$ мкл; 95% CI-0,42; 0,5 и $0,168 \pm 0,0054$ мкл 95% CI-0,16; 0,27. Данный показатель имеет высокую статистическую значимость ($\chi^2=3,966$; $p < 0,05$). Высокие уровни антител к хорионическому гонадотропину (ХГЧ) класса IgG в основной группе ($1,7 \pm 0,062$ мкл против $0,417 \pm 0,05$) в 4 раза больше чем в контрольной, что указывает на нарушения гормональной поддержки беременности. Статистически значимые различия ($\chi^2=3,97$; $p < 0,05$) подтверждают клиническую важность этого показателя. Самый высокий уровень Анти ХГЧ IgG был равен $4,66$ мкл, что было выше в 11,7 раз сравнительно нормальных показателей. Эти антитела могут блокировать действие ХГЧ, что приведет к нарушению имплантации и развития плода.

Статистический анализ ассоциативных связей продемонстрировал высоко достоверные прямые корреляции между анти-ХГЧ и анти-ТПО ($r = 0,0886$), что указывает на связь между этими двумя показателями у женщин с невынашиванием беременности. Значение $\chi^2 = 640,3757784$ указывает на сильную статистическую значимость этих данных, что подтверждается $p < 0,05$.

Таким образом, снижение эстрадиола связано с уменьшением уровня общего белка, что может ухудшать состояние эндометрия и повышать риск осложнений. С другой стороны, снижение уровня общего белка связано с повышением анти-ХГЧ, что может усугубить риск иммунных конфликтов, влияющих на выживаемость беременности. После лечения повышенный уровень белка может способствовать более эффективному синтезу и поддержанию ХГЧ.

Иммуногистохимический анализ гормонов позволяет точнее диагностировать и контролировать лечение, обеспечивая индивидуальный подход к пациенту и оптимизацию схем гормональной терапии. Результаты исследования показали, что при нормальной беременности наблюдается увеличение ворсинок и количественный рост спирализации артерий, что обеспечивает нормальное развитие плода. В случаях невынашивания беременности васкуляризация хориона происходит позднее, а сосуды более короткие, с толстыми стенками и узкими просветами.

Эстрогены являются основными регуляторами пролиферации клеток эндометрия в фолликулярной фазе цикла. Коэффициент корреляции-между гормоном эстрадиола в крови и рецептором эстрогена в эндометрии указывает на умеренную положительную корреляцию ($r=0,587156619$) и это свидетельствует о высокой статистической значимости связи (95% ДИ=26289; $\chi^2=176,461608$; $p<0,0001$). Его высокая статистически значимая корреляция подтверждает, что этот гормон является ключевым в поддержании рецептивности эндометрия. Также проведена аналогичная корреляция между прогестеронами крови и рецепторами прогестерона децидуальной оболочки и выявлена умеренная положительная связь ($r=0,516344036$), что свидетельствует о значимости этого гормона в подготовке эндометрия к имплантации. Корреляционные показатели указывают на умеренную, но статистически значимую связь (95% ДИ= 26289; $\chi^2=176,461608$; $p<0,0001$).

В качестве маркеров ангиогенеза мы определяли корреляцию между VEGF крови и CD34 децидуальной оболочки. Исследование показало умеренную положительную связь между VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) и CD34 (маркер эндотелиальных клеток) ($r=0,556344036$), (95% ДИ= 13,2051; $\chi^2=94,98263$; $p<0,0001$). VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) стимулирует развитие сосудистой сети, а CD34 – маркер эндотелиальных клеток, участвующих в ангиогенезе. Корреляция указывает на важность

сосудистой сети в эндометрии для поддержания нормального кровообращения и обеспечения имплантации эмбриона.

Для определения пролиферативной активности клеток децидуальной оболочки во время беременности мы использовали инсулиноподобный фактор роста (ИФР) в крови и маркер иммуногистохимии Ki-67 в децидуальной оболочке. ИФР стимулирует пролиферацию клеток и рост тканей, а Ki-67 – маркер клеточной активности. Их связь свидетельствует о значении регенеративных процессов в эндометрии для имплантации и нормального течения беременности. В нашем исследовании в группе женщин с невынашиванием беременности показатели обоих маркёров были понижены. Снижение этих показателей у женщин с невынашиванием дало положительную корреляцию $r = 0,516344036$ и высокую статистическую значимость этих показателей (95% ДИ= 10,0452; $\chi^2=44,633$; $p < 0,05$).

После проведенного лечения результаты исследования показали улучшение структурного состояния эндометрия при УЗИ в обеих группах после лечения, однако результаты в группе пациенток 1А - подгруппе значительно лучше.

Индекс резистентности (ИР) маточных артерий в 1А-подгруппе снизился с $0,83 \pm 0,04$ до $0,74 \pm 0,03$, что соответствует норме ($0,75 \pm 0,04$), а в 1Б-подгруппе ИР снизился с $0,83 \pm 0,04$ до $0,8 \pm 0,05$, однако остался выше нормального значения. Снижение ИР более выражено в 1А-подгруппе, что свидетельствует об улучшении кровоснабжения. Пульсационный индекс (ПИ) маточных артерий в 1А-подгруппе снизился с $2,55 \pm 0,45$ до $1,88 \pm 0,5$, что значительно ближе к норме ($1,72 \pm 0,52$), что говорит об более значительном улучшении пульсационного индекса. В 1Б-подгруппе ПИ снизился до $2,2 \pm 0,5$, что остаётся выше нормального уровня. Следовательно, комплексная прегравидарная подготовка продемонстрировала значительное преимущество по сравнению с общепринятой терапией, особенно в аспекте нормализации сосудистого кровоснабжения. Снижение ИР и ПИ в маточных и радиальных артериях напрямую связано с улучшением кровоснабжения эндометрия. Это

критически важно для повышения его рецептивности и успешной имплантации эмбриона.

В ходе исследования проведён анализ частоты осложнений беременности у пациенток с невынашиванием беременности в анамнезе, получавших и не получавших прегравидарную подготовку.

Угрожающий выкидыш был значительно выше в группе, не получавших прегравидарную подготовку, что составило 41 женщину (80,3%), чем у получавших терапию - 47 (64,4%), что не имело статистическую значимость $p > 0,05$.

Такое осложнение, как неполный выкидыш было в 4 раза меньше в 1 а-подгруппе (8,2%), чем в группе сравнения (33,3%), что явилось статистически высоко достоверным $\chi^2=7,11$; $p < 0,01$. В 1-Б подгруппе, не получавших прегравидарную подготовку случаи неразвивающейся беременности и полного выкидыша были выявлены 8 и 10 раз больше соответственно, чем в 1А- подгруппе ($p < 0,01$).

Таким образом, прегравидарная подготовка оказывает значительное влияние на снижение частоты осложнений во время беременности, таких как неполный выкидыш, неразвивающаяся беременность и самопроизвольный аборт.

Результаты проведенного анализа показали, что прегравидарная подготовка способствует значительному улучшению рецептивности эндометрия. В частности, отмечено повышение экспрессии гормональных рецепторов и улучшение кровоснабжения эндометрия, что подтверждается данными доплерометрии. По сравнению с пациентками, получавшими стандартную терапию, женщины, проходившие персонализированную подготовку, демонстрировали более выраженное улучшение параметров эндометрия и снижение риска осложнений во время беременности.

ВЫВОДЫ

1. Согласно результатам ретроспективного анализа, прегравидарными факторами высокого риска развития привычного невынашивания беременности являлись воспалительные заболевания гениталий (65,2%), многочисленные внутриматочные вмешательства (62,3%), а также из соматических заболеваний: эндокринная патология (гипотиреоз – 56,8%, аутоиммунный тиреоидит – 21,7%, ожирение – 20,4%), железодефицитная анемия (74,6%), инфекция мочевого тракта (31,7%).

2. У небеременных женщин с привычным невынашиванием в анамнезе по сравнению со здоровыми женщинами выявлено повышение уровня пролактина в 1,6 раза ($p < 0,05$), ТТГ – в 1,9 раза ($p < 0,05$), снижение уровня эстрадиола в 1,5 раз ($\chi^2 = 7,819$; $p < 0,01$) по сравнению с контрольной группой. Дефицит витамина D выявлен в 79,8% случаев ($p < 0,001$), а дефицит общего белка – в 56% случаев ($p < 0,05$) у основной группы. Полученные результаты свидетельствуют о значительных эндокринных, а также нутриентных нарушениях у женщин с невынашиванием беременности.

3. При изучении гормонов крови во время беременности выявили, что в основной группе уровень эстрадиола более чем 2,6 раз ($p < 0,001$), уровень прогестерона почти в 1,4 раза ($p < 0,001$), а уровень ХГЧ в 1,8 раза ($p < 0,001$) меньше, чем показатели контрольной группы. Высокая статистическая значимость подчеркивает важность этих гормонов, как биомаркеров для мониторинга беременности и оценки риска невынашивания. Из прогностических маркеров, таких, как IL-18 в 2,2 раза ($p < 0,001$), уровень IGF-1 в 1,8 раз ($p < 0,001$), показатели VEGF почти в 2 ($p < 0,001$) ниже в основной группе, что, указывает на недостаточную активацию материнской иммунной системы, о недостаточности трофической поддержки плода и нарушениях формирования плацентарного кровотока.

4. Во время беременности у женщин наблюдалось повышение температуры тела до субфебрильных значений, с последующим снижением температуры до нормальных показателей при выкидыше или остановке

развития плода. Аналогичная динамика отмечена и для уровня анти-ХГЧ: они снижались до нормальных значений при выкидыше или замершей беременности. Отмечена обратная корреляция температуры тела со снижением уровней эстрогенов, интерлейкина-18 и ХГЧ в крови ($r = -0,098$; $\chi^2 - 7,82$; $p < 0,05$), в то время как повышение уровня анти-ХГЧ имело прямую корреляцию ($r = 0,184$; $\chi^2 - 3,978$; $p < 0,05$).

5. По данным иммуногистохимического анализа в децидуальной оболочке отмечено снижение экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону в 2 раза ($p < 0,05$), что свидетельствует о возможных нарушениях гормонального фона и недостаточной подготовке эндометрия к имплантации, а также о прогестероновой недостаточности, которая является одним из ключевых факторов невынашивания. Рецепторов к ХГЧ – в 1,1 раза, что говорит о недостаточном функциональном потенциале трофобласта; CD-34 – в 1,8 раза ($p < 0,05$), указывающей на нарушение ангиогенеза и снижение васкуляризации децидуальной оболочки; Ki-67 – в 1,6 раза, свидетельствует о снижении клеточного обновления и регенерации эндометрия; при этом уровень CD-20 был выше в 2 раза ($p < 0,001$) что может свидетельствовать о выраженной иммунной активности, характерной для воспалительных процессов или нарушенной иммунологической толерантности.

6. На основе разработанного алгоритма прогноза невынашивания ранней беременности оценена эффективность прегравидарной подготовки, иммуногистохимические показатели у женщин, получавших ее нормализовались в 75% случаев. Частота раннего выкидыша в 5,5 раз, неразвивающейся беременности в 3,4 раза, а также рвоты беременных в 1,4 раза меньше по сравнению с теми, кто не получал прегравидарную подготовку.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Akhrorova Sh.O. Azizova G.D., Nishanova F.P., Odatlangan homiladorlikni ko'tara olmaslikda gormonal fon aspektlari // Журнал репродуктивного здоровья и уро нефрологических исследований., том 4 № 3 2023 г., стр.69-73.
2. Aslonova M.J., Ixtiyarova G.A., Mavlyanova N.N. Оценка выявляемости полиморфизма гена интегрин альфа-2(гликопротеин IA/IIA тромбоцитов PLAII) (ITGA2) у беременных с синдромом ограничения роста плода // Новый день в медицине. – Бухоро, 2021, ISSN 2181-712X № 3(35/1). – С. 64-69
3. Aslonova M.J., Ixtiyarova G.A., Xafizova D.B., Mirzoyeva M.R. Микробиологическая и гормональная характеристика формирования неразвивающейся беременности // Сборник научных статей участников Международной научно-практической конференции г. Уфа том-1. 13-5 октября 2018 г. С.8-15
4. Ixtiyarova G.A., Aslonova M.J., Dustova N.K., Ранние маркеры синдрома ограничения роста плода // Перинатология 3 (44) 2020 стр.48-51.
5. Ixtiyarova G.A., Navruzova N.O., Muminova N.X., Bachadon bуйни rak oldi kasalliklari differensial diagnostikasini takomillashtirish usuli // Eurasian journal of medical and natural sciences. август 2022 стр 4-17
6. Ixtiyarova G.A., Matrizaeva G.D., Odatiy homila ko'tara olmaslikning turli muddatlarida Detsidual to'qimaning patomorfologik va Immunogistokimyovik xususiyatlari // Amaliy va tibbiyot fanlari ilmiy jurnali Jild: 02 Nashr:12 2023 yil. B.873-883.
7. Karimova G., S., Bachadon bo'shlig'idagi shartli patogen mikrofloraning homila tushishida o'rni // Journal of reproductive health and uro-nephrology research Issue 1. Vol. 4. 2023 p.63-76.
8. Kayumova D.T., Mirzayeva S.S., Homila rivojlanish nuqsonlarida homiladorlikni to'xtatish usullarining taqqoslama tahlili // Raqamlashtirish davrida mediata'lim va mediakompetensiya 2022 y. B.178-182.

9. Narzullayeva N.S., Tosheva I.I., Mirzoyeva M.R., Ixtiyarova D.F. Клинические и иммунологические аспекты миомы матки в сочетании с различными инфекциями // Сборник научных статей участников Международной научно-практической конференции г. Уфа том-1. 13-5 октября 2018г. С.232-237.
10. Nasriddinova K., Yakubova O., Prevention of reproductive losses in women with genital tract infections // Preventive Medicine and Health Issue –2 № 4(2023) p.7-10.
11. Navruzova N.O., Ixtiyarova G.A., Navruzova U.O., Karimova G. K., Shukurov I. B., Amanova X.I., Современные диагностические методы для раннего выявления // Доктор ахборотномаси 2019 год -№4; С.77-82.
12. Qayumova G.M., Муддатидан олдин қоғоноқ суви кетгандаҳомиладорлик ва туғруқни олиб боришда дифференциал ёндашув // Автореферат. Бухоро 2024.
13. Rajabova D., Reproktiv yo`qotishlarning kelib chiqishida antifosfolipid sindromining roli // Amaliyvatibbiyot fanlari ilmiy jurnali Jild: 03 Nashr:05 2024 yil b.393-396.
14. Ruzimova S.B., Matyakubova S.A., Способ предгравидарной подготовки при невынашивании плода у женщин с неразвивающейся беременностью в анамнезе // Журнал репродуктивного здоровья и уро нефрологических исследований., том 4 № 4 2023 г., стр.12-14.//
15. Salimova T., Do'stova N.Q., Homila o'sishining chegaralanishi sindromi bilan homilador ayollarda homiladorlikning kechishi xususiyatlari // Yosh olimlar. Ilmiy-Amaliy konferensiyasi. 2020 y. B.3-6.
16. Salimova T., Causes and diagnosis of intrauterine growth restriction syndrome // Science And Innovation In The Education System International scientific-online conference p.48-50.
17. Salimova T.B., Buxoro Tumani Populatsiyasida Homila O'sishdan Ortda Qolish Sindromining Rivojlanishiga Olib Keluvchi Havf Omillari Sabablari // Amaliy va tibbiyot fanlari ilmiy jurnali Jild: 02 Nashr:12 2023 yil. B.858-863.//

18. Salimova T.B., Homila o'sishdan ortda qolish sindromi bo'lgan ayollar plasentasiga xos o'zgarishlar // Amalliy va tibbiyot fanlari ilmiy jurnali Jild: 02 Nashr:12 2023 yil. B.82-87.
19. Salimova T.B., Homila o'sishdan ortda qolish sindromi bo'lgan Ayollarda plasentadagi morfologik o'zgarishlar // Ta'lim innovatsiyasi va integratsiyasi 18-son 3-to'plam April 2024 yil B.121-129.
20. Seypullaev A.K., Reypnazarova N.E., Qoraqalpog'iston sharoyitida endometrit kasalligini davolash va oldini olish usullari // Образование наука и инновационные идеи в мире. Выпуск журнала № –16 Часть–3 Март–2023. С.114-118
21. Sodiqova D. R., Kazaxbayeva X. Z., Homila tushish xavfi yuqori bo'lgan homilador ayollarda progesteronni ta'siri // Multidisciplinary Scientific Journal May, 2022. B.227-233.
22. Sultonova N.A., Negmatullayeva M.N., Морфометрические изменения в плаценте с угрозой выкидыша в первом триместре беременности // Oriental Journal Of Medicine And Natural Sciences January 2024 Volume 1 Issue 1 P.55-58.
23. Sultonova N.A., Negmatullayeva M.N., Одатий ҳомила тушишини ташхислашда иммуногистокимёвий ва гистологик усуллардан фойдаланиш // Oriental Journal Of Medicine And Natural Sciences January 2024 Volume 1 Issue 1 P.46-54.
24. Sultonova N.A., Одатий бола ташлаш кузатилган аёлларда ўз-ўзидан ҳомила тушишини ташхислашнинг замонавий жиҳатлари // Актуальные проблемы гинекологии и гинекологиянинг долзарб муаммолари. 2023 у В. 401-408.
25. Sultonova N.A., Она-бачадон-йўлдош тизимида қон айланиш кўрсаткичлари ва йўлдош ўрнининг одатий ҳомила тушишини эрта аниқлашдаги аҳамияти // Проблемы биологии и медицины // 2023, №1 (142) В.94-99.
26. Valeriyevna T.T., Postmenopauzada bachadondan anomal qon ketishi bo'lgan ayollarda endometriy hujayra populyatsiyalari proliferativ faolligini baholash // Avtoreferat. Toshkent 2023.

27. Xudoyarova D.R., Kurbaniyazova F.Z., Endometriy yuqqaligi muammosi // Eurasian Journal Of Medical And Natural Sciences Volume 4 Issue 4, April. Page 145-149.
28. Zakirova N.I., Kamalova D.D., Zakirova F.I., Роль аутоиммунного тиреоидита в генезе невынашивания беременности // Журнал репродуктивного здоровья и уро-нефрологических исследований., том 5 № 1 2024 г., стр.17-20.
29. Zakirova N.I., Yuldasheva F.I., Immunologik omillar va homila tushishi // Eurasian Journal Of Medical And Natural Sciences 2025 y. B. 94-99.
30. Zakirova N.I., Yuldasheva F.I., Связь между бактериальным вагинозом и угрозой прерывания беременности // Журнал репродуктивного здоровья и уро-нефрологических исследований том 5 № 3 2025 г. стр.69-71.
31. Sarkisova L.V., Муддатига етмаган туғруқларни ташхислаш ва олиб боришнинг замонавий жиҳатлари // Автореферат Бухоро– 2024.
32. Министерство Здравоохранения Республики Узбекистан «Национальное клиническое руководство по планированию семьи». Ташкент 2024.
33. Mirzaxodjayeva D.B., Роль генетических факторов в прогнозировании привычного невынашивания // Диссертация. Ташкент 2023.
34. Sidikova N.M., Гиперандрогенияли аёлларда хомила тушишини ташхислаш ва башорат қилишни такомиллаштириш // Автореферат. Тошкент 2021.
35. Алешкина О.С., Медико-социальные и организационные аспекты поэтапной комплексной реабилитации женщин после ранней репродуктивной потери // Диссертация. Москва 2024.
36. Антипов М.С., Засядкина Н.Э., Жаркин Н.А., Прегравидарная подготовка эндометрия при невынашивании беременности // Вестник РУДН, серия Медицина, 2009, № 6 стр.85-91.
37. Аржанова О.Н., Кошелева Н.Г. Этиопатогенез невынашивания беременности стр.37-39. Журнал Акушерства и женское здоровье выпуск 1 2024 стр.37-39.
38. Воробцова И.Н., Тапильская Н.И., Орлова Е.С., Рухляда Н.Н., Прошин, С.Н., Глушаков Р.И., Иммуноцитохимическая характеристика слизистой

эндометрия у ВИЧ-инфицированных женщин // Гинекология 2020 том 22 №8 стр.62-69.

39. Григушкина Е.В., Малышкина А.И., Сотникова Н.Ю., И. Е. Таланова И.Е., Крошкина Н.В., Патогенетические аспекты привычного невынашивания беременности // Вестник Ивановской медицинской академии Т. 26, № 2, 2021 С.31-36
40. Гриневич Т.Н., Кот М.О., Иммуногистохимическое исследование матриксных металлопротеиназ второго и девятого типов в плацентарной ткани женщин с привычным невынашиванием беременности // Симпозиум, посвященный 110-летию со дня рождения н. И. Аринчина, 2024 стр.52-55
41. Гулрухсор Х.Т., Татьяна Г.Е., Хронический эндометрит – затянувшаяся дискуссия // Уральский медицинский журнал. 2023. Т. 22, №2. С. 142-152.
42. Давыдова А.И., Горячкина В.Л., Кузнецова И.В., Мухамедова С.Г., Молекулярно-биологические основы децидуализации эндометрия с позиций профилактики и лечения потери беременности // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2018; 17(3): 53–58.
43. Дронова Н.С., Яковенко Д.А., Саркисян Р.Ш., Анжоева П.Г., Кимбарова А.М., Аджигулов Р.М. Привычное невынашивание беременности // Международный научно-исследовательский журнал ▪ № 5 (143) май 2024 г С.1-7.
44. Енькова Е.В., Атякшин Д.А., Гайская О.В., Хоперская О.В. Оценка популяции тучных клеток децидуальной ткани и статуса витамина Д у женщин с неразвивающейся беременностью в эмбриональном периоде // Вестник новых медицинских технологий – 2018 – Т. 25, № 3 – С. 21–27.
45. Енлык. А., Оптимизация лечения и комплексной диагностики хронического эндометрита у женщин с бесплодием и неудачными попытками ВРТ на основании исследования маркеров иммуногистохимии эндометрия // Диссертация. Республика Казахстан Алматы, 2023

46. Ильченко О.А., Особенности самопроизвольного прерывания гестации у женщин, прошедших цикл экстракорпорального оплодотворения // Автореферат Самара 2022 год.
47. Колесникова Н.В., Филиппов Е.Ф., Иммунологические аспекты бесплодия при хроническом эндометрите // Аллергология. Иммунология 2024 год 8(3); С.155–162.
48. Крутова В.А., Роль иммуногистохимического исследования в оценке состояния прегравидарного эндометрия у пациенток в программе экстракорпорального оплодотворения // Сеченовский вестник № 4(30) 2017 г. С.35-41.
49. Куценко И.И., Хорольская А.Е., Сафронова Ю.С., Оптимизация подготовки к беременности пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия // Вестник РУДН, сер. Медицина. Акушерство и гинекология, 2011, № 1 стр.254-261.
50. Лебедеенко Е.Ю., Михельсон Ар.А., Михельсон А.А., Змиенко В.А., Сагамонов А.С., Кормануков Х.Ю., Белые пятна в диагностическом поиске причин невынашивания беременности // Акушерство и Гинекология 2024-15-1 С.82-93.
51. Лызикова Ю.А., Хронический эндометрит как причина нарушений репродуктивной функции у женщин // Проблемы здоровья и экологии стр.9-16.
52. Макарова Е.С., Профилактика невынашивания и тактика ведения женщин с привычной потерей беременности // Диссертация Самара 2018 год.
53. Манухин И.Б., Семенцова Н.А., Митрофанова Ю.Ю., Лившиц Л.Ю., Хронический эндометрит и невынашивание беременности // Медицинский совет • №7, 2018 год стр.46-49.
54. Мехдиева Ю.Д., Оптимизация ведения женщин, страдающих бесплодием маточного генеза // Диссертация. Уфа 2017.
55. Мотовилова Т.М., Качалина Т.С., Зиновьева О.С., Богатова М.Е., Чикалова К.И., Козлова Н.А., Место эндометриопатии в проблеме

- репродуктивных Неудач и варианты ее коррекции // Медицинский альманах № 6 (51) ноябрь 2017 год стр.80-84.
56. Мотовилова Т.М., Симакова В.Ю., Казакова К.В., Казаринова Д.А., Современные представления о проблеме эндометриального бесплодия на фоне «тонкого эндометрия» (обзор литературы) *Consilium Medicum*. 2024;26(7) стр. 403–410.
57. Ордянец И.М., Побединская О.С., Барабашева С.С., Роль органических кислот и морфоиммуногистохимических изменений эндометрия в патогенезе неразвивающейся беременности // Ульяновский медико-биологический журнал. № 1, 2020 г. С. 63-72.
58. Охрименко М.А., Смольникова В.Ю., Локальное повреждение эндометрия как фактор, способствующий имплантации // Вспомогательные репродуктивные технологии; гинекология том 16 № 1 стр.54-57.
59. Петров Ю.А., К вопросам патогенеза хронического эндометрита // Вестник РУДН, сер. Медицина. Акушерство и гинекология, 2011, № 6 стр.386-393.
60. Петрухин В.А., Ахвледиани К.Н., Реброва Т.В., Мельников А.П., Иванкова Н.М., Башакин Н.Ф., Малова А.Н., Синдром потери плода: подходы к тактике ведения беременности // Материалы III Снегиревских чтений «Инновационные технологии в акушерстве и гинекологии» (Москва, 25—27 февраля 2015 г.) стр.46
61. Полушкина Е.С., Шмаков Р.Г., Роль дигидрогестерона в привычном невынашивании беременности. // Медицинский совет. 2020;(3):74–77
62. Потехина Н.Х., Методика оценки рецептивности эндометрия на основании анализа изменения экспрессии генов // Материалы III Снегиревских чтений «Инновационные технологии в акушерстве и гинекологии» (Москва, 25—27 февраля 2015 г.) стр.47
63. Радзинский В.Е., Оразов М.Р., Токтар Л.Р., Михалева Л.М., Силантьева Е.С., Орехов Р.Е., Семенов П.А., Лагутина Е.В., Вклад хронического эндометрита в нарушения репродуктивной системы у пациенток с повторными неудачами имплантации // Гинекология 2021 | том 23 | №1 стр.102-108.

64. Рудакова И.С., Шифман Е.М., Тихова Г.П., Андрияхова М.А. Факторы риска ранней преждевременной отслойки плаценты: многоцентровое ретроспективное когортное исследование // Научно-практический медицинский рецензируемый журнал том 23, № 5 (2024) стр.7-15.
65. Сафонова Н.Е., Неволлина А.В., Власова Г.А., Попова Ю.Ю., Роль ангиогенного фактора роста *svegrf-1* в развитии осложнений беременности у женщин с антенатальной гибелью плода в анамнезе // Материалы III Снегиревских чтений «Инновационные технологии в акушерстве и гинекологии» (Москва, 25—27 февраля 2015 г.) стр.51-52.
66. Синчихин С.П., Мамиев О.Б., Черникина О.Г., Сапуанова Н.А., Синчихина Е.С. Некоторые аспекты проблемы предупреждения развития и прогрессирования преждевременных родов // Российской Федерации; Россия, г. Астрахань. Стр 31-38
67. Сидельникова В. М., Невынашивание беременности — современный взгляд // Доктор.ру 2009 год стр. 43-45.
68. Суханов А.А., Дикке Г.Б., Кукарская И.И., Проблемы диагностики и лечения хронического эндометрита у женщин репродуктивного возраста // Женское здоровье и репродукция. 2024. № 1 (62) стр.9-18.
69. Тапильская Н.И., Роль иммунной системы в патогенезе невынашивания .беременности // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии 2002. Т 1. М 2. С. 19—26
70. Тетелютина Ф.К., Бушмелева Н.Н., Уракова Н.А., Давтян К.А., Л.М. Михайлова Л.М., Бадриева Ю.Н., Современные подходы к лекарственной терапии при невынашивании беременности // Патология беременности № 4 (13) ноябрь 2010 Медицинский альманах стр.88-94.
71. Ткаченко Л.В., Костенко Т.И., Углова Н.Д., Шкляр Н.Д., Невынашивание беременности // Лекция стр.3-10
72. Торчинов А. М., Умаханова М. М., Доронин Г. Л., Мазуркевич М. В., Рон М.Г. Влияние ретрохориальной гематомы на исход беременности при привычном невынашивании // 2014 стр.12-19.

73. Хаддад Х., Оразмурадов А.А., Лопатин А.М., Крылова Ю.В., Кыртиков С.И., Зокирова Н.М., Иммунологические аспекты невынашивания беременности // Immunological aspects of miscarriage *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение* Том 8, № 3, 2020. стр.15-18.
74. Хаддад Х., Оразмурадов А.А., Сулейманова Ж.Ж., Демина О.А., Крылова Ю.В., Морозов С.Г., Патогенетические аспекты неразвивающейся беременности // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2023. Т. 11. Спецвыпуск. С. 139–143.
75. Цывкина Г.И, Григорьева Н.В., Луценко Г.А., Петрова О.В., Некоторые иммунологические механизмы невынашивания беременности и бесплодия при полинозе и возможные пути их коррекции // *Pacific Medical Journal*, 2016, № 4, p. 22–25.
76. Шевченко Ю.А., Назаров К.В., Сенников С.В. Клеточные механизмы поддержания Фето-материнской толерантности во время беременности // *Медицинская иммунология* 2023, Т. 25, № 2, стр. 253-270.
77. Шелудько В.С., Каспарова А.Э., Коваленко Л.В., Соколова Т.Н., Причины привычной потери беременности в субарктическом регионе // *Экология человека* 2020.06 стр. 13-29.
78. Юрьев С.Ю., Попова И.С., Мустафина Л.Р., Законова И.А., Сазонов А.Э., Полетаев А.Б. Характеристика системных и локальных иммунных реакций при привычном невынашивании беременности // *Клиническая лабораторная диагностика*, № 10, 2015 год. С.39-45.
79. ESHRE. Guideline on the management of recurrent pregnancy loss. ESHRE Recurrent Pregnancy Loss Guideline Development Group. Issued: 1 February 2023. С.1-20.
80. Abdelrahim A., Alkholy E., Badawie A.G., CD4+ and CD8+ preimplantation endometrial population in women with unexplained recurrent miscarriage // *Menopause Review*, Volume 22, Issue 1, 2023, pp. 37–41
81. Abed R.M., Al-Azzawie H.F., Al-Kazazz K., The impact of 14-bp insertion/deletion polymorphism in exon 8 of HLA-G and its expression by real-

- time PCR and immunohistochemical methods in unexplained miscarriage Iraqi women // *European Journal Pharmaceutical and Medical Research*, Volume 3, Issue 12, November 2016, pp. 138–144
82. Agenor A., Bhattacharya S., Infertility and miscarriage: common pathways in manifestation and management // *Women's Health (London)*, 2015, Volume 11, Issue 4, pp. 527–541
83. Alecsandru D., Pacheco A., Guerrero-Mayo A., Fabris A., Aparicio P., Barrio A., Pellicer A., Garcia-Velasco J.A., Ovarian stimulation does not influence the uterine immune environment in healthy infertile women // *Reproductive Biomedicine Online*, Volume 40, Issue 1, 2020, pp. 113–123
84. Andreescu M., Froncu F., Plotogea M., Mehedintu C., Recurrent Abortion and the Involvement of Killer-Cell Immunoglobulin-like Receptor (KIR) Genes, Activated T Cells, NK Abnormalities, and Cytokine Profiles // *Journal of Clinical Medicine*, 2023, Volume 12, pp.13-27
85. Atia T.A., Elzaher M.A., Natural Killer Cells, Macrophages and Inflammatory Chemokines in Recurrent Pregnancy Loss: Immunohistochemical Study // *Life Science Journal*, Volume 11, Issue 2, 2014, pp 36-49
86. Atia T.A., Placental apoptosis in recurrent miscarriage // *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, Volume 33, Issue 9, September 2017, pp. 449–452
87. Bezemer R.E., Schoots M.H., Timmer A., Scherjon S.A., Erwich J.J.H.M., van Goor H., Gordijn S.J., Prins J.R., Altered Levels of Decidual Immune Cell Subsets in Fetal Growth Restriction, Stillbirth, and Placental Pathology // *Frontiers in Immunology*, 2020, Volume 11, pp. 18-32
88. Cai S., Dai S., Lin R., Huang C., Zeng Y., Diao L., Lian R., Tu W., The Effectiveness and Safety of Intrauterine Infusion of Autologous Regulatory T Cells (Tregs) in Patients With Recurrent Pregnancy Loss and Low Levels of Endometrial FoxP3+ Cells: A Retrospective Cohort Study // *American Journal of Reproductive Immunology*, Volume 90, Issue 2, August 2023, p. e13735
89. Cheloufi M., Kazhalawi A., Pinton A., Rahmati M., Chevrier L., Prat-Ellenber L., Michel A.-S., Dray G., Mekinian A., Kayem G., Lédée N., The Endometrial

- Immune Profiling May Positively Affect the Management of Recurrent Pregnancy Loss // *Frontiers in Immunology*, Volume 12, 2021, pp. 656-701.
90. Craenmehr M.H.C., Nederlof I., Cao M., Drabbels J.J.M., Spruyt-Gerritse M.J., Anholts J.D.H., Kapsenberg H.M., Stegehuis J.A., van der Keur C., Fasse E., Haasnoot G.W., van der Hoorn M.-L.P., Claas F.H.J., Heidt S., Eikmans M., Increased HLA-G Expression in Term Placenta of Women with a History of Recurrent Miscarriage Despite Their Genetic Predisposition to Decreased HLA-G Levels // *International Journal of Molecular Sciences*, Volume 20, Issue 3, 2019, p. 625
91. El-Badawy O., Helmy A.S., Abbas A.M., Zahran A.M., Afifi N.A., Abdel-Rahim M.H., Concordance between peripheral and decidual NK cell subsets and killer immunoglobulin-like receptors in women with recurrent spontaneous miscarriages // *Journal of Reproductive Immunology*, Volume 140, August 2020, pp. 103-111
92. Fang Y., Feng X., Xue N., Cao Y., Zhou P., Wei Z., STAT3 signaling pathway is involved in the pathogenesis of miscarriage // *Placenta*, Volume 101, November 2020, pp. 30–38
93. Farghali M.M., El-Kholy A.L., Swidan K.H., Abdelazim I.A., Rashed A.R., El-Sobky E., Goma M.F., Relationship between uterine natural killer cells and unexplained repeated miscarriage // *Journal of the Turkish German Gynecological Association*, Volume 16, Issue 4, November 2015, pp. 214–218
94. Feiyang W., Wentong J., Mengjie F., Xuan S., Zhilang L., Yongjie L., Yeling M., Yu-Xia L., Rong L., Qiang T., Yan-Ling W., Single-Cell Immune Landscape of Human Recurrent Miscarriage // *Genomics, Proteomics & Bioinformatics*, Volume 19, Issue 2, April 2021, pp. 208–222
95. Freitag N., Baston-Buest D.M., Kruessel J.-S., Markert U.R., Fehm T.N., Bielfeld A.P., Eutopic endometrial immune profile of infertility-patients with and without endometriosis // *Journal of Reproductive Immunology*, Volume 150, March 2022, p. 103489

96. Ganeva R., Parvanov D., Vidolova N., Ruseva M., Handzhiyska M., Arsov K., Decheva I., Metodiev D., Moskova-Doumanova V., Stamenov G., Endometrial immune cell ratios and implantation success in patients with recurrent implantation failure // *Journal of Reproductive Immunology*, Volume 156, March 2023, pp. 800-816
97. Granne I., Shen M., Rodriguez-Caro H., Chadha G., O'Donnell E., Brosens J.J., Quenby S., Child T., Southcombe J.H., Characterisation of peri-implantation endometrial Treg and identification of an altered phenotype in recurrent pregnancy loss // *Mucosal Immunology*, Volume 15, 2022, pp. 120–129
98. Guan D., Sun W., Gao M., Chen Z., Ma X., Immunologic insights in recurrent spontaneous abortion: Molecular mechanisms and therapeutic interventions // *Biomedicine & Pharmacotherapy*, Volume 177, August 2024, pp. 117-135
99. Hady E.H, Vincent C., Pascale M.P., Philippe D., Guillaume L., Pierre-Emmanuel B. (2017) Recurrent pregnancy loss: current perspectives // *International Journal of Women's Health*, pp. 331-345
100. Hamid Z.A., Ali S.J., Hussain A.H., Assessment of Herpes Simplex Virus Type 1 and 2 by IHC in Association with CD14 Antigen in Placental Tissues from Women with Miscarriage // *Kurdistan Journal of Applied Research*, Volume 3, Issue 2, July 2018, pp. 66–71
101. Heidari Z., Mahmoudzadeh S.H., Sheibak N., Immunohistochemical Expression of Myeloperoxidase in Placental Samples of Systemic Lupus Erythematosus Pregnancies // *Journal of Family and Reproductive Health*, Volume 10, Issue 2, June 2016, pp. 64–70
102. Heidari Z., Moudi B., Sheibak N., Asemi-Rad A., Keikha N., Mahmoudzadeh-Sagheb H., Ghasemi M., Interleukin 22 Expression During the Implantation Window in the Endometrium of Women With Unexplained Recurrent Pregnancy Loss and Unexplained Infertility Compared to Healthy Parturient Individuals // *Journal of Interferon & Cytokine Research*, Volume 41, Issue 12, 2021, p. 0160

103. Hu X., Wang Y., Mor G., Liao A., Forkhead box P3 is selectively expressed in human trophoblasts and decreased in recurrent pregnancy loss // *Placenta*, Volume 81, June 2019, pp. 1–8
104. Iyer V.K., Malhotra N., Singh U.B., Gupta P., Dhaliwal L., Gainder S., Jain A., Jaiswar S.P., Srikantam A., Hari A., Ahmad A., Chandhiok N., Immunohistochemical evaluation of infiltrating immune cells in endometrial biopsy of female genital tuberculosis // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, Volume 267, December 2021, pp. 174–178
105. Janošević D.R., Popović J., Krstić M., Pavlović A.T., Stefanović M., Pop-Trajković S., The Structure of Immunocompetent Decidual Cells in Recurrent Missed Abortions // *Vojnosanitetski Pregled*, Volume 73, Issue 4, 2016, pp. 306–311.
106. Kavvadas D., Karachrysafi S., Anastasiadou P., Kavvada A., Fotiadou S., Papachristodoulou A., Papamitsou T., Sioga A., Immunohistochemical Evaluation of CD3, CD4, CD8, and CD20 in Decidual and Trophoblastic Tissue Specimens of Patients with Recurrent Pregnancy Loss // *Clinical Practice*, Volume 12, Issue 2, 2022, pp. 177–193.
107. Kofod L., Lindhard A., Bzorek M., Eriksen J.O., Larsen L.G., Hviid T.V.F., Endometrial immune markers are potential predictors of normal fertility and pregnancy after in vitro fertilization // *American Journal of Reproductive Immunology*, Volume 78, Issue 3, September 2017, p. e12684
108. Kofod L., Lindhard A., Hviid T.V.F., Implications of Uterine NK Cells and Regulatory T Cells in the Endometrium of Infertile Women // *Human Immunology*, Volume 79, Issue 9, September 2018, pp. 693–701
109. Kuon R.J., Strowitzki T., Sohn C., Daniel V., Toth B., Immune profiling in patients with recurrent miscarriage // *Journal of Reproductive Immunology* Volume 108, April 2015, pp. 136-141
110. Kuon R.J., Müller F., Vomstein K. et al., Pre-Pregnancy Levels of Peripheral Natural Killer Cells as Markers for Immunomodulatory Treatment in Patients

with Recurrent Miscarriage // *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, Volume 65, 2017, pp. 339–346.

111. Kuon R.J., Vomstein K., Weber M., Müller F., Seitz C., Wallwiener S., Strowitzki T., Schleussner E., Markert U.R., Daniel V., Toth B., The "Killer Cell Story" in Recurrent Miscarriage: Association Between Activated Peripheral Lymphocytes and Uterine Natural Killer Cells // *Journal of Reproductive Immunology*, Volume 119, February 2017, pp. 9–14.
112. Kwak-Kim J., AlSubki L., Luu T., Ganieva U., Thees A., Dambaeva S., Gilman-Sachs A., The Role of Immunologic Tests for Subfertility in the Clinical Environment // *Fertility and Sterility*, Volume 117, Issue 6, June 2022, pp. 0015–0282
113. Li C., Zhang X., Kang X., Chen C., Guo F., Wang Q., Zhao A., Upregulated TRAIL and Reduced DcR2 Mediate Apoptosis of Decidual PMN-MDSC in Unexplained Recurrent Pregnancy Loss // *Frontiers in Immunology*, Volume 11, 2020, p. 1345
114. Li C., Zhang X., Kang X., Chen C., Guo F., Wang Q., Zhao A., Upregulated TRAIL and reduced DcR2 mediate apoptosis of decidual PMN-MDSC in unexplained recurrent pregnancy loss // *Frontiers in Immunology*, Volume 11, 2020, p. 1345
115. Li D., Zheng L., Zhao D., Xu Y., Wang Y., The Role of Immune Cells in Recurrent Spontaneous Abortion // *Reproductive Sciences*, Volume 28, 2021, pp. 3303–3315
116. Liu S., Wei H., Li Y., Diao L., Lian R., Zhang X., Zeng Y., Characterization of dendritic cell (DC)-10 in recurrent miscarriage and recurrent implantation failure // *Reproduction*, Volume 158, Issue 3, 2019, pp. 247–255
117. Liu S., Wei H., Li Y., Huang C., Lian R., Xu J., Chen L., Zeng Y., Downregulation of ILT4+ dendritic cells in recurrent miscarriage and recurrent implantation failure // *American Journal of Reproductive Immunology*, Volume 80, Issue 4, October 2018, p. e12998

118. Löb S., Amann N., Kuhn C., Schmoeckel E., Wöckel A., ZatiZehni A., Kaltofen T., Keckstein S., Mumm J.-N., Meister S., Kolben T., Mahner S., Jeschke U., Vilsmaier T., Interleukin-1 Beta is Significantly Upregulated in the Decidua of Spontaneous and Recurrent Miscarriage Placentas // *Journal of Reproductive Immunology*, Volume 144, April 2021, pp. 260-283.
119. Lob S., Ochmann B., Ma Z., Vilsmaier T., Kuhn C., Schmoeckel E., Herbert S.-L., Kolben T., Wöckel A., Mahner S., Jeschke U., The role of Interleukin-18 in recurrent early pregnancy loss // *Journal of Reproductive Immunology*, Volume 148, November 2021, pp. 103-111
120. Lob S., Vilsmaier T., Schmoeckel E., Mahner S., Wöckel A., Jeschke U., The cytokines IL-1b and IL-18 are upregulated in the placenta of recurrent miscarriage patients // *Journal of Reproductive Immunology*, Volume 158, August 2023, pp. 103-106
121. Ma Z., Mahner S., Jeschke U., von Schönfeldt V., Interleukin-1 Beta Induced Lewis X Alteration in Unexplained Recurrent Miscarriage // *Journal of Reproductive Immunology*, Volume 158, August 2023, p. 103598
122. Ma Z., Yang H., Peng L., Kuhn C., Chelariu-Raicu A., Mahner S., Jeschke U., von Schönfeldt V., Expression of the carbohydrate Lewis antigen, sialyl Lewis A, sialyl Lewis X, Lewis X, and Lewis Y in the placental villi of patients with unexplained miscarriages // *Frontiers in Immunology*, Volume 12, 2021, p. 679424
123. Maneta E., Fultang L., Taylor J., Pugh M., Jenkinson W., Anderson G., Coomarasamy A., Kilby M.D., Lissauer D.M., Mussai F., De Santo C., G-CSF induces CD15+ CD14+ cells from granulocytes early in the physiological environment of pregnancy and the cancer immunosuppressive microenvironment // *Clinical & Translational Immunology*, Volume 11, 2022, p. e1395
124. Marozio L., Nuzzo A.M., Gullo E., Moretti L., Canuto E.M., Tancredi A., Goia M., Cosma S., Revelli A., Rolfo A., et al., Immune Checkpoints in Recurrent Pregnancy Loss: New Insights into a Detrimental and Elusive Disorder // *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, Volume 24, pp. 235-245

125. Marron K., Harrity C., Endometrial lymphocyte concentrations in adverse reproductive outcome populations // *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, Volume 36, 2019, pp.
126. Marron K., Walsh D., Harrity C., Detailed endometrial immune assessment of both normal and adverse reproductive outcome populations // *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, Volume 36, 2019, pp. 199–210
127. Meister S., Kellner I., Beyer S., Corradini S., Schulz C., Rogenhofer N., Keilmann L., Kolben T.M., Mahner S., Kessler M., Jeschke U., Kolben T., Epigenetic changes occur in placentas of spontaneous and recurrent miscarriages // *Journal of Reproductive Immunology*, Volume 149, February 2022, pp. 450-466
128. Mo Z.L., Mahner S., Jeschke U., von Schonfeldt V., Interleukin-1 Beta Induced Lewis X Alteration in Unexplained Recurrent Miscarriage // *Journal of Reproductive Immunology*, Volume 158, August 2023, p. 103581
129. Nair R.R., Sinha P., Khanna A., Singh K., Reduced Myeloid-Derived Suppressor Cells in the Blood and Endometrium is Associated with Early Miscarriage // *American Journal of Reproductive Immunology*, Volume 73, Issue 6, June 2015, pp. 479–486.
130. Omeljaniuk W.J., Garley M., Pryczynicz A., Motyka J., Charkiewicz A.E., Milewska E., Laudański P., Milyk W., NLRP3 Inflammasome in the Pathogenesis of Miscarriages // *International Journal of Molecular Sciences*, 2024, Volume 25, pp. 101-120
131. Papamitsou T., Toumpa O., Dimou T., Kavvadas D., Papanastasiou A., Anastasiadou P., Karachrysafti S., Morsi-Yeroyiannis A., Mareti E., Sioga A., Immunohistochemical study of the immunological markers IL-1 β and IL-6 in placental tissues in recurrent pregnancy loss // *Archives of Hellenic Medicine*, 2022, Volume 39, Issue 6, pp. 812–818
132. Papučová H., Saxtorph M.H., Hallager T., Jepsen I.E., Eriksen J.O., Persson G., Funck T., Weisdorf I., Macklon N.S., Larsen L.G., Hviid T.V.F., Endometrial HLA-F expression is influenced by genotypes and correlates differently with

- immune cell infiltration in IVF and recurrent implantation failure patients // *Human Reproduction*, Volume 37, Issue 8, 2022, pp. 1816–1834
133. Parvanov D., Ganeva R., Arsov K., Decheva I., Handzhiyska M., Ruseva M., Vidolova N., Scarpellini F., Metodiev D., Stamenov G., Association between endometrial senescent cells and immune cells in women with repeated implantation failure // *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, Volume 40, 2023, pp. 1631–1638
134. Qi R., Guan R., Cai S., Xu M., Yang W.J., Wang C.C., Comprehensive Molecular Expression Profiling of SARS-CoV-Associated Factors in the Endometrium Across the Menstrual Cycle and Elevated Susceptibility in Women With Recurrent Pregnancy Loss // *Frontiers in Genetics*, Volume 14, 2023, p.1816-1834.
135. Qin D., Chen Z., Deng X., Liu X., Peng L., Li G., Liu Y., Zhu X., Ding Q., Zhang X., Bao S., CD24+ Decidual Stromal Cells: A Novel Heterogeneous Population With Impaired Regulatory T Cell Induction and Potential Association With Recurrent Miscarriage // *Fertility and Sterility*, Volume 121, Issue 3, March 2024, pp. 519–530
136. Qin D., Xu H., Chen Z., Deng X., Jiang S., Zhang X., Bao S., The Peripheral and Decidual Immune Cell Profiles in Women With Recurrent Pregnancy Loss // *Frontiers in Immunology*, Volume 12, 2022, pp. 225-240.
137. Saito S., Role of immune cells in the establishment of implantation and maintenance of pregnancy and immunomodulatory therapies for patients with repeated implantation failure and recurrent pregnancy loss // *Reproductive Medicine and Biology*, 2024, Volume 23, p.102-108
138. Sang Y., Li Y., Xu L., Chen J., Li D., Du M., Dysfunction of CCR1+ decidual macrophages is a potential risk factor in the occurrence of unexplained recurrent pregnancy loss // *Frontiers in Immunology*, Volume 13, 2022, p. 1045532
139. Senthilnayagam B., Karthikeyan S., Sukumaran J., Srivalsan A., Rao R., Subbiah V., Decidual CD56+ Natural Killer Cells in Spontaneous Early

- Pregnancy Loss: An Immunohistochemical Study // Journal of Clinical and Diagnostic Research, Volume 10, Issue 10, pp. 27–29
140. Seshadri S., Sunkara S.K., Natural killer cells in female infertility and recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis // Human Reproduction Update, Volume 20, Issue 3, 2014, pp. 429–438,
141. Sfakianoudis K., Rapani A., Grigoriadis S., Pantou A., Maziotis E., Kokkini G., Tsirligkani C., Bolaris S., Nikolettos K., Chronopoulou M., The Role of Uterine Natural Killer Cells on Recurrent Miscarriage and Recurrent Implantation Failure: From Pathophysiology to Treatment // Biomedicines, Volume 9, 2021, pp. 14-25
142. Simsek M., Ozkan Z.S., Deveci D., Ilhan F., Akpolat N., Investigation of plasma cytokine levels and endometrial tissue leukocytes in recurrent pregnancy loss // Journal of Infertility and Reproductive Biology, Volume 3, Issue 3, 2015, pp. 192–198
143. Southcombe J.H., Mounce G., McGee K., Elghajji A., Brosens J., Quenby S., Child T., Granne I., An altered endometrial CD8 tissue resident memory T cell population in recurrent miscarriage // Scientific Reports, 2017, Volume 7, pp. 42-50
144. Sudoma I., Goncharova Y., Dons'koy B., Mykytenko D., Immune Phenotype of the Endometrium in Patients with Recurrent Implantation Failures After the Transfer of Genetically Tested Embryos in Assisted Reproductive Technology Programs // Journal of Reproductive Immunology, Volume 157, June 2023, p. 103943
145. Svyatova G., Mirzakhmetova D., Berezina G., Murtazaliyeva A., Immunogenetic aspects of idiopathic recurrent miscarriage in the Kazakh population // Journal of Medicine and Life, Volume 14, Issue 5, September–October 2021, pp. 676–682
146. Tasadduq R., Ajmal L., Batool F., Zafar T., Babar A., Riasat A., Shakoori A.-R., Interplay of immune components and their association with recurrent pregnancy loss // Human Immunology, Volume 82, 2021, pp. 162–169

147. Teixeira Oliveira C.N., Ureaplasma parvum alters the immune tolerogenic state in placental tissue and could cause miscarriage // *Fertility and Sterility*, Volume 116, Issue 4, October 2021, pp. 1030–1039
148. Tersigni C., Meli F., Neri C., Iacoangeli A., Franco R., Lanzone A., Scambia G., Di Simone N., Role of Human Leukocyte Antigens at the Feto-Maternal Interface in Normal and Pathological Pregnancy: An Update // *International Journal of Molecular Sciences*, Volume 21, Issue 13, 2020, p. 47-56
149. Terzieva A., Alexandrova M., Manchorova D., Slavov S., Djerov L., Dimova T., HLA-G Expression/Secretion and T-Cell Cytotoxicity in Missed Abortion in Comparison to Normal Pregnancy // *International Journal of Molecular Sciences*, Volume 25, Issue 5, 2024, p. 26-43
150. Ticconi C., Pietropolli A., Di Simone N., Piccione E., Fazleabas A., Endometrial Immune Dysfunction in Recurrent Pregnancy Loss // *Int. J. Mol. Sci.*, Volume 20, Issue 21, 2019, pp. 53-64
151. Toth B., Vomstein K., Togawa R., Böttcher B., Hudalla H., Strowitzki T., Daniel V., Kuon R.J., The Impact of Previous Live Births on Peripheral and Uterine Natural Killer Cells in Patients with Recurrent Miscarriage // *Reproductive Biology and Endocrinology*, Volume 17, 2019, pp. 72-84.
152. Trunova O.A., Gulmamedova I.D., Maylyan E.A., Immunotherapy in patients with recurrent implantation failure // *Medical Herald of the South*, Volume 15, Issue 4, 2024, pp. 79–89
153. Veglia M., D'Ippolito S., Marana R., Di Nicuolo F., Castellani R., Bruno V., Fiorelli A., Ria F., Maulucci G., De Spirito M., Migliara G., Scambia G., Di Simone N., Human IgG antinuclear antibodies induce pregnancy loss in mice by increasing immune complex deposition in placental tissue: in vivo study // *American Journal of Reproductive Immunology*, 2015, Volume 74, pp. 542–552
154. Verma P., Verma R., Nair R.R., Budhwar S., Khanna A., Agrawal N.R., Sinha R., Birendra R., Singh R., Singh K., Altered Crosstalk of Estradiol and Progesterone with Myeloid-Derived Suppressor Cells and Th1/Th2 Cytokines in Early Miscarriage Is Associated with Early Breakdown of Maternal-Fetal

- Tolerance // American Journal of Reproductive Immunology, Volume 81, Issue 2, February 2019, pp. 124-135
155. Vesce F., Battisti C., Crudo M., The Inflammatory Cytokine Imbalance for Miscarriage, Pregnancy Loss and COVID-19 Pneumonia // Frontiers in Immunology, Volume 13, 2022, pp. 861245.
156. Vilsmaier T., Amann N., Löb S., Schmoeckel E., Kuhn C., Zati-Zehni A., Meister S., Beyer S., Kolben T.M., Becker J., Mumm J.-N., Mahner S., Jeschke U., Kolben T., The decidual expression of Interleukin-7 is upregulated in early pregnancy loss // Am J Reprod Immunol., Volume 86, 2021, p. e13437
157. Vilsmaier T., Amann N., Löb S., Schmoeckel E., Kuhn C., Zati-Zehni A., Meister S., Beyer S., Kolben T.M., Becker J., Mumm J.-N., Mahner S., Jeschke U., Kolben T., The decidual expression of Interleukin-7 is upregulated in early pregnancy loss // American Journal of Reproductive Immunology, Volume 86, 2021, p. e13437
158. Vomstein K., Egerup P., Kolte A.M., Behrendt-Møller I., Boje A.D., Bertelsen M.-L., Eiken C.S., Reiersen M.R., Toth B., Freiesleben N.L.C., Nielsen H.S., Biopsy-free profiling of the uterine immune system in patients with recurrent pregnancy loss and unexplained infertility // Reproductive BioMedicine Online, Volume 47, Issue 2, August 2023, pp. 103-113
159. Vomstein K., Voss P., Molnar K., Ainsworth A., Daniel V., Strowitzki T., Toth B., Kuon R.-J., Two of a kind? Immunological and clinical risk factors differ between recurrent implantation failure and recurrent miscarriage // Journal of Reproductive Immunology, Volume 141, September 2020, p. e103166
160. Von W.E., Day A., Bracewell-Milnes T., Male V., Johnson M., Immunotherapy to improve pregnancy outcome in women with abnormal natural killer cell levels/activity and recurrent miscarriage or implantation failure: A systematic review and meta-analysis // Journal of Reproductive Immunology, Volume 142, November 2020, pp. 103-112

161. Wang F., Jia W., Fan M., Shao X., Li Z., Liu Y., Ma Y., Li Y.-X., Li R., Tu Q., Wang Y.-L., Single-cell immune landscape of human recurrent miscarriage // *Genomics, Proteomics & Bioinformatics*, 2021, p.32-67
162. Wang L., Deng Z., Yang J., Zhao Y., Zhou L., Diao L., Li L., Cheng Y., Epigenetic and transcriptomic characterization of maternal-fetal interface in patients with recurrent miscarriage via an integrated multi-omics approach // *Journal of Reproductive Immunology*, 2022, Volume 154, pp. 107-116
163. Wang L., Yin Z., Shen Y., Feng G., Dai F., Yang D., Deng Z., Yang J., Chen R., Yang L., Chen X., Sun Q., Huang C., Cheng Y., Deng H., Diao L., Li L., Yin T., Targeting Decidual CD16⁺ Immune Cells with Exosome-Based Glucocorticoid Nanoparticles for Miscarriage // *Advanced Science*, 2024, p. e2406370.
164. Wang L.Q., Yan X.T., Yan C.F., Zhang X.W., Hui L.Y., Xue M., Women with Recurrent Miscarriage Have Decreased Expression of 25-Hydroxyvitamin D3-1 α -Hydroxylase by the Fetal-Maternal Interface // *PLoS ONE*, Volume 11, Issue 12, 2016, p.128-133.
165. Wang W., Zhao Y., Zhou X., Sung N., Chen L., Zhang X., Ma D., Zhu P., Kwak-Kim J., Dynamic changes in regulatory T cells during normal pregnancy, recurrent pregnancy loss, and gestational diabetes // *Journal of Reproductive Immunology*, Volume 150, March 2022, p. 103492
166. Wang Y., Guo A., Yang L., Han X., Li Q., Liu J., Han Y., Yang Y., Chao L., Immune dysregulation of decidual NK cells mediated by GRIM19 downregulation contributes to the occurrence of recurrent pregnancy loss // *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2024 pp. 223-235
167. Wei H., Liu S., Lian R., Huang C., Li Y., Chen L., Zeng Y., Abnormal Expression of Indoleamine 2,3-Dioxygenase in Human Recurrent Miscarriage // *Reproductive Sciences*, Volume 27, 2020, pp. 1656–1664.
168. Woon E.V., Greer O., Shah N., Nikolaou D., Johnson M., Male V., Number and Function of Uterine Natural Killer Cells in Recurrent Miscarriage and

- Implantation Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis // Human Reproduction Update, Volume 28, Issue 4, March 2022, pp. 548–582.
169. Wu X.-G., Chen J.-J., Zhou H.-L., Wu Y., Lin F., Shi J., Wu H.-Z., Xiao H.-Q., Wang W., Identification and Validation of the Signatures of Infiltrating Immune Cells in the Eutopic Endometrium of Women With Endometriosis // Frontiers in Immunology, Volume 12, 2021, p. 671201
170. Wu Z., Wang M., Liang G., Jin P., Wang P., Xu Y., Qian Y., Jiang X., Qian J., Dong M., Pro-Inflammatory Signature in Decidua of Recurrent Pregnancy Loss Regardless of Embryonic Chromosomal Abnormalities // Front. Immunol., Volume 12, 2021, pp. 729-772
171. Wyatt M.A., Baumgarten S.C., Weaver A.L., Van Oort C.C., Fedyshyn B., Ruano R., Shenoy C.C., Enninga E.A.L., Evaluating Markers of Immune Tolerance and Angiogenesis in Maternal Blood for an Association with Risk of Pregnancy Loss // Journal of Clinical Medicine, 2021, Volume 10, pp. 35-37
172. Xia Y., Yang W., Li Y., et al., Severe maternal–fetal pathological damage and inflammatory responses contribute to miscarriage caused by hepatitis E viral infection during pregnancy Liver International., Volume 43, 2023, pp. 317–328
173. Xu Q.H., Muyayalo K.P., Zhang Y.J., Wang H., Lin X.X., Liao A.H., Altered vitamin D metabolism is involved in the dysregulation of $\gamma\delta$ T cell function and their crosstalk with trophoblasts in recurrent pregnancy loss // American Journal of Reproductive Immunology, Volume 89, Issue 6, Special Issue: Clinical Reproductive Immunology in China, June 2023, e13581
174. Yan X., Wang L., Yan C., Zhang X., Hui L., Sheng Q., Xue M., Yu X., Decreased Expression of the Vitamin D Receptor in Women With Recurrent Pregnancy Loss // Archives of Biochemistry and Biophysics, Volume 606, September 2016, pp. 128–133
175. Yang F., Zheng Q., Jin L., Dynamic Function and Composition Changes of Immune Cells During Normal and Pathological Pregnancy at the Maternal-Fetal Interface // Frontiers in Immunology, 2019, Volume 10, pp. 23-38

176. Yang Y., Song S., Gu S., Gu Y., Zhao P., Li D., Cheng W., Liu C., Zhang H., Kisspeptin prevents pregnancy loss by modulating the immune microenvironment at the maternal-fetal interface in recurrent spontaneous abortion // *American Journal of Reproductive Immunology*, Volume 91, Issue 2, February 2024, p. e13818
177. Ye H., Li L., Dong Y., Zheng Q., Sha Y., Li L., Yang P., Jia Y., Gu J., Dysregulated low-density granulocyte contributes to early spontaneous abortion // *Frontiers in Immunology*, Volume 14, 2023, Article 1119756
178. Ye Y., Kuhn C., Kösters M., Arnold G.J., Ishikawa-Ankerhold H., Schulz C., Rogenhofer N., Thaler C.J., Mahner S., Fröhlich T., Jeschke U., von Schönfeldt V., Anti α -enolase antibody is a novel autoimmune biomarker for unexplained recurrent miscarriages // *EBioMedicine*, 2019, Volume 41, pp. 610–622
179. Yilmaz N., YıldırımKopuk Ş.Y., Gacar G., Çorakçı A., Çalışkan E., Role of High Endometrial Natural Killer Cell Concentration in Patients with Recurrent Miscarriage // *Anatolian Journal of Obstetrics and Gynecology Research*, Volume 1, 2024, pp. 13–19
180. Yiwei Z., Xiaoyan C., Tao Z., Loucia K. Y., Yingyu L., Jacqueline P.C., Joseph K., Tin - Chiu L., The use of multiplex staining to measure the density and clustering of four endometrial immune cells around the implantation period in women with recurrent miscarriage: comparison with fertile controls // *Journal of Molecular Histology* (2020) 51: pp.593–603
181. Yougbaré I., Tai W.S., Zdravic D., Activated NK cells cause placental dysfunction and miscarriages in fetal alloimmune thrombocytopenia // *Nature Communications*, Volume 8, 2017, pp. 224-237
182. Yu N., Kwak-Kim J., Bao S., Unexplained recurrent pregnancy loss: Novel causes and advanced treatment // *Journal of Reproductive Immunology*, Volume 155, February 2023, p. 103785
183. Zhang J., Xue M., Huang J., He S., Zhu L., Zhao X., Wang B., Jiang T., Zhang Y., Miao C., Zhou G., Deficiency of UCHL1 results in insufficient

- decidualization accompanied by impaired dNK modulation and eventually miscarriage // *Journal of Translational Medicine*, 2024, Volume 22, p. 478
184. Zhang Y., Wang H., Qiu P., Jiang J., Wu X., Mei J., Sun H., Decidual macrophages derived NO downregulates PD-L1 in trophoblasts leading to decreased Treg cells in recurrent miscarriage // *Frontiers in Immunology*, 2023, Volume 14, pp. 140-154.
185. Zhao Y., Chen X., Zhang T., Chan L.K.Y., Liu Y., Chung J.P., Kwong J., Li T.C., The use of multiplex staining to measure the density and clustering of four endometrial immune cells around the implantation period in women with recurrent miscarriage: comparison with fertile controls. // *J Mol Histol*. 2020 Oct;51(5): pp. 593-603
186. Zhao Y., Man G.C.W., Chan L.K.Y., Guo X., Liu Y., Zhang T., Kwong J., Wang C.C., Chen X., Li T.C., Multiplexed Fluorescent Immunohistochemical Staining of Four Endometrial Immune Cell Types in Recurrent Miscarriage // *Journal of Visualized Experiments*, Volume 174, 2021, p. e62931.
187. Zhao Y., Man G.C.W., Wang J., Liu Y., Kwong J., Zhang T., Chung J.P.W., Wang C.C., Chen X., Li T.-C., The Identification of Endometrial Immune Cell Densities and Clustering Analysis in the Mid-Luteal Phase as Predictor for Pregnancy Outcomes After IVF-ET Treatment // *Journal of Reproductive Immunology*, Volume 148, November 2021, p.593-603
188. Zhao Y., Man G.C.W., Zhang R., Wong C.-K., Chen X., Chung J.P.-W., Wang C.-C., Laird S., Zhang T., Li T.-C., A Prospective Study Comparing the Inflammation-Related Cytokine and Chemokine Profile from the Day of Blastocyst Transfer to 7 Weeks of Gestation Between Pregnancies That Did or Did Not Result in a Miscarriage // *Journal of Reproductive Immunology*, Volume 154, December 2022, p. 103755
189. Ziegelmüller B., Vattai A., Kost B., Kuhn C., Hofmann S., Bayer B., Toth B., Jeschke U., Ditsch N., Expression of Thyroid Hormone Receptors in Villous Trophoblasts and Decidual Tissue at Protein and mRNA Levels Is Downregulated

in Spontaneous and Recurrent Miscarriages // Journal of Histochemistry & Cytochemistry, Volume 63, Issue 7, 2015, pp. 511–523

190. Zych M., Kniotek M., Roszczyk A., Dąbrowski F., Jędra R., Zagódzon R., Surface Immune Checkpoints as Potential Biomarkers in Physiological Pregnancy and Recurrent Pregnancy Loss // International Journal of Molecular Sciences, Volume 25, Issue 17, 2024, pp. 78-89.