

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРОЦЕССА ДЕЦИДУАЛИЗАЦИИ ПРИ САМОПРОИЗВОЛЬНОМ ВЫКИДЫШЕ У ЖЕНЩИН С АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ

Ш. Ж. Тешаев, Г. М. Ахмаджонова

Андижанский государственный медицинский институт, Андижан, Узбекистан

Ключевые слова: децидуальная оболочка, эндометрий, морфоструктура, имплантация, потеря плода.

Таянч сўзлар: децидуал қобиг, эндометрий, морфоструктура, имплантация, ҳомила нобуд бўлиши.

Key words: decidua, endometrium, morphostructure, implantation, fetal loss.

В структуре акушерских заболеваний нарушение процесса имплантации эндометрия происходит из-за многих заболеваний. Эндометрий – редкая функционально-морфологическая структура-мишень, которая приводит к нарушению децидуального процесса при беременности в результате взаимодействия гормонов, аутоиммунных процессов, вызванных его повреждением.

АНТИФОСФОЛИПИД СИНДРОМИ БЎЛГАН АЁЛЛАРДА СПОНТАН АБОРТДАН КЕЙИН ДЕЦИДУАЛ ЖАРАЁНИНИНГ МОРФОЛОГИК ХУСУСИЯТЛАРИ

Ш. Ж. Тешаев, Г. М. Ахмаджонова

Андижон давлат тиббиёт институти, Андижон, Ўзбекистон

Акушерлик касалликлари тузилишида эндометрийнинг имплантация жараёни бузилиши кўплаб касалликлар сабабли юзага келади. Эндометрий – камдан кам учрайдиган функционал-морфологик нишон аъзо бўлиб, ушбу аъзо гормонларнинг ўзаро таъсирига, аутоиммун жараёнлар сабаб унинг шикастланиши натижасида ҳомиладорлик даврида децидуал жараёни издан чиқишига олиб келади.

MORPHOLOGICAL FEATURES OF THE PROCESS OF DECIDUALIZATION AFTER SPONTANEOUS ABORTION IN WOMEN WITH ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

Sh. Zh. Teshaeв, G. M. Akhmadjonova

Andijan state medical institute, Andijan, Uzbekistan

In the structure of obstetric diseases, a violation of the process of endometrial implantation occurs due to many diseases. The endometrium is a rare functional and morphological target structure that leads to disruption of the decidual process during pregnancy as a result of the interaction of hormones, autoimmune processes caused by its damage.

В настоящее время, не смотря на достигнутые успехи в современном акушерстве, проблема невынашивания остаётся актуальной. Являясь полиорганной патологией причины возникновения различны. Одним из таких этиологических факторов является антифосфолипидный синдром. А главным образом, неизученными при данной патологии остаются проблемы процесса децидуализации и инициации трофобласта [3-6].

Децидуализация означает преобразование фибробластов стромы эндометрия в специализированные секреторные децидуальные клетки, которые обеспечивают питательный и иммунопривилегированный матрикс, необходимый для имплантации эмбриона и развития плаценты. В отличие от большинства млекопитающих, децидуализация эндометрия человека не требует имплантации эмбриона [1,2]. Напротив, этот процесс обусловлен постовульторным повышением уровня прогестерона и увеличением местной продукции цАМФ. В ответ на падение уровня прогестерона спонтанная децидуализация вызывает менструальное выделение и циклическую регенерацию эндометрия. Растущее количество доказательств указывает на то, что переход от эмбрионального к материнскому контролю над децидуальным процессом представляет собой поворотную эволюционную адаптацию к проблеме, создаваемой инвазивными и хромосомно различимыми человеческими эмбрионами. Эта концепция основана на способности децидуализованных стромальных клеток реагировать на отдельные эмбрионы способом, который либо способствует имплантации и дальнейшему развитию, либо способствует раннему отторжению [7,9]. Кроме того, менструация и циклическая регенерация вовлекают рекрутирование стволовых клеток и делают эндометрий естественным образом способным к адаптации своей децидуальной реакции для достижения максимального репродуктивного успеха. В данном случае имеется в виду эндокринные,

паракринные и аутокринные сигналы, которые строго регулируют этот процесс дифференциации. В ответ на активацию различных сигнальных путей и ремоделирование хроматина в масштабе всего генома эволюционно консервативных транскрипционных факторов, получающих доступ к децидуальной регуляторной цепи. После запуска децидуальный процесс готов пройти через различные фенотипические фазы, которые лежат в основе восприимчивости эндометрия, отбор эмбрионов и, в конечном итоге, разрешение беременности. Вопрос ставится, как о расстройствах, которые нарушают программирование, начало или прогресс децидуализации, которые ставят под угрозу репродуктивное здоровье и предрасполагают к срыву беременности [8].

Децидуализация – это процесс биологической трансформации, который очень напоминает мезенхимально-эпителиальный переход, происходящий независимо от присутствия имплантирующейся бластоцисты [1].

Процесс децидуализации характеризуется рядом генетических, метаболических, морфологических, биохимических, сосудистых и иммунных изменений, происходящих в строении эндометрия в ответ на имплантируемый эмбрион или даже до зачатия, и затрагивает стромальные клетки эндометрия.

Это фундаментальное репродуктивное событие, происходящее в процессе плацентации. Растущее количество экспериментальных и клинических данных убедительно свидетельствует о том, что дефектная или нарушенная децидуализация способствует становлению несоответствующего взаимодействия матери и плода. И данная ситуация, в итоге, имеет соответствующие клинические последствия, начиная от повторяющейся неудачной имплантации и повторяющегося невынашивания беременности на ранних сроках беременности, вплоть до нескольких серьезных осложнений на поздних сроках беременности. Более того, недавние данные ряда исследований показывают, что отдельные заболевания эндометрия, такие как хронический эндометрит и эндометриоз, могут оказывать пагубное влияние на децидуализацию эндометрия и могут помочь объяснить некоторые аспекты процесса децидуализации, связанного с этими состояниями, а также состояниями возникающими в результате аутоиммунных процессов, одним из примеров которых является антифосфолипидный синдром [10,13]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы полностью понять биомолекулярные механизмы и события, лежащие в основе аномальной реакции децидуализации при антифосфолипидном синдроме. Это позволит разработать новые диагностические и терапевтические стратегии, направленные на повышение вероятности успешного наступления беременности.

Децидуальные клетки дифференцируются от удлинённых фибробластоподобных стромальных клеток эндометрия в более округлый и высокоспециализированный тип секреторных эпителиальных клеток, называемых децидуальными клетками. Децидуализация претерпевает дальнейшие морфологические и биохимические изменения, включая расширение грубого эндоплазматического ретикулума и комплекса Гольджи, накопление гликогена и липидных капель в цитоплазме повышенная экспрессия некоторых белков внеклеточного матрикса (ламинин, коллаген IV типа, фибронектин, сульфат гепарина) и увеличение продукции секреторных белков, включая пролактин (PRL) и белок-1, связывающий инсулиноподобный фактор роста (IGFBP-1), два основных маркера процесса децидуализации. Децидуализация также характеризуется разрастанием спиральных артерий матки и инфильтрацией стромы макрофагами, крупными зернистыми лимфоцитами и естественными клетками матки. Регулирование эндоваскулярной инвазии трофобластов и формирование функционального фето-материнского интерфейса, восприимчивого к полу и аллогенному эмбриону [9-14].

Децидуализация происходит во время поздней секреторной фазы (23–28 день) менструального цикла, когда матка подготовлена к прикреплению эмбриона, и является предпосылкой для успешной имплантации бластоцисты. Именно во время этого процесса приобретают специфические функции, связанные с распознаванием, отбором и принятием эмбри-

она, а также с развитием материнской иммунной толерантности. Любое нарушение процесса децидуализации может вызвать осложнения беременности, такие как неудачная имплантация и прерывание беременности, бесплодие, аберрантная восприимчивость эндометрия, рецидивирующие заболевания эндометрия, выкидыш, отслойка плаценты и задержка внутриутробного развития плода [15,18,19].

Молекулярные механизмы, управляющие децидуализацией, обусловлены повышенным уровнем прогестерона. Повышенный уровень прогестерона стимулирует увеличение внутриклеточного вторичного мессенджера, циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), который сенсibiliзирует стромальные клетки к прогестерону за счет активации пути протеинкиназы и последующей активации мишеней рецепторов прогестерона, участвующих в процессе децидуализации [18,19]. Во время этого мезенхимально-эпителиальный переход (МЕТ) трансформируются, теряя свою передне-заднюю полярность и приобретая характер эпителиальной апикально-базальной полярности, экспрессия N-кадгерина в мезенхимных клетках заменяется E-кадгерином, виментином, уровни которых снижаются [11,12].

Несмотря на важность процесса децидуализации и имплантации, наше понимание процесса децидуализации остается ограниченным, в особенности при антифосфолипидном синдроме. В частности, еще предстоит выяснить, как физические характеристики децидуальных клеток могут влиять на их функцию. Известно, что физические свойства клеток играют важную роль в подвижности, миграции, пролиферации и межклеточном контакте, где они влияют на клеточное поведение эмбрионального развития, гомеостаза и прогрессирование беременности [13].

Следует отметить, что сравнение сосудов небеременной матки и доношенных сосудов показало, что эти сосуды могут увеличивать свой радиус в десять раз. Согласно закону Пуазейля, это приводит к увеличению кровотока в 10 000 раз. Ясно, что способность маточных сосудов различаться по диаметру является большим преимуществом. Затем эволюционной проблемой стало то, как преобразовать сосуды малого калибра в небеременном состоянии в сосуды большого калибра во время беременности, а затем вернуть их в исходное состояние, когда беременность завершится. Ответ заключается во взаимосвязи между эндометрием, маточными сосудами и инвазивными трофобластами [17].

Инвазивные трофобласты являются ключом к модуляции состояния маточных сосудов [8]. Эти уникальные клетки покидают плаценту, проникают в эндометрий и верхние слои миометрия, избирательно проникая в маточные спиральные артерии, и модифицируя эти сосуды с получением расширенных и низким сопротивлением сосудистых каналов, которые несут значительно увеличенный поток материнской крови к плаценте. Этот процесс требует очень тонкого уравнивания противоречивых биологических потребностей матери и плода. Плод, с одной стороны, требует, чтобы его инвазивные трофобласты агрессивно проникли в матку матери в поисках сосудов для модификации. Мать, с другой стороны, должна защищать себя от инвазивных трофобластов, чтобы они полностью не проникли в ее матку, вызывая кровотечение и с дальнейшим смертельным исходом [5,9,18].

Таким образом, чтобы защитить мать от нападения инвазивных трофобластов, мигрирующих к спиральным артериям матки, строма эндометрия трансформируется в плотный клеточный матрикс, известный как децидуальная оболочка [1,5]. Децидуальная оболочка препятствует движению инвазивных трофобластов как за счет образования физического барьера для проникновения клеток, так и за счет создания локальной цитокиновой среды, которая способствует прикреплению трофобластов, а не инвазии [17,19]. Судьба инвазивных трофобластов отчасти, вероятно, является результатом уравнивания инвазивных стимулирующих протеаз, производимых трофобластами, и ингибиторов инвазии, создаваемых децидуальной оболочкой. Фишер и его коллеги недавно предположили, что локальное напряжение кислорода в децидуальной оболочке и верхнем миометрии также играет роль в регуляции инвазии трофобластов, формируя цитотаксический градиент в плацентарном ложе. Таким образом, окончательное расположение любого конкретного инвазивного тро-

фобласта, по-видимому, определяется суммой проинвазивных факторов (внутренние инвазивные протеазы, производимые трофобластами, активаторами и аттрактантами в децидуальной оболочке) и ингибиторами инвазии (физический барьер) и ингибиторы инвазии децидуальной оболочки). Дисбаланс по обе стороны этого уравнения может привести к ненормально ограниченному или чрезмерно чрезмерному вторжению [2,4,7,9,11,16,19].

Первые признаки реакции децидуализации можно увидеть уже на 23 день (через 10 дней после пика выброса лютеинизирующего гормона) нормального менструального цикла, когда спиральные артерии эндометрия впервые становятся заметными [7]. В течение следующих нескольких дней стромальные клетки, окружающие спиральные артерии, становятся все более эозинофильными и увеличиваются, поскольку дифференцирующий эффект прогестерона трансформирует эти клетки в преддецидуальные клетки [4]. Прогрессирующая децидуализация стромы эндометрия в более поздней части менструального цикла подготавливает слизистую оболочку матки к присутствию инвазивных трофобластов, но одновременно закрывает дверь для имплантации [8,11]. Хотя состояние эндометрия в более поздней части цикла идеально для защиты матери от инвазивных трофобластов в случае беременности, он совершенно не подходит для имплантации. Но как можно вернуть невосприимчивый децидуализированный эндометрий в рецептивный недецидуализированный эндометрий, если беременность не наступила? Решение проблемы – менструация.

И так, децидуализация означает трансформацию, которую должен претерпеть стромальный компартмент эндометрия, чтобы приспособиться к беременности. Уильям Поттс Дьюис, профессор акушерства в Филадельфии в начале 19 века, был пионером перинатальной медицины в Северной Америке [13]. В своей книге "Трактат о женских болезнях" в 1826 году он описывает роль децидуальной оболочки следующим образом: «Вскоре после яйцеклетки (зародыша, говоря современным языком) откладывается в полости матки, мы находим его связанным на всей своей поверхности с внутренней стороной этого органа. Этому способствуют как матка, так и яйцеклетка; со стороны матки мы обнаруживаем, что она производит мягкое губчатое вещество, называемое децидуальной оболочкой; со стороны яйцеклетки мы обнаруживаем ее внешнее покрытие или хорион, выходящий из бесчисленных сосудистых волокон – и оба, когда они соединены, служат связующим звеном между яйцеклеткой и маткой» [2,4].

Термин «децидуа» происходит от латинского глагола «решатель», означающего «умереть», «упасть» или «отделиться». Децидуализация эндометрия происходит только у видов, у которых плацентация включает нарушение просвета эпителия и инвазию трофобласта в материнские ткани, хотя реакция, подобная децидуализации, была описана у некоторых видов с неинвазивной плацентой [9].

Таким образом, если учитывать, что морфологические изменения, связанные с децидуализацией, впервые проявляются примерно через 9 дней после овуляции в клетках, окружающих терминальные спиральные артерии и лежащих в основе просвета эпителия [14], этот терминальный период, то есть интервал между овуляторным повышением уровня прогестерона и началом децидуализации, указывает на то, что для запуска этого процесса дифференцировки требуются другие сигналы [14]. Это мнение подтверждается экспериментами англоязычных авторов. В первичных культурах HESC для индукции секреции ПРЛ требуется от 7 до 10 дней лечения прогестероном или прогестином, ответ, который может быть ускорен множеством дополнительных факторов. В культурах эксплантов из эндометрия с поздним секретированием продукция ПРЛ прекращается через 3-4 дня, но может быть восстановлена при добавлении прогестерона [15,19]. Хотя эти наблюдения подчеркивают важность прогестерона в поддержании децидуализированного статуса, они также указывают на то, что этот гормон не является сигналом инициации этого процесса дифференцировки.

Исходя из вышеизложенного требуется необходимым изучение морфологического статуса процесса децидуализации у женщин с потерей плода на ранних сроках при выявленном АФС. Изучения состояния послеабортного эндометрия при данной патологии с учетом

корреляционной связи продукции прогестерона и их роли в развитии потери плода.

Использованная литература:

1. Доброхотова Ю.Э., Джобова Э.М., Озерова Р.И. Неразвивающаяся беременность: тромбофилические и клинико-иммунологические факторы: руководство. М: ГЭОТАР-Медика 2010; 7: 11: 55—56.
2. Баранов В.С., Кузнецова Т.В. Цитогенетика эмбрионального развития: научно-практические аспекты. СПб: Изд-во Н-Л 2007; 164—168, 284—285, 493—499.
3. Никитина Т.В., Лебедев И.Н., Суханова Н.Н., Назаренко С.А. Гаметические мутации тетрануклеотидных повторов ДНК в норме и патологии раннего периода онтогенеза человека. Генетика 2005; 41: 7: 770—778.
4. Никитина Т.В., Саженова И.А., Суханова Н.Н., Лебедев И.Н., Назаренко С.А. Оценка роли однородительской дисомии в ранней эмбриональной летальности человека. Онтогенез 2004; 35: 4: 297—306.
5. Кашеварова А.А., Суханова Н.Н., Толмачева Е.Н., Саженова Е.А., Лебедев И.Н. Ретроспективная молекулярно-генетическая характеристика тетраплоидии при ранней эмбриональной летальности у человека. Цитология 2007; 49: 4: 322—328.
6. Саженова И.А., Лебедев И.Н. Эпимутации центра импринтинга KCNQ1OT1 хромосомы 11 при ранней эмбриональной гибели у человека. Генетика 2008; 44: 12: 1608—1614.
7. Никитина Т.В., Суханова Н.Н., Кашеварова А.А., Толмачева Е.Н., Саженова Е.А., Назаренко С.А., Лебедев И.Н. Создание банка тканей и характеристика хромосомных нарушений при ранней эмбриональной гибели у человека. В сб.: Генетика человека и патология. Актуал пробл соврем цитоген 2011; 9: 71—77.
8. Толмачева Е.Н., Кашеварова А.А., Суханова Н.Н., Саженова И.А., Лебедев И.Н. Эпигенетическая инактивация гена RB1 как фактор нестабильности генома: возможный вклад в этиологию хромосомного мозаицизма в эмбриональном периоде развития человека. Генетика 2008; 44: 11: 1461—1467. 82
9. Lebedev I.N., Ostroverkhova N.V., Nikitina T.V., Sukhanova N.N., Nazarenko S.A. Features of chromosomal abnormalities in spontaneous abortion cell culture failures detected by interphase FISH analysis. Eur J Hum Genet 2004; 12: 7: 513—520.
10. Menasha J., Lievy B., Hirschorm K., Kardon N.B. Incidence and spectrum of chromosome abnormalities in spontaneous abortions: new in sight from 12 year study. Genet Med 2005; 7: 4: 251—263.
11. Макаров О.В., Волкова Е.В., Лысюк Е.Ю., Копылова Ю.В. Фетоплацентарный ангиогенез у беременных с плацентарной недостаточностью. Акуш гинекол репрод 2013; 7: 3: 13—19.
12. Савельева Г.М., Федорова М.В., Клименко П.А., Сичинева Я.Г. Плацентарная недостаточность. М: Медицина 1991; 9—13.
13. Дубровина С.О., Линде В.А., Маклюк А.М., Гимбут В.С. Ангиогенез при имплантации. Пробл репрод 2011; 5: 38—41.
14. Кузнецов Р.А., Перетяпко Л.П., Кулида Л.В., Рачкова О.В., Проценко Е.В., Сарыева О.П. Морфологические параметры дифференциальной диагностики эндометриальной и плацентарной недостаточности при ранних самопроизвольных абортах (усовершенствованная медицинская технология). Иваново 2009; 3—12.
15. Суханова Н.Н. Цитогенетические нарушения при ранней эмбриональной летальности. В сб.: Генетика человека и патология. Актуал пробл соврем цитогенет 2011; 9: 82.
16. Миньженкова М.Е., Шилова Н.В., Маркова Ж.Г., Козлова Ю.О., Золотухина Т.В. Эффективность различных методов диагностики хромосомных аномалий при репродуктивных потерях. Мед генет 2014; 13: 2: 25—30.
17. Nagaishi M., Yamamoto T., Iinuma K., Shimomura K., Berend S.A., Knops J. Chromosome abnormalities identified in 347 spontaneous abortions collected in Japan. J Obstet Gynaecol Res 2004; 30: 3: 237—241.
18. Ворсанова С.Г., Юров И.Ю., Колотий А.Д., Колотий А.Д., Берешева А.К., Демидова И.А., Куринная О.С., Кравец В.С., Монахов В.В., Соловьев И.В., Юров Ю.Б. Хромосомный мозаицизм в материале спонтанных абортусов: интерфазный молекулярно-цитогенетический анализ 650 случаев. Генетика 2010; 46: 10: 1356—1359.
19. Кондриков Н.И. Патология матки. Практ мед 2008; 273—278.