

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК АКУШЕРА – ГИНЕКОЛОГА

№1 • 2017 • том 17

научно-практический журнал

Основан в 2001 г.



Влияние модификации первичной структуры
цитоплазматических и мембранных белков плаценты
на развитие ее недостаточности

■

Этиология, методы диагностики, лечения и
профилактики пролапса гениталий

■

Способ остановки послеродового кровотечения путем
наложения гемостатического наружно-маточного
сборочного надплацентарного шва

doi: 10.17116/rosakush201717114-20

Морфологические и функциональные изменения эндометрия при привычном невынашивании беременности у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани

Д.м.н., проф. А.П. ПЕРЕТЯТКО¹, асп. З.С. ГУЛИЕВА², к.м.н. А.М. ГЕРАСИМОВ¹, Р.А. КУЗНЕЦОВ¹, Н.В. ФАТЕЕВА¹

¹Лаборатория патоморфологии и электронной микроскопии (зав. — проф. А.П. Перетятко) Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова (дир. — д.м.н. А.И. Малышкина) Минздрава России, Иваново, Россия; ²кафедра акушерства и гинекологии, медицинской генетики лечебного факультета (зав. — д.м.н. А.И. Малышкина) Ивановской государственной медицинской академии Минздрава России, Иваново, Россия

Цель исследования — изучение структуры и функциональных изменений в эндометрии и выявление новых механизмов патогенеза привычного невынашивания беременности ранних сроков у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. **Материал и методы.** В 1-ю (основную) группу были включены 73 пациентки с привычным невынашиванием беременности ранних сроков в анамнезе и недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Во 2-ю группу (группа сравнения) — 57 пациенток с привычным невынашиванием беременности в анамнезе, не имевших недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Контрольную группу составили 30 здоровых женщин. Биоптаты эндометрия, взятые на 23—26-й день менструального цикла, исследовали с помощью электронно-микроскопических (ультратонкие и полутонкие срезы) и иммуногистохимических (изучение экспрессии коллагена IV, матричной металлопротеиназы-9, тканевого ингибитора металлопротеиназы) методов. В периферической крови и биоптатах эндометрия определяли фибринолитическую активность, в биоптатах эндометрия — концентрацию магния. **Результаты.** Установлено, что одной из возможных причин привычного невынашивания беременности у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани является неадекватное состояние эндометрия, которое характеризуется морфологическими изменениями эндометрия, не соответствующими фазе и дню менструального цикла, нарушенным ангиогенезом и синтезом коллагена, основой которых является снижение фибринолитической активности, избыток магния, нарушение трансформации фибробластоподобных клеток, диссонанс системы ферментов. Предложены дополнительные диагностические критерии недифференцированной дисплазии соединительной ткани у пациенток с привычным невынашиванием беременности. **Заключение.** Выявлены новые механизмы патогенеза привычного невынашивания беременности ранних сроков у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани.

Авторы информируют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: эндометрий, морфология, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, привычное невынашивание, электронная микроскопия, иммуногистохимия, фибринолитическая активность.

Endometrial morphological and functional changes in recurrent miscarriage in patients with undifferentiated connective tissue dysplasia

Prof. L.P. PERETYATKO, MD¹; Z.S. GULIEVA, Postgraduate Student²; A.M. GERASIMOV, Cand. Med. Sci.¹; R.A. KUZNETSOV¹; N.V. FATEEVA¹

¹Laboratory of Pathomorphology and Electron Microscopy, V.N. Gorodkov Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood, Ministry of Health of Russia, Ivanovo, Russia; ²Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Genetics, Faculty of General Medicine, Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Ivanovo, Russia

Objective — to study the structure and functional changes of the endometrium and to reveal new mechanisms of the pathogenesis of recurrent early miscarriage in patients with undifferentiated connective tissue dysplasia. **Subject and methods.** Group 1 (a study group) included 73 patients with a history of recurrent early miscarriage who had undifferentiated connective tissue dysplasia. Group 2 (a comparison group) comprised 57 patients with a history of recurrent miscarriage who had no undifferentiated connective tissue dysplasia. A control group consisted of 30 healthy women. Endometrial biopsy specimens taken on days 23 to 26 of the menstrual cycle were examined using electron microscopic (ultrathin and semithin sections) and immunological (the expression of collagen IV, matrix metalloproteinase-9, and tissue inhibitor of metalloproteinase) studies. Fibrinolytic activity was determined in peripheral blood and in endometrial biopsy specimens and magnesium concentrations were estimated in the latter. **Results.** One of the possible causes of recurrent miscarriage in patients with undifferentiated connective tissue dysplasia has been established to be the inadequate endometrial state that is characterized by endometrial morphological changes that are inconsistent with the phase and day of the menstrual cycle and by impaired angiogenesis and collagen synthesis, the basis of which is reduced fibrinolytic activity, excess magnesium, impaired fibroblast-like cell transformation, and discord in the enzyme system. Additional diagnostic criteria for undifferentiated connective tissue dysplasia were proposed for patients with recurrent

miscarriage. **Conclusion.** New mechanisms for the pathogenesis of recurrent early miscarriage were found in patients with undifferentiated connective tissue dysplasia.

The authors declare no conflicts of interest.

Keywords: endometrium, morphology, undifferentiated connective tissue dysplasia, recurrent miscarriage, electron microscopy, immunohistochemistry, fibrinolytic activity.

Актуальной проблемой акушерства и гинекологии является привычное невынашивание беременности (ПНБ) — 15—50% наблюдений [1—5]. В ранние сроки беременности до 12-й недели происходит более 80% репродуктивных потерь. Среди самопроизвольных аборт в ранние сроки привычные потери беременности составляют от 5 до 20% [1, 6]. Согласно данным литературы [7], недифференцированная дисплазия соединительной ткани (НДСТ) диагностируется в 80% случаев среди лиц молодого возраста. При тщательном отборе пациентов с 6 признаками НДСТ и более показатель уменьшается до 20—25% с одновременным увеличением клинической значимости аномалий [8].

ДСТ относят [1, 6] к одной из причин ПНБ. Считают, что с НДСТ связано не только привычное невынашивание беременности, но и другие ее осложнения [9—12]. Подтверждена негативная роль НДСТ в формировании истмико-цервикальной недостаточности, несостоятельности рубца на матке, инициации недонашивания беременности, аномалий родовой деятельности, преждевременного разрыва плодных оболочек, задержки роста плода и др. [10, 13—16]. Роль НДСТ в прерывании беременности ранних сроков и влияние ее на формирование осложнений и отдаленных последствий отражено в ограниченном количестве фрагментарных публикаций [5, 17, 18].

Известно значение ферментов, контролируемых гормонами, в процессах имплантации и плацентации [17, 19]. Благодаря фибринолизу в эндометрии не формируются внутриматочные тромбы, адгезия и синехии. Действие эстрогенов, стимулирующих фибринолиз, противоположно действию прогестерона, повышающего концентрацию ингибиторов и подавляющему процесс [20]. Исследовано влияние факторов роста, воспаления, эндокринных факторов и иммунного статуса на эндометрий при физиологической беременности и ее невынашивании [21—23].

В научной литературе отсутствуют сведения о структуре и функции эндометрия у женщин с ПНБ в ранние сроки. Особенности ферментативной активности эндометрия у пациенток с НДСТ и влияние этой патологии на исходы беременности в ранние сроки находятся на начальных этапах изучения.

Цель исследования — изучение структурных и функциональных изменений в эндометрии и выявление новых механизмов патогенеза привычного невынашивания беременности ранних сроков у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани.

Материал и методы

В гинекологических отделениях клиники ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» однократно были обследованы 160 пациенток. В 1-ю (основная) группу были включены 73 пациентки с ПНБ ранних сроков и НДСТ, во 2-ю группу (группа сравнения) — 57 пациенток с ПНБ

без НДСТ; контрольную группу составили 30 здоровых женщин без НДСТ и репродуктивных потерь в анамнезе. Степень НДСТ определяли по классификации Т. Милковской-Димитровой и А. Каркашева (1987). Дополнительно выявляли стигмы дисэмбриогенеза костной, соединительной и мышечной тканей. В основную группу включали пациенток с 4 признаками НДСТ и более или с повреждением двух систем и более.

Материалом для исследования служили биоптаты эндометрия и периферическая венозная кровь, в которой стандартным лабораторным методом определена фибринолитическая активность (ФА). В биоптатах эндометрия ФА выявлена методом фибриновых пластинок [24, 25].

Эндометрий, взятый методом пайпель-биопсии на 23—26-й день менструального цикла, изучали с использованием морфологических обзорных (окраска гематоксилином и эозином), электролитных — PAS-реакция (реакция с периодной кислотой с помощью реактива Шиффа), а также иммуногистохимических и электронно-микроскопических методик. Нативный материал фиксировали в 10% нейтральном и забуференном растворах формалина, фиксаторе Караганова, осуществляли последовательные стандартные операции проводки и заключения материала в среды, готовили срезы от 4—5 мкм до ультратонких, окрашивали красителями и изучали в оптическом микроскопе при различных увеличениях. Исследовали изменения структур эндометрия в ультратонких срезах в электронном микроскопе ТЭМ-ЭВМ-100АК, в полутонких, окрашенных метиленом-азур II-фуксином, в светооптическом микроскопе.

Для идентификации коллагеновых волокон в базальных мембранах и для оценки ферментативной активности соединительной ткани иммуногистохимическими (ИГХ) методами изучали экспрессию коллагена IV (COLL-IV), матричной металлопротеиназы-9 (MMP-9), тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 (TIMP-1) и виментина с демаскировкой в парафиновых срезах антигена и блокировкой эндогенной пероксидазы 1% раствором перекиси водорода. В качестве первичных антител использовали моноклональные мышиные антитела к TIMP-1 (anti-TIMP-1, клон VT7, Dako, рабочее разведение 1:50), к виментину (anti-Vimentin, клон Vim 3B4, Dako, рабочее разведение 1:100), к COLL-IV (anti-Collagen IV, клон CIV 22, Dako, рабочее разведение 1:40). Согласно протоколу производителя, комплексы антиген—антитело визуализировали стрептавидин-биотин-пероксидазным методом, используя систему детекции. Контроль неспецифического окрашивания осуществляли замещением первичных антител 0,1% раствором бычьего сывороточного альбумина с исключением вторичных антител. Результаты ИГХ-реакции оценивали полуколичественным способом в 100 клетках, в 10 полях зрения микроскопа при увеличении 400. Индекс экспрессии (ИЭ) факторов рассчитывали по формуле: $ИЭ = \Sigma P(i) \cdot i / 100$, где i — интенсивность окрашивания в баллах от 0 до 3; $P(i)$ — процент клеток, окрашен-

ных с разной интенсивностью, и выражали в условных единицах (усл. ед).

Статистический анализ проведен с использованием пакета прикладных лицензионных программ Statistica 6.0, Microsoft Office 2007, GenStat и Open Epi и расчетом достоверности по критериям *t*-Стьюдента, Колмогорова—Смирнова и Вилкоксона—Манна—Уитни. С целью оценки клинической значимости биохимических и морфологических показателей использовали программу MedCalc с созданием интерактивных диаграмм и проведением ROC-анализа.

Результаты

Возраст обследованных пациенток варьировал от 18 до 43 лет, средний возраст женщин в группах сопоставим.

У пациенток из 1-й группы основными проявлениями НДСТ являлись деформация позвоночника (71,2%), миопия (57,5%), плоскостопие (53,4%), гиперэластичность кожи (34,2%), варикозное расширение вен нижних конечностей (31,5%) и вывихи суставов (30,1%), формирующие в 47,9% случаев легкую, в 42,6% — среднюю и в 9,5% — тяжелую степень НДСТ. Достоверно чаще, чем в контрольной группе и группе сравнения, отмечалось позднее становление менструальной функции (соответственно $p < 0,01$ и $p < 0,05$). Из гинекологической патологии у пациенток чаще диагностированы вторичное бесплодие ($p < 0,05$), хронический эндометрит ($p < 0,001$), в том числе вызванный различными сочетаниями микстинфекции (микоплазма, уреоплазма, хламидии, герпес, цитомегаловирус) ($p < 0,01$) и миома матки ($p < 0,01$).

У беременных основной группы статистически значимо чаще по сравнению с пациентками в контрольной группе и группе сравнения наблюдалась такая экстрагенитальная патология, как артериальная гипертензия ($p < 0,01$), рефлюксная болезнь ($p < 0,05$) и бронхиальная астма ($p < 0,05$). У этих пациенток выявлены отягощенный аллергологический анамнез ($p < 0,001$) и ОРВИ в ранние сроки беременности ($p < 0,01$).

Учитывая значение показателей ФА на ранних этапах беременности, изучены показатели фибринолиза в эндометрии у пациенток. ФА в эндометрии контрольной группы, составившая 47,1 (28,26—63,60) мм², достоверно не отличалась от таковой в группе сравнения 56,5 (28,26—63,60) мм². В основной группе этот параметр был достоверно ниже — 15,7 (32,97—78,10) мм² ($p < 0,05$).

Концентрация магния в эндометрии пациенток контрольной группы составила 0,012 (0,004—0,030) моль/л, что сопоставимо с параметрами в группе сравнения, но существенно меньше, чем у пациенток с ПНБ и НДСТ 0,04 (0,012—0,080) моль/л; $p < 0,05$.

У женщин с ПНБ на фоне НДСТ структуры эндометрия в 89,7% наблюдений не соответствовали его строению на 23—26-й день менструального цикла. Соответствие морфологии эндометрия его структуре на 23—26-й день менструального цикла выявлено только у 10,3% пациенток ($p < 0,05$). Согласно морфологической характеристике, у 24% ($p < 0,01$) пациенток основной группы эндометрий соответствовал средней стадии секреции, у 15,2% — ранней. В 40,5% ($p > 0,05$) эндометрий трансформировался в секреторный под воздействием прогестерона, но с отставанием стадий секреции. Кроме того, у 10% пациенток основной группы диагностирована секреторная недостаточность эндометрия. Структурные изменения прояв-

лялись отставанием трансформации сосудов и клеток стромы, замедлением формирования отека.

В эндометрии у пациенток основной группы существенно отстает трансформация фибробластоподобных клеток стромы в промежуточные формы вплоть до преддецидуальных и децидуальных. Замедленная и неадекватная трансформация фибробластоподобных клеток у женщин 1-й группы сопряжена с отставанием структурных изменений железистого компонента. Железы в стадии секреции умеренно были извиты, имели расширенные просветы, что свидетельствует не только о неадекватной реакции рецепторов на половые стероиды, но и о недостаточной секреторной активности железистых клеток.

Исследование материала с помощью трансмиссионной электронной микроскопии (ТЭМ) выявило изменение структуры и соотношения всех компонентов стромы наряду с задержкой последовательной трансформации фибробластоподобных клеток, проявившееся неравномерностью внутриклеточных преобразований. В секреторную стадию цикла ядра клеток стромы, имеющие от одного до нескольких ядрышек, отличались набором хроматина, обеспечивающего варибельность от гиперхромии до эухроматизации. Трансформация ядер сопровождалась деструкцией органелл, особенно гранулярного ретикула, с дегрануляцией и фрагментацией его мембран. Промежуточные клетки стромы приобретали различную, порой причудливую форму, за счет многочисленных инвагинаций нуклеолеммы. Прослеживалась четкая тенденция к количественному уменьшению и секреторном эндометрии функционирующих клеток стромы, за счет денуклеитизации и лизиса ядер с последующим некрозом цитоплазмы и ее элиминацией. В сохранившихся стромальных клетках визуализировались либо фрагменты ядерной субстанции, либо скопления органелл. Цитоплазма преддецидуальных клеток при некрозе органелл гомогенизировалась, появлялись вакуолеподобные структуры, усиливалось везикулообразование, микроклазматоз и клазматоз*.

Установлено, что в эндометрии у женщин с ПНБ и НДСТ нарушена васкуляризация, обусловленная гипоплазией вертикальных ветвей сосудов с уменьшением их количества в поперечных срезах до одного—двух. Горизонтальные ветви спиральных артерий были в состоянии замедленной спирализации, поскольку формировали мелкие сосудистые скопления не только с количественным уменьшением сосудов в «сосудистых клубках», но и самих «клубков». За счет гипоплазии сосудов и очаговой атлазии стромально-мышечного компонента в стенках артериол сосуды с неравномерной толщиной стенок были дилатированы. В эндотелии капилляров в поверхностных отделах эндометрия в лютеиновую фазу цикла при электронной микроскопии наблюдались карниопикноз, деструкция органелл, плазмореаксис и/или плазмолитис, завершающиеся некрозом клеток. В связи с нестабильностью мембран эритроциты, контактирующие с сохранившимися уплощенными клетками эндотелия в капиллярах, были аномальной формы. Цитоплазма эндотелия была вакуолизирована, мембраны органелл находились в состоянии клазматоза. Прогрессирующая деструкция эндотелиоцитов капилляров завершалась их редукцией. Периваскулярные клетки стромы подвергались апоптозу.

* клазматоз — отрыв мельчайших кусочков цитоплазмы от внешней ее поверхности.

Диагностические критерии недифференцированной дисплазии соединительной ткани у женщин с привычным нашиванием беременности

Диагностический показатель (в биоптате эндометрия)	Значение показателя	Точность метода, %	Чувствительность, %	Специфичность, %	Площадь ROC-кр.
ФА, мм ²	≤ 23,5	92,4	82,9	88	0,975
Магний, моль/л	>0,035	69,3	53,1	93,3	0,781
ММР-9 в клетках стромы, усл. ед.	>240,0	80,6	93,7	66,7	0,851
ТІМР-1 в клетках стромы, усл. ед.	>200,0	74,2	81,2	73,3	0,851
ТІМР-1 в эндотелии артериол, усл. ед.	>160,0	70,9	81,2	80,0	0,810

Отставание трансформации фибробластоподобных клеток стромы эндометрия у пациенток основной группы доказано обзорным и электрохимическим (PAS-реакция) методами исследования. В структурах эндометрия пациенток в стадию секреции выявлено снижение PAS-позитивной активности, свидетельствующее об уменьшении содержания нейтральных мукополисахаридов (НМПС) в базальных мембранах железистого эпителия, сосудов и находящегося в просвете желез секрета. Одновременно количество НМПС увеличивалось в строме. Следовательно, у женщин с НДСТ в эндометрии формируется диспропорция в распределении НМПС, свидетельствующая о нарушении обменных процессов и влияющая на железистый и стромальный компоненты слизистой оболочки.

Экспрессия COL-IV как в спиральных артериях, капиллярах, так и в железах эндометрия пациенток основной группы выявлена лишь в 12,5% случаев, что достоверно ниже, чем в контрольной группе и группе сравнения ($p < 0,01$). COL-IV в виде тонких и прерывистых структур в 50% случаев обнаружен только в стенках спиральных артерий; в 25% наблюдений — только в базальных мембранах железистого эпителия, при этом стенки спиральных артерий и капилляров оставались иммунонегативными. В эндометрии пациенток основной группы в 12,5% наблюдений COL-IV-позитивные структуры не были обнаружены. Исследование с помощью ТЭМ установлены не только резкое, вплоть до аплазии, уменьшение коллагеновых волокон в изучаемых структурах, но и их аномальная структура.

В клетках стромы эндометрия у женщин с ПНБ и НДСТ индекс экспрессии ММР-9 составил 280 (260—290) усл. ед. и достоверно превысил таковой в группе с ПНБ без НДСТ 230 (210—260) усл. ед. ($p < 0,001$). Индекс экспрессии ТІМР-1 в цитоплазме стромальных клеток, составивший 235 (210—245) усл. ед., у пациенток основной группы статистически значимо отличался от аналогичного показателя пациенток группы сравнения 150 (120—210) усл. ед. ($p < 0,01$). ИЭ ТІМР-1 в клетках эндотелия спиральных артерий основной группы превысил 200 (175—210) усл. ед. Параметр был достоверно увеличен при сопоставлении с таковым группы сравнения 140 (110—160) усл. ед. ($p < 0,01$).

С помощью ROC-анализа выявлены изложенные в таблице информативные показатели, предложенные в качестве дополнительных диагностических критериев НДСТ у женщин с ПНБ.

Согласно полученным показателям, а именно ФА эндометрия менее 23,5%, концентрации магния более 0,035 моль/л, экспрессии ММР-9 в стромальных клетках >240,0

усл. ед., экспрессии ТІМР-1 в стромальных клетках >200,0 усл. ед. и в эндотелии артериол эндометрия >160,0 усл. ед. у пациенток с ПНБ следует диагностировать НДСТ.

Обсуждение

Основную роль в процессах миграции и инвазии оплодотворенной яйцеклетки играют факторы адгезии и инвазии, в том числе ФА, свойственная физиологии эндометрия [20]. Фибринолиз играет важную роль в подготовке эндометрия к имплантации blastocyst, в ретракции ворсин, секреторной трансформации слизистой оболочки матки [26].

Нарушения фибринолиза приводят к гипоплазии лакун, аномалиям дифференцировки и формирования ворсин, к повышению тромбообразования и неадекватной инвазии цитотрофобласта.

Гипоактивность плазминовой системы при эндометриозе ФА влияет на формирование сосудов эндометрия, поскольку плазмин, определяющий активность фибринолиза, является одним из основных ангиогенных факторов [27]. Недостаточная активность плазмина приводит к гипоплазии вертикальных артерий и ретардации спиральных горизонтальных сосудов.

Нельзя исключить, что при НДСТ в эндометрии на фоне нарушенного фибринолиза реализуется тромбоз, влияющая на первую волну инвазии цитотрофобласта, обеспечивающую дальнейшее прогрессирование беременности. Гемореологическая диспропорция в системе гемостаза, обусловленная снижением ФА, способствует прогрессированию обтурирующего тромбоза в спиральных артериях [27]. Нарушение процессов фибринолиза, проявляющееся резким снижением ФА, приводит к тромбозу в зоне имплантации зародка и формирования плаценты опосредованно через гемореологические нарушения приводят к гибели или гипоплазии плодного яйца.

Важным показателем, характеризующим состояние соединительной ткани при НДСТ, является концентрация ионов магния в сыворотке крови. Не случайно многие исследователи отводят основную роль в формировании НДСТ преимущественно дефициту магния в эритроцитах [28, 29].

В акушерско-гинекологической практике с дефицитом магния при НДСТ связывают такие осложнения беременности, как преэклампсия, преждевременное развитие родовой деятельности, плацентарная недостаточность и синдром задержки роста плода [8, 9]. Известна так называемая секвестрация магния в органах и тканях, отнима-

шихся к эстрогензависимым (матка, костная ткань) [30]. Вероятно, при магниидефицитных состояниях (НДСТ), в условиях нарушенного обмена эстрогенов при ПНБ, происходит перераспределение магния с накоплением его ионов в тканях матки.

Отек стромы эндометрия в среднюю стадию лютеиновой фазы вызван синтезируемым лютеиновыми клетками эстрадиолом [31]. Отставание трансформации стромы с уменьшением степени и распространения отека можно объяснить неадекватной секрецией эстрадиола либо снижением чувствительности рецепторов эндометрия к эстрогенам. Формирование отека в стромальном компоненте эндометрия осуществляется за счет усиления проницаемости сосудистой стенки и перехода основного вещества из золя в гель [31]. Дисбаланс ионных взаимоотношений с повышением содержания ионов магния замедляет трансформацию стромы, межклеточного матрикса и основного вещества в эндометрии у женщин с НДСТ. Следствием нарушенных функциональных и структурных преобразований является сближение стромального и железистого компонентов в эндометрии.

Неполноценной трансформацией клеток стромы можно объяснить ранее представленное снижение ФА в эндометрии, поскольку фибробластоподобные клетки являются основным источником синтеза протеиновых субстанций [31].

Общезвестно, что цитоплазматический ретикулум синтезирует биологически активные субстраты, поэтому деструкция ретикулума при НДСТ приводит к снижению синтеза белков и, следовательно, к неадекватной трансформации фибробластоподобных клеток стромы и железистого эпителия с нарушением деления клеток и увеличением количества клеток, находящихся в состоянии амитоза.

Патология сосудистого русла, проявляющаяся гипоплазией вертикальных артерий и замедлением спирализации горизонтальных ветвей, сопровождается нарушением адекватной перфузии эндометрия кровью и развитием гипоксии, которые усугубляют аномальную трансформацию эндометрия.

В структурах эндометрия пациенток с ПНБ и НДСТ установлено существенное уменьшение экспрессии и количественное снижение COL-IV-позитивных структур, что обусловлено нарушением трансформации фибробла-

стоподобных клеток и, соответственно, синтеза коллагена [32, 33], а также пониженной активностью ММР-9, регулирующей формирование стромы.

ММР-9 — фермент широкого спектра действия, осуществляющий протеолиз не только коллагена, эластина, фибронектина и плазминогена, но и сам фермент в эндометрии у женщин. Вероятно, плазмин — изначально активный ММР-9 [33], которая иначе превращает предплазминоген, являющегося субстратом плазмина [32]. Результатом последовательной работы ММР-9 являются снижение ФА эндометрия и повышение активности ТИМР-1 в эпителии эндометрия и ПНБ.

Сопряженное угнетение ММР-9 приводит к разбалансировке синтеза коллагена в эндометрии. Не исключено, что увеличение экспрессии ММР-9 и ТИМР-1, а также повышение их активности, являются причиной нарушенной инвазии цитотрофобластической волны, поскольку согласно данным, ММР-9, регулируя глубину и скорость инвазии, из ключевых ролей в инвазии цитотрофобласта. ММР-9, регулируя глубину и скорость инвазии, видимо, при наступлении беременности вызывает повышение синтеза и активности ТИМР-1 и ММР-9, что влечет нарушение процесса цитотрофобласта.

Выводы

1. На основании проведенного исследования установлено, что одной из возможных причин невынашивания беременности у пациенток с ПНБ является неадекватное состояние эндометрия, обусловленное морфологическими изменениями, соответствующими фазе и дню менструального цикла, нарушенным ангиогенезом и синтезом ферментов, в которых служат снижением ФА, избыточное нарушение трансформации фибробластоподобных клеток, дисбаланс системы ММР-9 — ТИМР-1.

2. Выявлены новые механизмы при невынашивании беременности ранних сроков у пациенток с ПНБ и дифференцированной дисплазией соединительной ткани.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Михалевич С.И., Гришкевич А.Н., Марковская Т.В., Гракович Л.Г. Привычное невынашивание беременности: социальная проблема, медицинские решения. *Медицинские новости*. 2012;2:12-18. [Mikhalevich SI, Grishkevich AN, Markovskaya TV, Grakovich LG. Habitual miscarriage: a social problem, healthcare solutions. *Meditsinskie novosti*. 2012;2:12-18. (In Russ.)].
2. Енькова Е.В., Грибанова В.А., Воронина Е.В. Современные представления о проблеме невынашивания беременности. *Научный медицинский вестник Центрального Черноземья*. 2009;38:116-120. [En'kova EV, Gribanova VA, Voronina EV. Modern views on the issue of miscarriage. *Nauchnyi meditsinskii vestnik Tsentral'nogo Chernozem'ya*. 2009;38:116-120. (In Russ.)].
3. Енькова Е.В., Воронина Е.В., Грибанова В.А., Чернов А.В. Значение снижения уровня альфа₂-микроглобулина фер-

ментальности для прогнозирования осложнений беременности. *Акушерство*. 2011;9:68-90-93. [En'kova EV, Gribanova VA, Chernov AV. The value reduction of alpha₂-microglobulin of fertility for the prediction of pregnancy complications. *Akusherstvo*. 2011;9:68-90-93. (In Russ.)].

4. Богданова Г.С. Невынашивание беременности: общий взгляд на проблему. *Медицинский совет*. 2012;3:37-71. [Bogdanova GS. Miscarriage: general view of the problem. *Meditsinskii sovet*. 2012;3:37-71. (In Russ.)].
5. Селихова М.С., Кузнецова О.А., Вдовин Г.В. Неразвивающаяся беременность: как избежать потерь в будущем? *Доктор. Ру*. 2012;7:20-25. [Selikhova MS, Kuznetsova OA, Vdovin GV. Undeveloped pregnancy: how to avoid losses in the future? *Doktor. Ru*. 2012;7:20-25. (In Russ.)].