

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ АКУШЕРСТВА,  
ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ»**

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«СИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**Л.Р. Мустафина, С.В. Логвинов,  
С.Ю. Юрьев, Л.А. Агаркова**

# **МОРФОЛОГИЯ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ УРОГЕНИТАЛЬНОМ ИНФИЦИРОВАНИИ**



**Томск – 2016**

УДК 618.36-091.8:616.6-022.6/.7  
ББК 52.512+57.161.102+52.649  
М806

Рецензенты:

заслуженный деятель науки РФ, д-р мед. наук, профессор, академик РАН,  
директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии  
и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга» **А.М. Дыгай;**

д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой гистологии с эмбриологией  
им. профессора П.В. Дунаева ГБОУ ВПО «Тюменский государственный  
медицинский университет» Минздрава России **Г.С. Соловьёв**

Рисунок на обложке **Л.Р. Мустафиной**

**Морфология** плаценты при урогенитальном инфицировании  
М806 / Л.Р. Мустафина, С.В. Логвинов, С.Ю. Юрьев, Л.А. Агаркова. –  
Томск: Изд-во «Печатная мануфактура», 2016. – 120 с.

ISBN 978-5-94476-330-3

Монография посвящена анализу влияния урогенитальной инфекции на морфологию и функционирование плаценты у женщин с бессимптомным течением микоплазменной, уреаплазменной и хламидийной инфекций. Представлены современные данные о гистологическом строении компонентов маточно-плацентарной области – эндометрия, базальной децидуальной оболочки, ворсинчатого хориона. Освещена проблема формирования плацентарной недостаточности на фоне урогенитального инфицирования. Изложены результаты морфологического исследования плацент при разных видах урогенитального инфицирования.

Для морфологов, акушеров-гинекологов, ординаторов, студентов медицинских вузов и факультетов.

УДК 618.36-091.8:616.6-022.6/.7  
ББК 52.512+57.161.102+52.649

ISBN 978-5-94476-330-3

© Л.Р. Мустафина, С.В. Логвинов, С.Ю. Юрьев,  
Л.А. Агаркова, 2016  
© ООО «Печатная мануфактура», макет, 2016

## Введение

Плацентация является сложным процессом, включающим в себя множество клеточных и гуморальных факторов, различных межклеточных взаимодействий. Выпадение или изменение любого звена в этой цепи может привести к развитию осложнений беременности и репродуктивным потерям.

Согласно данным некоторых исследователей, важное место в невынашивании беременности принадлежит инфекционным и аутоиммунным процессам, доля которых в последние годы значительно увеличилась [Сухих Г.Т., Ванько Л.В., 2012]. Кроме того, трансформация иммунного ответа в организме женщины при наступлении беременности увеличивает риск колонизации половых путей патогенными и условно-патогенными микроорганизмами, а также способствует искажению иммунного ответа на присутствие инфекции [Kirk E. et al., 2008; Довжикова И.В. и др., 2010].

При возникновении риска инфицирования во время беременности защитную функцию выполняют иммуноглобулины матери, а также барьерные механизмы слизистых оболочек (мукозальный иммунитет) [Mor G. et al., 2011].

В ранний гестационный период воспалительная реакция в маточно-плацентарной области возможна только за счет клеток мукозального иммунитета, которые являются первой линией борьбы с инфекционными агентами. Так, например, популяция лимфоцитов, инфильтрирующих эндометрий, и их цитотоксическая активность значительно увеличиваются в период, наиболее благоприятный для имплантации бластоцисты [Dambaeva S.V. et al., 2012].

В случае инфицирования половых путей развивается целый каскад иммунных реакций, направленных на нейтрализацию и элиминацию патогена, что при значительной выраженности процесса может вызывать прерывание беременности [Айламазян Э.К.,

2004; Тухватулин А.И. и др., 2011]. Таким образом, потеря плода при инфицировании зачастую связана не только с прямым действием микроорганизма, но и с активацией эффекторных клеток местного иммунитета, к примеру, естественных киллерных клеток, принимающих непосредственное участие в лизисе трофобласта и (или) в запуске цитокинового каскада [Гуревич П.С., 2011].

Воспалительные заболевания нижних отделов половых путей, ассоциированные с такими условно-патогенными микроорганизмами, как *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis*, зачастую не представляют значительной угрозы для здоровья женщины, однако могут приводить к осложнениям беременности и потере плода [Карапетян Т.Э. и др., 2011]. Напротив, опасность серьезных осложнений урогенитального хламидиоза во время беременности не вызывает сомнений, однако примерно у 70 % женщин он протекает абсолютно бессимптомно и не влияет на прогрессирование гестационного процесса и своевременное родоразрешение [Silva M.J. et al., 2011; Price M.J. et al., 2016].

Воспалительные изменения в половых путях не всегда вызывают поражение последа, однако исходный инфекционный фон может оказывать отрицательное влияние на нормальный метаболизм плаценты и ее способность к развитию необходимых адаптационных реакций [Кулаков В.И. и др., 2004]. Учитывая важную роль мукозального иммунитета в противоинфекционной защите и патогенезе воспалительного процесса, однозначно ответить на вопрос, от чего зависит та или иная реакция плаценты при контакте с условно-патогенным или патогенным микроорганизмом и в чем кроется истинная причина репродуктивных потерь, представляется затруднительным. В связи с этим значительный интерес представляет морфологическая картина плацент и механизмы сохранения беременности, которая развивалась на фоне контаминации половых путей уреаплазмами, микоплазмами или хламидиями и благополучно разрешилась родами доношенным плодом. Попытку ответить на поставленный вопрос мы предприняли в настоящей работе.

## *Глава 1*

# **МОРФОЛОГИЯ МАТОЧНО-ПЛАЦЕНТАРНОЙ ОБЛАСТИ**

Плацента – провизорный орган, который имеет решающее значение для создания условий, необходимых для роста и развития плода. В период внутриутробного развития она является связующим звеном между организмом матери и плода, действуя не только как поставщик питательных веществ и продуктов обмена, но и как регулятор внутриутробной среды.

### **1.1. Изменения в эндометрии, предшествующие наступлению беременности**

Ключевая роль эндометрия заключается в организации событий, приводящих к оплодотворению, имплантации и беременности. Для того, чтобы имплантация произошла, эндометрий должен подвергнуться децидуальной перестройке. Этот процесс состоит в изменении стромальных клеток, маточных желез и сосудов эндометрия, а также популяции иммунокомпетентных клеток матки, защищающих последнюю от инфекции, что имеет решающее значение для успешной имплантации и беременности.

У человека, в отличие от других видов млекопитающих, децидуализация не зависит от присутствия бластоцисты в полости матки и всегда начинается в конце секреторной фазы менструального цикла под действием прогестерона [Salamonsen L.A. et al., 2003]. Процесс децидуализации продолжается и при наступлении беременности и, как считается, регулирует последующую инвазию трофобласта и образование плаценты, изменяя экспрессию регуляторных факторов (металлопротеиназ, цитокинов, поверхностных интегринов, главного комплекса гистосовместимости молекул). Трофобласт, в свою очередь, подает паракринные

сигналы, которые модулируют экспрессию гена децидуальных стромальных клеток, а также влияют на местный иммунитет эндометрия [Hess A.P. et al., 2007]. Таким образом, трофобласт облегчает процесс имплантации и обеспечивает обогащение микроокружения цитокинами/хемокинами, ограничивая при этом митотическую активность стромальных клеток во время инвазивной фазы имплантации.

В процессе децидуализации стромальные клетки эндометрия становятся округлыми (рис. 1) и имеют ультраструктурное сходство с миофибробластами и эпителиальными клетками [Oliver C. et al., 1999]. Кроме того, они синтезируют такие биологически активные факторы, как пролактин, релаксин, ренин, инсулиноподобный фактор роста [Brosens J.J. et al., 2002; Salmonsens L.A. et al., 2003] и белки внеклеточного матрикса – ламинин и фибронектин [King A., 2000]. Исследования *in vitro* показали, что описанные изменения коррелируют с изменением экспрессии рецепторов к стероидным гормонам, ремоделированием внеклеточного матрикса и цитоскелета, измененной экспрессией ферментов, факторов роста и цитокинов, индукцией модуляторов апоптоза и специфических факторов транскрипции [Brag A.K. et al., 2001].

Формирование клубков спиральных артерий (рис. 2) в секреторную фазу менструального цикла происходит путем ангиогенеза, который в эндометрии отличается тем, что пролиферирует и эндотелиальные, и гладкомышечные клетки, с полным сохранением при этом строения сосудистой стенки [Lunghi L. et al., 2007; Soares M.J. et al., 2014].

Железы эндометрия и их секреция (рис. 3, 4) играют важную роль в имплантации бластоцисты и децидуализации стромальных клеток [Filant J., Spencer T.E., 2014]. Ряд исследований, проведенных *in vitro* на человеческих стромальных клетках, показали, что цитокины и факторы роста (интерлейкин-11, релаксин, простагландин E2, активин A, кортикотропин-рилизинг-гормон) железистых клеток усиливают их децидуализацию, индуцированную прогестероном. Кроме того, маточные железы играют решающую роль в восприимчивости к имплантации бластоцисты и питании зародыша на протяжении первого триместра беременности [Cooke P.S. et al., 2013; Spencer T.E., 2014; Moser G. et al., 2015].

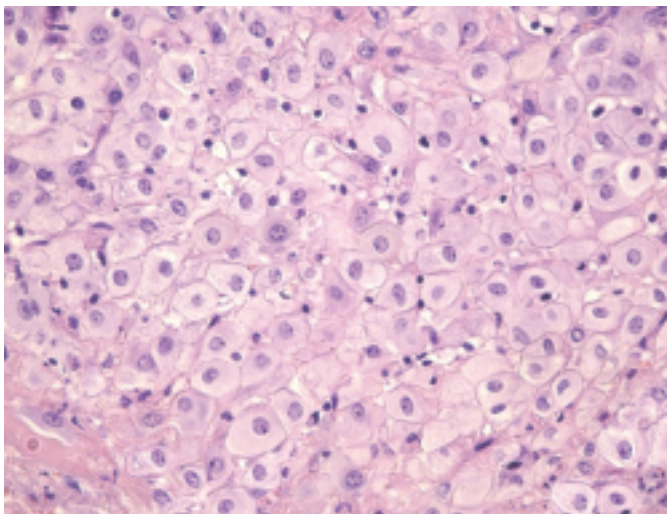


Рис. 1. Децидуализация клеток эндометрия. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400

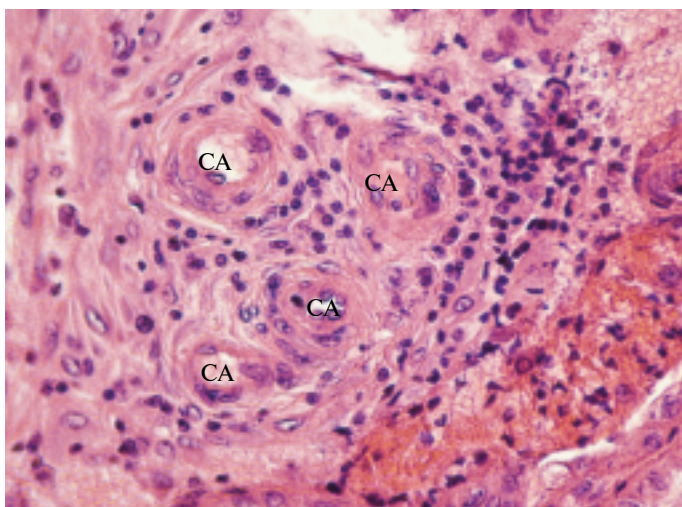


Рис. 2. Формирование клубков спиральных артерий (CA): эндометрий в секреторную фазу менструального цикла. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400

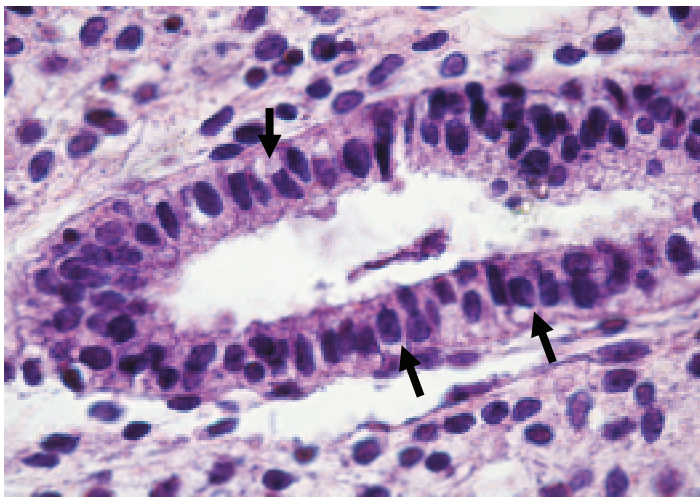


Рис. 3. Железа эндометрия в секреторную фазу менструального цикла. В единичных железистых клетках видны субнуклеарные вакуоли (показаны стрелками). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400

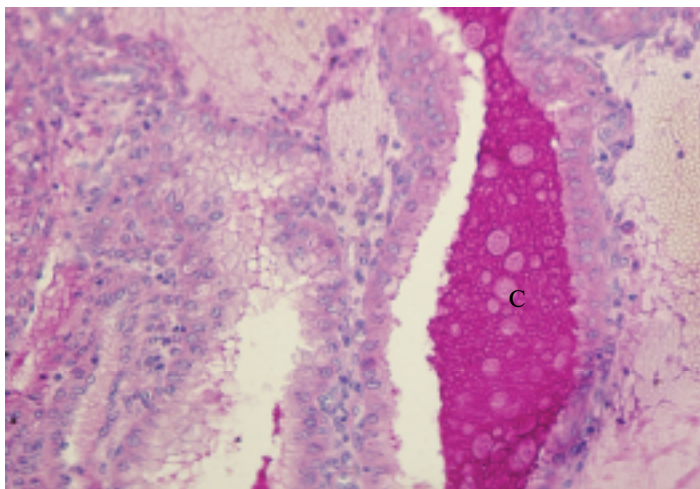


Рис. 4. Железа эндометрия в секреторную фазу менструального цикла. В просвете определяется ШИК-положительный секрет (С). ШИК-реакция, докраска гематоксилином. Ув. 200



В норме в строме эндометрия присутствуют несколько типов иммунокомпетентных клеток. Около 40% всех стромальных клеток в предменструальный период составляют лейкоциты (Т-лимфоциты, натуральные киллерные клетки) и макрофаги [Berbic M. et al., 2014]. После овуляции наблюдается резкое увеличение содержания NK-клеток эндометрия, которые фенотипически и функционально отличаются от циркулирующих в крови.

Децидуализация также характеризуется снижением Th1- и увеличением Th2-лимфоцитов, что зависит от синтеза прогестерона и цитокинов. Рядом авторов было высказано предположение, что Th2-цитокиновая защита плода и трофобласта ингибирует цитотоксичность и пролиферацию NK-клеток, сдвигая NK-клеточную выработку цитокинов в сторону Th2-фенотипа, а также подавления активации цитотоксических Т-клеток [Saito S., 2001; Saito S., Sakai M., 2003; Quenby S., Farquharson R., 2006].

Снижение системного иммунитета у женщин в период беременности является физиологическим приспособлением, способствующим материнской толерантности к полуаллогенному плоду и сохранению беременности. В данных условиях важнейшая роль в противоинфекционной защите отводится механизмам местного иммунитета. Врожденная иммунная система эндометрия, как и в любом другом месте организма, не только обеспечивает защиту от инфекции, но также подает сигнал приобретенной иммунной системе о наличии возбудителя.

Эндометрий, наряду с другими слизистыми оболочками, продуцирует широкий спектр антимикробных пептидов, выделение которых отличается в зависимости от стадии менструального цикла. Пока не известно, существуют ли какие-либо дефекты в экспрессии антимикробных молекул, которые могут увеличить восприимчивость матки к инфекциям во время беременности.

Основными медиаторами локальной иммунной системы эндометрия являются природные антимикробные пептиды, обладающие антибактериальной, противогрибковой и противовирусной активностью. Они экспрессируются как эпителиальными

клетками, так и лейкоцитами эндометрия, и способны обеспечить антимикробную защиту не только в разные фазы менструального цикла, но и на протяжении беременности. Действие этих молекул может ограничить распространение инфекций, передаваемых половым путем, и предотвратить внутриматочные инфекции, которые вызывают преждевременные роды [King A.E. et al., 2003].

Эндогенные антимикробные пептиды (дефензины) обеспечивают первую линию защиты от инфекции и выявляются в эпителиальных и фагоцитирующих клетках, а также в биологических жидкостях. Дефензины могут влиять не только на воспалительный процесс, но также на пролиферацию, продукцию цитокинов и хемотаксис иммунокомпетентных клеток. Противовирусное действие дефензинов не ограничивается только их прямыми антимикробными свойствами,  $\alpha$ - и  $\beta$ -дефензины также являются связующим звеном между врожденным (неспецифическим) и приобретенным (адаптивным, специфическим) иммунитетом [King A.E. et al., 2003; Мамчур В.И., Левых А.Э., 2012].

Еще одной группой эндогенных антимикробных пептидов являются белки WAP-семейства, которые также обладают антимикробной и противовоспалительной активностью, экспрессируются в эпителии репродуктивных органов (в фаллопиевых трубах, эндометрии, слизистой оболочке канала шейки матки), верхних дыхательных путей и поджелудочной железы. Двумя наиболее изученными представителями семейства WAP-белков являются ингибитор секреторной протеиназы лейкоцитов (SLPI) и элафин [Schalkwijk J. et al., 1999]. Белки этого семейства обладают как антипротеазной, так и антибактериальной активностью, благодаря своей способности связывать бактериальные липополисахариды [Clauss A. et al., 2002]. Кроме того, они оказывают антибактериальное, противогрибковое и противовирусное действие, модулируют активность воспалительного процесса, участвуют в ремоделировании тканей, регуляции дифференцировки клеток.

Таким образом, эндометрий играет роль не только в обеспечении факторов, способствующих оптимальной имплантации, но и в реализации противовирусной защиты путем активации механизмов врожденного иммунитета.

## **1.2. Характеристика иммунокомпетентных клеток эндометрия и базальной децидуальной оболочки**

Строма эндометрия и базальной децидуальной оболочки, наряду с фибробластами и децидуальными клетками, содержит ряд иммунокомпетентных клеток, которые мигрируют из кровеносного русла и принимают активное участие в процессах имплантации и поддержании беременности, а также отражают атаки инфекционных агентов [Lachapelle M.H. et al., 1996; Plaks V. et al., 2008; Sanguansermsri D., Pongcharoen S., 2008]. Лейкоцитарные, а также нелейкоцитарные клетки, присутствующие в эндометрии и мигрирующие в него во время имплантации и на ранних сроках гестации, продуцируют множество цитокинов, способных не только сохранять беременность, но и модулировать иммунный ответ к инфекциям [Tabiasco J. et al., 2006; Szekeres-Bartho J., 2008].

### ***Гранулярные лимфоциты, или НК-клетки с фенотипом $CD56^{++}CD16^{-}$***

Преобладающими клетками, обеспечивающими локальную противoinфекционную защиту, являются НК-клетки (рис. 5), содержание которых в децидуальной оболочке в I триместре беременности составляет 60–80% от общей популяции децидуальных лимфоцитов [Keskin D.B. et al., 2007; Croy B.A. et al., 2010; Hu Y. et al., 2010].

Две главные функции НК-клеток человека традиционно связаны с разными клеточными субпопуляциями: цитолитическая активность ограничивается главным образом  $CD16^{+}CD56^{+}$ -субпопуляцией, тогда как главными в продукции цитокинов и сохранении беременности являются  $CD56^{++}CD16^{-}$ -клетки [Nagatsu T., Schust D.J., 2010; De Maria A. et al., 2011].

$CD56^{++}CD16^{-}$ -клетки, называемые также гранулярными лимфоцитами, участвуют в процессах имплантации, децидуализации стомы, гестационной трансформации сосудов эндометрия, в обеспечении оптимальной инвазии трофобласта за счет повышенных уровней интерлейкина-15 (ИЛ-15) [Tabiasco J. et al., 2006; Bilinski M.J. et al., 2008; Manaster I., Mandelboim O., 2008; Croy B.A. et al., 2010; Hu Y. et al., 2010; Сотникова Н.Ю. и др., 2011; Vivier E. et al., 2011; Jabrane-Ferrat N., Siewiera J., 2014].

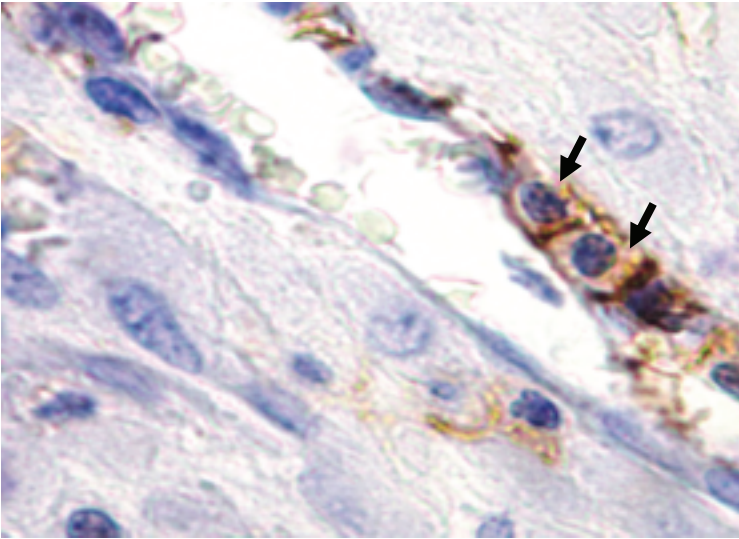


Рис. 5. Гранулярные лимфоциты ( $CD56^{+}$ -экспрессия на клеточной мембране показана стрелками) в сохранном эпителии эндометриальных желез. Уреаплазменная контаминация нижних отделов половых путей. Беременность 6–8 нед. Иммуногистохимическое окрашивание, докрасивание гематоксилином. Ув. 1000

$CD56^{++}CD16^{-}$  гранулярные лимфоциты эндометрия и децидуальной оболочки на ранних сроках беременности по морфологическому строению соответствуют НК-клеткам, встречающимся в крови и в других тканях человеческого организма [Tabiasco J. et al., 2006]. Однако их фенотипическая характеристика в эндометрии и децидуальной оболочке имеет свои особенности, и при иммуногистохимическом окрашивании эти клетки определяются как  $CD56^{++}CD16^{-}CD3^{-}$  [Calatayud S., Rigal D., 1995; Eidukaite A. et al., 2004; Rabot M. et al., 2005; Tabiasco J. et al., 2006]. Очень активная, выраженная экспрессия поверхностной адгезионной молекулы CD56, или N-CAM, является отличительной чертой маточных NK-клеток [Calatayud S., Rigal D., 1995; Loke Y.W., King A., 2000; Rabot M. et al., 2005]. В периферической крови лимфоциты с фенотипом  $CD56^{++}CD16^{-}CD3^{-}$  составляют около 10% всех NK-клеток, а 90% приходится на NK-клетки, которые обладают классиче-

ским фенотипом натуральных киллеров –  $CD16^+CD56^+$  [King A. et al., 1993].

По своей ультраструктуре (рис. 6) гранулярные лимфоциты эндометрия идентичны таковым в периферической крови и других тканях. Они характеризуются значительными для лимфоцита размерами (около 15 мкм), эксцентрично расположенным бобовидным ядром с вдавлениями [Быков В.Л., 2001; Kazakov D.V. et al., 2007]. В цитоплазме этих клеток находятся электронно-плотные белковые гранулы, содержащие три типа цитотоксических веществ – гранулизин, перфорин и гранзим В [Kam C.M. et al., 2000; Croy B.A. et al., 2003; Gastpar R. et al., 2005].

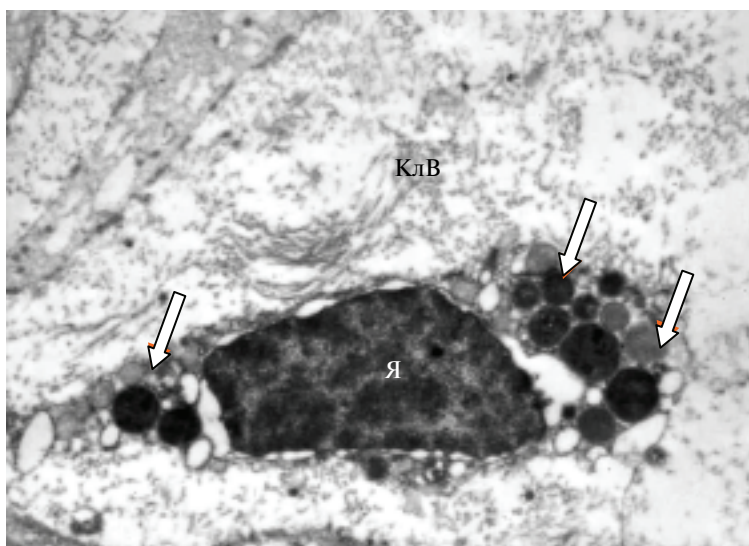


Рис. 6. Осмиофильные цитотоксические гранулы (показаны стрелками) в цитоплазме большого гранулярного лимфоцита (Я – ядро, КЛВ – коллагеновые волокна во внеклеточном матриксе децидуальной оболочки). Уреаплазменная контаминация нижних отделов половых путей. Беременность 6–8 нед. Электронограмма. Ув. 3000

Гранулизин-положительные НК-клетки воздействуют на экстравиллезный трофобласт, при этом гранулы гранулизина накапливаются в ядрах, вызывая апоптоз клеток трофобласта

[Nakashima A. et al., 2008]. Кроме того, гранулизин может оказывать антимикробное действие в период «окна имплантации» [Krensky A.M., 2000; Fleming D.C. et al., 2003]. Децидуальные лимфоциты, экспрессирующие перфорин, полностью обеспечены мощными цитолитическими механизмами, однако обладают низкой цитолитической активностью по сравнению с таковой у периферических NK-клеток [Rukavina D. et al., 1995; Dambaeva S.V. et al., 2009; Bondarenko G.I. et al., 2012]. Гранзим В участвует в реализации цитотоксического действия NK-клеток, способствуя индукции апоптоза в клетках-мишенях [Hirst C.E. et al., 2001; Buzza M.S. et al., 2006; Nagymanyoki Z. et al., 2007; Луценко М.Т., 2010; Воронин Д.Н., 2011].

Количество гранулярных лимфоцитов начинает увеличиваться в эндометрии в секреторную фазу менструального цикла, в периимплантационный период и в первом триместре беременности [Engert S. et al., 2007]. Во втором и, особенно, третьем триместре отмечается его резкое снижение, вплоть до полного исчезновения при доношенной беременности [Croy B.A. et al., 2003].

Функциональные свойства NK-клеток в значительной степени определяются характером основных адгезионных и активационных поверхностных рецепторов, составляющих их иммунофенотипическую характеристику. В отличие от Т-лимфоцитов, NK-клетки экспрессируют не антигенспецифические рецепторы, а большой спектр активирующих и ингибирующих рецепторов. Баланс между активирующими и ингибирующими сигналами определяет исход NK-клеточных ответов на различные угрозы [Jabrane-Ferrat N., Siewiera J., 2014]. Так, гранулярные лимфоциты обладают цитотоксической активностью, нерестриктированной по главному комплексу гистосовместимости МНС, и способностью к продукции ряда цитокинов (интерферонов, интерлейкинов, ФНО, ГМ-КСФ и др.), влияющих на функциональное состояние как самих гранулярных лимфоцитов (аутокринная регуляция), так и других клеток, населяющих эндометрий (паракринная регуляция) [Saito S. et al., 1993; Быков В.Л., 2001; Croy B.A. et al., 2003; Croy B.A. et al., 2003; Rabot M. et al., 2005; Yagel S., 2009; Lash G.E. et al., 2010; Jabrane-Ferrat N., Siewiera J., 2014].

Учитывая наличие цитолитических гранул, активация НК-клеток четко регулируется во время беременности: тормозится после взаимодействия ингибирующих рецепторов с молекулами МНС класса I. НК-клетки могут устранять свою цель с помощью различных механизмов, в том числе прямой цитотоксичности, или путем продукции цитокинов [Jabrane-Ferrat N., Siewiera J., 2014]. Тем не менее, отсутствие экспрессии МНС класса I не является достаточным фактором для реагирования НК-клеток, так как необходимы дополнительные активирующие сигналы. Однако гранулярные лимфоциты не реализуют свой цитотоксический потенциал, напротив, благодаря секреции цитокинов, они могут регулировать взаимодействия между эпителиальными и стромальными клетками, способствовать наступлению и поддержанию беременности, а также активно участвовать в защите слизистой оболочки матки от инфекции [Быков В.Л., 2001]. Так, ряд литических ферментов, секретируемых  $CD56^{++}CD16^{-}$ -клетками, принимают участие в деградации межклеточного вещества стромы эндометрия при его гестационной перестройке [Сухих Г.Т., Ванько Л.В., 2002].

Поскольку количество децидуальных НК-клеток снижается во второй половине беременности и они не выявляются в зрелых плацентах к моменту родов, была выдвинута гипотеза, что их основная роль сводится к поддержанию беременности на ранних этапах, во время которых эти лимфоциты модулируют имплантацию и образование плаценты, взаимодействуя и с децидуальными стромальными клетками и с клетками трофобласта [King A., 2000; Parham P., 2004]. Рекрутирование НК-клеток представляет собой гормонально-зависимый процесс и не зависит от наличия имплантированного в эндометрий эмбриона [Ordi J. et al., 2006]. Продолжительность жизни НК-клеток, вероятно, зависит от опосредованного действия прогестерона на децидуальные клетки, которые экспрессируют рецепторы к нему [Lunghi L. et al., 2007]. При этом было показано, что глюкокортикоиды способны уменьшать количество децидуальных НК-клеток [Quenby S., Farquharson R., 2006].

Высокий уровень гранулярных лимфоцитов в участке имплантации подчеркивает их важность в иммунологии беременности, которая далеко не полностью изучена.

***НК-клетки с фенотипом CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>***

НК-клетки с фенотипом CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> являются классическими киллерными клетками (рис. 7). Они обильно продуцируют цитокины, но являются слабо цитостатическими до активации [Kam S.M. et al., 2000; Keskin D.B. et al., 2007]. Недавние исследования показали, что при определенных условиях CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> демонстрируют иммунорегуляторные свойства, процент НК-клеток увеличивается или уменьшается при определенных болезнях, но значение этих изменений пока не ясно [Poli A. et al., 2009]. В норме естественные киллерные клетки с фенотипом CD56<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> играют существенную роль в момент имплантации, однако после наступления беременности и на всем ее протяжении отмечается их подавление [Сухих Г.Т. и др., 2002]. Увеличение количества НК-клеток и повышение их активности приводит к нарушению процесса имплантации и самопроизвольному аборту [Kara F. et al., 2007].

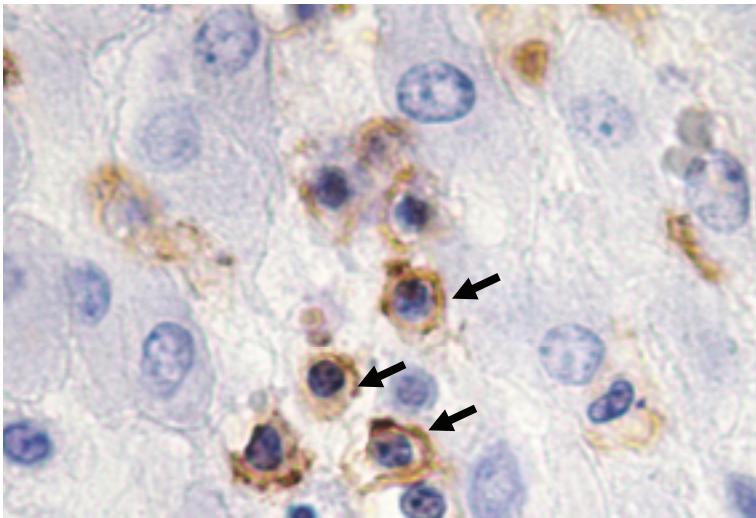


Рис. 7. Диффузное распределение НК-клеток в базальной децидуальной оболочке (положительная экспрессия CD16 на мембране клеток показана стрелками). Уреаплазменная контаминация нижних отделов половых путей. Беременность 6–8 нед. Иммуногистохимическое окрашивание, докрасивание гематоксилином. Ув. 1000



Проведенные в последние годы исследования показали, что реакционная способность НК-клеток гораздо шире, чем считалось ранее, и зависит от микроокружения и времени взаимодействия окружающих факторов и НК-клеток [Bondarenko G.I. et al., 2012; Crome S.Q. et al., 2013; Narni-Mancinelli E. et al., 2013].

***Макрофаги с фенотипом CD68<sup>+</sup>***

Кроме гранулярных лимфоцитов, значительное количество клеток базальной децидуальной оболочки составляют моноциты и макрофаги с фенотипом CD68<sup>+</sup> (рис. 8). Являясь производными моноцитов периферической крови и привлекаемые в децидуальную оболочку стромальными и трофобластическими клетками, макрофаги приобретают специфический фенотип, который способствует плацентарному развитию, адаптации материнского организма к полуаллогенному эмбриону и поддержанию беременности [Lachapelle M.H. et al., 1996; Engert S. et al., 2007; Nagamatsu T., Schust D.J., 2010].

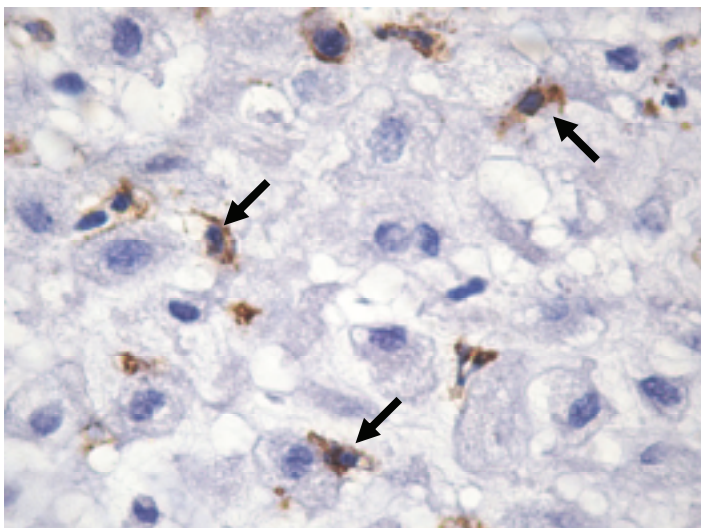


Рис. 8. Положительная экспрессия CD68<sup>+</sup> (показана стрелками) в цитоплазме моноцитов и макрофагов базальной децидуальной оболочки при уреоплазменной контаминации нижних отделов половых путей в 6–8 нед беременности. Иммуногистохимическое окрашивание, докрасивание гематоксилином. Ув. 900

Согласно данным разных исследователей, содержание макрофагов в базальной децидуальной оболочке достаточно велико (около 20%) и остается таковым на протяжении всей беременности [Lash G.E. et al., 2010; Nagamatsu T., Schust D.J., 2010]. В период имплантации они концентрируются в месте контакта эндометрия с инвазивным трофобластом [Гуревич П.С., 2011]. Клетки активно фагоцитируют и выделяют туморнекротизирующий фактор-альфа, способный вызывать апоптоз трофобласта [Сельков С.А., Павлов О.В., 2007]. Существует мнение, что макрофаги базальной децидуальной оболочки фагоцитируют аллоантигены зародыша в случае их несовместимости [Abrachams V.M. et al., 2004].

Изменение количественного содержания или функционирования децидуальных макрофагов может нарушать функции инвазивного цитотрофобласта и плацентарное развитие, приводя к различным нарушениям беременности, вплоть до ее прерывания [Bjrk M.R. et al., 2001; Lash G.E. et al., 2010; Nagamatsu T., Schust D.J., 2010; Soares M.J. et al., 2014].

Макрофаги, активированные бактериальными эндотоксинами или цитокинами NK-клеток, также могут стать причиной прерывания беременности [Arck P.C. et al., 2000; Park J.S. et al., 2005]. Увеличение содержания данного вида клеток в базальной децидуальной оболочке согласуется с концепцией, согласно которой подавление специфического иммунного ответа матери сопровождается активацией неспецифической врожденной иммунной системы [Суших Г.Т. и др., 2002].

### ***Т- и В-лимфоциты***

В составе базальной децидуальной оболочки отмечается сравнительно немногочисленная популяция Т-лимфоцитов. В-клетки практически отсутствуют. Среди популяции Т-лимфоцитов 10–12% составляют  $CD3^{+}$ , около 6% –  $CD4^{+}$  и 5% –  $CD8^{+}$  [Plaks V. et al., 2008; Гуревич П.С., 2011]. Они активируются непосредственно в базальной децидуальной оболочке в первом триместре беременности, в ответ на стимуляцию антигенами плода и поддерживают доминирование Th2-ответа [Saito S. et al., 2000]. При наличии инфекции соотношение Th1/Th2 сдвигается в сторону Th1-ответа, что способствует повышению аутоиммунной

активности и прерыванию беременности [Сухих Г.Т., Ванько Л.В., 2002]. Перечисленные иммунокомпетентные клетки в условиях сниженной общей иммунореактивности беременной участвуют в клеточном иммунном ответе, реализуют иммунные реакции и находятся в непосредственной близости к развивающемуся эмбриону [Гуревич П.С., 2011].

В настоящее время широко начинают применяться количественные и функциональные характеристики  $CD56^{+}$ -лимфоцитов эндометрия и децидуальной оболочки при различных нарушениях беременности. Например, резкое снижение  $CD56^{+}$ -клеток в децидуальной оболочке на фоне усиления их функциональной активности в I триместре беременности наблюдается при самопроизвольных выкидышах [Лепилова И.Б., 2009]. При различных нарушениях репродуктивной функции у фертильных женщин отмечается дефицит субпопуляции  $CD56^{+}$  NK-клеток и превалирование  $CD16^{+}$  NK-клеток [Михнина Е.А., 2009].

Таким образом, изучение изменений субпопуляций NK-клеток эндометрия и базальной децидуальной оболочки, представляющих собой важное звено местной иммунной системы, является актуальным, однако в настоящее время этот вопрос изучен недостаточно.

### **1.3. Строение плаценты при физиологической беременности**

Формирование плаценты завершается к концу I триместра беременности, т.е. в 11–12 нед, в дальнейшем происходит лишь ее рост и увеличение массы [Милованов А.П., 1999; Сидорова И.С., Макаров И.О., 2005]. На 9–10-й нед беременности плацента достигает массы 26 г и содержит 25–35 котиленонов [Радзинский В.Е. и др., 2004]. В этом сроке она представлена ворсинчатым хорионом и децидуальной оболочкой, содержащей прошедшие гестационную перестройку спиралевидные артерии матки и эндометриальные железы [Брусиловский А.И., 1986; Радзинский В.Е., Милованов А.П., 2004; Cooke P.S. et al., 2013].

Согласно данным литературы, в 10–12 нед гестации основной каркас виллезного дерева представлен тремя разновидностями ворсин: мезенхимальными и промежуточными незрелыми,

составляющими основную часть виллезного дерева, а также стволовыми ворсинками [Брусиловский А.И., 1986; Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г., 2002].

Мезенхимальные ворсины (названы так из-за наличия примитивной стромы) являются первой стадией развития виллезного хориона не только в I триместре, но и на протяжении всей последующей беременности [Gastellucci M. et al., 2000]. Они возникают на 5–7-й нед гестации из виллезных отростков путем их васкуляризации и служат предшественниками промежуточных ворсин, являясь пролиферативным компонентом ворсинчатого дерева [Брусиловский А.И., 1986; Радзинский В.Е., Оразмурадов А.А., 2009]. В связи с этим, по мере развития беременности их число снижается и к моменту родов данный тип ворсин определяется в небольшом количестве [Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г., 1999]. Мезенхимальные ворсины покрыты непрерывным слоем синцитио- и цитотрофобласта. На поверхности синцитиотрофобласта содержится множество ШИК-позитивных микроворсинок, образующих щеточную каемку (рис. 9). Строма характеризуется рыхло расположенными коллагеновыми волокнами, в петлях которых определяются мезенхимальные клетки и единичные плацентарные макрофаги – клетки Кашенко–Гофбауэра (рис. 10). Фетальные капилляры развиты неравномерно и никогда не формируют синусоидных структур. В первые недели беременности мезенхимальные ворсины не только служат местом виллезной пролиферации, но также являются зоной основных метаболических и эндокринных процессов [Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г., 1999].

Незрелые промежуточные ворсины формируются из мезенхимальных, начиная с 7–8-й нед развития эмбриона. Покрыты синцитиотрофобластом, площадь, занимаемая клетками цитотрофобласта, может достигать 50% всей поверхности ворсин [Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г., 1999]. Строма формирует стромальные каналы, отграниченные отростками фиксированных ретикулярных клеток, между которыми располагаются фетальные сосуды вместе с редкими пучками коллагеновых волокон. В просвете каналов находятся клетки Кашенко–Гофбауэра.

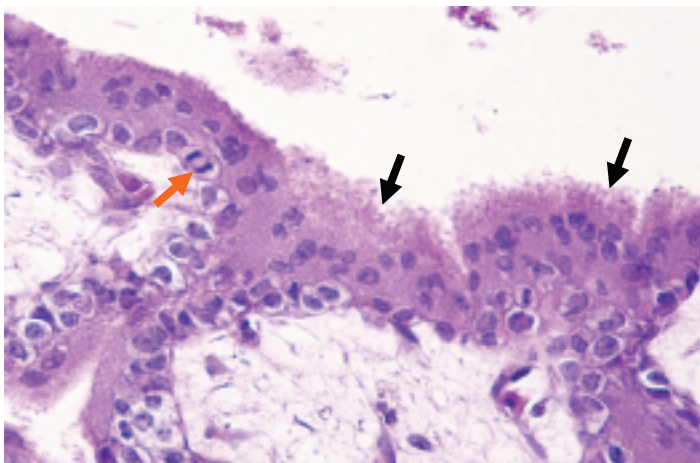


Рис. 9. Щеточная каемка на поверхности синцитиотрофобласта (показана черными стрелками), в подлежащем слое цитотрофобласта фигура митоза (показана оранжевой стрелкой). Беременность 6–8 нед. ШИК-реакция и гематоксилин. Ув. 600

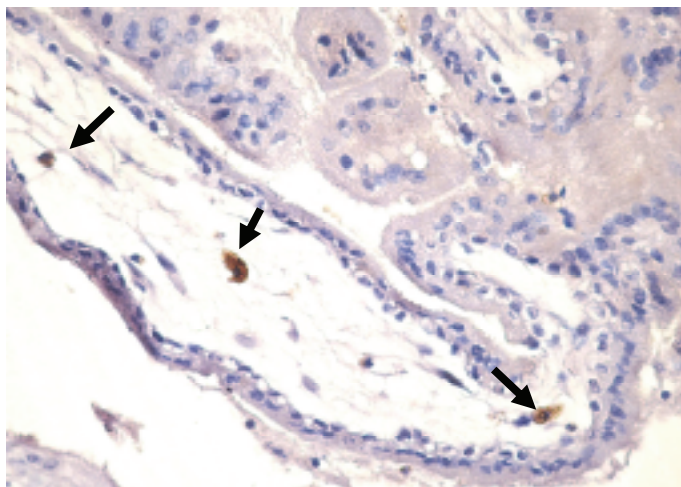


Рис. 10. Единичные плацентарные CD68<sup>+</sup>-макрофаги (показаны стрелками) в строме ворсины хориона. Инфицирование половых путей *Chlamydia trachomatis* в активной форме. Беременность 6–8 нед. Иммуногистохимическое окрашивание, докрасивание гематоксилином. Ув. 400

Некоторые авторы подчеркивают одновременность возникновения ранних капилляров и клеток Кашенко–Гофбауэра, считая, что последние, помимо макрофагальной функции, оказывают стимулирующее действие на ангиогенез в ворсинах и образование экстрацеллюлярного матрикса [Сельков С.А, Павлов О.В., 2007]. Данный вид ворсин расценивается в качестве генеративных центров ворсинчатого дерева. Ветвление кровеносных сосудов в развивающихся незрелых промежуточных ворсинах дает начало 10–16 генерациям стволовых ворсин [Kingdom J. et al., 2000]. Несколько факторов роста, в том числе фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), плацентарный фактор роста (PLGF), ангиопоэтины и ангиостатины образуются внутри ворсин и действуют локально, управляя при помощи рецепторов процессом ангиогенеза [Kingdom J. et al., 2000]. В связи со значительной дистанцией между материнской и плодовой кровью незрелые промежуточные ворсины являются главным местом обмена на протяжении I и II триместров беременности, т.е. до тех пор пока не появятся зрелые промежуточные и терминальные ворсины [Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г., 1999].

Стволовые ворсины начинают дифференцироваться на 8-й нед развития эмбриона. Синцитиотрофобласт, покрывающий ворсины, мономорфный, без синцитиокапиллярных мембран; цитотрофобласт определяется не более чем на 20% площади [Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г., 1999]. Строма характеризуется обширными конденсированными пучками коллагеновых волокон с редкими замурованными фибробластами и единичными макрофагами. Степень организации сосудов коррелирует с калибром стволовых ворсин. Адвентиция сосудов без резкой границы переходит в окружающую ткань. В 9-недельной плаценте каждая стволовая ворсина дает в среднем 23–24 генерации [Demir R. et al., 1997]. Стволовые ворсины выполняют в основном механическую опорную функцию для ворсинчатого дерева, возможно их участие в регуляции фетоплацентарного кровотока [Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г., 1999].

В месте интенсивного роста ворсин в отделах, прилежащих к миометрию, формируется зона контакта, определяемая как базальная децидуальная оболочка [Радзинский В.Е., Милованов А.П., 2004]. Функциональное значение децидуальной перестройки эн-

дометрия наиболее выражено в период раннего развития, когда питание зародыша осуществляется гистiotрофным способом. В децидуальных клетках обнаружены белковые вещества, гликоген, липиды, протеолитические ферменты, кальций, железо, что указывает на трофическую роль базальной децидуальной оболочки [Брусиловский А.И., 1986; Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г., 1999]. Кроме того, на начальном этапе формирования плаценты децидуальная ткань предохраняет организм матери от излишней инвазии трофобласта, а также от воздействия бактерий и токсинов [Брусиловский А.И., 1986; Lala P.K., Graham C.H., 1990].

К концу I триместра происходит полная гестационная перестройка маточно-плацентарных артерий в пределах базальной децидуальной оболочки, при этом просвет их становится максимальным. Стенки сосудов представлены только фибриноидом и единичными эндотелиальными клетками. В результате обеспечивается значительный постоянный приток артериальной материнской крови в межворсинчатое пространство плаценты [Брусиловский А.И., 1986; Милованов А.П., 1999; Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г., 2002; Сидорова И.С., Макаров И.О., 2005; Радзинский В.Е., Оразмурадов А.А., 2009]. Некоторые исследователи предполагают, что ведущую роль в этом сложном процессе выполняют децидуальные клетки, продуцирующие местнодействующие регуляторы пролиферации и инвазии цитотрофобласта [Graham C.H. et al., 1992; Lysiak J.J. et al., 1995]. Одним из таких факторов является трансформирующий фактор роста (TGF- $\beta$ ), который подавляет активность коллагеназы IV и ингибирует инвазивность цитотрофобласта [Lala P.K., Graham C.H., 1990; Saito S. et al., 1993].

На протяжении II триместра гестации вес плаценты увеличивается от 70 г в начале периода до 150–185 г – в конце [Милованов А.П., 1999]. К началу II триместра в плаценте доминируют промежуточные незрелые ворсины с характерными стромальными каналами и свободнолежащими в их просветах плацентарными макрофагами. Характерной чертой данного гестационного периода является выделение среди клеток ворсинчатого цитотрофобласта клеток темного и промежуточного типа. По мнению авторов, клетки темного типа ориентированы на синтез компонентов новообразованного базального слоя (ламинин, коллаген IV типа) вокруг

многочисленных отростков, внедренных в строум ворсин [Милованов А.П., 1999].

Структурной особенностью строум ворсин во II триместре является приближение капилляров к эпителиальному покрову, за счет чего сокращается эпителио-капиллярная дистанция и усиливается метаболизм между кровью матери и плода [Милованов А.П., 1999; Радзинский В.Е., Милованов А.П., 2004].

К 25–28-й нед гестации преобладающим типом ворсин становятся промежуточные дифференцированные ветви с появлением мелких терминальных ворсин. Капиллярная сеть данного типа ворсин представлена встроенными в эпителиальный пласт широкими синусоидами, которые на небольших участках соприкасаются с истонченным безъядерным синцитиотрофобластом, т.е. формируются первые фрагменты истинного плацентарного барьера [Радзинский В.Е., Милованов А.П., 2004].

К 14–15-й нед в маточно-плацентарной области вновь активизируется цитотрофобластическая инвазия (вторая волна), пик которой приходится на 16–18-ю нед. Основное значение второй волны заключается в продвижении интерстициального цитотрофобласта из эндометриальных сегментов артерий в радиальные артерии матки, чтобы посредством гестационной перестройки их стенок и расширения просветов увеличить объем притекающей в межворсинчатое пространство крови [Милованов А.П., 1999; Радзинский В.Е., Милованов А.П., 2004]. Это обеспечивает не только усиленное кровоснабжение плода, но и рост плаценты, увеличение ее общей площади и глубины проникновения в толщу миометрия [Радзинский В.Е., Милованов А.П., 2004; Сидорова И.С., Макаров И.О., 2007]. Тем самым возникают адекватные гемодинамические условия для опережающего роста плода, по сравнению с менее интенсивным увеличением массы плаценты. Так, в конце II триместра масса плода превышает массу плаценты в четыре раза [Радзинский В.Е., Милованов А.П., 2004; Сидорова И.С., Макаров И.О., 2005].

После того, как достигается оптимальное жизнеобеспечение плода, развитие плаценты продолжается с образованием большого количества терминальных ворсин, которые выполняют газообменную функцию за счет ангиогенеза в зрелых промежуточных ворсинках [Kingdom J. et al., 2000].



К началу III триместра плацента сформирована как орган, к моменту родов она достигает массы 450–600 г и не претерпевает значительных изменений в своем строении [Милованов А.П., 1999; Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г., 2002]. В составе плаценты в этот гестационный период наибольший удельный вес имеют ворсины хориона: стволые, зрелые промежуточные и терминальные.

Опорные ворсины характеризуются различным калибром и плотной стромой, представленной толстыми пучками коллагеновых волокон, среди которых определяются артериолы и венулы (рис. 11). Поверхность их, как правило, покрыта одним слоем истонченного синцитиотрофобласта. Цитотрофобласт выявляется редко, в виде единичных клеток.

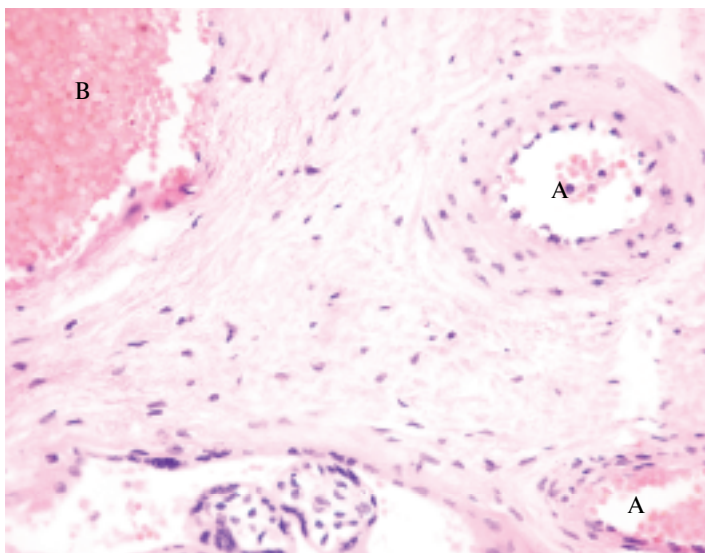


Рис. 11. Опорная ворсина, строма которой представлена коллагеновыми волокнами (А – артериола, В – венула). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400

Зрелые промежуточные ворсины отходят от самых мелких генераций стволых ворсин, в соединительнотканной строме содержат разветвленную капиллярную сеть и к концу III триместра составляют 30–40% от всех ворсин плаценты [Милованов А.П., 1999].

Специализированными структурами плаценты являются терминальные ворсины, они преобладают в конце беременности. Именно их наличие обеспечивает адекватное функционирование и реализацию компенсаторных реакций плаценты в случае развития гипоксических состояний. Основная площадь терминальных ворсин занята синусоидными капиллярами (рис. 12), количество которых в одной ворсине достигает 8. Капилляры располагаются как в центре, так и под слоем синцитиотрофобласта, между ними определяются тонкие прослойки соединительной ткани (рис. 13). Синцитиотрофобласт, как правило, на больших участках значительно истончен и принимает непосредственное участие в формировании гемоплацентарного барьера.

Материнская часть плаценты в III триместре беременности представлена базальной пластинкой, децидуальные клетки в которой имеют вид мелких пластов или островков, разделенных обширными отложениями фибриноида (рис. 14).

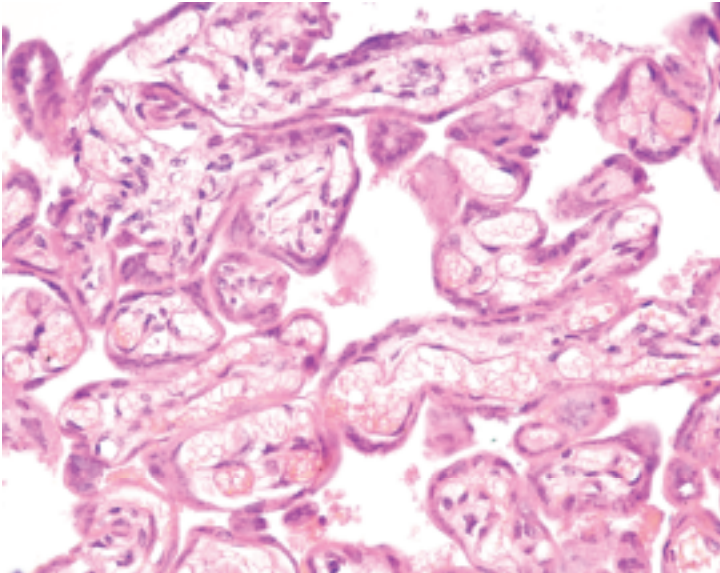


Рис. 12. Терминальные ворсины. Беременность 38–40 нед. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400

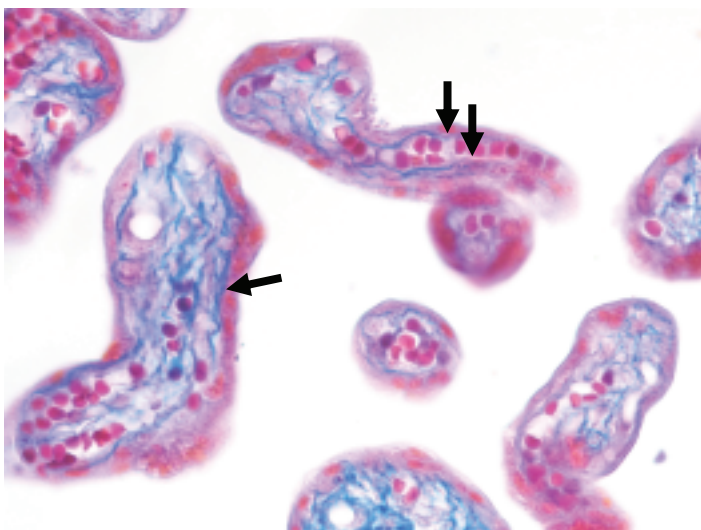


Рис. 13. Терминальные ворсины: тонкие коллагеновые волокна в строме окрашены в синий цвет. Окраска полихромным красителем по Маллори. Ув. 600

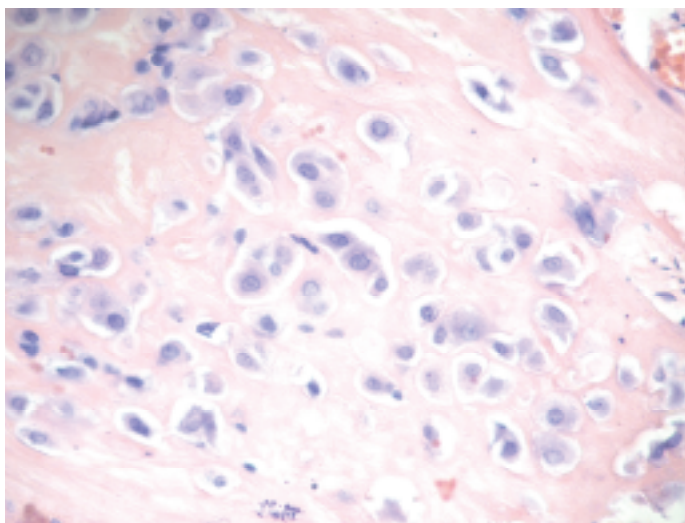


Рис. 14. Децидуальные клетки, окруженные отложениями фибриноида. Беременность 38–40 нед. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400

Таким образом, к концу I триместра плацента полностью сформирована, функционирует как эндокринный орган и готова для диффузии газов и питательных веществ. На всем протяжении базальной децидуальной оболочки развита система маточно-плацентарных артерий с широким просветом и постоянным кровотоком. В конце II триместра беременности ворсинчатое дерево представлено разветвленной системой опорных и промежуточных дифференцированных ворсин и первыми генерациями терминальных ветвей. Формируются первые фрагменты истинного плацентарного барьера. Происходит гестационная перестройка миометриальных сегментов маточно-плацентарных артерий. К концу III триместра в строении ворсинчатого дерева преобладают терминальные ворсины, обеспечивающие адекватное функционирование органа и оптимальное жизнеобеспечение плода.

Итак, несмотря на то что плацента существует ограниченный периодом беременности срок, она является органом, выполняющим множество важных функций: прикрепление развивающегося плода к стенке матки, посредничество в материнской иммунной толерантности, защиту эмбриона/плода от ксенобиотиков, участие в газообмене, обеспечение поступления питательных веществ к плоду и удаление отходов на протяжении внутриутробного развития. Выпадение одной или нескольких из перечисленных функций инициирует развитие компенсаторных реакций, которые, в случае их несостоятельности, заканчиваются формированием плацентарной недостаточности.

## *Глава 2*

### **МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ. ЭТИОЛОГИЯ, ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ**

Плацентарная недостаточность является ключевой проблемой современного акушерства и перинатологии, так как сопровождает самые разные осложнения беременности [Шальнев В.В., 2001; Афанасьева Н.В., Стрижаков А.Н., 2004; Серов В.Н., 2005; Иванова О.Ю. и др., 2011].

Формирование ворсинчатого хориона, а затем плаценты происходит в строгом временном порядке, изменение которого может повлечь за собой развитие плацентарной недостаточности и, как следствие, нарушение развития и роста плода [Цхай В.Б., 2000; Данилов А.А., 2004; Гриневич В.Н., 2011]. При этом страдают эндокринная, трофическая, метаболическая, транспортная, антиоксидантная и другие функции плаценты [Кулаков В.И. и др., 2004; Рец Ю.В., 2010].

Первопричины, способные вызвать плацентарную недостаточность, отличаются многочисленностью, разнообразием и неоднозначностью действия [Зильбер М.Ю., Гребнева О.С., 2011]. Воздействуя исходно на разные этапы развития и функционирования плаценты, различные факторы вызывают универсальную реакцию, основное проявление которой – нарушение функции кровообращения и, как результат, уменьшение кровоснабжения плаценты [Павлова Н.Г. и др., 2007; Закурина А.Н. и др., 2010; Стрижаков А.Н. и др., 2010; Торопкина Е.Л., 2010; Иванова О.Ю. и др., 2011]. Возникновение гемодинамических расстройств, в свою очередь, приводит к нарушению транспорта кислорода и питательных веществ через плаценту к плоду [Рец Ю.В., 2010].

Плацентарная недостаточность, сопровождающаяся метаболическими и (или) гемодинамическими расстройствами в

функциональной системе мать – плацента – плод и отставанием в развитии плода, может возникать уже на ранних этапах беременности [Торопкина Е.Л., 2010; Гриневич В.Н., 2011]. В последнее время этот феномен рассматривается разными исследователями как адаптивная реакция, направленная на выживание плода в условиях снижения интенсивности метаболических реакций в его организме [Савельева Т.В. и др., 2007].

Имеются различные классификации плацентарной недостаточности, учитывающие время и длительность течения, патогенетические механизмы развития, морфологические изменения в плаценте и др. [Калашникова Е.П., 1988; Сидельникова В.М., 2002; Серов В.Н., 2005].

Пожалуй, наиболее часто плацентарную недостаточность разграничивают на первичную и вторичную, согласно классификации, предложенной М.В. Фёдоровой и Е.П. Калашниковой.

Первичная (ранняя) возникает до 16 нед гестации, при формировании плаценты в период имплантации, раннего эмбриогенеза и плацентации под влиянием генетических, эндокринных, инфекционных и других факторов [Фёдорова М.В., Калашникова Е.П., 1986]. Причинами ее возникновения являются воспалительные заболевания урогенитального тракта, нарушения функции яичников, экстрагенитальные и другие заболевания, предшествовавшие наступлению беременности [Анастасьева В.Г., 1998; Милованов А.П., 1999; Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г., 2002; Кулаков В.И. и др., 2004]. Существенное значение в формировании плаценты в этот период имеют строение и степень развития сосудистой сети матки, наличие пороков ее развития и миоматозных узлов, воспалительных заболеваний эндометрия, а также ферментативная недостаточность децидуальной ткани (при нарушениях функций яичников, структуры, расположения и прикрепления плаценты, генуинных дефектах васкуляризации и патологии прикрепления хориона) [Liu B. et al., 1996; Malassiné A., 2001].

Определенное значение могут иметь и нарушения адаптации материнского организма к беременности [Орджоникидзе Н.В., Тютюнник В.Л., 1999]. Так, изучение иммунореактивности организма при развитии плацентарной недостаточности в эксперименте на самках крыс выявило серьезные сдвиги, которые заключались

в поломке антиген-распознающих структур на Т-лимфоцитах, а также усилении Th1-ответа с активацией синтеза провоспалительных цитокинов на системном и локальном уровнях [Кравцова Н.В. и др., 2010]. Кроме того, был установлен локальный иммунодефицит в отношении плацентарных макрофагов. Развитию плацентарной недостаточности может способствовать не только переключение на иммунный ответ Th1-типа, но и нарушение процессов инвазии трофобласта и плацентации, связанное с гиперпродукцией интерферонов и недостаточной выработкой гемопозитических факторов роста и рецепторов к ним. Степень подавления продукции факторов роста находится в прямой зависимости от выраженности процессов компенсации при фетоплацентарной недостаточности.

Повреждение эндотелия сосудов может приводить к подавлению процессов ангиогенеза в результате снижения продукции факторов роста и уменьшения чувствительности эндотелиоцитов к проангиогенным стимулам [Гриневиц В.Н., 2011; Липатов И.С., Тезиков Ю.В., 2011; Проценко Е.В. и др., 2011; Szabo R. et al., 2014]. Так, при изучении в динамике физиологически и патологически протекающей беременности было установлено, что развитие фетоплацентарной недостаточности сопровождается снижением продукции ангиогенных факторов, отмеченным в I триместре гестации, увеличением уровня провоспалительных цитокинов, в том числе ингибиторов ангиогенеза, а также маркеров вазоконстрикции и дисфункции эндотелия [Газиева И.А., Чистякова Г.Н., 2009]. В другом исследовании манифестация плацентарной недостаточности ассоциировалась с усилением продукции как про-, так и антиангиогенных факторов [Милованов А.П. и др., 2008].

Таким образом, основными проявлениями первичной плацентарной недостаточности служат нарушения анатомического строения плаценты, аномалии ее расположения и прикрепления, нарушение созревания ворсин хориона, дефекты васкуляризации, что, как правило, вызывает прерывание беременности и гибель эмбриона в I ее триместре [Анастасьева В.Г., 1998; Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г., 2002].

Вторичная (поздняя) плацентарная недостаточность возникает в период уже сформировавшейся плаценты при сроке беременности более 16 нед и обусловлена экзогенными нарушениями

васкуляризации, инволютивно-дистрофическими и воспалительными процессами, связанными с перенесенными во время беременности заболеваниями [Милованов А.П., 1999; Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г., 2002].

Несмотря на полиэтиологичность, можно выделить несколько патогенетически взаимосвязанных механизмов развития плацентарной недостаточности [Милованов А.П. и др., 1999; Орджоникидзе Н.В., Тютюнник В.Л., 1999; Сидорова И.С., Макаров И.О., 2005; Лукьянова Е.В. и др., 2009]:

- недостаточность инвазии цитотрофобласта;
- нарушение формирования ворсинчатого дерева;
- патологическое изменение маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровообращения;
- поражение плацентарного барьера с нарушением его проницаемости;
- снижение компенсаторно-приспособительных реакций в системе мать – плацента – плод.

При снижении инвазивной способности трофобласта или неравномерной инвазии цитотрофобласта в стенку спиральных сосудов нарушается процесс гестационной перестройки спиральных артерий [Аржанова О.Н. и др., 2004; Сидорова И.С., Макаров И.О., 2005; Lunghi L. et al., 2007; Menkhorst E. et al., 2014]. При этом в сформировавшихся плацентарных сосудах частично сохраняются эндотелий, гладкомышечная структура, эластические мембраны и адренергическая иннервация [Серов В.Н. и др., 2001]. Таким образом, участки спиральных артерий, сохранившие эндотелиальные и гладкомышечные элементы, а также способность реагировать на вазоактивные стимулы, становятся мишенью для действия медиаторов, циркулирующих в крови. Узкий просвет плацентарных сосудов, их чувствительность к сосудодвигательным стимулам препятствуют нормальному кровотоку, не обеспечивают необходимого прироста маточно-плацентарного кровотока, что приводит к уменьшению кровоснабжения плаценты и ишемии ворсин [Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., 2007; Радзинский В.Е., Оразмурадов А.А., 2009].

При патологических вариантах созревания довольно часто наблюдается нарушение формирования ворсинчатого дерева, что



сопровождается изменениями во всех структурных элементах плаценты и является одной из причин формирования плацентарной недостаточности [Милованов А.П., 1999; Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф., 2002]. Так, выделяют преждевременное, запоздалое и диссоциированное созревание плаценты [Фёдорова М.В., 1997].

Комплексное исследование показало, что преждевременное созревание плаценты не является простым отражением ее ускоренного развития, а характеризуется серьезными сдвигами в последовательности этапов формирования ворсинчатого дерева; установлено также двукратное увеличение частоты незрелости ворсинчатого дерева при плацентарной недостаточности, по сравнению с нормальной беременностью [Волощук И.Н., 2002].

Суть замедленного созревания плаценты заключается в том, что незрелые ворсины не созревают, а превращаются в стромальные [Фёдорова М.В., 1997]. Ворсинчатое дерево и вся плацента становятся больше, с редким расположением терминальных ворсин, что нарушает обменные процессы между кровью матери и плода. Причиной заторможенного роста ворсинчатого хориона может быть нарушение генеративного потенциала трофобласта [Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г., 1999].

Диссоциированное развитие ворсин характеризуется чередованием участков нормального, преждевременного и запоздалого развития плацентарной ткани, как в соседних ее участках, так и в пределах разных котиледонов [Милованов А.А., 1999; Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г., 2002]. Ускоренное созревание с увеличением разветвлений ворсинчатого хориона явилось особенностью, которую обнаружили при осложнениях беременности, связанных с относительной маточно-плацентарной недостаточностью [Langston C. et al., 1997; Roberts D.J., Post M.D., 2008].

Патологическое изменение маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровообращения характеризуется нарушением притока крови в межворсинчатое пространство и затруднением оттока крови из него, изменениями реологических и коагуляционных свойств крови у матери, что приводит к тромбообразованию и нарушению микроциркуляции в плаценте [Анастасьева В.Г., 1998; Рец Ю.В., 2010]. Более выраженные изменения включают снижение активности эндотелия сосудов плаценты,

отсутствие компенсаторной гиперплазии капилляров, что приводит к частичной гибели клеток и ткани плаценты [Орджоникидзе Н.В., Тютюнник В.Л., 1999].

Поражение плацентарного барьера с нарушением его проницаемости, а в ряде случаев невозможность формирования полноценного плацентарного барьера связывают с поломками в структурных элементах плаценты, что сопровождается нарушением процесса трансплацентарного обмена [Фёдорова М.В., 1997; Лукьянова Е.В. и др., 2009; Delorme E. et al., 2013; Elad D. et al., 2014; Szabo R. et al., 2014].

В ответ на любые неблагоприятные условия в плаценте развиваются компенсаторно-приспособительные процессы, направленные на усиление плацентарного кровотока, активацию газообмена и снабжения плода питательными веществами [Говорка Э., 1970; Орджоникидзе Н.В., Тютюнник В.Л., 1999; Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г., 2002]. При благоприятной ситуации (преобладание компенсаторных механизмов, хороший эффект от профилактики и лечения) возможно рождение здорового ребенка [Фёдорова М.В., 1997].

Чрезмерная активация деятельности плаценты и напряжение всех компенсаторных механизмов в последующем сменяются угнетением, дезорганизацией основных функций с развитием необратимых деструктивных процессов в плацентарной ткани [Фёдорова М.В., Калашникова Е.П., 1986; Орджоникидзе Н.В., Тютюнник В.Л., 1999].

Таким образом, функциональное состояние плаценты во многом обусловлено степенью ее развития, соответствием гестационному сроку и сохранностью компенсаторно-приспособительных механизмов. В связи с этим при возникновении плацентарной недостаточности дальнейшее развитие и состояние плода определяется ее исходами (синдром задержки развития, изолированный или в сочетании с гипотрофией; внутриутробная гипотрофия; внутриутробная гипоксия; внутриутробная гибель) [Фёдорова М.В., 1997; Warrander L.K. et al., 2012].

Морфологически плацентарная недостаточность в зрелой плаценте документируется рядом неспецифических изменений, которые условно можно подразделить на инволютивно-дистрофические

и компенсаторно-приспособительные [Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г., 2002; Сажина Т.В., 2009; Власюк М.Е. и др., 2010; Киселёва Н.И., 2012].

Морфологическая классификация плацентарной недостаточности включает в себя острую, хроническую компенсированную, хроническую субкомпенсированную и хроническую декомпенсированную формы [Милованов А.П., 1991; Павлова Н.Г. и др., 2007; Зильбер М.Ю., Гребнева О.С., 2011].

При острой форме плацентарной недостаточности инволютивно-дистрофические изменения выражены слабо, при этом компенсаторно-приспособительные реакции развернуты достаточно хорошо и характеризуются гипervasкуляризацией ворсин и большим числом синцитио-капиллярных мембран [Зильбер М.Ю., Гребнева О.С., 2011]. В результате пареза сосудов и диффузной гиперемии появляются распространенные очаги кровоизлияний.

При хронической компенсированной плацентарной недостаточности отмечается напряженность функционального состояния плаценты, что на микроскопическом уровне также характеризуется избыточной васкуляризацией ворсин с большим числом синцитио-капиллярных мембран, появлением средних и крупных синцитиальных узлов [Рец Ю.В., 2010; Стрижаков А.Н. и др., 2010]. Инволютивно-дистрофические изменения при данной форме плацентарной недостаточности выражены умеренно, преимущественно за счет отложений фибриноида в субхориальном межворсинчатом пространстве.

При хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности наблюдается очаговая незрелость ворсинчатого хориона, утолщение синцитио-капиллярных мембран, выраженные инволютивно-дистрофические процессы (псевдоинфаркты, фиброз, кальциноз) на фоне развитых компенсаторно-приспособительных реакций [Власюк М.Е. и др., 2010; Надев А.П. и др., 2010; Рец Ю.В., 2010; Стрижаков А.Н. и др., 2010].

Хроническая декомпенсированная плацентарная недостаточность характеризуется признаками нарушения кровообращения в плаценте, патологической незрелостью последней с задержкой развития ворсинчатого хориона (наличие эмбриональных и (или) незрелых промежуточных ворсин, хаотичное ветвление ворсин),

резко выраженными инволютивно-дистрофическими изменениями при слабом развитии компенсаторно-приспособительных реакций. При данной форме недостаточности возможно сочетание хаотически склерозированных ворсин с их преждевременным созреванием [Рец Ю.В., 2010; Стрижаков А.Н. и др., 2010; Липатов И.С., Тезиков Ю.В., 2011; Тезиков Ю.В. и др., 2011].

Таким образом, присутствие урогенитальной инфекции, на фоне которой наступает и развивается беременность, даже при своевременном родоразрешении живым плодом, чаще всего сопровождается развитием плацентарной недостаточности различной степени тяжести.

В заключение следует сказать, что на сегодняшний день в доступной литературе достаточно полно представлены данные, касающиеся инфекционных агентов, способных вызывать воспалительные изменения в половых путях; хорошо известно их воздействие на развитие беременности, описана морфология плацентарной недостаточности и степень ее тяжести при различных урогенитальных инфекциях. Вместе с тем, многие клеточные и тканевые реакции, развивающиеся в маточно-плацентарной области и в плаценте при инфицировании нижних отделов половых путей, не дают ответа на вопросы, почему при одинаковых условиях возможен разный исход беременности, почему в одних случаях наличие условно-патогенной инфекции в половых путях беременных вызывает тяжелейшие осложнения, а в других (даже при персистенции облигатных патогенов и отсутствии лечения) беременность удастся сохранить вплоть до своевременного родоразрешения живым плодом? Эта проблема до сих пор остается мало понятной и представляет научный интерес для многих исследователей.

## Глава 3

# МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ЗРЕЛЫХ ПЛАЦЕНТАХ ПРИ РАЗНЫХ ВИДАХ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ

### 3.1. Краткая характеристика микоплазм, их взаимодействие с макроорганизмом

Возбудители мико- и уреаплазмоза – микоплазмы являются представителями класса *Mollicutes* и составляют большую группу микроорганизмов. Среди значительного количества видов, встречающихся у человека, наибольший практический интерес представляют три вида микоплазм, тропных к урогенитальному тракту: *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum* [Лобзин Ю.В., 2003; Gdoura R. et al., 2007; Савичева А.М. и др., 2009]. В настоящее время *Mycoplasma genitalium* определена как абсолютный патоген, вызывающий воспалительные изменения мочеполовой системы, который, однако, встречается лишь у 1–2% населения [Кисина В.И., Ширшова Е.В., 2005]. *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum* относят к условно-патогенным микроорганизмам [Calcutt M.J. et al., 1999; Doh K. et al., 2004; Кисина В.И., Ширшова Е.В., 2005; Соколовский Е.В. и др., 2006; Прилепская В.Н. и др., 2007]. Частота встречаемости этих возбудителей, по данным разных авторов, составляет от 10 до 80% [Курбанова А.А., 2009; Серов В.Н., Тютюнник В.Л., 2010; Гусейнзаде М.И., 2014]. При этом показано, что у социально адаптированных женщин показатель инфицированности вдвое ниже, чем у социально неадаптированных (соответственно 43,7 и 86,9%) [Кузнеченкова Т.В. и др., 2010].

Структурная организация микоплазм достаточно проста. Они занимают промежуточное место между бактериями, вирусами и простейшими. Микоплазмы грамотрицательны, имеют достаточно

низкую чувствительность к большинству красителей, что затрудняет их выявление на цитологических мазках [Лобзин Ю.В., 2003; Gdoura R. et al., 2007]. Отличительными чертами всех микоплазм являются малые размеры жизнеспособных частиц, которые, по данным разных авторов, варьируют от 10–30 мкм у *Ureaplasma urealyticum* до 125–250 мкм у остальных видов [Панкратов В.Г., Панкратов О.В., 1997; Лобзин Ю.В., 2003; Waites K. et al., 2005].

*Ureaplasma urealyticum* отличается от классических микоплазм очень маленькими размерами и более быстрым ростом колоний [Тимченко В.Н. и др., 2005]. Нынешнее название бактерии обусловлено ее способностью синтезировать в цитоплазме клеток фермент уреазу, расщепляющий мочевины на углекислый газ и аммиак [Glass J.I. et al., 2000]. *Ureaplasma urealyticum* традиционно рассматривается как более опасная для организма, чем *Mycoplasma hominis*. Множество научных сообщений посвящено роли *Ureaplasma urealyticum* в развитии недоношенности, преждевременном разрыве плодных оболочек, преждевременных родах, интраамниальной инфекции, хориоамнионите, фуникулите и плацентарной инвазии [Larsen B., Hwang J., 2010; Caroccia R. et al., 2013; Kwak D.W. et al., 2014].

У всех видов микоплазм отсутствует клеточная стенка, они ограничены только трехслойной цитоплазматической мембраной, похожей на таковую у эукариот [Семко О.Ф., Пискун О.В., 2006]. Организация микоплазмы чрезвычайно проста: в цитоплазме имеются нуклеотид, диффузно распределенный в виде нитей ДНК, и минимальное количество органелл (рибосомы и внутрицитоплазматические мембранные структуры) [Панкратов В.Г., Панкратов О.В., 1997; Лобзин Ю.В., 2003; Семко О.Ф., Пискун О.В., 2006]. Размножение микоплазм происходит внутриклеточно, путем отделения дочерних клеток от поверхности мембраны материнской клетки, а также почкованием с множественным высвобождением элементарных телец [Мавров И.И., 1994; Лобзин Ю.В., 2003]. Отсутствие ригидной клеточной стенки обуславливает полиморфизм микоплазм: встречаются овоидные, нитевидные, звездчатые, почкующиеся и другие формы [Шабунина Н.Р. и др., 1993; Waites K. et al., 2005; Семко О.Ф., Пискун О.В., 2006; Прилепская В.Н. и др., 2007].

Являясь мембранными паразитами, микоплазмы необратимо фиксируются на поверхности клеточной мембраны, где и осуществляют свою жизнедеятельность [Чернушенко Е.Ф., Когосова Л.С., 1991; Лобзин Ю.В., 2003; Прилепская В.Н. и др., 2007]. Персистируя и распространяясь в организме хозяина, микроорганизмы эффективно импортируют энергетически ценные питательные вещества, присутствующие в окружающей среде, такие как аминокислоты и предшественники нуклеиновой кислоты, стеролы (холестерин и др.), некоторые белки, необходимые для собственного биосинтеза и выживания [Мавров И.И., 2000; Лобзин Ю.В., 2003; Мальцева Л.И. и др., 2005; Pitcher D.G., Nicholas R.A.J., 2005; Pilo P. et al., 2007]. Одновременно с этим в клетку макроорганизма высвобождаются токсические метаболиты. Подобная стратегия позволяет микоплазме эксплуатировать минимальную генетическую информацию ее небольшого генома не только для выполнения основных функций репликации, но и для повреждения клеток макроорганизма [Pilo P. et al., 2007].

В процессе взаимодействия микоплазм с клетками организма хозяина можно выделить две ведущие группы факторов [Fernald G.M., 1982]:

1) факторы, обеспечивающие персистенцию микоплазмы (антигенная мимикрия, резистентность к фагоцитозу, супрессорное воздействие на иммунную систему макроорганизма);

2) факторы, содействующие развитию патологических реакций (неспецифическая стимуляция иммунологических процессов, аутоиммунные расстройства).

К факторам патогенности микоплазм относят следующие [Шевченко О.П., Степаненко В.И., 2003]:

1) действующие непосредственно на клетки хозяина (экзотоксин, гемолизины, перекиси и некоторые мембранные компоненты, обладающие токсичным действием);

2) оберегающие микоплазмы от защитных механизмов хозяина (мембранный паразитизм, конкуренция за жизненно важные субстраты);

3) факторы прямого действия (индукция синтеза аутоантител, возникновения гиперчувствительности, митогенное воздействие на лимфоциты, синтез холодовых Ig A-агглютининов).

Однако доминирующим фактором патогенности микоплазм считается их способность тесно связываться с мембраной клетки [Cimolai N. et al., 1989; Doh K. et al., 2004; Мальцева Л.И. и др., 2005]. С одной стороны, в поврежденной клеточной мембране нарушается процесс распознавания микоплазменных антигенов, с другой – микоплазмы обладают свойством встраивать в свои мембраны антигенные компоненты из тканей хозяина [Furr P.M., Taylor-Robinson D., 1990]. Некоторые авторы не исключают возможность того, что микоплазмы могут захватывать участки клеточных мембран одних типов клеток и встраивать их в мембраны других, изменяя клеточные функции [Чернушенко Е.Ф., Когосова Л.С., 1991]. В частности, при микоплазменной контаминации было установлено изменение антигенных свойств для В- и Т-лимфоцитов [Чернушенко Е.Ф., Когосова Л.С., 1991; Прилепская В.Н., Абуд И. Ю., 1998; Немченко О.И., 2007; Фофанова И.Ю., 2008, 2010]. Кроме того, на поверхности некоторых видов микоплазм обнаружены поверхностные антигены, перекрестно реагирующие с антигенами тканей организма человека [Лобзин Ю.В., 2003].

Все это делает микоплазму «невидимой» для факторов местной иммунологической резистентности и позволяет длительно персистировать в организме, способствуя развитию аутоиммунных и других иммунопатологических процессов [Санин А.В., Пронин А.В., 1988; Соколов Е.И., 1988; Furr P.M., Taylor-Robinson D., 1990; Мальцева Л.И. и др., 2005; Семко О.Ф., Пискун О.В., 2006].

### **3.2. Влияние микоплазменной инфекции на течение беременности**

Специфических признаков поражений мочеполового тракта уреоплазмами и микоплазмами не существует [Stray-Pedersen B. et al., 1991; Панкратов В.Г., Панкратов О.В., 1997; Zhu G.X. et al., 2011]. Тяжесть и характер клинических проявлений при микоплазменной инфекции определяются вирулентностью возбудителя, массивностью обсеменения, потенциалом иммунологической защиты и неспецифической резистентностью макроорганизма [Лобзин Ю.В., 2003; Pitcher D.G., Nicholas R.A.J., 2005; Прилепская В.Н. и др., 2007; Аршба И.М., 2011].



При урогенитальном микоплазмозе инфекционный процесс протекает в латентной или манифестной форме. В первом случае отсутствуют какие-либо признаки поражения организма, во втором патогены оказывают цитопатическое действие и вызывают гибель эпителиальных клеток [Джикидзе Э.К., Крылова Р.И., 2001; Лобзин Ю.В., 2003; Кузнеченкова Т.В. и др., 2010]. Манифестно протекающий мочеполовой микоплазмоз сопровождается преимущественно местной воспалительной реакцией без проникновения возбудителей заболевания за пределы ворот инфекции [Zhu G.X. et al., 2011].

Кроме местного воздействия микоплазм возможно генерализованное их распространение. Так, при моделировании урогенитального микоплазмоза у обезьян с использованием культур *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum*, выделенных из крови и генитального тракта женщин с патологией родов, у части животных наблюдалась генерализация возбудителя с развитием выраженных воспалительных явлений [Джикидзе Э.К., Крылова Р.И., 2001; Крылова Р.И. и др., 2002]. При этом были установлены морфологические признаки тропности микоплазм не только к мочеполовой системе, но и к органам иммуногенеза, где в ранние сроки после заражения обнаруживались инфекционные агенты и морфологически выраженная гиперпластическая реакция (лимфоидная гиперплазия селезенки и лимфоузлов). У остальных обезьян инфекционный процесс протекал клинически бессимптомно, несмотря на морфологические признаки воспаления в мочевыводящих путях. Авторы пришли к выводу, что активация микоплазменной инфекции с появлением клинико-морфологических проявлений возникает в условиях снижения иммунологической реактивности макроорганизма.

Аналогичной точки зрения придерживаются ряд отечественных и зарубежных исследователей [Макаров О.В. и др., 2004; Doh K. et al., 2004; Кебу Т.И. и др., 2005; Кисина В.И., Ширшова Е.В., 2005; Соколовский Е.В. и др., 2006; Прилепская В.Н., Фофанова И.Ю., 2010; Сароссия R. et al., 2013].

Однако даже местное воспаление в слизистой оболочке мочеполового тракта способно оказывать влияние на течение и исход беременности. Это может быть как непосредственное

распространение инфекционных агентов, так и опосредованное влияние на маточно-плацентарную область путем выработки провоспалительных цитокинов с развитием каскада цитокиновой активности [Calcutt M.J. et al., 1999; Сухих Г.Т., Ванько Л.В., 2003; Doh K. et al., 2004].

Так, белковые антигены микоплазм, которые локализуются преимущественно в глубине мембранного матрикса, отвечают за реакции клеточного иммунитета и стимулируют образование местных моноцитарно-лимфоцитарных инфильтратов с отеком слизистой оболочки урогенитального тракта [Стакенас П.С., 1992; Лобзин Ю.В., 2003; Doh K. et al., 2004; Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г., 2006; Михнина Е.А., 2009]. В мелких сосудах обнаруживаются тромбы, сопровождающиеся в отдельных случаях образованием очагов ишемии и некроза ткани [Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф., 2002; Лобзин Ю.В., 2003].

По-видимому, такие осложнения беременности, как невынашивание и самопроизвольные выкидыши на ранних сроках, связаны с реакцией локального иммунитета эндометрия и базальной децидуальной оболочки [Верясов В.Н. и др., 2002; Лепилова И.Б., 2009; Михнина Е.А., 2009]. Рядом исследователей установлена взаимосвязь между колонизацией нижних отделов половых путей (влагалища, цервикального канала шейки матки) *Mycoplasma hominis* и (или) *Ureaplasma urealyticum* и риском преждевременных родов [Donders G.G. et al., 2000; Beltrón Montoya J. et al., 2002; Wasiela M. et al., 2003; Judlin P., 2003; Kataoka S. et al., 2006; Lee S.E. et al., 2009]. Это обосновано при восходящем пути инфицирования из нижних отделов половых путей в полость матки, что возможно до 16-й нед беременности, когда между плодным пузырем и полостью матки остается свободное пространство [Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г., 2006]. Однако в таких случаях должна быть высокая степень обсеменения слизистой оболочки половых путей микроорганизмами, сопровождающаяся, как правило, выраженной местной и общей воспалительной реакцией с прерыванием беременности и отторжением плодного пузыря [Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф., 2002].

В более поздние сроки беременности колонизацию нижних отделов половых путей микоплазмами связывают с уменьшением длины шейки матки, инфицированием и преждевременным раз-

рывом околоплодных оболочек, что является факторами риска преждевременных родов [Jacobsson B. et al., 2003; Perni S.C. et al., 2004; Ye L.L. et al., 2004; Donders G.G. et al., 2009; Bayraktar M.R. et al., 2010; Breugelmans M. et al., 2010; Donders G.G. et al., 2010]. Причинами преждевременного разрыва околоплодных оболочек являются не только непосредственное повреждающее воздействие патогена, но и увеличение уровней некоторых провоспалительных цитокинов (интерлейкина-6, интерлейкина-8, ФНО- $\alpha$ ) в вагинальном секрете у беременных женщин, контаминированных *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum*, инфицирование амниотической жидкости, а также повышение давления амниотической жидкости на стенки плодного пузыря [Wasiela M. et al., 2004; Kallinka J. et al., 2005; Lyon D. et al., 2010; Oh K.J. et al., 2010; Taylor-Robinson D., Lamont R.F., 2011; Zhu G.X. et al., 2011].

Диагностически значимой концентрацией микоплазм и уреоплазм, при которой появляются клинические симптомы воспаления урогенитального тракта (уретрит, вагинит, цервицит), считается концентрация выше  $10^4$  КОЕ/мл [Скрипкин Ю.К. и др., 2013]. Однако даже повышение титра микроорганизмов более указанного значения не всегда сопровождается клиническими проявлениями. Так, в исследовании М.И. Гусейнзаде (2014) у 47% пациенток фертильного возраста воспалительные проявления со стороны урогенитального тракта отсутствовали, при этом лабораторные тесты выявили у них микоплазменную контаминацию с микробным числом более  $10^4$  КОЕ/мл.

Некоторые иностранные авторы в работах последних лет очень осторожно высказываются о прямом или опосредованном патологическом действии микоплазм. Пересматриваются взгляды на течение беременности и причины ее прерывания у женщин с наличием микоплазменной контаминации [Larsen B., Hwang J., 2010; Choi S.J. et al., 2012; Сароссia R. et al., 2013]. Присутствие генитальных микоплазм в таких случаях часто интерпретируют как фактор, который может играть определенную роль в патогенезе и влиять на риск неблагоприятных исходов беременности.

Таким образом, беременность на фоне микоплазменной контаминации, независимо от наличия или отсутствия клинических проявлений, может протекать физиологически.

### 3.3. Морфология плаценты в условиях контаминации нижних отделов половых путей *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum*

Мы предприняли попытку морфологически исследовать плаценту и выяснить, какие процессы способствуют сохранению беременности в условиях микоплазменной контаминации с титром микроорганизмов более  $10^4$  КОЕ/мл.

В исследование включали беременных женщин с уреаплазменной (35 пациенток) и микоплазменной (24 женщины) инфекцией половых путей, с микробным числом более  $10^4$  КОЕ/мл к моменту родов. Контрольную группу сформировали беременные с отсутствием указанных инфекций (66 женщин). Из исследования исключали беременных с наличием венерических, аутоиммунных и декомпенсированных экстрагенитальных заболеваний, а также женщин, лечившихся по поводу уреаплазменной или микоплазменной инфекции. Возраст беременных женщин, включенных в исследование, составил 19–37 лет.

Для оценки морфологических изменений забирали плаценты, полученные после срочных родов в гестационном сроке 38–40 нед ( $n = 125$ ). Вырезали фрагменты центральной, парацентральной и краевой зоны из участков без макроскопически видимых патологических изменений [Брусиловский А.И., 1986]. В течение 10–15 мин после родов плаценты фиксировали в 10%-м растворе нейтрального формалина, жидкости Карнуа и по стандартной методике заливали в парафин [Меркулов Г.А., 1961]. После приготовления срезов толщиной 4–6 мкм проводили окрашивание гематоксилином и эозином, гематоксилином-пикрофуксином по Ван-Гизону, полихромным красителем по Маллори. Для количественной оценки использовали окулярную вставку Автандилова [Автандилов Г.Г., 1990], при помощи которой в 10 независимых полях зрения определяли удельные объемы (%) основных структурных компонентов плаценты (базальная и хориальная пластины, межворсинчатое пространство, межворсинчатый фибриноид, строма, эпителий и сосуды ворсин, синцитиальные почки, синцитиальный эпителий, ворсины, «замурованные» в фибриноид, кальцинаты, участки тромбоза).

Для электронной микроскопии материал, фиксированный в 2,5%-м глютаровом альдегиде, постфиксировали в 1%-м растворе четырехокси осмия, дегидратировали в спиртах восходящей концентрации и заливали в эпон. Приготовленные на ультратоме LKB-4 (Швеция) полутонкие срезы окрашивали толуидиновой синью. Ультратонкие срезы помещали на медную сетку, контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца [Reynolds E.S., 1963]. Просмотр и фотографирование полутонких срезов производили на световом микроскопе Axiostar plus (Carl Zeiss, Германия), ультратонких – на электронном микроскопе JEM-7A (Япония).

Анализ полученных данных осуществляли методами описательной статистики с вычислением медианы  $Me$  и интерквартильного интервала ( $Q_1-Q_3$ ). Для оценки различий использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Различия между показателями в разных группах считали значимыми при  $p < 0,05$ ; при  $p = 0,05-0,06$  высказывались о тенденции.

При наличии в половых путях беременных *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum* в плацентах обнаруживалась сходная гистологическая картина. Все изменения оценивались нами по трем характеристикам:

- 1) оценка степени зрелости и соответствия морфологических структур плаценты сроку беременности;
- 2) морфологические изменения, отражающие инволютивно-дистрофические и патологические изменения;
- 3) морфологические изменения, характеризующие развитие компенсаторно-приспособительных реакций.

Деление это весьма условное, поскольку отделить одни процессы от других в функционирующей и отвечающей окружающим условиям плаценте сложно.

Сразу заметим, что, несмотря на присутствие уреаплазм и микоплазм в высоком титре в половых путях беременных женщин, морфологические признаки воспалительных изменений в плацентах отсутствовали. Все они соответствовали сроку гестации и имели типичное для зрелой доношенной плаценты гистологическое строение.

Базальная пластинка состояла из островков и пластов крупных децидуальных клеток округлой или овальной формы. Местами децидуоциты были разделены материнским фибриноидом Нитабух, в котором нередко определялись довольно массивные депозиты кальция (рис. 15). При контаминации *Mycoplasma hominis* в базальной пластинке наблюдался неравномерный, умеренно выраженный отек, встречались редкие клетки лимфоидного ряда, а также мелкоочаговые кровоизлияния (рис. 16). Во всех исследованных группах не выявлялось статистически значимых изменений в удельных объемах базальной пластинки (табл. 1). Колебания показателей относительно друг друга, вероятно, были обусловлены отечными явлениями и очаговыми кровоизлияниями в базальную пластину, возникающими в процессе нормальной родовой деятельности и отделения последа, что согласуется с данными литературы [Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г., 2002; Глуховец Б.И., Иванова Л.А., 2010; Erkhembaatar L.O. et al., 2013].

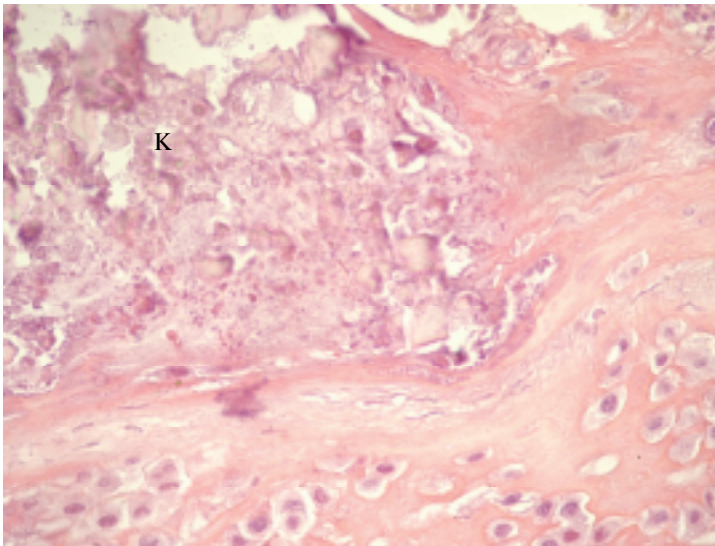


Рис. 15. Отложения солей кальция (К) в базальной пластинке. Уреаплазменная контаминация нижних отделов половых путей. Беременность 38–40 нед. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400

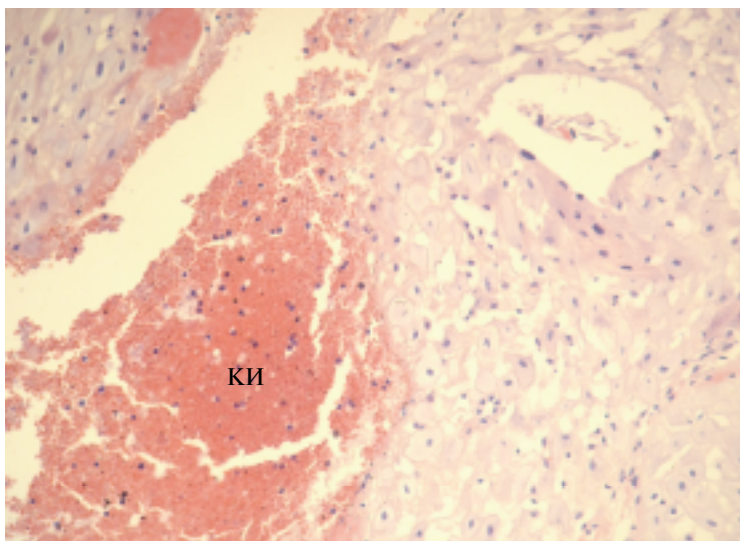


Рис. 16. Очаговое кровоизлияние (КИ) в базальную пластинку. Микоплазменная контаминация нижних отделов половых путей. Беременность 38–40 нед. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400

Хориальная пластинка содержала толстые, параллельно направленные пучки коллагеновых волокон с расположенными в их толще питающими сосудами. Поверхность хориальной пластинки, направленная к межворсинчатому пространству, была выстлана одним слоем синцитиотрофобласта, который местами отсутствовал и был замещен фибриноидом.

Нередко в поле зрения попадали выпячивания, образованные растущими от края хориальной пластинки ворсинами (рис. 17). При подсчете удельных объемов хориальной пластинки не было выявлено статистически значимых различий между группами (табл. 1): значительные колебания показателей (от 3,13 до 22,81% в разных группах) были обусловлены различным калибром сосудов, входящих в состав хориальной пластинки и попавших в срез при исследовании, а также незначительным отеком стромы, который развивается при физиологических родах [Милованов А.П., Брусиловский А.И., 1986].

Таблица 1

Основные структурные компоненты в плацентах 38–40 нед беременности при контаминации половых путей условно-патогенной урогенитальной микрофлорой ( $Me (Q_1-Q_3)$ , %)

Группа	Зона плаценты	Удельный объем					Строма ворсин	Эпителий ворсин
		Базальная пластинка	Хориальная пластинка	Межворсинчатое пространство	Межворсинчатый фибриноид			
Контрольная ( $n = 63$ )	Центральная	7,50 (7,50–7,50)	3,70 (1,30–7,52)	3,77 (3,77–3,77)	7,50 (3,75–13,79)	11,71 (7,50–19,37)	10,03 (6,25–15,00)	
	Парацентральная	2,50 (2,50–2,50)	3,13 (1,25–7,51)	0	5,63 (2,50–8,76)	16,27 (11,26–27,53)	11,26 (6,26–15,02)	
	Краевая	3,75 (3,75–3,75)	23,15 (4,38–46,31)	0	2,50 (1,25–20,00)	17,52 (10,64–24,41)	8,14 (5,63–13,77)	
<i>Mycoplasma hominis</i> ( $n = 16$ )	Центральная	11,41* (5,07–13,94)	3,80 (1,27–8,87)	28,66* (23,13–34,18)	3,80 (2,53–26,62)	17,74 (11,41–24,08)	12,67 (7,60–17,74)	
	Парацентральная	12,67* (5,07–15,21)	8,87 (1,26–15,21)	13,55* (11,68–15,17)	17,74 (2,53–29,15)	17,11 (10,14–25,35)	8,87 (7,60–15,21)	
	Краевая	15,21* (12,67–25,35)	22,81 (12,67–29,15)	16,83* (14,95–18,12)	7,60 (3,80–29,78)	15,21 (7,60–31,69)	10,14 (5,07–14,58)	
<i>Ureaplasma urealyticum</i> ( $n = 16$ )	Центральная	6,14 (4,20–8,02)	8,32 (8,22–10,35)	35,67* (25,66–47,71)	1,88 (1,25–2,51)	25,65* (13,77–32,54)	14,39* (11,26–21,28)	
	Парацентральная	6,16 (5,99–6,33)	8,12 (7,59–8,64)	37,55* (25,03–50,06)	2,50 (1,25–3,75)	17,52 (11,26–21,28)	16,27* (13,77–18,77)	
	Краевая	7,80 (6,18–9,24)	7,10 (5,01–10,01)	42,55* (34,41–48,19)	5,01 (3,75–5,01)	15,02 (8,76–19,40)	15,02* (11,26–17,52)	

Примечание. Здесь и в табл. 2–6:  $n$  – количество плаценты; \* –  $p < 0,05$  – статистически значимые различия по сравнению со значениями контрольной группы.



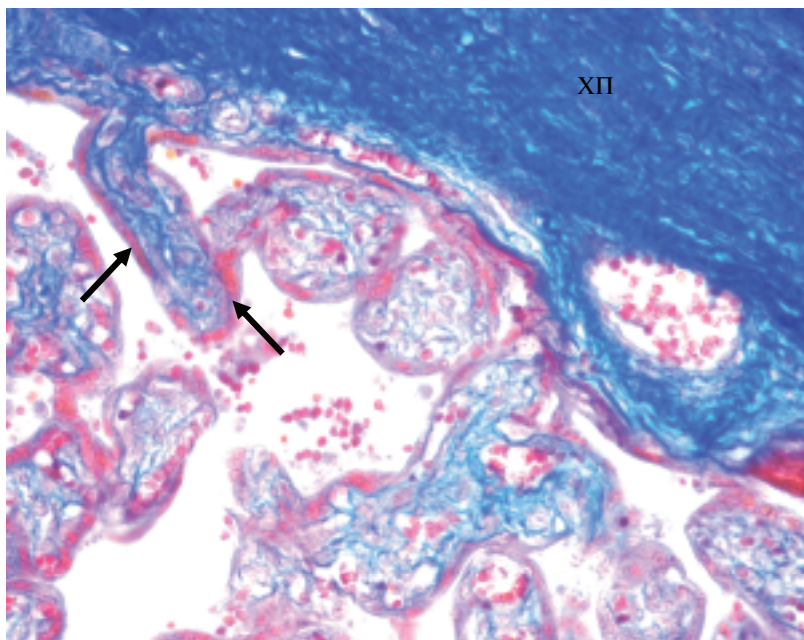


Рис. 17. Хориальная пластинка (ХП) и формирующаяся ворсинка (показана стрелками) на ее поверхности. Уреаплазменная контаминация нижних отделов половых путей. Беременность 38–40 нед. Окраска полихромным красителем по Маллори. Ув. 400

Синцитиотрофобласт покрывал хориальную пластинку и все ворсинчатое дерево одним слоем, который содержал гиперхромные ядра, расположенные в один ряд друг за другом или в виде скоплений, формирующих синцитиальные выросты на поверхности ворсин (рис. 18). Местами отмечалась десквамация синцитиального покрова, дефекты которого замещались межворсинчатым, или материнским, фибриноидом (рис. 19).

Подсчет удельных объемов межворсинчатого фибриноида не выявил статистически значимых различий в центральных и краевых зонах плацент изученных групп (табл. 1). В парацентральных зонах при микоплазменной контаминации отмечалось увеличение показателя втрое по сравнению с таковыми в группе контроля.

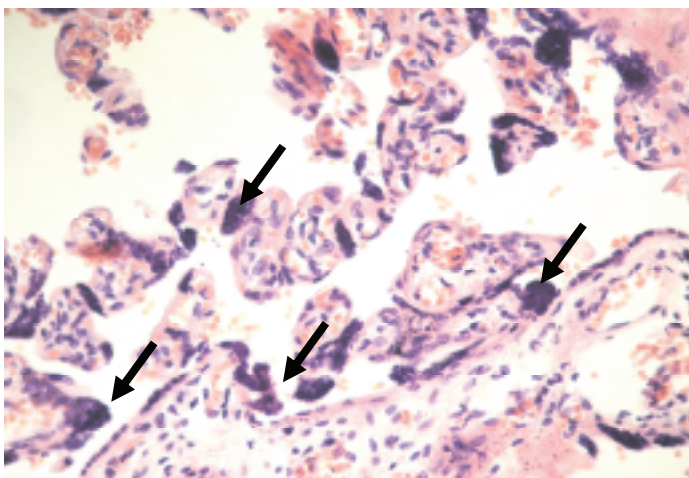


Рис. 18. Множественные синцитиальные почки (показаны стрелками) на поверхности дифференцированных промежуточных и терминальных ворсин. Микоплазменная контаминация нижних отделов половых путей. Беременность 38–40 нед. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400

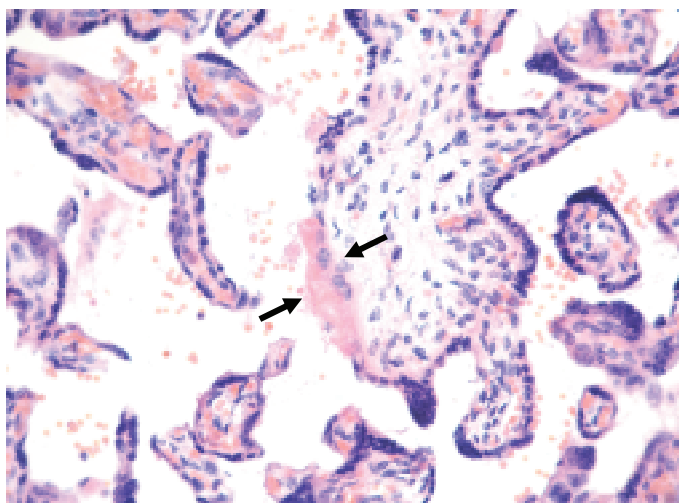


Рис. 19. Дефект синцитиотрофобласта, замещенный фибриноидом (показан стрелками). Уреаплазменная контаминация нижних отделов половых путей. Беременность 38–40 нед. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400

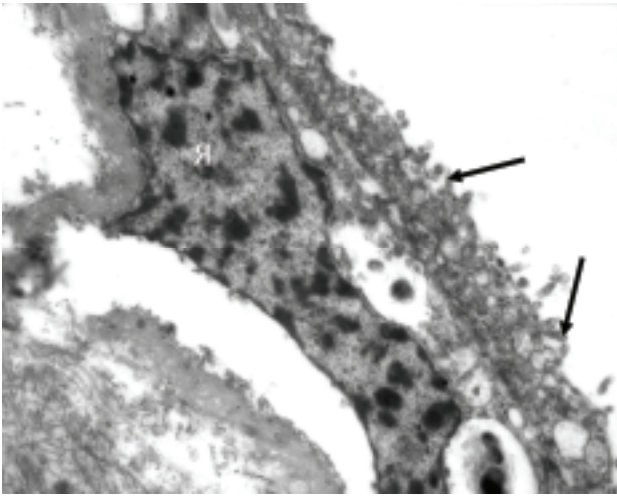
При корреляционном анализе была выявлена обратная зависимость между удельными объемами материнского фибриноида и эпителия ворсин ( $r = -0,87$ ;  $p = 0,025$ ).

Отложения фибриноида на поверхности ворсин рассматриваются как физиологическая форма репарации последних в отсутствие синцитиального покрова [Nelson D.M. et al., 1990; Милованов А.П., 1999; Mayhew T.M., Barker B.L., 2001].

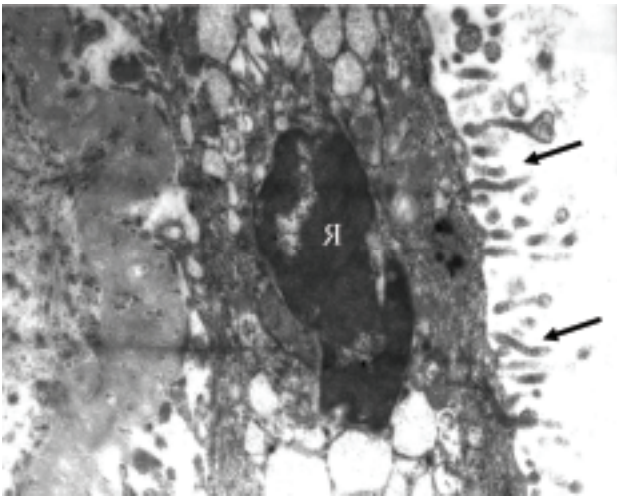
Результаты, полученные нами при подсчете удельного объема фибриноидных масс в плацентах женщин контрольной группы, соответствуют данным других исследователей, согласно которым доля фибриноида в доношенной плаценте не превышает 3–5% [Милованов А.П., Брусиловский А.И., 1986; Милованов А.П., 1999]. При этом максимальное содержание фибриноидных депозитов отмечалось в плацентах пациенток контрольной группы, что, вероятно, было связано с активностью компенсаторных процессов и, как следствие, некоторым замедлением процессов физиологического старения плаценты.

Избыточное осаждение фибриноида на поверхности ворсин мешает полноценной перфузии и обмену газов, а также питательных веществ в межворсинчатом пространстве, результатом чего является развитие хронической плацентарной недостаточности [Bane A.L., Gillan J.E., 2003; Romero R. et al., 2013].

При электронно-микроскопическом исследовании плацент из группы пациенток с микоплазменной контаминацией вблизи описанных участков строение сохранившегося синцития характеризовалось заметным укорочением микроворсинок щеточной каемки и неравномерным распределением хроматина в ядрах синцитиотрофобласта (рис. 20). Выявленные ультраструктурные изменения неспецифичны и встречаются при разных соматических состояниях у матери. Однако, независимо от причин повреждения щеточной каемки синцитиотрофобласта, их результатом, как правило, является нарушение транспорта газов и питательных веществ через плацентарный барьер [Радзинский В.Е., Оразмурадова А.А., 2005; Sak M.E. et al., 2013; Meng Q. et al., 2015].



*a*



*б*

Рис. 20. Щеточная каемка синцитиотрофобласта (показана стрелками): *a* – укорочение микроворсинок вблизи дефекта поверхностного эпителия; *б* – неизменные микроворсинки (Я – ядро синцитиотрофобласта). Микоплазменная контаминация нижних отделов половых путей. Электронограмма. Ув. 6500

При оценке состояния межворсинчатого пространства отмечено его увеличение при контаминации нижних отделов половых путей *Ureaplasma urealyticum* по сравнению с другими группами исследования, особенно выраженное в парацентральной и краевой зонах (см. табл. 1). В межворсинчатом пространстве, как при уреа-, так и микоплазменной контаминации, имелись отдельно лежащие от ворсин мелкие скопления трофобластических клеток, отложения интервиллезного фибриноида, крупные депозиты кальция. Расширение межворсинчатого пространства, вероятно, являлось свидетельством гемодинамических изменений в маточно-плацентарной области и было связано с нарушением оттока крови из него. Данное предположение подтверждается значительным объемом ворсин, «замурованных» в фибриноид, а также тромбозом межворсинчатого пространства, выявленных в краевых зонах при уреаплазменной контаминации и во всех зонах плацентарного диска – при микоплазменной (табл. 2).

Нередко в межворсинчатом пространстве наблюдались участки «склеенных» ворсин, представляющие собой конгломераты материнского фибриноида, включавшие несколько дистрофически измененных ворсинок, лишенных сосудов и трофобластического покрова, так называемые «тени ворсин», или ворсины, «замурованные» в фибриноид (рис. 21).

Также в краевой зоне плацентарного диска довольно часто регистрировались отложения фетального фибриноида, сформировавшегося без прямого контакта с материнской кровью в строме ворсин (рис. 22). При этом покровный эпителий на поверхности ворсин сохранялся практически на всем протяжении.

Появление интервиллезных отложений фибриноида рассматривается как продукт секреторной деятельности цитотрофобласта, встречающийся при неосложненной беременности [Милованов А.П., 1999].

Резкое увеличение доли внутриворсинковых депозитов фибриноида можно наблюдать при некоторых патологиях беременности, связанных с накоплением в строме ворсин иммунных комплексов [Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г., 2002].

**Морфологическая характеристика инволютивно-дистрофических процессов в плацентах 38–40 нед беременности при контаминации половых путей условно-патогенной урогенитальной микрофлорой ( $Me (Q_1-Q_3)$ ), %**

Группа	Зона плаценты	Удельный объем		
		Ворсины, «замурованные» в фибриноид	Кальцинаты	Тромбоз межворсинчатого пространства
Контрольная ( $n = 63$ )	Центральная	7,50 (7,50–7,50)	3,70 (1,30–7,52)	3,77 (3,77–3,77)
	Парацентральная	2,50 (2,50–2,50)	3,13 (1,25–7,51)	0
	Краевая	3,75 (3,75–3,75)	23,15 (4,38–46,31)	0
<i>Mycoplasma hominis</i> ( $n = 16$ )	Центральная	11,41* (5,07–13,94)	3,80 (1,27–8,87)	28,66* (23,13–34,18)
	Парацентральная	12,67* (5,07–15,21)	8,87 (1,26–15,21)	13,55* (11,68–15,17)
	Краевая	15,21* (12,67–25,35)	22,81 (12,67–29,15)	16,83* (14,95–18,12)
<i>Ureaplasma urealyticum</i> ( $n = 16$ )	Центральная	0*	1,21 (1,11–1,31)	0*
	Парацентральная	0*	1,32 (1,31–1,33)	0
	Краевая	13,68* (12,46–14,90)	1,44* (1,39–1,46)	20,73* (18,34–23,11)

Следствием атрофии ворсин является редукция фетоплацентарного и маточно-плацентарного кровообращения, особенно выраженная в краевых отделах плаценты, с нарастающими дегенеративными изменениями в виде коллабирования ворсин, тромбоза и накопления фибриноида в межворсинчатом пространстве, а также дистрофического обызвествления [Данилов А.А., 2004; Диш О.Г., 2007; Макаров О.В. и др., 2009; Власюк М.Е. и др., 2010; Торопкина Е.Л., 2010].

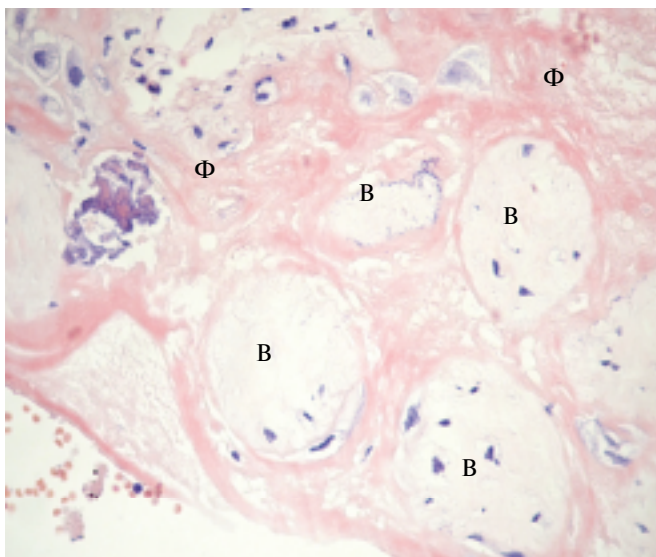


Рис. 21. Участок «склеенных» ворсин (В), окруженных перивиллезным фибриноидом (Ф). Микоплазменная контаминация нижних отделов половых путей. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400

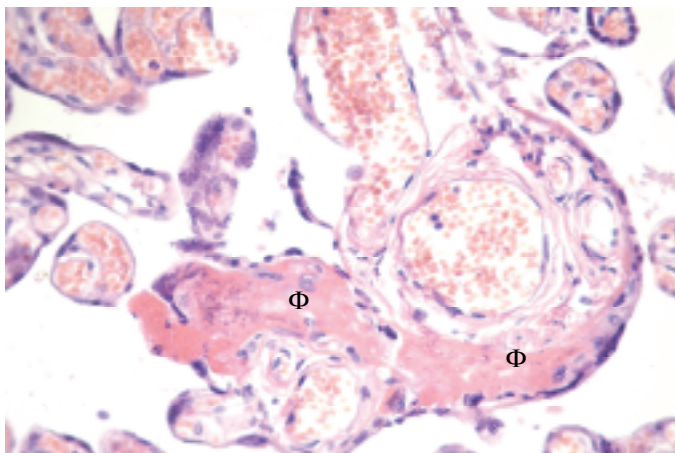


Рис. 22. Отложения фетального фибриноида (Ф) в строме зрелой промежуточной ворсины. Микоплазменная контаминация нижних отделов половых путей. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400

Локализация изменений в краевых зонах обусловлена особенностями циркуляции крови в межворсинчатом пространстве: краевые синусы плаценты, через которые осуществляется венозный отток, часто подвергаются застойным явлениям [Балашова М.О. и др., 2000; Медведев М.В., 2003; Торопкина Е.Л., 2010]. Это также может быть связано с низким давлением крови в венозных коллекторах, которое составляет 4–6 мм рт. ст. [Радзинский В.Е. и др., 2005]. А поскольку краевая и парацентральная зона плаценты относятся к резервным зонам, где наиболее активно протекают метаболические процессы, то в условиях «выключения» краевой зоны из кровотока максимальную нагрузку принимает на себя парацентральная, что способствует увеличению удельного объема межворсинчатого пространства [Барков Л.А., Алещенко И.Е., 1990; Балашова М.О. и др., 2000; Торопкина Е.Л., 2010].

Застойные явления в краевой зоне плацентарного диска обусловили развитие тромбоза межворсинчатого пространства при уреаплазменной контаминации, при этом в центральной и парацентральной зонах подобных патологических изменений не наблюдалось (см. табл. 2). Ворсины, расположенные в участках тромбоза, подвергались дистрофии, утрачивали трофобластический покров и нередко замещались фибриноидом с отложением депозитов кальция. При микоплазменной контаминации признаки нарушения микроциркуляции в виде тромбоза межворсинчатого пространства отмечались во всех трех плацентарных зонах (рис. 23).

Небольшие тромботические повреждения могут возникать в участках локализованных застойных явлений вблизи базальной пластинки (например, на краях якорных ворсин или в небольших углублениях базальной пластинки) и редко приводят к выраженной патологии беременности [Fitzgerald B. et al, 2011]. Как правило, мелкие очаги тромбоза в межворсинчатом пространстве не подвергаются организации, однако в этих местах часто могут наблюдаться отложения солей кальция.

Необходимо отметить также наличие депозитов кальция, которые встречались в межворсинчатом пространстве, скоплениях фибриноида и строме дистрофически измененных ворсин плацент всех исследованных групп, и характеризовались нарастанием



удельных объемов от центра к периферии плацентарного диска, что, вероятно, было связано с гемодинамическими изменениями [Муштафина Л.Р., Шведова М.В., 2009].

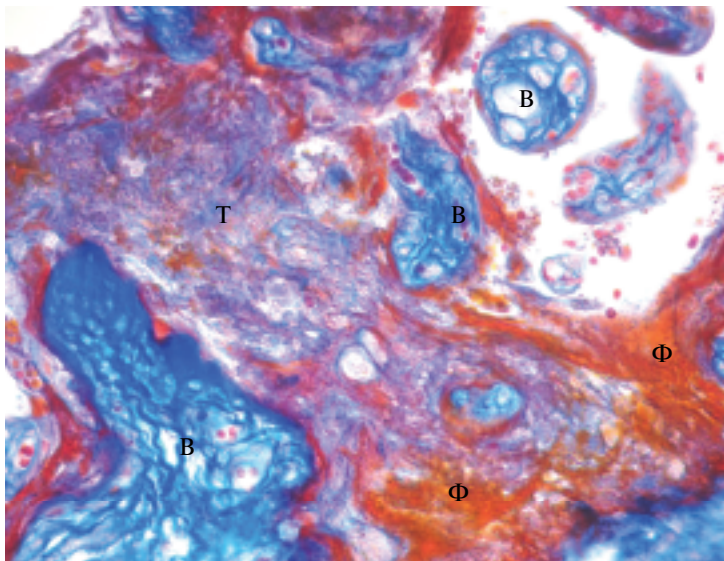


Рис. 23. Тромбоз (Т) межворсинчатого пространства (В – ворсины, Ф – фибриноид). Уреаплазменная контаминация нижних отделов половых путей. Беременность 38–40 нед. Окраска полихромным красителем по Маллори. Ув. 400

Статистически значимых различий в удельных объемах кальцинатов при наличии микоплазменной контаминации не выявлено (см. табл. 2). При этом максимальный их удельный объем сочетался с минимальной степенью ангиоматоза, что, вероятно, связано с недостаточным кровоснабжением и оксигенацией плацентарной ткани, приводящей к дистрофическим изменениям с избыточным отложением депозитов кальция [Хаятова З.Б., 1997; Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г., 2002; Li H.P. et al., 2013]. Подобные процессы можно отнести к признакам старения плаценты, однако на фоне выраженных адаптивных процессов такое обызвествление может носить и метаболический характер.

Метаболическое обызвествление, обусловленное поступлением кальция из материнской крови в кровеносное русло ворсин хориона,

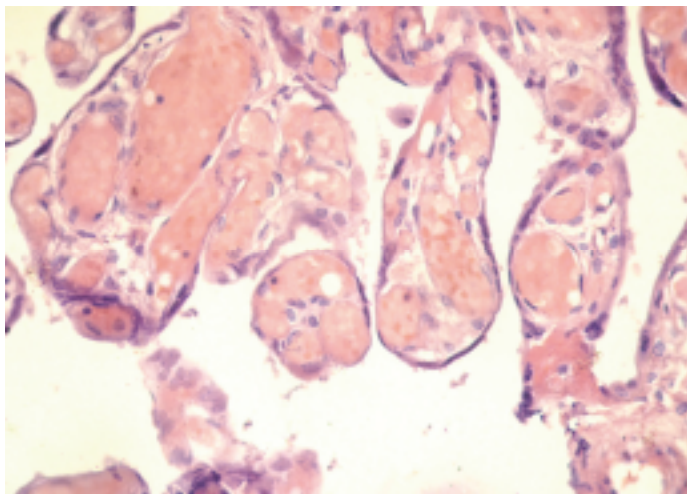
характеризуется появлением в конце доношенной беременности оксифильных включений в трофобластическом эпителии и строме ворсин. Вторичное, или дистрофическое, обызвествление может развиваться на любом сроке беременности, возникает на месте фибринозного экссудата, дегенерирующего хориального эпителия и стромы некротизированных ворсин [Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г., 2002].

Среди компенсаторных реакций полученные результаты выявили преобладание в плацентах всех исследованных групп изменений со стороны стромально-сосудистых компонентов и синцитиального эпителия, что является отражением адаптивных реакций и согласуется с данными других исследователей [Барков Л.А., Алешенко И.Е., 1990; Милованов А.П., 1999; Балашова М.О. и др., 2000; Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г., 2002; Савельева Т.В. и др., 2007; Агеева Т.А. и др., 2008; Сажина Т.В., 2009; Новикова О.Н. и др., 2013].

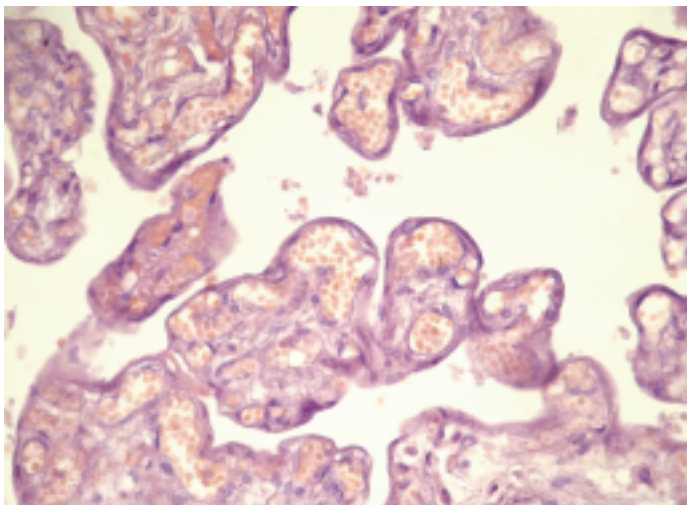
В структуре плацентарной ткани при уреа- и микоплазменной контаминации наряду со стволовыми и промежуточными зрелыми ворсинами отмечалось обилие терминальных ворсин, сосудистое звено которых было представлено капиллярами-синусоидами, имеющими на всем своем протяжении разный диаметр (рис. 24). Все сосуды были значительно расширены, полнокровны, соединительнотканная строма между капиллярами значительно истончалась. Все это указывало на компенсаторный ангиоматоз терминальных ворсин [Мустафина Л.Р., 2012].

Изменения сосудистого русла терминальных ворсин, обеспечивающего основные газообменные и метаболические функции, считаются наиболее ранним и самым эффективным видом компенсации в плаценте [Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г., 2002; Измestьева К.А., Шабунина-Басок Н.Р., 2010].

Удельные объемы сосудистого русла ворсинчатого дерева плаценты изменялись незначительно между группами сравнения в центральных зонах и не отличались в парацентральных (табл. 3). В краевых зонах при микоплазменной контаминации наблюдалось увеличение удельных объемов сосудов ворсин по сравнению с контрольными значениями в 1,6 раз, что было связано с выраженной гиперплазией капиллярного русла терминальных ворсин в сравниваемых группах [Мустафина Л.Р., 2010, 2013].



*а*



*б*

Рис. 24. Ангиоматоз синусоидных капилляров терминальных ворсин: *а* – при микоплазменной контаминации нижних отделов половых путей; *б* – при отсутствии контаминации. Беременность 38–40 нед. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400

**Морфологическая характеристика компенсаторно-приспособительных процессов в плацентах 38–40 нед беременности при контаминации половых путей условно-патогенной урогенитальной микрофлорой (*Me* ( $Q_1$ – $Q_3$ )), %**

Группа	Зона плаценты	Удельный объем		
		Сосуды ворсин	Синцитиальные почки	Синцитиокапиллярные мембраны
Контрольная ( <i>n</i> = 63)	Центральная	21,88 (12,50–28,71)	2,50 (1,25–5,03)	2,59 (2,50–3,75)
	Парацентральная	12,52 (10,01–22,53)	2,50 (1,25–2,50)	1,88 (1,25–5,01)
	Краевая	12,52 (5,01–17,52)	2,50 (1,25–3,75)	2,50 (1,25–3,75)
<i>Mycoplasma hominis</i> ( <i>n</i> = 16)	Центральная	22,81 (11,41–29,15)	3,80 (1,27–5,07)	2,53 (1,27–5,07)
	Парацентральная	13,94 (6,34–17,74)	2,53 (1,27–3,80)	2,53 (1,27–2,53)
	Краевая	20,28 (7,60–34,22)	2,53 (2,53–3,80)	2,53 (1,27–3,80)
<i>Ureaplasma urealyticum</i> ( <i>n</i> = 35)	Центральная	16,27 (9,39–18,77)	2,50 (1,25–3,75)	2,50 (1,25–3,75)
	Парацентральная	16,27 (11,26–23,78)	3,75 (1,25–3,75)	2,50 (1,25–3,13)
	Краевая	17,52 (7,51–22,53)	3,75 (2,50–6,26)	2,50 (1,25–2,50)

Выявленный в настоящем исследовании ангиоматоз терминальных ворсин является типичной адаптивной реакцией, направленной на улучшение материнско-плодного обмена за счет увеличения площади контакта сосудистого русла матери и плода, а также минимизации расстояния между фетальной и материнской кровью, чему также способствует появление большего количества синцитио-капиллярных мембран [Милованов А.П., 1999; Агеева Т.А. и др., 2008; Сажина Т.В., 2009].

Ультраструктура синцитио-капиллярных мембран характеризовалась наличием гомогенной базальной мембраны, к которой с одной стороны прилежал эндотелиоцит синусоидного капилляра,

с другой – истонченный слой безъядерного синцитиотрофобласта (рис. 25). Вблизи синцитио-капиллярных мембран располагались ядра синцития, как правило, в виде скоплений, формировавших синцитиальные выросты или почки на поверхности ворсин. При электронной микроскопии установлено, что эти структуры содержали плотно аккумулированные ядра с конденсированным хроматином и тонкими прослойками цитоплазмы, почти лишенной органелл (рис. 26).

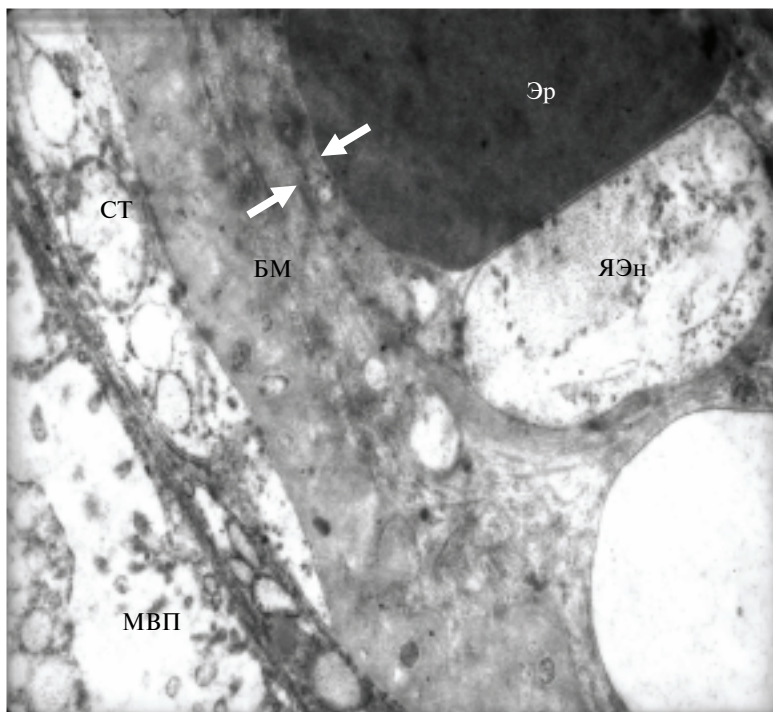


Рис. 25. Ультраструктура синцитио-капиллярной мембраны: БМ – базальная мембрана, общая для эндотелия капилляра и синцитиотрофобласта, СТ – цитоплазма синцитиотрофобласта, Эр – эритроцит в просвете синусоидного капилляра, ЯЭн – ядро эндотелиоцита, МВП – межворсинчатое пространство. Стрелками обозначена цитоплазма эндотелиоцита. Уреаплазменная контаминация нижних отделов половых путей. Беременность 38–40 нед. Электронограмма. Ув. 5000

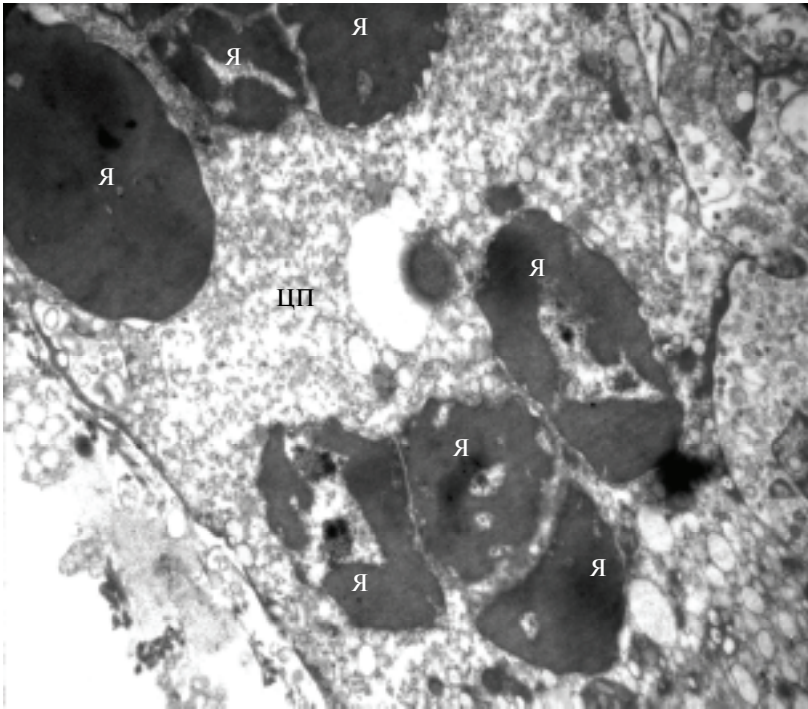


Рис. 26. Ультраструктура синцитиальной почки (Я – ядра синцитиотрофобласта, ЦП – цитоплазма). Уреаплазменная контаминация нижних отделов половых путей. Беременность 38–40 нед. Электронограмма. Ув. 2000

Аналогичная картина выявлялась в доношенных плацентах, полученных после срочных физиологических родов [Милованов А.П., 1999; Диш О.Г., 2007; Meng Q. et al., 2015].

Синцитио-капиллярные мембраны при уреа- и микоплазменной контаминации были одинаково хорошо выражены во всех зонах плаценты и не отличались от значений этих показателей в группе контроля (см. табл. 3), что свидетельствует в пользу состоятельности плацентарного барьера.

Помимо сосудистых нарушений, важное функциональное значение имеют компенсаторные гиперпластические изменения

хориального эпителия, проявляющиеся увеличением удельного объема синцитиальных почек [Милованов А.П., 1999; Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г., 2002; Сажина Т.В., 2009]. Данная адаптивная реакция со стороны синцитиотрофобласта возникает в тесной связи с формированием синцитио-капиллярных мембран и, по мнению ряда авторов, является отражением местной тканевой гипоксии [Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г., 2002; Радзинский В.Е., 2004; Павлова Н.Г. и др., 2007; Сажина Т.В., 2009; Coleman S.J. et al., 2013]. Ультрамикроскопически синцитиальные почки были представлены скоплениями тесно расположенных ядер с конденсированным хроматином и тонкими прослойками цитоплазмы, лишенной органелл.

Распределение синцитиальных почек в плацентах пациенток контрольной группы наблюдалось в тех же зонах, что и терминальный ангиоматоз, т.е. в парацентральных и краевых, свидетельствуя о согласованном развитии компенсаторно-приспособительных процессов. При наличии уреа- и микоплазменной контаминации удельные объемы синцитиальных почек имели одинаковое распределение в разных зонах плаценты (см. табл. 3). При этом, в отличие от изменений сосудистого звена, изменения эпителиального покрова были более выражены при микоплазменном инфицировании, тогда как контаминация нижних отделов половых путей уреоплазмами не вызывала изменений, статистически значимо отличающихся от контроля.

Таким образом, при бессимптомной уреа- и микоплазменной контаминации нижних отделов половых путей гистологическое строение плацент соответствовало гестационному сроку. Вместе с тем отмечались патологические изменения в виде тромбоза межворсинчатого пространства, встречавшегося практически во всех зонах плацентарного диска. Инволютивно-дистрофические изменения характеризовались отложениями в межворсинчатом пространстве материнского фибриноида и депозитов кальция, а также участками склеенных ворсин. Несмотря на универсальность компенсаторно-приспособительных реакций, развивающихся в плацентах пациенток исследованных групп при разных видах условно-патогенных микроорганизмов в половых путях беременных женщин, в плацентах имело место преобладание тех или иных

адаптивных реакций. В частности, при уреоплазменном инфицировании на первый план выходят гиперпластические изменения капилляров терминальных ворсин, при микоплазменном – увеличение количества синцитиальных почек.

### **3.4. Краткая характеристика хламидий, их взаимодействие с макроорганизмом**

Для хламидий характерен уникальный цикл развития в эукариотических клетках хозяина [Тюкавкин В.В., 1998; Глазкова Л.К., Акилова О.Е., 1999]. Основными морфологическими формами хламидий являются элементарные и ретикулярные тельца. Инфекционными формами выступают элементарные тельца – сферической формы микроорганизмы, диаметром 250–300 нм, отграниченные снаружи трехслойными мембранами, каждая из которых имеет толщину 8 нм.

Элементарные тельца являются зрелой формой возбудителя, обладающей низкой биохимической активностью, которая может длительное время сохраняться во внешней среде. Ретикулярные тельца образуются в процессе размножения микроорганизмов в клетке хозяина. Они обладают выраженной метаболической активностью и достигают размеров  $600 \times 1000$  нм, окружены двумя трехслойными мембранами. В период размножения возбудителя возможно появление и переходных телец. Цитоплазматические хламидийные включения в большинстве случаев носят вакуолярный характер. Было показано, что вакуоли, содержащие хламидии, по ряду параметров сходны с восстанавливающимися эндосомами, а аппарат Гольджи трансформируется таким образом, что предоставляет хламидиям необходимые для них вещества [Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф., 2002]. Хламидии обладают тропностью к цилиндрическому эпителию урогенитального тракта, поэтому поражают шейку матки и цервикальный канал [Козлова В.И., Пухнер А.Ф., 1997; Тюкавкин В.В., 1998; Глазкова Л.К., Акилова О.Е., 1999].

Задержка в цикле развития хламидий в ответ на экзогенные факторы объясняет естественную способность этих микроорганизмов персистировать внутриклеточно. Персистенция



подразумевает долговременную ассоциацию хламидий с клеткой-хозяином, где они находятся в жизнеспособном состоянии, но культурально не выявляются [Шипицына Е.В. и др., 2005].

Впервые предположение о персистентном присутствии хламидий в клетках в измененной морфологической форме было высказано J.W. Moulder и соавт. в 1976 г. Эта неопределяемая форма хламидий была названа «криптическим скрытым тельцем». Клетка-хозяин, которая выживает при начальной продуктивной инфекции, становится резистентной к суперинфекции теми же или гетерологичными штаммами и содержит скрытые хламидийные формы, на что указывает возникновение новых продуктивных инфекционных циклов. Резистентность клетки-хозяина к реинфекции сопровождается изменением профиля поверхностных белков. Персистентно инфицированные культуры чувствительны к некоторым антибиотикам, что указывает на продолжение активной транскрипции хламидийной ДНК и, соответственно, трансляции мРНК в скрытых формах. Криптические формы являются атипичными и возникают как результат нарушения нормального цикла развития хламидий [Дмитриев Г.А. и др., 1998]. Экспериментальная персистенция может быть индуцирована дефицитом питательных веществ, а также иммунологически, при помощи введения антибиотиков в ростовую среду [Bader J.P., Morgan H.R., 1961]. Хламидии способны проникать в дефицитную клетку и оставаться в ней в неинфекционном, но жизнеспособном состоянии. Добавление полноценной среды стимулирует рост и восстановление инфекционных форм хламидий [Bader J.P., Morgan H.R., 1961; Тюкавкин В.В., 1998; Глазкова Л.К., Акилова О.Е., 1999]. Персистентное или продуктивное состояние хламидий зависит от конкуренции между клеткой-хозяином и бактериями, находящимися внутри клетки, за изолейцин. Ингибирование синтеза белка клетки-хозяина путем добавления циклогексимида предотвращает конкуренцию со стороны клетки-хозяина, оставляя ограниченное количество изолейцина, необходимого для синтеза белка хламидий и, соответственно, для обеспечения продуктивного цикла развития.

Существует немало механизмов защиты хламидии от лечебных факторов. К примеру, фагосома, содержащая хламидийное включение, препятствует слиянию с лизосомой, где помимо ферментов накапливается и основное количество антибиотика. Этот эффект исчезает при нагревании [Бартенева Н.С., 1986; Глазкова Л.К., Акилова О.Е., 1999].

Проблемы в процессе лечения хламидийной инфекции антибиотиками возникают, прежде всего, из-за персистенции хламидий. Недостаточная концентрация любого антибиотика переводит хламидию в персистентное состояние, которое резистентно к терапии.

При изучении действия антибиотика на персистентную хламидийную инфекцию в культуре клеток отмечено, что даже 24-дневное внесение в среду тетрациклина в больших концентрациях не приводило к окончательной элиминации возбудителя. Через 3–4 мес вновь наблюдалась активная форма инфекции [Брагина Е.Е. и др., 2003]. J.C. Lefevre и соавт. (1997) сообщили о первой изоляции тетрациклин-устойчивого штамма *Chlamydia trachomatis*. Возбудитель был выделен из эпителия эндоцервикса пациентки, пролеченной тетрациклином.

Рецидивирование хламидиоза через определенный промежуток времени является актуальной проблемой. Частота рецидивов после применения различных схем лечения, по данным различных авторов, составляет от 5 до 50% [Landers D.V. et al., 1993; Ильин И.И. и др., 1994; Машкиллейсон А.Л. и др., 1995; Тюкавкин В.В., 1998; Handsfield H.H., 2011]. Патогенетический механизм рецидивирования прежде всего связан с патологией иммунитета и раскрыт не до конца [LaRue R.W. et al., 2007; Dill B.D. et al., 2009]. При длительном существовании хламидийной инфекции в организме формируется иммунопатологический феномен, проявляющийся персистированием хламидий в эпителиальных и иммунокомпетентных клетках, дефектом антибактериального иммунитета и углублением патологических изменений в ткани за счет воспалительных и аутоиммунных реакций [Neuer A. et al., 2000; Shaw J.L.V. et al., 2011]. Отмечается, что степень тканевых изменений и осложнений находится в прямой зависимости от уровня нарушений иммунитета. Если

иммунная система полноценна и реагирует на внедрение инфекции адекватно, то осложнения не развиваются. Если же в системе иммунитета имеются сбои, то иммунопатологическая реакция приводит к формированию осложнений [Зубжицкая Л.Б. и др., 2002].

### **3.5. Влияние хламидийной инфекции на течение беременности**

По данным Всемирной организации здравоохранения, частота обнаружения *Chlamydia trachomatis* у беременных варьирует в очень широких пределах (от 2 до 37%), в среднем составляя 6–8% [Hueston W.J., Lenhart J.G., 1997; Price M.J. et al., 2016]. *Chlamydia trachomatis* передается преимущественно половым путем и обладает выраженным тропизмом к цилиндрическому эпителию. Поэтому наиболее частыми клиническими проявлениями выступают уретрит и слизисто-гнойный цервицит [Avasthi K. et al., 2003; Blas M.M. et al., 2007; Bebear C., de Barbeyrac B., 2009]. При распространении инфекционного процесса могут наблюдаться бартолинит, эндометрит, сальпингит, иногда проктит и некоторые другие, более редкие формы заболевания [Rigway G., 2000; Peipert J.F., 2003]. В результате развиваются бесплодие, увеличивается частота наступления внематочной беременности [Bakken I.J. et al. 2007; Bebear C., de Barbeyrac B., 2009; De Lima Freitas N.S. et al., 2011]. Наличие хламидий в ранние гестационные сроки связывают с повышенным риском преждевременных родов и спонтанных абортов, что объясняют развитием окислительного стресса [Bałajewicz-Nowak M. et al., 2001; Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф., 2002; Baczynska A. et al., 2008; Rours G.I. et al., 2011; Rours G.I. et al., 2011].

В более поздние сроки беременности отмечают преждевременные разрывы околоплодных оболочек, при рождении – низкий вес ребенка, а также перинатальная смертность [Mardh P.A., 2002; Kadzhaia D., Merabishvili N., 2005; Silva M.J. et al., 2011]. Кроме того, дети матерей, инфицированных *Chlamydia trachomatis*, могут быть заражены во время прохождения через родовые пути, с развитием у новорожденных хламидийного конъюнктивита и пневмонии [Vaz F.A.C. et al., 1999; Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф., 2002].

Таким образом, урогенитальный хламидиоз беременных и его значительная роль в развитии осложнений у матери и плода в настоящее время не вызывает сомнений [Никонов А.П. и др., 2003]. Однако примерно у 70% женщин хламидиоз протекает абсолютно бессимптомно [Schachter J. et al., 1990; Шипицина Е.В. и др., 2005; Manavi K., 2006; Barcelos M.R. et al., 2008; Horner P., 2010; Silva M.J. et al., 2011]. Воспалительные изменения в половых путях не всегда вызывают поражение последа, однако исходный инфекционный фон может оказывать отрицательное влияние на адекватный метаболизм плаценты и ее способность к развитию необходимых адаптационных реакций [Сорокина С.Э., 2003; Кулаков В.И. и др., 2004]. Компенсаторно-приспособительные реакции в плаценте позволяют поддерживать беременность и способствуют рождению жизнеспособного ребенка в положенный срок [Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф., 2002]. При нарушении компенсаторных процессов в плацентарной ткани развивается плацентарная недостаточность, степень выраженности которой может быть различной.

Во время беременности в связи со снижением общего иммунного статуса организма женщины увеличивается риск колонизации *Chlamydia trachomatis* и изменения иммунного ответа на присутствие инфекции [Кошкин С.В., Зайцева Г.А., 2007; Fitz Simmons J., Callahan C., Shanahan B. et al., 1986; Much D.H., Yeh S.Y., 1991; Kirk E. et al., 2008; Silva M.J. et al., 2011]. Этот факт, несомненно, оказывает влияние на развитие и течение беременности. При инфицировании хламидиями нормальный синтез цитокинов, регулирующий пролиферацию местных иммунокомпетентных клеток, может значительно меняться. Существует предположение, что *Chlamydia trachomatis* способна индуцировать Th1-цитокины, что, с одной стороны, необходимо для разрешения острой инфекции, с другой – приводит к потере беременности и бесплодию [Сухих Г.Т., Ванько Л.В., 2002].

Таким образом, при локализации микроорганизмов в слизистой оболочке мочепоолового тракта во время беременности влиянию урогенитальной инфекции подвергается локальной иммунитет не только самой слизистой, но в значительной степени и маточно-плацентарной области [Doh K. et al., 2004; Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г., 2006].

### 3.6. Морфология плаценты в условиях контаминации нижних отделов половых путей *Chlamydia trachomatis*

Были исследованы случаи нормально протекающей беременности у женщин с активной (17 пациенток) и персистентной (16 пациенток) формами хламидиоза. Идентификацию хламидий осуществляли методом полимеразной цепной реакции при исследовании соскобов эпителия уретры и цервикального канала. Критерием диагностики персистентной формы хламидийной инфекции являлось обнаружение в сыворотке крови антител класса G к рекомбинантному белку теплового шока Hsp60 *Chlamydia trachomatis*.

В группу контроля вошли беременные с отсутствием инфекций (66 женщин). Из исследования исключали беременных с наличием венерических, аутоиммунных и декомпенсированных экстрагенитальных заболеваний, а также женщин, лечившихся по поводу хламидийной инфекции. Возраст беременных, включенных в исследование, составил 20–37 лет.

Для оценки морфологических изменений забирали плаценты, полученные после срочных родов в гестационном сроке 38–40 нед ( $n = 99$ ). Вырезали фрагменты центральной, парацентральной и краевой зоны из участков без макроскопически видимых патологических изменений [Брусиловский А.И., 1986]. В течение 10–15 мин после родов плаценты фиксировали в 10%-м растворе нейтрального формалина, жидкости Карнуа и по стандартной методике заливали в парафин [Меркулов Г.А., 1961]. После приготовления срезов толщиной 4–6 мкм проводили окрашивание гематоксилином и эозином, гематоксилином-пикрофуксином по Ван-Гизону, полихромным красителем по Маллори. Для количественной оценки использовали окулярную вставку Автандилова, при помощи которой в 10 независимых полях зрения определяли удельные объемы (%) основных структурных компонентов плаценты.

Анализ полученных данных осуществляли методами описательной статистики с вычислением медианы  $Me$  и интерквартильного интервала  $Q_1$ – $Q_3$ . Для оценки различий использовали

непараметрический критерий Манна–Уитни. Различия между показателями в разных группах считали значимыми при  $p < 0,05$ , при  $p = 0,055$ – $0,060$  высказывались о тенденции.

Как показали результаты проведенного гистологического исследования, последы, полученные после срочных родов в 38–40 нед беременности, при наличии у роженицы активной или персистентной формы хламидиоза имели характерное для зрелой плаценты строение: в их состав входили базальная и хориальная пластинки, разделительные септы, опорные, дифференцированные и недифференцированные промежуточные, а также терминальные ворсины. При этом в плацентах каждой из групп, включая группу контроля, определялись признаки как инволютивно-дистрофических изменений, так и развернутых компенсаторно-приспособительных реакций, что не противоречит литературным данным [Милованов А.П., 1999; Айламазян А.А., Радзинский В.Е., 2008; Николаева Л.Б. и др., 2009; Власюк М.Е. и др., 2010].

Так, при активной форме хламидийной контаминации децидуальные клетки располагались в толще базальной пластинки отдельными группами, реже – в виде пластов, разделенных прослойками фибриноида. Встречались участки с выраженным отеком стромы, в которых децидуоциты были раздвинуты отечной жидкостью, в связи с чем наблюдалась тенденция к увеличению удельных объемов базальной пластинки (табл. 4). В единичных плацентах определялись мелкоочаговые или диффузные кровоизлияния (рис. 27). Появление последних могло быть результатом острого расстройства кровообращения [Судакова Н.М., 2004].

В краевых зонах плацент при активной форме хламидиоза определялась очаговая или диффузная умеренно выраженная лимфомоноцитарная инфильтрация, нередко с примесью полиморфноядерных лейкоцитов, распространяющаяся также в межворсинчатое пространство (рис. 28).

При персистентной форме хламидиоза базальная пластинка была представлена пластами децидуальных клеток, которые нередко находились в состоянии дистрофии: ядра их были деформированы, гиперхромны, цитоплазма выглядела светлой, «пустой» (рис. 29).

Таблица 4

Основные структурные компоненты в плацентах 38–40 нед беременности при контактировании плодовых путей условно-патогенной урогенитальной микрофлорой ( $Me (Q_1-Q_3)$ ), %

Группа	Зона плаценты	Удельный объем						Строма ворсин	Эпителий ворсин
		Базальная пластинка	Воспалительная инфильтрация базальной пластинки	Хориальная пластинка	Межворсинчатое пространство	Межворсинчатый фибриноид			
Контрольная (n = 63)	Центральная	7,50 (7,50–7,50)	3,72 (3,72–3,72)	3,7 (1,30–7,52)	3,77 (3,77–3,77)	7,50 (3,75–13,79)	11,71 (7,50–19,37)	10,03 (6,25–15,00)	
	Парациентральная	2,50 (2,50–2,50)	0	3,13 (1,25–7,51)	0	5,63 (2,50–8,76)	16,27 (11,26–27,53)	11,26 (6,26–15,02)	
	Крайняя	3,75 (3,75–3,75)	0	23,15 (4,38–46,31)	0	2,50 (1,25–20,00)	17,52 (10,64–24,41)	8,14 (5,63–13,77)	
Shigamidia trochanthica, активная форма (n = 17)	Центральная	8,22 (5,00–10,12)	0*	8,76 (4,96–13,80)	27,50* (6,27–35,00)	4,99 (2,51–7,49)	17,52 (11,25–25,00)	7,60 (4,99–15,00)	
	Парациентральная	5,63 (4,88–6,13)	0	6,13 (4,53–8,13)	25,66* (14,39–36,92)	12,52 (3,75–36,29)	14,39 (7,51–22,53)	6,26* (3,75–11,26)	
	Крайняя	6,57 (3,50–9,64)	21,28* (21,27–21,28)	8,76 (4,88–10,00)	25,03* (18,77–41,93)	8,76 (4,38–20,03)	16,27 (12,52–23,78)	7,51 (5,01–10,01)	
Shigamidia trochanthica, персистерная форма (n = 16)	Центральная	5,13 (2,49–7,76)	0,00*	10,02 (7,50–12,49)	32,50* (27,03–42,49)	2,50 (1,31–4,99)	18,17* (12,50–23,57)	11,25 (8,75–15,06)	
	Парациентральная	7,76 (7,51–9,01)	13,14* (8,76–18,77)	10,01 (10,01–10,01)	30,04* (23,78–37,55)	5,01 (1,25–11,26)	16,91 (10,64–26,91)	13,77 (7,51–16,27)	
	Крайняя	6,88 (3,12–7,51)	0	2,38 (1,38–5,26)	28,79* (21,28–36,30)	2,50 (2,50–5,01)	15,02 (8,76–25,03)	12,52 (5,01–15,02)	

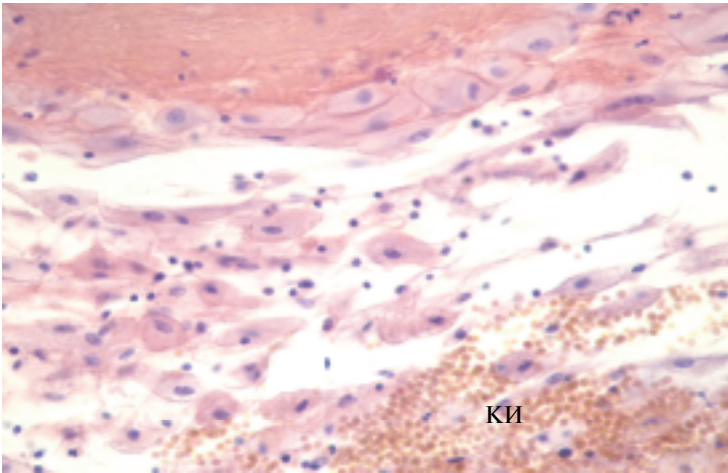


Рис. 27. Отек, диффузное кровоизлияние (КИ) и незначительная клеточная инфильтрация базальной пластинки. Беременность 38–40 нед. Активная форма хламидийной инфекции половых путей. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400

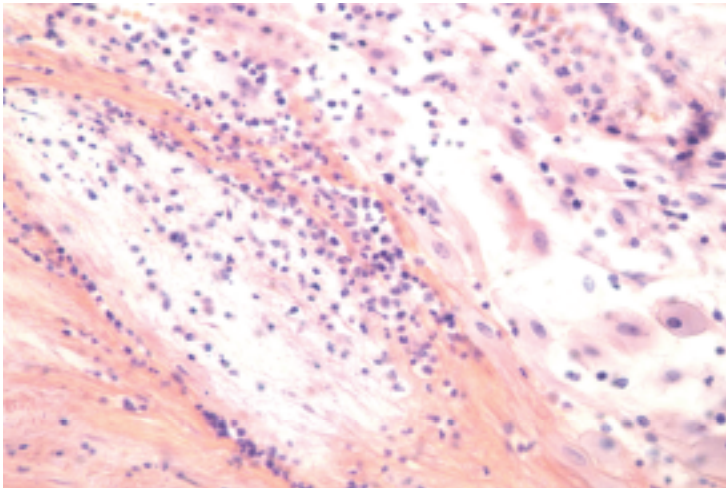


Рис. 28. Отек и умеренно-выраженная лимфомоноцитарная и лейкоцитарная инфильтрация базальной пластинки. Беременность 38–40 нед. Активная форма хламидийной инфекции половых путей. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400



Персистентная форма хламидийной инфекции характеризовалась очаговой или диффузной умеренно выраженной лимфоидной инфильтрацией базальной пластинки с примесью незначительного количества плазмочитов. Выявленные при активной и персистентной формах изменения, вероятнее всего, являлись реактивными и образовались в ходе естественного отторжения последа при родах [Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г., 2002].

Хориальная пластинка, как при активной, так и при персистентной форме хламидиоза была представлена параллельными пучками коллагеновых волокон, в толще которых определялись толстостенные сосуды. Со стороны межворсинчатого пространства хориальную пластинку покрывал один слой синцитиотрофобласта, который местами прерывался, замещаясь полосками фибриноида Лангханса (рис. 30). Удельные объемы хориальной пластинки статистически значимо не отличались в исследуемых группах (см. табл. 4).

Необходимо отметить, что в отдельных плацентах женщин, контаминированных *Chlamydia trachomatis*, независимо от формы, наблюдались признаки нарушения созревания ворсинчатого дерева по типу хаотичных склерозированных ворсин (рис. 31), а также незрелые промежуточные ворсины с рыхлой стромой, содержащей плацентарные макрофаги (рис. 32). Данные морфологические находки являются формой патологической незрелости или диссоциированного развития котиледонов [Мустафина Л.Р., 2012]. При персистентной форме хламидийной контаминации отмечались изменения зрелых промежуточных ворсин, характеризующиеся избыточным содержанием значительно расширенных, полнокровных сосудов с истонченными стенками, которые местами были разрушены (рис. 33).

В межворсинчатом пространстве содержалось небольшое количество периферических трофобластических элементов, представленных островками трофобластических клеток, расположенных вне ворсин. Во всех трех исследованных плацентарных зонах выявлялись признаки тромбоза межворсинчатого пространства, наиболее выраженные в центральной и парацентральной зонах (рис. 34). В толще обнаруживались дистрофически измененные и некротизированные ворсины, инфильтрированные лейкоцитами. За счет описанных изменений увеличивались удельные объемы межворсинчатого пространства (см. табл. 4).

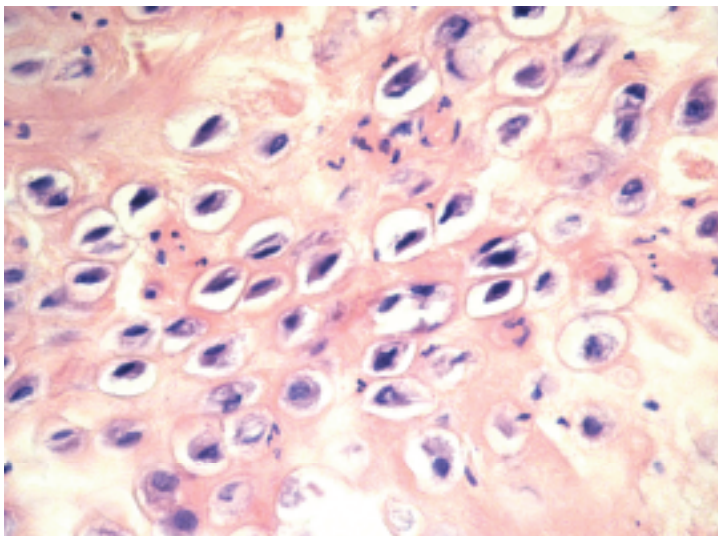


Рис 29. Дистрофические изменения децидуальных клеток при персистентной форме хламидийной инфекции. Беременность 38–40 нед. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400

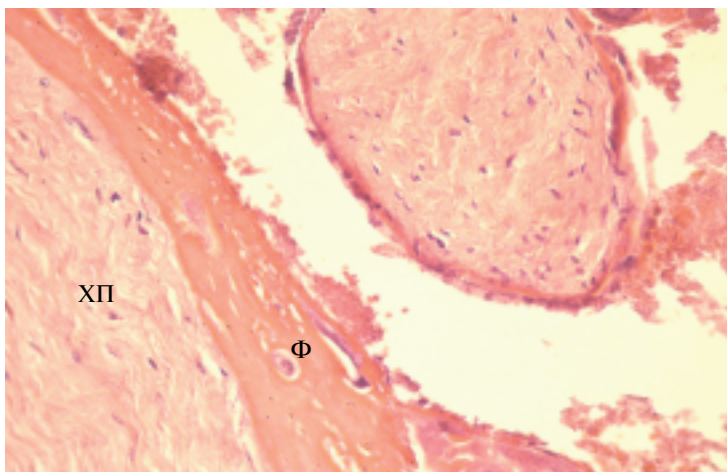


Рис. 30. Фибриноид Лангханса (Ф) на поверхности хориальной пластинки (ХП). Беременность 38–40 нед. Активная форма хламидийной инфекции половых путей. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400

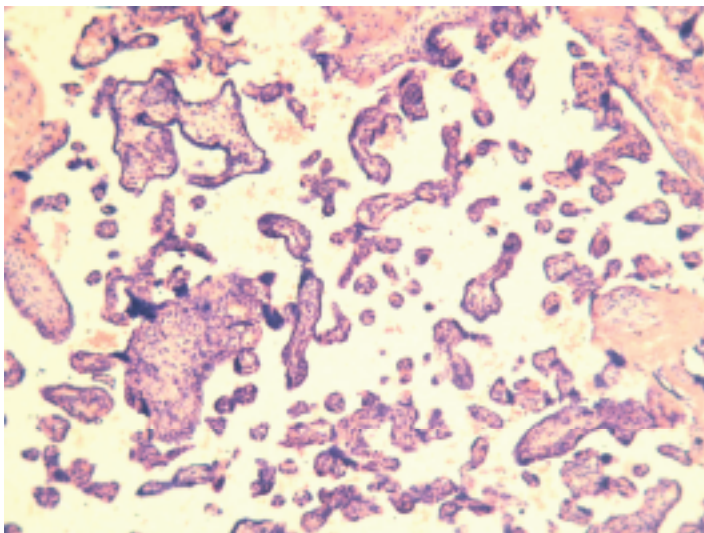


Рис. 31. Хаотичные склерозированные ворсины плаценты. Персистентная форма хламидийной инфекции половых путей. Беременность 38–40 нед. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100

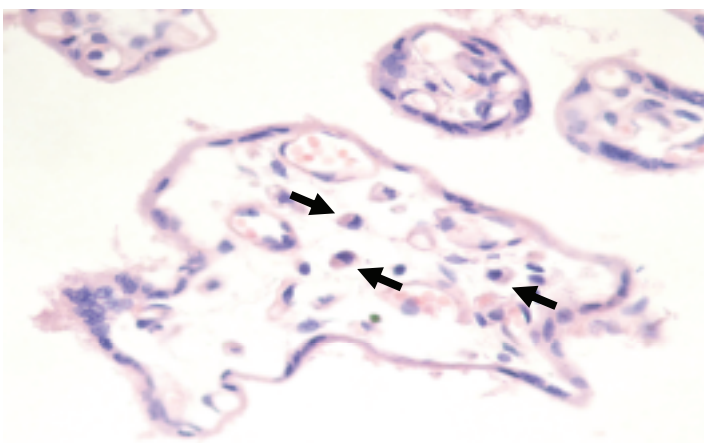


Рис. 32. Незрелая промежуточная ворсина с клетками Кашенко–Гофбауэра (показаны стрелками) в зрелой плаценте. Беременность 38–40 нед. Активная форма хламидийной инфекции половых путей. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 600

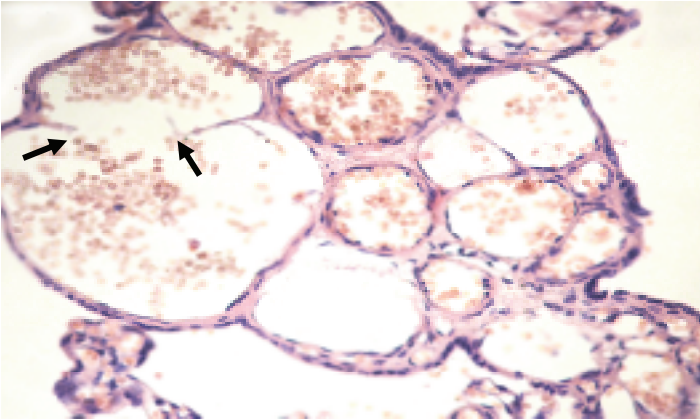


Рис. 33. Тонкие прослойки стромы между сосудами, нарушение сосудистой стенки (показано стрелками) в зрелой промежуточной ворсине. Персистентная форма хламидийной инфекции половых путей. Беременность 38–40 нед. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400

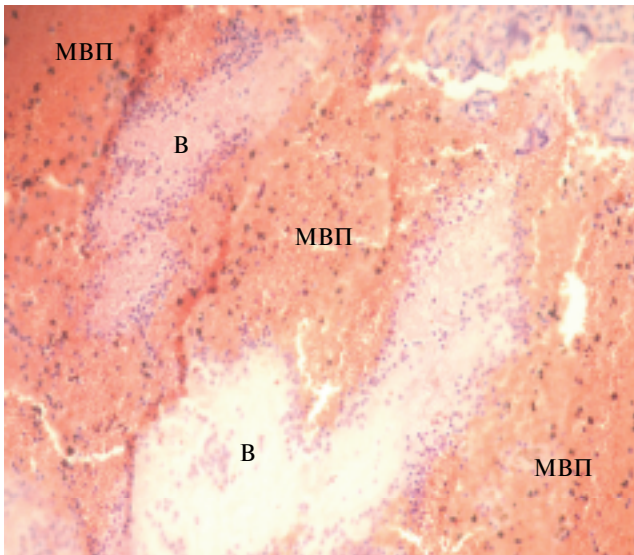


Рис. 34. Тромбоз межворсинчатого пространства (МВП), дистрофически измененные ворсины (В). Беременность 38–40 нед. Активная форма хламидийной инфекции половых путей. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200

Строма опорных ворсин была представлена пучками коллагеновых волокон, в толще содержала крупные сосуды с толстыми стенками (одна артериола и одна венула). Строма промежуточных дифференцированных ворсин характеризовалась наличием разветвленной капиллярной сети, расположенной между хаотично направленными коллагеновыми волокнами.

Эпителиальный покров промежуточных дифференцированных и терминальных ворсин чаще всего был истончен, представлен одним слоем синцитиотрофобласта, нередко с обширными дефектами, закрытыми фибриноидом. Наиболее часто изменения со стороны синцитиотрофобласта регистрировались при активной форме хламидиоза (см. табл. 4). Встречались отдельные ворсины, полностью лишенные эпителиального покрова, со всех сторон окруженные фибриноидом или «замурованные» в фибриноид (рис. 35). Подобные изменения отмечались преимущественно в парацентральной и краевой зонах плацент при активной форме хламидиоза (табл. 5).

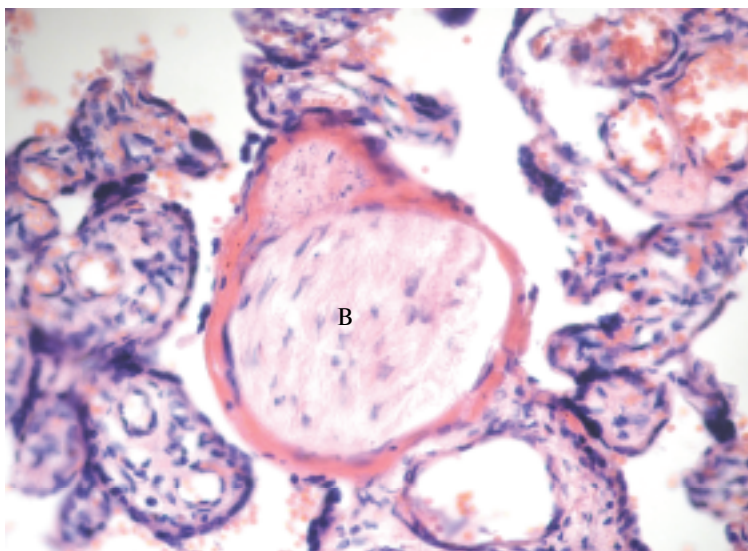


Рис. 35. «Замурованная» в фибриноид ворсина (В). Беременность 38–40 нед. Активная форма хламидийной инфекции половых путей. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400

**Морфологическая характеристика инволютивно-дистрофических процессов в плацентах 38–40 нед беременности при контаминации половых путей условно-патогенной урогенитальной микрофлорой (*Me* ( $Q_1-Q_3$ )), %**

Группа	Зона плаценты	Удельный объем		
		Ворсины, «замурованные» в фибриноид	Кальцинаты	Тромбоз межворсичатого пространства
Контрольная ( $n = 63$ )	Центральная	7,50 (7,50–7,50)	3,7 (1,30–7,52)	3,77 (3,77–3,77)
	Парацентральная	2,50 (2,50–2,50)	3,13 (1,25–7,51)	0
	Краевая	3,75 (3,75–3,75)	23,15 (4,38–46,31)	0
<i>Chlamydia trachomatis</i> , активная форма ( $n = 17$ )	Центральная	5,49 (2,20–8,77)	11,28 (3,78–20,00)	6,25* (3,78–10,00)
	Парацентральная	18,77* (13,77–28,79)	7,51 (5,01–8,76)	7,51* (1,88–15,67)
	Краевая	10,01* (5,01–36,30)	3,75 (2,50–5,01)	16,90* (1,88–35,67)
<i>Chlamydia trachomatis</i> , персистентная форма ( $n = 16$ )	Центральная	0,00*	2,87 (2,49–3,24)	0*
	Парацентральная	0*	2,50* (2,47–2,50)	0
	Краевая	0*	11,26 (11,26–32,54)	0

Среди прочих инволютивно-дистрофических изменений наиболее часто во всех группах исследования встречались депозиты кальция, распространенные в виде пылевидных диффузных скоплений либо отдельных крупных конгломератов в составе межворсичатого фибриноида, в септах, базальной пластинке. Отложения кальцификатов наблюдались также в дистрофически измененных ворсинах, окруженных по периферии фибриноидом (рис. 36). При этом статистически значимых различий или тенденций в распределении кальцинатов по зонам и между группами выявлено не было (табл. 5).

Наряду с описанными изменениями в плацентах пациенток всех исследованных групп выявлялись развернутые компенсаторно-приспособительные реакции [Мустафина Л.Р. и др., 2012, 2014, 2015]. Наиболее выраженным компенсаторным изменениям подвергалось сосудистое русло терминальных ворсин, что подтверждалось гиперплазией капилляров со значительным их полнокровием (рис. 37).



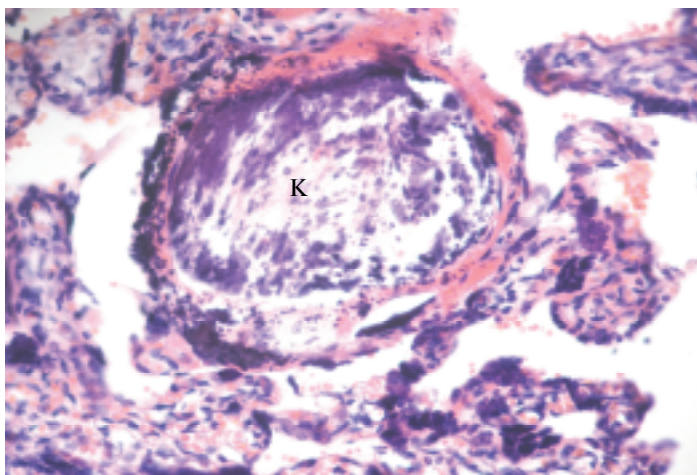


Рис. 36. Отложения солей кальция (К), окруженные со всех сторон фибриноидом. Беременность 38–40 нед. Активная форма хламидийной инфекции половых путей. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400

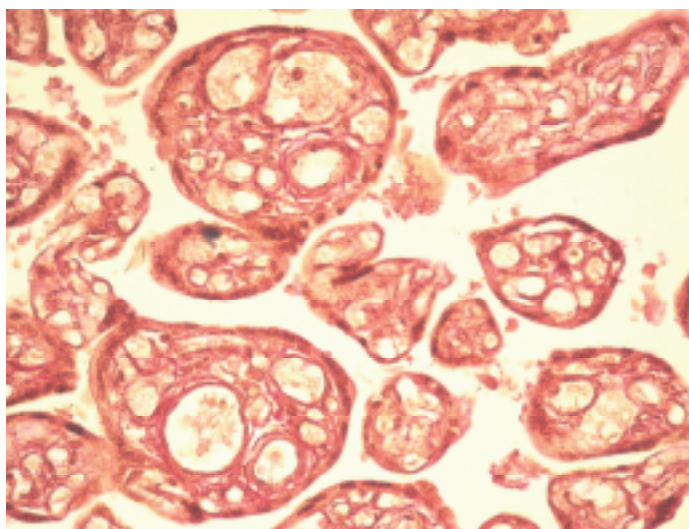


Рис. 37. Ангиоматоз терминальных ворсин. Беременность 38–40 нед. Активная форма хламидийной инфекции половых путей. Окраска гематоксилином и пикрофуксином по Ван–Гизону. Ув. 400

Количественное исследование плацент показало статистически значимое увеличение удельного объема сосудов ворсин по сравнению с показателями в группе контроля и при активной форме хламидийной контаминации (табл. 6). Увеличение данного показателя, вероятно, было связано с наличием значительно расширенных сосудов в зрелых промежуточных ворсинах. При активной форме хламидийной контаминации удельные объемы сосудов ворсин статистически значимо не отличались от контрольных значений. Изменения сосудистого русла терминальных ворсин, обеспечивающего основные газообменные и метаболические функции, считаются наиболее ранним и самым эффективным видом компенсации в плаценте, который за счет увеличения площади контакта сосудистого русла матери и плода обеспечивает улучшение матerno-плодного обмена [Цирельников Н.И., 2005].

Таблица 6

**Морфологическая характеристика компенсаторно-приспособительных процессов в плацентах 38–40 нед беременности при контаминации половых путей условно-патогенной урогенитальной микрофлорой ( $Me (Q_1-Q_3)$ ), %**

Группа	Зона плаценты	Удельный объем		
		Сосуды ворсин	Синцитиальные почки	Синцитиокапиллярные мембраны
Контрольная ( $n = 63$ )	Центральная	21,88 (12,50–28,71)	2,50 (1,25–5,03)	2,59 (2,50–3,75)
	Парацентральная	12,52 (10,01–22,53)	2,50 (1,25–2,50)	1,88 (1,25–5,01)
	Краевая	12,52 (5,01–17,52)	2,50 (1,25–3,75)	2,50 (1,25–3,75)
<i>Chlamydia trachomatis</i> , активная форма ( $n = 17$ )	Центральная	15,63 (7,50–24,98)	3,77 (2,50–8,75)	2,50 (2,49–2,51)
	Парацентральная	11,26 (8,76–15,02)	1,25 (1,25–2,50)	1,88 (1,25–2,50)
	Краевая	13,14 (3,75–21,28)	3,13 (2,50–6,26)	2,50 (1,25–3,75)
<i>Chlamydia trachomatis</i> , персистентная форма ( $n = 16$ )	Центральная	16,88 (8,33–23,75)	5,04 (3,80–7,50)	3,75 (2,50–4,99)
	Парацентральная	17,52 (8,76–23,78)	6,26 (5,01–10,03)	2,50 (1,25–3,75)
	Краевая	21,90* (12,52–28,79)	3,75 (1,25–7,51)	2,50 (1,25–3,75)



Помимо сосудистых нарушений важное функциональное значение имеют компенсаторные гиперпластические изменения хориального эпителия, проявляющиеся увеличением удельного объема синцитиальных почек [Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г., 2002; Судакова Н.М., 2004; Измestьева К.А., Шабuнина-Басок Н.Р., 2010]. В настоящем исследовании участки пролиферации синцитиотрофобласта были представлены скоплениями ядер, формирующих синцитиальные почки на поверхности ворсин или мостики, соединяющие терминальные ворсинки (рис. 38). Количественная оценка не выявила статистически значимых различий в удельных объемах синцитиальных выростов в сравниваемых группах (табл. 6).

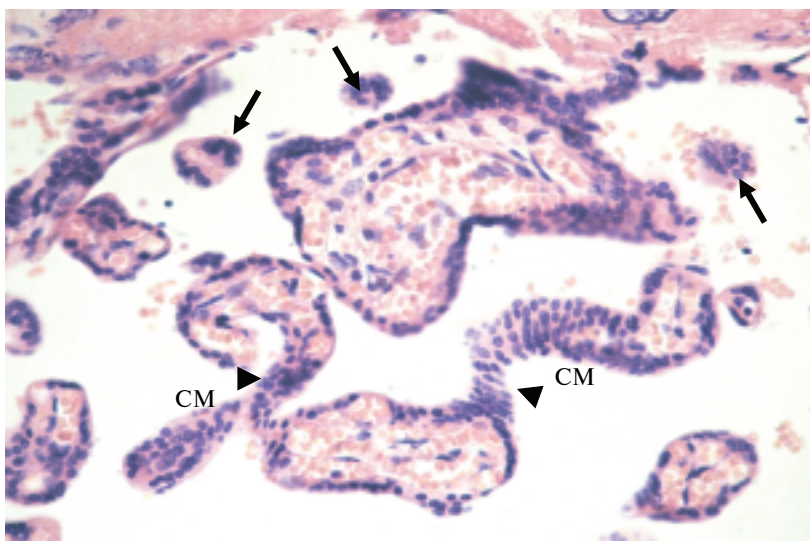


Рис. 38. Синцитиальные мостики (CM) между терминальными ворсинками и периферические трофобластические элементы в межворсинчатом пространстве (показаны стрелками). Персистентная форма хламидийной инфекции половых путей. Беременность 38–40 нед. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400

Описанная адаптивная реакция со стороны синцитиотрофобласта развивается в тесной связи с образованием синцитиокапиллярных мембран и, по мнению ряда авторов, является

отражением местной тканевой гипоксии [Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г., 2002; Судакова Н.М., 2004; Павлова Т.В. и др., 2007; Warrander L.K. et al., 2012].

Улучшению газообменной функции плаценты содействует уменьшение толщины плацентарного барьера, которое достигается путем формирования истинных синцитио-капиллярных мембран [Измestьева К.А., Шабuнина-Басок Н.Р., 2010; Павлов К.А. и др., 2011]. Так, в терминальных ворсинах исследованных плацент наблюдалось значительное истончение синцитиотрофобласта, который утрачивал ядра и тесно контактировал со стенкой синусоидного капилляра (рис. 39).

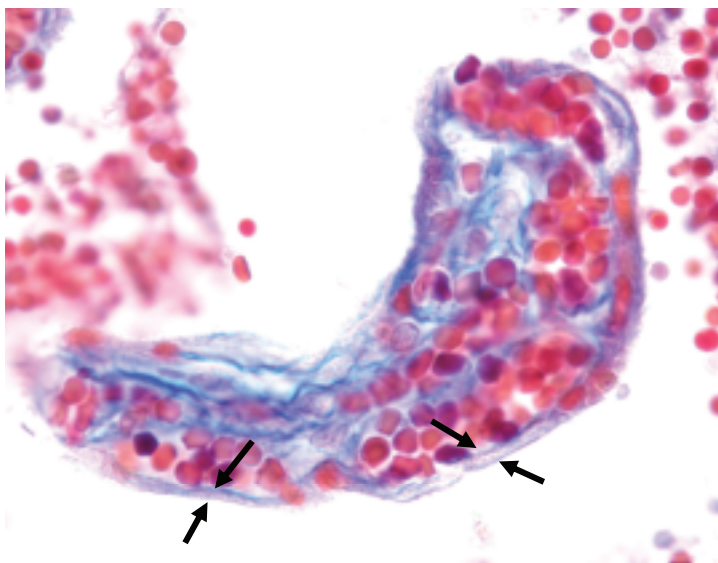


Рис. 39. Истинные синцитио-капиллярные мембраны (показаны стрелками) в терминальной ворсинке. Беременность 38–40 нед. Активная форма хламидийной инфекции половых путей. Окраска полихромным красителем по Маллори. Ув. 600

Оценка показателей удельных объемов синцитио-капиллярных мембран статистически значимых различий между группами не выявила (см. табл. 6), что свидетельствует в пользу состоятельности данного вида компенсаторно-приспособительной реакции.

Таким образом, как при активной, так и при персистентной форме хламидийной контаминации нижних половых путей наряду со структурными компонентами, характерными для зрелой доношенной плаценты, выявлялись отдельные признаки патологической незрелости ворсинчатого дерева. Патологические изменения включали отек, очаговые кровоизлияния и воспалительную клеточную инфильтрацию базальной пластины, тромбоз межворсинчатого пространства и некротические изменения отдельных ворсин, заключенных в материнский фибриноид. При этом в плацентах пациенток всех исследованных групп развивались типичные компенсаторно-приспособительные реакции, которые были состоятельными и реализовывались за счет ангиоматоза терминальных ворсин, формирования синцитиальных выростов на поверхности ворсин, а также развития истинных синцитио-капиллярных мембран.

## Заключение

Большинство исследований плаценты при инфекционной патологии описаны в практических руководствах для врачей различных специальностей (акушеров-гинекологов, неонатологов, патологоанатомов). При этом подробно проанализирована и описана морфологическая картина плацент при инфицировании микроорганизмами, как условно-патогенными, так и патогенными.

Мы решили внести свою лепту в решение проблемы морфологии плаценты при урогенитальной инфекции, протекающей бессимптомно и не повлекшей какого-либо вреда организму матери или плода. Полученные нами результаты показали неспецифические изменения в плацентах женщин с разными видами инфекционных агентов. Так, при микоплазменной и уреаплазменной контаминации нижних отделов половых путей беременных женщин отмечались гемодинамические нарушения в виде тромбоза межворсинчатого пространства, встречались отдельные участки склеенных ворсин. При хламидийной инфекции в плацентах выявлялись признаки патологической незрелости ворсинчатого дерева, очаговые кровоизлияния и воспалительная клеточная инфильтрация базальной пластины, тромбоз межворсинчатого пространства и некротические изменения отдельных ворсин, заключенных в материнский фибриноид. Морфологические изменения сопровождались типичными компенсаторно-приспособительными реакциями, выраженность которых укладывалась в рамки компенсированной и (или) субкомпенсированной плацентарной недостаточности. Их состоятельность позволила сохранить беременность без применения терапии.

Вероятно, основная причина восприимчивости или невосприимчивости к инфекции заключается в исходном состоянии здоровья будущей матери, а именно ее локальной иммунной системе,

которая претерпевает значительные изменения в период беременности и обуславливает особенности течения того или иного инфекционного процесса. Вопрос этот представляет значительный интерес и до настоящего времени окончательно не решен, хотя в данном направлении проводится множество исследований.

Плацента – уникальный орган. Она заменяет плоду легкие, почки, печень, эндокринную систему, вырабатывает гормоны и имеет огромное значение для иммунной защиты ребенка. За довольно короткий период существования она эффективно выполняет свою работу, которая происходит в самый критический этап жизни будущего ребенка – в эмбриональный период. Несмотря на многочисленные научные изыскания, плацента как орган до сих пор не получила должного внимания, что послужило причиной нового широкомасштабного исследования, начатого в 2015 г. в США. Сосредоточившись на изучении плаценты в норме и при патологии, ученые планируют не только улучшить исход беременности, но и здоровье новорожденного ребенка.

Таким образом, фундаментальное понимание функционирования плаценты как органа и представление о том, как она реагирует на микроокружение в разных условиях, позволит применять полученные знания для улучшения здоровья будущих детей.

## Литература

1. *Автандилов Г.Г.* Медицинская морфометрия. – М.: Медицина, 1990. – 384 с.
2. *Агеева Т.А., Склянов Ю.И., Сажина Т.В.* Морфологические и иммуногистохимические особенности терминальных ворсин плацент при физиологической и осложненной гестозом беременности и при беременности у больных сахарным диабетом I типа // Морфология. – 2008. – № 6. – С. 55–58.
3. *Айламазян Э.К., Лапина Е.А., Кветной И.М.* «Старение» плаценты // Журн. акуш. и женск. болезней. – 2004. – Т. 53, № 2. – С. 4–10.
4. *Айламазян Э.К., Павлов О.В., Сельков С.А.* Роль иммунной системы фетоплацентарного комплекса в механизмах преждевременного прерывания беременности // Акушерство и гинекология. – 2004. – № 2. – С. 9–11.
5. *Айламазян Э.К., Радзинский В.Е.* Руководство по гинекологии. – М.: СпецЛит, 2008. – 415 с.
6. *Анастасьева В.Г.* Современные методы диагностики и коррекции морфофункциональных нарушений фето-плацентарного комплекса при плацентарной недостаточности. – Новосибирск, 1998. – 287 с.
7. *Аржанова О.Н., Кошелева Н.Г., Громыко Г.Л., Ковалева Т.Г.* Диагностика и лечение плацентарной недостаточности / под ред. Э.К. Айламазяна. – СПб., 2004. – 32 с.
8. *Аршба И.М., Джикидзе Э.К.* Значение урогенитальных инфекций для патологии беременности и родов в эксперименте // Инфекция и иммунитет. – 2011. – Т. 1, № 2. – С. 185–188.
9. *Афанасьев С.С., Байракова А.Л., Воронаева Е.А. и др.* Связь уровней экспрессии генов TLR-2 и TLR-4 с изменениями цитокинового профиля урогенитального тракта при урогенитальном хламидиозе у женщин // Естественные науки. – 2008. – № 4. – С. 62–73.
10. *Афанасьева Н.В., Стрижаков А.Н.* Исходы беременности и родов при фетоплацентарной недостаточности различной степени тяжести // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 7–13.

11. *Ахматова Н.К., Киселевский М.В.* Врожденный иммунитет: противоопухолевый и противои инфекционный. М.: Практ. медицина, 2008. – 255 с.
12. *Балашова М.О., Баженов Ю.И., Перетятко Л.П.* Структурные изменения в последах при лечении угрозы невынашивания беременности низкоинтенсивным инфракрасным облучением // Вестн. Ивановского гос. ун-та. Серия «Биология. Химия. Физика. Математика». – 2000. – Вып. 3. – С. 11–17.
13. *Барков Л.А., Алещенко И.Е.* Морфофункциональная характеристика плаценты при физиологической беременности и идиопатических нарушениях внутриутробного развития // Архив патологии. – 1990. – Т. 52, № 7. – С. 35–39.
14. *Барков Л.А., Алещенко И.Е.* Структурная основа компенсаторно-приспособительных реакций в плаценте человека // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1998. – Т. 5, № 5. – С. 630–633.
15. *Бартенева Н.С.* Вопросы иммунитета при хламидийных инфекциях // Хламидийные инфекции: сб. науч. тр. – М., 1986. – С. 14–20.
16. *Брагина Е.Е., Орлова О.Е., Гладько В.В. и др.* Диагностическое значение маркеров хламидийной инфекции при осложненной, неосложненной и бессимптомной формах урогенитального хламидиоза // Инфекции, передаваемые половым путем. – 2003. – № 3. – С. 18–23.
17. *Брусиловский А.И.* Развитие, строение и функции плаценты человека. – Симферополь, 1986. – 33 с.
18. *Бутов Ю.К.* Дерматовенерология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Ю.С. Бутова, Ю.К. Скрипкина, О.Л. Иванова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 896 с.
19. *Быков В.Л.* Функциональная морфология больших гранулярных лимфоцитов эндометрия человека // Морфология. – 2001. – Т. 119, № 2. – С. 70–76.
20. *Верясов В.Н., Ванько Л.В., Сухих Г.Т.* Роль Т-регуляторных клеток при беременности // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 1. – С. 6–11.
21. *Верясов В.Н., Кирющенков П.А., Сосонина В.В. и др.* Содержание натуральных киллерных клеток в эндометрии и периферической крови женщин с привычным невынашиванием беременности // Мед. иммунология. – 2002. – Т. 3, № 2. – С. 250.
22. *Власюк М.Е., Пакус И.О., Рыжков С.В. и др.* Патоморфологическое исследование плацент и их сосудов у беременных при пиелонефрите в условиях консервативной и эндохирургической тактики лечения // Вестн. новых медицинских технологий. – 2010. – Т. 17, № 4. – С. 125–127.
23. *Волощук И.Н.* Морфологические основы и патогенез плацентарной недостаточности: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2002. – 50 с.
24. *Воронин Д.Н.* Роль децидуальных естественных киллеров в регуляции инвазивных свойств трофобласта при неосложнённой беременности

- и самопроизвольном выкидыше на ранних сроках гестации: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – М., 2011. – 24 с.
25. Газиева И.А., Чистякова Г.Н. Иммунопатогенетические механизмы формирования фетоплацентарной недостаточности // Вестн. Уральской мед. академ. науки. – 2009. – № 4. – С. 13–17.
  26. Газиева И.А., Чистякова Г.Н. Современный взгляд на проблему нарушения иммунологической регуляции плодово-материнских взаимодействий с ранних сроков беременности (обзор литературы) // Уральский мед. журн. – 2010. – № 3. – С. 5–14.
  27. Газиева И.А., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И. и др. Нарушение иммунной регуляции на этапе плацентации как причина репродуктивных потерь // Проблемы репродукции. – 2011. – № 4. – С. 102–107.
  28. Глазкова Л.К., Акилова О.Е. Практические аспекты персистентной хламидийной инфекции // Заболевания, передающиеся половым путем. – 1999. – № 1. – С. 29–32.
  29. Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г. Восходящее инфицирование фето-плацентарной системы. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 240 с.
  30. Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г. Патология последа. – СПб.: ГРААЛЬ, 2002. – 447 с.
  31. Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г. Патоморфологическая диагностика ранних самопроизвольных выкидышей. – СПб.: ГРААЛЬ, 1999. – 96 с.
  32. Глуховец Б.И., Иванова Л.А. Клиническое значение и методологические основы макроскопического исследования последов новорожденных // Архив патологии. – 2010. – Т. 72, № 6. – С. 47–49.
  33. Говорка Э. Плацента человека. – Варшава: Польское гос. мед. изд-во, 1970. – 471 с.
  34. Гриневич В.Н. Морфологические особенности гестационной перестройки спиральных артерий в первом триместре беременности при незрелости плаценты // Фундаментальные исследования. Медицинские науки. – 2011. – № 5. – С. 37–41.
  35. Гулькевич Ю.В., Маккавеева М.Ю., Никифоров Б.И. Патология последа человека и ее влияние на плод. – Минск: Изд-во «Беларусь», 1968. – 232 с.
  36. Гуревич П. С. Иммунопатология зародышевого, эмбрионального и раннего фетального периодов человека. Аллогенные конфликты. – Израиль, 2011. – 182 с.
  37. Гусейнзаде М.И. Оптимизация методов диагностики и лечения микоплазменной инфекции у женщин репродуктивного возраста: дис. ... канд. мед. наук. – М., 2014. – 128 с.
  38. Данилов А.А. Особенности изменчивости плаценты у женщин с нормальной и патологически протекавшей беременностью: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 2004. – 20 с.
  39. Джикидзе Э.К., Крылова Р.И. Спонтанные микоплазмозы обезьян // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2001. – Т. 132, № 12. – С. 678–684.



40. *Диш О.Г.* Клинико-морфологические аспекты формирования плацентарной недостаточности при смешанных формах гиперандрогении: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 2007. – 20 с.
41. *Дмитриев Г.А., Брагина Е.Е., Орлова О.Е.* Некоторые особенности жизненного цикла хламидий. Атипичные формы существования (обзор литературы) // Заболевания передаваемые половым путем. – 1998. – № 1. – С. 3–9.
42. *Драндров Г.Л., Смирнова Т.Л.* Патоморфологические особенности плацентарной недостаточности // Казанский мед. журн. – 2010. – Т. 91, № 5. – С. 587–591.
43. *Закурина А.Н., Коржевский Д.Э., Павлова Н.Г.* Плацентарная недостаточность – морфофункциональные параллели // Журн. акушерства и женских болезней. – 2010. – Т. 59, № 5. – С. 51–55.
44. *Зильбер М.Ю., Гребнева О.С.* Течение беременности и перинатальные исходы у женщин с острой плацентарной недостаточностью в третьем триместре гестации // Уральский мед. журн. – 2011. – № 4. – С. 61–67.
45. *Зубжицкая Л.Б., Кошелева Н.Г., Аржанова О.Н. и др.* Иммуноморфологическое состояние плаценты у женщин с невынашиванием беременности при действии различных антигенных субстанций // Журн. акушерства и женских болезней. – 2002. – Т. 50, вып. 2. – С. 43–50.
46. *Иванова О.Ю., Пономарева Н.А., Газазян М.Г.* Гемодинамические предикторы гестоза и фето-плацентарной недостаточности // Вестн. новых мед. технологий. – 2011. – Т. 18, № 2. – С. 397–399.
47. *Измesteва К.А., Шабунина-Басок Н.Р.* Адаптивные и компенсаторные реакции фетоплацентарного комплекса // Архив патологии. – 2010. – № 6. – С. 25–27.
48. *Ильин И.И., Ковалев Ю.Н., Лысенко О.В.* Размышления о лечении урогенитального хламидиоза // Вестн. дерматологии и венерологии. – 1994. – № 1. – С. 30–33.
49. *Иотенко Б.А., Демина Т.Н., Межова О.К.* Влияние инфекции на развитие хронической недостаточности плаценты // Гинекология [Электронный ресурс]. – Электрон. журн. – 2008. – URL: <http://novosti.mif-ua.com/archive/issue-5925/>
50. *Калашикова Е.П.* Клинико-морфологические аспекты плацентарной недостаточности // Архив патологии. – 1988. – № 5. – С. 99–104.
51. *Карапeтян Т.Э., Кречетова Л.В., Зиганшина М.М., Ванько Л.В.* Содержание цитокинов в отделяемом цервикального канала у беременных с бактериальным вагинозом // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 5. – С. 39–44.
52. *Кебу Т.И., Джикидзе Э.К., Чикобава М.Г. и др.* Изучение распространения возбудителей заболеваний, передающихся половым путем, среди обезьян методом геной диагностики // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2005. – Т. 139, № 2. – С. 215–218.

53. Киселева Н.И. Морфологические особенности плацент при беременности, осложненной гестозом // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2012. – № 1. – С. 39–43.
54. Кисина В.И., Шишова Е.В. Инфекции, передающиеся половым путем у женщин. Существует ли связь генитальных микоплазм с патологией органов мочеполовой системы? // *Consilium medicum*. – 2005. – Т. 7, № 7. – С. 48–56.
55. Кобицкая Е.Л., Татарова Н.А., Михайлов В.М., Розанов Ю.М. Особенности соотношения процессов пролиферации и гибели клеток эндометрия при имплантации плодного яйца на передней и задней стенках матки // *Журн. акушерства и женских болезней*. – 2005. – Т. 54, вып. 4. – С. 69–73.
56. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий: рук. для врача. – М.: Информ.-изд. дом «Филинь», 1997. – 536 с.
57. Кокряков В.Н. Очерки о врожденном иммунитете. – СПб.: Наука, 2006. – 261 с.
58. Кошкин С.В., Зайцева Г.А. Значение антигенов HLA классов I и II при различных клинических вариантах урогенитального хламидиоза // *Вестник дерматологии и венерологии* – 2007. – № 5. – С. 43–46.
59. Кравцова Н.В., Сулейменова Г.Р., Дзоз Л.С. и др. Исследование некоторых иммунологических параметров при развитии плацентарной недостаточности в эксперименте // *International Journal on Immunorehabilitation* (Международный журнал по иммунореабилитации). – 2010. – Т. 12, № 2. – С. 227b.
60. Крылова Р.И., Джикидзе Э.К., Марантиди А.Н. Экспериментальные микоплазмозы обезьян // *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. – 2002. – Т. 133, № 1. – С. 106–111.
61. Кузнецenkova Т.В., Лысенко О.В., Теплова С.Н., Игликов В.А. Анализ частоты встречаемости и особенностей клинической картины генитальной микоплазменной инфекции у женщин различных социальных групп // *Вестн. Южно-Уральского гос. ун-та. Серия: Образование, здравоохранение, физическая культура*. – 2010. – № 6 (182). – С. 69–72.
62. Кулаков В.И., Орджоникидзе Н.В., Тютюнник В.Л. Плацентарная недостаточность и инфекция. – М.: ПБОЮЛ «Гайнуллин», 2004. – 494 с.
63. Курбанова А.А. Урогенитальные инфекционные заболевания, вызванные генитальными микоплазмами. Клинические рекомендации // *Вестник дерматологии и венерологии*. – 2009. – № 3. – С. 78–82.
64. Лепилова И.Б. Функциональная активность CD56+ естественных киллеров при угрозе невынашивания беременности ранних сроков и влияние на нее сохраняющей терапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Иваново, 2009. – 24 с.
65. Липатов И.С., Тезиков Ю.В. Прогнозирование и диагностика плацентарной недостаточности на основе маркеров эндотелиальной дисфункции, деидуализации, апоптоза и клеточной пролиферации // *Саратовский науч.-мед. журн.* – 2011. – Т. 7, № 1. – С. 52–59.

66. Лобзин Ю.В., Жданов К.В. Руководство по инфекционным болезням: в 2 т. – СПб.: Фолиант, 2011. – 1408 с.
67. Ломова Н.А., Орджоникидзе Н.В., Ванько Л.В. Синдром системного воспалительного ответа и беременность (обзор литературы) // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 1. – С. 23–27.
68. Лукьянова Е.В., Волощук И.Н., Липман А.Д. и др. Роль нарушений формирования ворсинчатого дерева в патогенезе плацентарной недостаточности // Акушерство и гинекология – 2009. – № 2. – С. 5–8.
69. Луценко М.Т. Оценка индуцирующего действия гразима В на апоптоз ядер синцитиотрофобласта плаценты, вызванного обострением герпес-вирусной инфекции во время беременности // Бюл. СО РАМН. – 2010. – Т. 30, № 6. – С. 150–151.
70. Мавров И.И. Нарушение репродуктивной функции у больных урогенитальным хламидиозом и уреаплазмозом // Вестн. дерматологии. – 1992. – № 11. – С. 72–75.
71. Мавров И.И. Современное состояние проблемы хламидийной инфекции // Междунар. мед. журн. (Харьков). – 2000. – Т. 6, № 3. – С. 101–105.
72. Макаров О.В., Бахарева И.В., Таранец А.Н. Современные представления о внутриутробной инфекции // Акушерство и гинекология. – 2004. – № 1. – С. 10–13.
73. Макаров О.В., Волкова Е.В., Козлов П.В. и др. Допплерометрия как основной метод в оценке системы мать-плацента-плод у беременных с гипертензивным синдромом // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 4. – С. 3–6.
74. Мальцева Л.И., Зефирова Т.П., Лобова Л.А. и др. Микоплазменная инфекция в акушерской и перинатальной патологии // Казанский мед. журн. – 2005. – Т. 86, № 2. – С. 131–135.
75. Мамчур В.И., Левых А.Э. Дефензины – эндогенные пептиды с анти-инфекционными и противоопухолевыми свойствами (обзор литературы) // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 2, ч. 3 (58). – С. 315–321.
76. Машкиллейсон А.Л., Гомберг М.А., Соловьев А.М. К проблеме урогенитального хламидиоза // Заболевания, передающиеся половым путем. – 1995. – № 5. – С. 28–33.
77. Медведев М.В. Доплеровские исследования кровотока в ранние сроки беременности // Пренатальная диагностика. – 2003. – № 4. – С. 255–262.
78. Меджитова М.К., Донников А.Е., Балущкина А.А., Тютюнник В.Л. Микро-биоценоз влагалища у беременных перед родами // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2012. – № 2. – С. 34–42.
79. Меркулов Г.А. Курс патогистологической техники. – Л.: Медгиз, 1961. – 343 с.

80. Милованов А.П. О рациональной морфологической классификации нарушений созревания плаценты // Архив патологии. – 1991. – Т. 53, № 12. – С. 3–9.
81. Милованов А.П. Патология системы мать – плацента – плод. – М.: Медицина, 1999. – 447 с.
82. Милованов А.П., Брусиловский А.И. Стандартизация методов морфометрии плаценты человека // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1986. – Т. 91, вып. 8. – С. 72–78.
83. Милованов А.П., Кириченко А.К. Молекулярные механизмы регуляции цитотрофобластической инвазии в маточно-плацентарной области // Архив патологии. – 2001. – Т. 63, № 5 – С. 3–7.
84. Милованов А.П., Сидорова И.С., Солоницын А.Н., Боровкова Е.И. Иммуногистохимическая оценка распределения фактора роста эндотелия сосудов в плаценте, плацентарном ложе матки при нормальной беременности и у женщин с преэклампсией // Архив патологии. – 2008. – Т. 70, № 3. – С. 12–14.
85. Милованов А.П., Фокина Т.В., Старосветская Н.А. и др. Децидуализация эндометрия как фактор, регулирующий цитотрофобластическую инвазию в течение I триместра беременности // Архив патологии. – 2007. – № 5. – С. 31–34.
86. Михнина Е. А. Морфо-функциональное состояние эндометрия у женщин с бесплодием и невынашиванием беременности: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2009. – 40 с.
87. Мустафина Л.Р. Компенсаторно-приспособительные процессы в плаценте при уреоплазменной инфекции // Морфология. – 2010. – Т. 137, № 4. – С. 137.
88. Мустафина Л.Р. Морфология маточно-плацентарных взаимоотношений при урогенитальном инфицировании: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Томск, 2013. – 36 с.
89. Мустафина Л.Р. Оценка компенсаторных реакций в плацентах III триместра беременности при активной и персистентной формах урогенитального хламидиоза // Интеллектуальный потенциал молодых ученых России и зарубежья: материалы IV Междунар. науч.-практ. конф. – М.: Спутник+, 2012. – С. 92–97.
90. Мустафина Л.Р., Логвинов С.В., Юрьев С.Ю. Влияние хламидийного инфицирования цервикального канала на показатели локального иммунитета базальной децидуальной оболочки в ранние сроки беременности // Врач-аспирант. – 2012. – № 5 (54). – С. 176–181.
91. Мустафина Л.Р., Логвинов С.В., Юрьев С.Ю. Децидуализация стромы эндометрия при наличии уреа- и микоплазменной инфекции // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2014. – Т. 8, № 4. – С. 77.
92. Мустафина Л.Р., Логвинов С.В., Юрьев С.Ю. Динамика изменений численной плотности плацентарных макрофагов при урогенитальном инфици-

- цировании в ранние сроки беременности // Морфология. – 2015. – Т. 147, № 2. – С. 54–58.
93. Мустафина Л.Р., Логвинов С.В., Юрьев С.Ю. Изменения массы плаценты и плацентарно-плодового коэффициента при микоплазменной контаминации // Морфология. – 2012. – Т. 140, № 3. – С. 110.
94. Мустафина Л.Р., Логвинов С.В., Юрьев С.Ю. Изменения численной плотности CD68 в маточно-плацентарной области при микоплазменной контаминации // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2014. – Т. 8, № 4. – С. 78.
95. Мустафина Л.Р., Логвинов С.В., Юрьев С.Ю. Компенсаторно-приспособительные процессы в зрелой плаценте при инфицировании половых путей *Chlamydia trachomatis* // Бюл. сиб. медицины. – 2012. – Т. 11, № 6. – С. 64–68.
96. Мустафина Л.Р., Логвинов С.В., Юрьев С.Ю. Морфологическая характеристика компенсаторных процессов в зрелых плацентах при разных видах урогенитального инфицирования // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10–9. – С 1778–1780.
97. Мустафина Л.Р., Логвинов С.В., Юрьев С.Ю. Особенности межклеточных взаимодействий в базальной децидуальной оболочке при вагините, ассоциированном с контаминацией условно-патогенными микроорганизмами // Бюл. сиб. медицины. – 2012. – Т. 11, № 4. – С. 64–68.
98. Мустафина Л.Р., Логвинов С.В., Юрьев С.Ю. Роль макрофагов в маточно-плацентарных взаимодействиях при урогенитальном хламидиозе // Врач-аспирант. – 2013. – Т. 60, № 5.2. – С. 370–374.
99. Мустафина Л.Р., Логвинов С.В., Юрьев С.Ю. Характеристика компенсаторных реакций в плацентах III триместра беременности при урогенитальном хламидиозе // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3. – С. 264.
100. Мустафина Л.Р., Хон Е.В. Влияние урогенитальной инфекции на гестационную трансформацию спиралевидных артерий // Науки о человеке: сб. статей по материалам XII Рос. конгр. молодых ученых с междунар. участием, г. Томск, 26–27 мая 2011 года / под ред. Л.М. Огородовой, Л.В. Капилевича. – Томск: СибГМУ, 2011. – С. 68–69.
101. Мустафина Л.Р., Хон Е.В. Изменение количества больших гранулярных лимфоцитов в децидуальной оболочке при микоплазменном инфицировании // Вестник РГМУ: материалы V Междунар. конф. молодых ученых «Современные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии». Спец. вып. № 2. – 2011. – С. 160.
102. Мустафина Л.Р., Хон Е.В. Состояние некоторых показателей локального иммунитета маточно-плацентарной области в первом триместре беременности, осложненном хламидийной инфекцией // Медицина XXI века: сб. материалов юбилейной науч.-практ. конф. молодых ученых, посвящ. 60-летию работы Новокузнецкого ГИУВа в Кузбассе, г. Новокузнецк,

- 7 апреля 2011 г. / под ред. А.В. Колбаско. – Новокузнецк: ГОУ ДПО НГИУВ, 2011. – С. 163–165.
103. Мустафина Л.Р., Хон Е.В. Степень зрелости децидуальных клеток в ранние сроки беременности при наличии уреа- и микоплазменной инфекции // Материалы XII откр. итог. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых с междунар. участием «Молодежь и медицинская наука в XXI веке», г. Киров, 30 марта – 1 апреля 2011 года / под ред. И.В. Шешунова, С.А. Дворянского, С.В. Игнатьева. – Киров: Кировская гос. мед. акад., 2011. – С. 93–94.
104. Мустафина Л.Р., Хон Е.В. Характеристика популяции плацентарных макрофагов при хламидийной инфекции // Вестн. Смоленской мед. акад. – 2011. – Спецвыпуск. – С. 45.
105. Мустафина Л.Р., Хон Е.В. Характеристика популяции плацентарных макрофагов при уреа- и микоплазменной контаминации // Бюллетень медицинских Интернет-конференций: материалы летнего мед. Интернет-форума. – 2011. – Т. 1, вып. 5 (сентябрь). – С. 4.
106. Мустафина Л.Р., Хон Е.В., Логвинов С.В., Юрьев С.Ю. Клеточный состав инфильтрата в *Decidua basalis* в ранние сроки беременности при контаминации урогенитальными микоплазмами // Морфология. – 2011. – Т. 139, № 3. – С. 72–76.
107. Мустафина Л.Р., Хон Е.В., Логвинов С.В., Юрьев С.Ю. Морфофункциональная характеристика ворсинчатого хориона в ранние сроки беременности при наличии урогенитальной инфекции // Бюл. сиб. медицины. – 2011. – Т. 10, № 6. – С. 19–23.
108. Мустафина Л.Р., Хон Е.В., Логвинов С.В., Юрьев С.Ю. Характеристика иммунокомпетентных клеток и морфологическое строение децидуальной оболочки при различных видах урогенитального инфицирования в I триместре гестации // Архив патологии. – 2012. – Т. 74, № 1. – С. 38–41.
109. Мустафина Л.Р., Шведова М.В. Физиологическое старение плаценты на фоне уреаплазменного инфицирования // Науки о человеке: материалы X конгр. молодых ученых и специалистов, г. Томск, 28–29 мая 2009 г. / под ред. Л.М. Огородовой, Л.В. Капилевича. – Томск: СибГМУ. – 2009. – С. 95–96.
110. Мустафина Л.Р., Шведова М.В., Логвинов С.В., Юрьев С.Ю. Течение адаптивных процессов в плаценте при контаминации *Mycoplasma hominis* // Морфология. – 2012. – Т. 140, № 3. – С. 110–111.
111. Мустафина Л.Р., Шведова М.В., Юрьев С.Ю., Логвинов С.В. Выраженность компенсаторных реакций в плацентах III триместра беременности при различных видах микоплазменного инфицирования // Сиб. мед. журн (Томск). – 2012. – Т. 27, № 1, вып. 1. – С. 80–84.

## Литература

112. Мустафина Л.Р., Шведова М.В., Юрьев С.Ю., Логвинов С.В. Течение адаптивных процессов в плаценте при контаминации *Mycoplasma hominis* // Морфология. – 2012. – Т. 140, № 3. – С. 110–111.
113. Надев А.П., Якимова А.В., Шурупий В.А. и др. Хроническая плацентарная недостаточность у женщин с туберкулезом легких // Вестн. Новосибирского гос. ун-та. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2010. – Т. 8, № 4. – С. 205–206.
114. Немченко О.И., Уварова Е.В. Урогенитальный микоплазмоз (обзор литературы) // Гинекология. – 2007. – Т. 9, № 6. – С. 9–16.
115. Никитина Е.В., Шулейко Н.М., Кустра О.П. Особенности гистологического строения плаценты при преждевременных родах // БСМУ [Электронный ресурс]. – Электрон. журн. – 2011. – № 2. – URL: <http://www.bsmu.by/files/mj/2-2011/19.pdf>
116. Николаева Л.Б., Тришкин А.Г., Колядов В.А. Эхографические и морфологические особенности плаценты у первородящих женщин // Рос. вестник акушера-гинеколога. – 2009. – № 4. – С. 3–6.
117. Никитина А.П., Асцатурова О.Р., Остроумов О.А. Лечение хламидийной инфекции во время беременности // Рус. мед. журн. 2003. – № 18. – С. 1028–1029.
118. Новиков В.Д., Склянов Ю.И., Правоторов Г.В., Попп Е.А. Морфологическое исследование плаценты и печени беременных крыс и их плодов при экспериментальном эндотоксикозе и протекции цеолитами // Морфология. – 2005. – № 4. – С. 47–50.
119. Новикова О.Н., Мустафина Л.Р., Ушакова Г.А., Логвинов С.В. Морфофункциональная характеристика плаценты III триместра беременности при носительстве хронических инфекций // Сиб. науч. мед. журн. – 2013. – Т. 33, № 6. – С. 92–98.
120. Новикова О.Н., Мустафина Л.Р., Ушакова Г.А., Логвинов С.В. Морфофункциональная характеристика плаценты III триместра при обострении хронических инфекций во время беременности // Мед. наука и образование Урала. – 2013. – Т. 14, № 2 (74). – С. 74–77.
121. Окладников Д.В. Метаболический иммунодефицит у беременных и небеременных женщин, больных урогенитальным хламидиозом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 2000. – 20 с.
122. Орджоникидзе Н.В., Тютюнник В.Л. Хроническая плацентарная недостаточность при бактериальной и/или вирусной инфекции // Акушерство и гинекология. – 1999. – № 4. – С. 46–50.
123. Ордянц И.М., Макаева Д.А., Олусола Д. и др. Цитоморфометрическое прогнозирование невынашивания ранней беременности // Мать и дитя в Кузбассе. – 2012. – № 1. – С. 54–58.
124. Остроумов О.А., Асцатурова О.Р., Никонов А.П. Лечение хламидийной инфекции во время беременности // Рус. мед. журн. – 2003. – № 18. – С. 1028–1029.

125. Павлов К.А., Дубова Е.А., Щеголев А.И. Фетоплацентарный ангиогенез при нормальной беременности: роль сосудистого эндотелиального фактора роста // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 3. – С. 11–16.
126. Павлова Н.Г., Аржанова О.Н., Зайнулина М.С., Колобов А.В. Плацентарная недостаточность: учеб.-метод. пособие / под ред. Э.К. Айламазяна. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2007. – 32 с.
127. Панкратов В.Г., Панкратов О.В. Болезни, которые передаются половым путем. – Минск: Изд-во «Беларусь», 1997. – 198 с.
128. Поздняков И.М., Юкляева Н.В., Гуляева Л.Ф., Красильников С.Э. Инвазия трофобласта и ее роль в патогенезе гестоза // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 6. – С. 3–6.
129. Прилепская В.Н., Абуд И.Ю. Урогенитальный микоплазмоз // Рус. мед. журн. – 1998. – № 5. – С. 295–300.
130. Прилепская В.Н., Кисина В.И., Соколовский Е.В. и др. К вопросу о роли микоплазм в урогенитальной патологии // Гинекология. – 2007. – Т. 9, № 1. – С. 31–38.
131. Прилепская В.Н., Фофанова И.Ю. Генитальные микоплазмозы и невынашивание беременности // Фарматека. – 2010. – № 10. – С. 52–58.
132. Проценко Е.В., Барановская Ю.П., Перетятко Л.П. и др. Клинические факторы и иммуноморфологическая характеристика плаценты при хронической плацентарной недостаточности // Врач-аспирант. – 2011. – № 47. – С. 403–407.
133. Радзинский В.Е. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности / под ред. В.Е. Радзинского, А.П. Милованова. – М.: МИА, 2004. – 393 с.
134. Радзинский В.Е. Ранние сроки беременности / под ред. В.Е. Радзинского, А.А. Оразмурадова. – М.: Мед. информ. агентство, 2005.
135. Радзинский В.Е. Ранние сроки беременности / под ред. В.Е. Радзинского, А.А. Оразмурадова. – М.: StatusPraesens, 2009. – 480 с.
136. Радзинский В.Е., Оразмурадов А.А., Ордяниц И.М. Способ диагностики плацентарной недостаточности: патент на изобретение RU 2187805 10/04/2000.
137. Рец Ю.В. Роль плацентарных факторов в формировании перинатальной патологии при плацентарной недостаточности // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. – 2010. – № 3 (31). – С. 92–96.
138. Савельева Т.В., Вакулин Г.М., Склянов Ю.И. Морфологическая характеристика лабиринтной зоны аллантаической плаценты крысы при воздействии вибрации промышленной частоты // Морфология. – 2007. – № 1. – С. 68–72.
139. Савичева А.М., Чхартишвили М.Г., Шипицина Е.В., Золотоверхая Е.А. Эффективность доксициклина при лечении урогенитальных инфекций, ассоциированных с уреаплазмами // Гинекология. – 2009. – № 6. – С. 38–41.



140. *Сажина Т.В.* Структурные основы компенсаторно-приспособительных реакций плаценты при экстрагенитальной патологии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Новосибирск, 2009. – 40 с.
141. *Санин А.В., Пронин А.В.* Клеточный иммунитет микоплазмы // Журн. эпидемиологии, микробиологии и иммунологии. – 1988. – № 4. – С. 21–23.
142. *Сельков С.А., Павлов О.В.* Плацентарные макрофаги. – М.: Товарищество научных изданий КМК, 2007. – 186 с.
143. *Семко О.Ф., Пискун О.В.* Урогенитальный микоплазмоз // Жіночий лікар. – 2006. – № 2. – С. 21.
144. *Серов В.Н.* Плацентарная недостаточность // Трудный пациент. – 2005. – Т. 3, № 2. – С. 3–5.
145. *Серов В.Н., Тютюнник В.Л.* Иммунная и репаративная терапия в комплексном лечении воспалительных заболеваний гениталий у женщин // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2010. – Т. 9, № 2. – С. 57–63.
146. *Серов В.Н., Тютюнник В.Л., Зубков В.В. и др.* Перинатальные исходы у беременных с инфекционными заболеваниями и плацентарной недостаточностью // Акушерство и гинекология. – 2002. – № 3. – С. 16–21.
147. *Серов С.Н., Сидельникова В.М., Агаджанова А.А., Тетруашвили Н.К.* Плацентарная недостаточность в клинике невынашивания беременности // Рус. мед. журн. – 2001. – Т. 11, № 16. – С. 938–939.
148. *Сидельникова В.М.* Привычная потеря беременности. – М., 2002. – 304 с.
149. *Сидорова И.С., Макаров И.О.* Клинико-диагностические аспекты фето-плацентарной недостаточности. – М.: МИА, 2005. – 295 с.
150. *Сидорова И.С., Мартынова И.В., Боровкина Е.И. и др.* Роль иммунного воспаления плаценты в генезе осложненного течения беременности // Вестник РАМН. – 2007. – № 9. – С. 32–37.
151. *Смирнова Т.Л., Сергеева В.Е.* Экспрессия CD-68-позитивных макрофагов при плацентарной недостаточности // Вестн. ЧГПУ им. И.Я. Яковлева. – 2011. – № 2 (70), ч. 1. – С. 154–157.
152. *Соколов Д.И.* Васкулогенез и ангиогенез в развитии плаценты // Журн. акушерства и женских болезней. – 2007. – № 3. – С. 129–133.
153. *Соколов Е.И.* Клиническая иммунология. – М.: Медицина, 1988. – 264 с.
154. *Соколовский Е.В., Савичева А.М., Домейка М. и др.* Инфекции, передаваемые половым путем: рук. для врачей. – М.: Медпресс-информ, 2006. – 256 с.
155. *Сорокина С.Э.* Степень зрелости плаценты как критерий состояния фето-плацентарного комплекса // Мать и дитя: материалы V Рос. форума. – М., 2003. – С. 217.
156. *Сотникова Н.Ю., Воронин Д.Н., Анциферова Ю.С., Букина Е.А.* Роль децидуальных ЕК при неосложненной беременности и самопроизвольном выкидыше // Аллергология и иммунология. – 2011. – № 3. – С. 262–264.

157. *Стакенис П.С.* Микоплазменная система рестрикции – модификации *MunI* и ее возможная роль в процессах патогенеза // Молекул. биология. – 1992. – № 6. – С. 61–63.
158. *Стрижаков А.Н., Волощук И.Н., Тимохина Е.В. и др.* Морфофункциональные изменения в плаценте при плацентарной недостаточности различной степени тяжести // *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии.* – 2010. – Т. 9, № 2. – С. 5–11.
159. *Стрижаков А.Н., Игнатко И.В.* Потеря беременности. – М.: Мед. информ. агентство, 2007. – 224 с.
160. *Судакова Н.М.* Морфофункциональная характеристика плаценты у беременных с хроническим пиелонефритом и урогенитальным хламидиозом // *Архив патологии.* – 2004. – № 5. – С. 21–24.
161. *Сухих Г.Т., Ванько Л.В.* Иммунные факторы в этиологии и патогенезе осложнений беременности // *Акушерство и гинекология.* – 2012. – № 1. – С. 128–136.
162. *Сухих Г.Т., Ванько Л.В.* Иммунология беременности. – М.: Изд-во РАМН, 2002. – 400 с.
163. *Сухих Г.Т., Ванько Л.В., Яворовская К.А. и др.* Роль интегринов в имплантации у человека (обзор литературы) // *Проблемы репродукции.* – 2005. – № 1. – С. 14–16.
164. *Сухих Г.Т., Сафонова В.Г., Ванько Л.В.* Современные представления о роли фагоцитов в патогенезе осложнений беременности // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* – 2002. – Т. 134, № 8. – С. 124–135.
165. *Талаева Е.Б., Талаев В.Ю., Рожжа К.Ш. и др.* Действие клеток плацентарного барьера на созревание дендритных клеток *in vitro* // *Иммунология* – 2010. – № 3. – С. 125–131.
166. *Тапильская Н.И.* Невынашивание беременности. – СПб., 2002. – 914 с.
167. *Татарова Н.А., Петрова С.В., Сохадзе Х.С.* Роль условно-патогенной микрофлоры в развитии преждевременных родов и поздних аборт // *Мед. вестн. Юга России.* – 2014. – № 2. – С. 106–108.
168. *Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Агаркова И.А.* Факторы риска декомпенсации плацентарной недостаточности // *Казанский мед. журн.* – 2011. – Т. 3, № 92. – С. 372–375.
169. *Тимченко В.Н., Леванович В.В., Михайлов И.Б.* Диагностика, дифференциальная диагностика и лечение детских инфекций: справочник. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2005. – 384 с.
170. *Тирская Р.И., Рудакова Е.Б., Шакина И.А., Циганкова О.Ю.* Роль цервицитов в акушерско-гинекологической практике // *Лечащий врач.* – 2009. – № 10. – С. 63–66.
171. *Торопкина Е.Л.* Особенности формирования фето-плацентарного комплекса у беременных с гиперандрогенией: автореф. ... дис. канд. мед. наук. – Томск, 2010. – 24 с.

172. Тухватулин А.И., Щербинин Д.Н., Логунов Д.Ю. и др. Роль паттерн-распознающих рецепторов в противои инфекционном иммунитете // Вестник РАМН. – 2011. – № 10. – С. 47–54.
173. Тюкавкин В.В. Урогенитальный хламидиоз: иммунобиология, диагностика, лечение // Бюл. лабораторной службы. – 1998. – Вып. 5. – С. 7–23.
174. Тютюнник В.Л. Неспецифический вагинит: этиология, патогенез, клиника, диагностика, современные принципы лечения // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 7(2). – С. 92–96.
175. Ульянова И.О. Сравнительная клинко-морфологическая характеристика фетоплацентарного комплекса при внутриутробном инфицировании и при позднем гестозе: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Красноярск, 2002. – 22 с.
176. Умарова Н.М., Любчик Н.И. Ультроструктура синцитиотрофобласта при плацентарной недостаточности у женщин с преждевременными родами на фоне структурных изменений матки // Врач-аспирант. – 2010. – Т. 40, № 3.2. – С. 286–294.
177. Фёдорова М.В. Плацентарная недостаточность // Акушерство и гинекология. – 1997. – № 5. – С. 40–43.
178. Фёдорова М.В., Калашиникова Е.П. Плацента и ее роль при беременности. – М.: Медицина, 1986. – 252 с.
179. Филиппов О.С. Плацентарная недостаточность. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 160 с.
180. Фофанова И.Ю. Роль генитальной условно-патогенной микрофлоры в акушерстве и гинекологии // Гинекология. – 2008. – № 2. – С. 52–58.
181. Фофанова И.Ю. Урогенитальные микоплазмы и акушерско-гинекологическая патология // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 3. – С. 13–16.
182. Хаятова З.Б. Особенности течения анемии у беременных с очагами генитальной инфекции: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 1997. – 20 с.
183. Хон Е.В., Мустафина Л.Р. Клинко-морфологические аспекты профилактики осложнений постабортного периода у женщин с микоплазменной инфекцией // Науки о человеке: сб. статей по материалам XII Рос. конгр. молодых ученых с междунар. участием, г. Томск, 26–27 мая 2011 года / под ред. Л.М. Огородовой, Л.В. Капилевича. – Томск: СибГМУ. – 2011. – С. 53–54.
184. Хон Е.В., Мустафина Л.Р. Клинко-морфологические особенности беременности в первом триместре на фоне урогенитальной инфекции // Вестн. РГМУ: материалы V Междунар. конф. молодых ученых «Современные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии». Спец. вып. № 2. – 2011. – С. 168.

185. *Хон Е.В., Мустафина Л.Р.* Морфологическая оценка гестационной трансформации децидуальных клеток при беременности, осложненной урогенитальной инфекцией в первом триместре беременности // Медицина XXI века: сб. материалов юбилейной науч.-практ. конф. молодых ученых, посвящ. 60-летию работы Новокузнецкого ГИУВа в Кузбассе, г. Новокузнецк, 7 апреля 2011 г. / под ред. А.В. Колбаско. – Новокузнецк: ГОУ ДПО НГИУВ, 2011. – С. 165–167.
186. *Хон Е.В., Мустафина Л.Р.* Особенности изменения популяции НК-клеток децидуальной оболочки при беременности, осложненной хламидийной инфекцией // Вестн. Смоленской мед. акад. Спецвыпуск. – 2011. – С. 70.
187. *Хон Е.В., Мустафина Л.Р.* Сравнительная характеристика содержания децидуальных лимфоцитов на фоне антибактериальной терапии при урогенитальной инфекции // Бюл. мед. Интернет-конф.: материалы летнего мед. Интернет-форума. – 2011. – Т. 1, вып. 5 (сентябрь). – С. 29.
188. *Хон Е.В., Мустафина Л.Р.* Характеристика популяции НК-клеток *decidua basalis* при беременности, осложненной хламидийной инфекцией // Проблемы репродукции: от планирования беременности до вспомогательных репродуктивных технологий: материалы Всерос. науч.-практ. конф., г. Томск, 19–20 мая 2011 г. – Томск: СибГМУ. – 2011. – С. 36–38.
189. *Хон Е.В., Мустафина Л.Р.* Эхоморфологические параллели при микоплазменной инфекции в первом триместре беременности // Материалы XII Открытой итоговой науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых с междунар. участием «Молодежь и медицинская наука в XXI веке», г. Киров, 30 марта – 1 апреля 2011 г. / под ред. И.В. Шешунова, С.А. Дворянского, С.В. Игнатьева. – Киров: Кировская государственная медицинская академия, 2011. – С. 10.
190. *Хон Е.В., Мустафина Л.Р., Логвинов С.В., Юрьев С.Ю.* Морфологическая оценка влияния урогенитальной инфекции на структурную организацию маточно-плацентарной области в первом триместре беременности // Сиб. мед. журн (Томск). – 2010. – Т. 25, № 4. – Вып. 2. – С. 88–91.
191. *Хон Е.В., Мустафина Л.Р., Юрьев С.Ю.* Морфологическая характеристика *Decidua basalis* при микоплазменной инфекции в I триместре беременности // Морфология. – 2010. – Т. 137, № 4. – С. 206.
192. *Хон Е.В., Мустафина Л.Р., Юрьев С.Ю., Логвинов С.В.* Инфекционно-воспалительные реакции в децидуальной оболочке в первом триместре беременности // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2011. – Спецвып. № 1. – С. 126–130.
193. *Хонина Н.А., Пасман Н.М., Останин А.А., Черных Е.Р.* Особенности продукции цитокинов при физиологической и осложненной беременности // Акушерство и гинекология. – 2006. – № 2. – С. 11–14.

194. Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф. Перинатальные инфекции (вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений): практ. рук. – СПб.: Элби СПб, 2002. – 352 с.
195. Цирельников Н.И. Гистофизиология плаценты человека. – Новосибирск: Наука, 1980. – 184 с.
196. Цирельников Н.И. Плацентарно-плодные взаимоотношения как основа развития и дифференцировки дефинитивных органов и тканей // Архив патологии. – 2005. – № 1. – С. 54–57.
197. Цхай В.Б. Перинатальные аспекты хронической фетоплацентарной недостаточности при внутриутробном инфицировании: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Томск, 2000. – 40 с.
198. Чернушенко Е.Ф., Когосова Л.С. Иммунология и иммунопатология воспалительных заболеваний. – Киев: Здоров'я, 1991. – 205 с.
199. Шабунина Н.Р., Тулакина Л.Г., Полуяхтова М.В., Головкин В.Д. Ультроструктурная патология плаценты при респираторно-синцитиальной вирусной инфекции и микоплазмозе // Архив патологии. – 1993. – Т. 55, № 6. – С. 54–57.
200. Шевченко О.П., Степаненко В.И. Сечостатевий мікоплазмоз – особливості біології збудників, епідеміологія, патогенез, клініка та раціональні підходи до діагностики захворювання // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2003. – № 3. – С. 62–70.
201. Шипицина Е.В., Воробьева Н.Е., Савичева Н.М. и др. Применение метода Nucleic Acid Sequence-Based Amplification в реальном времени (NASBA–REAL–TIME) для диагностики урогенитальной хламидийной инфекции // Журн. акушерства и женских болезней. – 2005. – Т. 54, № 4. – С. 17–21.
202. Юрьев С.Ю. Механизмы формирования осложнений при беременности на фоне хронического урогенитального хламидиоза: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Томск, 2006. – 44 с.
203. Юрьев С.Ю., Антонова С.С., Гончарова Н.Н. и др. Патология плаценты при различных формах урогенитального хламидиоза у беременных // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2005. – Т. 4, № 3. – С. 43–47.
204. Юрьев С.Ю., Кротов С.А., Антонова С.С. и др. Клинико-морфологические особенности первого триместра беременности на фоне хронического урогенитального хламидиоза // Бюл. сиб. медицины. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 81–86.
205. Яманова М.В., Салмина А.Б., Светлаков А.В. и др. Цитотоксическая активность иммунокомпетентных клеток эндометрия определяет прогноз имплантации эмбриона // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2004. – Т. 137, № 1. – С. 94–98.

206. Abrahams V.M., Kim Y.M., Straszewski S.L. et al. Macrophages and apoptotic cell clearance during pregnancy // Am. J. Reprod. Immunol. – 2004. – Vol. 51, № 4. – P. 275–282.
207. Arck P.C., Hertwig K., Hagen E. et al. Pregnancy as a model of controlled invasion might be attributed to the ratio of CD3/CD8 to CD56 // Am. J. Reprod. Immunol. – 2000. – Vol. 44, № 1. – P. 1–8.
208. Avasthi K., Garg T., Gupta S. et al. A study of prevalence of *Chlamydia trachomatis* infection in women with first trimester pregnancy losses // Indian. J. Pathol. Microbiol. – 2003. – Vol. 46, № 1. – P. 133–136.
209. Baczynska A., Hvid M., Lamy P. et al. Prevalence of *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis* and *Chlamydia trachomatis* among Danish patients requesting abortion // Syst. Biol. Reprod. Med. – 2008. – Vol. 54, № 3. – P. 127–134.
210. Bader J.P., Morgan H.R. A comparison of cytopathology caused by myxoviruses. I. The relation of the infectious process to cytopathology // J. Immunol. – 1961. – № 87. – P. 80–89.
211. Bakken I.J., Skjeldstad F.E., Nordbo S.A. *Chlamydia trachomatis* infections increase the risk for ectopic pregnancy: a population-based, nested case-control study // Sex. Transm. Dis. – 2007. – Vol. 34, № 3. – P. 166–169.
212. Batajewicz-Nowak M., Kazimierz P., Małgorzata M. Antioxidative system in pregnant women infected by *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* // Ginekol. Pol. – 2011. – Vol. 82, № 10. – P. 732–737.
213. Ball E., Bulmer J.N., Ayis S. et al. Late sporadic miscarriage is associated with abnormalities in spiral artery transformation and trophoblast invasion // J. Pathol. – 2006. – Vol. 208, № 4. – P. 535–542.
214. Bane A.L., Gillan J.E. Massive perivillous fibrinoid causing recurrent placental failure // BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. – 2003. – 110 (3). – P. 292–295.
215. Barcelos M.R., Vargas P.R., Baroni C., Miranda A.E. Genital infections in women attending a Primary Unit of Health: prevalence and risk behaviors // Rev. Bras. Ginecol. Obstet. – 2008. – Vol. 30, № 7. – P. 349–354.
216. Bayraktar M.R., Ozerol I.H., Gucluer N., Celik O. Prevalence and antibiotic susceptibility of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* in pregnant women // Int. J. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 14, № 2. – P. 90–95.
217. Bebear C., de Barbeyrac B. Genital *Chlamydia trachomatis* infections // Clin. Microbiol. Infect. – 2009. – Vol. 15, № 1. – P. 4–10.
218. Beltrán Montoya J., Avila-Vergara M.A., Vadillo-Ortega F. et al. Cervicovaginal infection as a risk factor for premature labor // Ginecol. Obstet. Mex. – 2002. – Vol. 70. – P. 203–209.
219. Berbic M., Ng C.H., Fraser I.S. Inflammation and endometrial bleeding // Climacteric. – 2014. – № 17, Suppl. 2. – P. 47–53.
220. Bilinski M.J., Thorne J.G., Oh M.J. et al. Uterine NK cells in murine pregnancy // Reprod. Biomed. Online. – 2008. – 16. – P. 218–226.

221. Blas M.M., Cancihuaman F.A., Alva I.E., Hawes S.E. Pregnancy outcomes in women infected with *Chlamydia trachomatis*: a population-based cohort study in Washington State // Sex. Transm. Infect. – 2007. – Vol. 83, № 4. – P. 314–318.
222. Blois S.M., Klapp B.F., Barrientos G. Decidualization and angiogenesis in early pregnancy: unravelling the functions of DC and NK cells // J. Reprod. Immunol. – 2011. – Vol. 88, № 2. – P. 86–92.
223. Bondarenko G.I., Durning M., Golos T.G. Immunomorphological changes in the rhesus monkey endometrium and decidua during the menstrual cycle and early pregnancy // American journal of reproductive immunology (New York, 1989). – 2012. – 68 (4). P. 309–321.
224. Brar A.K., Handwerger S., Kessler C.A., Aronow B.J. Gene induction and categorical reprogramming during *in vitro* human endometrial fibroblast decidualization // Physiol. Genomics. – 2001. – 7. – P. 135–148.
225. Breugelmans M., Vancutsem E., Naessens A. et al. Association of abnormal vaginal flora and Ureaplasma species as risk factors for preterm birth: a cohort study // Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica. – 2010. – Vol. 89, № 2. – P. 256–260.
226. Brosens J.J., Pijnenborg R., Brosens I.A. The myometrial junctional zone spiral arteries in normal and abnormal pregnancies: a review of the literature // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2002. – 187. – P. 1416–1423.
227. Bryceson Y.T., Ljunggren H.-G., Long E.O. Minimal requirement for induction of natural cytotoxicity and intersection of activation signals by inhibitory receptors // Blood. – 2009. – Vol. 114, № 13. – P. 2657–2666.
228. Bullock H.D., Hower S., Fields K.A. Domain analyses reveal that *Chlamydia trachomatis* CT694 protein belongs to the membrane-localized family of type III effector proteins // J. Biol. Chem. – 2012. – Vol. 10, № 287 (33). – P. 28078–28086.
229. Burton G.J., Jauniaux E. Oxidative stress // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. – 2011. – Vol. 25, № 3. – P. 287–299.
230. Burton G.J., Jauniaux E. Placental oxidative stress: from miscarriage to preeclampsia // J. Soc. Gynecol. Investig. – 2004. – Vol. 11, № 6. – P. 342–352.
231. Buzza M.S., Hosking P., Bird P.I. The granzyme B inhibitor, PI-9, is differentially expressed during placental development and up-regulated in hydatidiform moles // Placenta. – 2006. – Vol. 27, № 1. – P. 62–69.
232. Bjrk M.R., Troeger C., Brinkhaus R. et al. Severely reduced presence of tissue macrophages in the basal plate of pre-eclamptic placentae // Placenta. – 2001. – Vol. 22, № 4. – P. 309–316.
233. Calatayud S., Rigal D. Granulated CD56 lymphocytes of decidual tissue // Pathol. Biol. (Paris). – 1995. – Vol. 43, № 9. – P. 788–798.
234. Calcutt M.J., Kim M.F., Karpas A.B. et al. Differential posttranslational processing confers intraspecies variation of a major surface lipoprotein, a macrophage

- activating lipopeptide of *Mycoplasma fermentans* // Infection and Immunity. – 1999. – Vol. 67, № 2. – P. 760–771.
235. Caniggia I., Mostachfi H., Winter J. et al. Hypoxia-inducible factor-1 mediates the biological effects of oxygen on human trophoblast differentiation through TGFbeta(3) // J. Clin. Invest. – 2000. – Vol. 105, № 5. – P. 577–587.
236. Capoccia R., Greub G., Baud D. Ureaplasma urealyticum, *Mycoplasma hominis* and adverse pregnancy outcomes // Curr. Opin. Infect. Dis. – 2013. – 26 (3). – P. 231–240.
237. Carbone K., Pinto N.M., Abrahamsohn P.A., Zorn T.M. Arrangement and fine structure of collagen fibrils in the decidualized mouse endometrium // Microsc. Res. Tech. – 2006. – Vol. 69, № 1. – P. 36–45.
238. Castellucci M., Kosanke G., Verdenelli F. et al. Villous sprouting: fundamental mechanisms of human placental development // Hum. Reprod. Update. – 2000. – Vol. 6, № 5. – P. 485–494.
239. Charalambous F., Elia A., Georgiades P. Decidual spiral artery remodeling during early post-implantation period in mice: investigation of associations with decidual uNK cells and invasive trophoblast // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2012. – Vol. 417, № 2. – P. 847–852.
240. Choi S.J., Park S.D., Jang I.H. et al. The prevalence of vaginal microorganisms in pregnant women with preterm labor and preterm birth // Ann. Lab. Med. – 2012. – 32 (3). – P. 194–200.
241. Cimolai N., Malleson P., Thomas E., Middleton P.J. *Mycoplasma pneumoniae* associated arthropathy: confirmation of the association by determination of the antipolypeptide IgM response // J. Rheumatol. – 1989. – V. 16, № 8. – P. 1150–1152.
242. Clauss A., Lilja H., Lundwall A. A locus on human chromosome 20 contains several genes expressing protease inhibitor domains with homology to whey acidic protein // Biochem. J. – 2002. – 368 (Pt. 1). – P. 233–242.
243. Cohen M., Wuillemin C., Irion O., Bischof P. Role of decidua in trophoblastic invasion // Neuro Endocrinol. Lett. – 2010. – Vol. 31, № 2. – P. 193–197.
244. Coleman S.J., Gerza L., Jones C.J.P. Syncytial nuclear aggregates in normal placenta show increased nuclear condensation, but apoptosis and cytoskeletal redistribution are uncommon // Placenta. – 2013. – Vol. 34, № 5. – P. 449–455.
245. Cooke P.S., Spencer T.E., Bartol F.F., Hayashi K. Uterine glands: development, function and experimental model systems // Molecular Human Reproduction. – 2013. – 19 (9). – P. 547–558.
246. Crome S.Q., Lang P.A., Lang K.S., Ohashi P.S. Natural killer cells regulate diverse T cell responses // Trends Immunol. – 2013. – 34 (7). – P. 342–349.
247. Croy B.A., Esadeg S., Chantakru S. et al. Update on pathways regulating the activation of uterine Natural Killer cells, their interactions with decidual spiral



- arteries and homing of their precursors to the uterus // *J. Reprod. Immunol.* – 2003. – Vol. 59, № 2. – P. 175–191.
248. *Croy B.A., He H., Esadeg S. et al.* Uterine natural killer cells: insights into their cellular and molecular biology from mouse modeling // *Reproduction.* – 2003. – Vol. 126, № 2. – P. 149–160.
249. *Croy B.A., Zhang J., Tayade C. et al.* Analysis of uterine natural killer cells in mice // *Methods Mol. Biol.* – 2010. – Vol. 612. – P. 465–503.
250. *Dambaeva S.V., Breburda E.E., Durning M. et al.* Characterization of decidual leukocyte populations in cynomolgus and vervet monkeys // *J. Reprod. Immunol.* – 2009. – Vol. 80, № 1–2. – P. 57–69.
251. *Dambaeva S.V., Durning M., Rozner A.E., Golos T.G.* Immunophenotype and cytokine profiles of rhesus monkey CD56bright and CD56dim decidual natural killer cells // *Biol. Reprod.* – 2012. – Vol. 86, № 1. – P. 1–10.
252. *De Angelis C., Mancusi A., Ruggeri L. et al.* Expansion of CD56-Negative, CD16-Positive, KIR-Expressing Natural Killer Cells after T Cell-Depleted Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation // *Acta Haematol.* – 2011. – Vol. 126, № 1. – P. 13–20.
253. *De Lima Freitas N.S., Borborema-Santos C.M., Barroso D. Serrzo das Neves et al.* High prevalence detection of Chlamydia trachomatis by polymerase chain reaction in endocervical samples of infertile women attending university hospital in Manaus-Amazonas, Brazil // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 2011. – Vol. 72, № 4. – P. 220–226.
254. *De Maria A., Bozzano F., Cantoni C., Moretta L.* Revisiting human natural killer cell subset function revealed cytolytic CD56(dim)CD16+ NK cells as rapid producers of abundant IFN-gamma on activation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2011. – Vol. 108, № 2. – P. 728–732.
255. *De Wolf F., Brosens I., Robertson W.B.* Ultrastructure of uteroplacental arteries // *Contrib. Gynecol. Obstet.* – 1982. – № 9. – P. 86–99.
256. *Dekel N., Gnainsky Y., Granot I., Mor G.* Inflammation and Implantation // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2010. – Vol. 63, № 1. – P. 17–21.
257. *Delorme-Axford E., Bayer A., Sadovsky Y., Coyne C.B.* Autophagy as a mechanism of antiviral defense at the maternal-fetal interface // *Autophagy.* – 2013. – 9 (12). – P. 2173–2174.
258. *Delorme-Axford E., Donker R.B., Mouillet J.F. et al.* Human placental trophoblasts confer viral resistance to recipient cells // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2013. – Vol. 110, № 29. – P. 12048–12053.
259. *Demir R., Kayisli U.A., Celik-Ozenci C. et al.* Structural differentiation of human uterine luminal and glandular epithelium during early pregnancy: an ultrastructural and immunohistochemical study // *Placenta.* – 2002. – Vol. 23, № 8–9. – P. 672–684.
260. *Demir R., Kosanke G., Kohnen G. et al.* Classification of human placental stem villi: review of structural and functional aspects // *Microsc. Res. Tech.* – 1997. – Vol. 38, № 1–2. – P. 29–41.

261. Dill B.D., Dessus-Babus S., Raulston J.E. Identification of iron-responsive proteins expressed by *Chlamydia trachomatis* reticulate bodies during intracellular growth // Microbiology. – 2009. – № 155 (Pt. 1). – P. 210–219.
262. Dimitriadis E., Nie G., Hannan N.J. et al. Local regulation of implantation at the human fetal-maternal interface // Int. J. Dev. Biol. – 2010. – Vol. 54, № 2–3. – P. 313–322.
263. Doh K., Barton P.T., Korneeva I. et al. Differential vaginal expression of interleukin-1 system cytokines in the presence of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* in pregnant women // Infect. Dis. Obstet. Gynecol. – 2004. – Vol. 12, № 2. – P. 79–85.
264. Donders G.G., Van Bulck B., Caudron J. et al. Relationship of bacterial vaginosis and mycoplasmas to the risk of spontaneous abortion // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2000. – Vol. 183, № 2. – P. 431–437.
265. Donders G.G., Van Calsteren C., Bellen G. et al. Association between abnormal vaginal flora and cervical length as risk factors for preterm birth // Ultrasound in Obstetrics & Gynecology [Electronic resource]. – 2010. – Vol. 39, issue 2. – URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.7568/abstract>
266. Donders G.G., Van Calsteren K., Bellen G. et al. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy // BJOG. – 2009. – Vol. 116, № 10. – P. 1315–1324.
267. Dunn C.L., Kelly R.W., Critchley H.O. Decidualization of the human endometrial stromal cell: an enigmatic transformation // Reprod. Biomed. Online. – 2003. – Vol. 7, № 2. – P. 151–61.
268. Eidukaite A., Siaurys A., Tamosiunas V. Differential expression of KIR/NKAT2 and CD94 molecules on decidual and peripheral blood CD56bright and CD56dim natural killer cell subsets // Fertility and Sterility. – 2004. – Vol. 81, suppl. 1. – P. 863–868.
269. El Costa H., Tabiasco J., Berrebi A. et al. Effector functions of human decidual NK cells in healthy early pregnancy are dependent on the specific engagement of natural cytotoxicity receptors // J. Reprod. Immunol. – 2009. – Vol. 82, № 2. – P. 142–147.
270. Elad D., Levkovitz R., Jaffa A.J. et al. Have we neglected the role of fetal endothelium in transplacental transport? // Traffic. – 2014. – 15 (1). – P. 122–126.
271. Engert S., Rieger L., Kapp M. et al. Profiling chemokines, cytokines and growth factors in human early pregnancy decidua by protein array // Am. J. Reprod. Immunol. – 2007. – Vol. 58, № 2. – P. 129–137.
272. Erkhembaatar L.O., Kotani T., Sumigama S. et al. Increased expression of sphingosine kinase in the amnion during labor // Placenta. – 2013. – Vol. 34, № 4. – P. 353–359.
273. Fernald G.M. Immunologic interactions between host cells and mycoplasmas: an introduction // Rev. Infect. Dis. – 1982. – № 4. – P. 201–204.

274. *Filant J., Spencer T.E.* Uterine glands: biological roles in conceptus implantation, uterine receptivity, and decidualization // The International journal of developmental biology. – 2014. – 58 (0). – P. 107–116.
275. *Fitz Simmons J., Callahan C., Shanahan B., Jungkind D.* Chlamydial infections in pregnancy // J. Reprod. Med. – 1986. – Vol. 31, № 1. – P. 19–22.
276. *Fitzgerald B., Shannon P., Kingdom J., Keating S.* Basal plate plaque: a novel organising placental thrombotic process // J. Clin. Pathol. – 2011. – 64 (8). – P. 725–728.
277. *Fleming D.C., King A.E., Williams A.R.W. et al.* Hormonal contraception can suppress natural antimicrobial gene transcription in human endometrium // Fertil. Steril. – 2003. – 79. – P. 856–863.
278. *Fraser R., Whitley G.S., Johnstone A.P.* Impaired decidual natural killer cell regulation of vascular remodelling in early human pregnancies with high uterine artery resistance // J. Pathol. – 2012. – Vol. 228, № 3. – P. 322–332.
279. *Frias A.E., Morgan T.K., Evans A.E. et al.* Maternal high-fat diet disturbs utero-placental hemodynamics and increases the frequency of stillbirth in a nonhuman primate model of excess nutrition // Endocrinology. – 2011. – 152 (6). – P. 2456–2464.
280. *Fung K.Y., Mangan N.E., Cumming H. et al.* Interferon- $\epsilon$  protects the female reproductive tract from viral and bacterial infection // Science. – 2013. – Vol. 339 (6123). – P. 1088–1092.
281. *Furr P.M., Taylor-Robinson D.* Long-term viability of stored mycoplasmas and ureaplasmas // J. Med. Microbiol. – 1990. – Vol. 31, № 3. – P. 203–206.
282. *Gastpar R., Gehrman M., Bausero M.A. et al.* Heat Shock Protein 70 Surface-Positive Tumor Exosomes Stimulate Migratory and Cytolytic Activity of Natural Killer Cells // Cancer Res. – 2005. – Vol. 65, № 12. – P. 5238–5247.
283. *Gdoura R., Kchaou W., Chaari C. et al.* *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*, *Mycoplasma hominis* and *Mycoplasma genitalium* infections and semen quality of infertile men // BMC Infect. Dis. – 2007. – № 7. – P. 129.
284. *Gellersen B., Brosens I.A., Brosens J.J.* Decidualization of the human endometrium: mechanisms, functions, and clinical perspectives // Semin. Reprod. Med. – 2007. – Vol. 25, № 6. – P. 445–453.
285. *Glass J.I., Lefkowitz E.J., Glass J.S. et al.* The complete sequence of the mucosal pathogen *Ureaplasma urealyticum* // Nature. – 2000. – Vol. 407, № 6805. – P. 757–762.
286. *Golos T.G., Bondarenko G.I., Dambaeva S.V. et al.* On the role of placental Major Histocompatibility Complex and decidual leukocytes in implantation and pregnancy success using non-human primate models // Int. J. Dev. Biol. – 2010. – Vol. 54, № 2–3. – P. 431–443.
287. *Graham C.H., Lysiak J.J., McCrae K.R., Lala P.K.* Localization of transforming growth factor-beta at the human fetal-maternal interface: role in trophoblast growth and differentiation // Biol. Reprod. – 1992. – Vol. 46, № 4. – P. 561–572.

288. *Handsfield H.H.* Questioning azithromycin for chlamydial infection // *Sex. Transm. Dis.* – 2011. – Vol. 38, № 11. – P. 1028–1029.
289. *Hanna J., Goldman-Wohl D., Hamani Y. et al.* Decidual NK cells regulate key developmental processes at the human fetal-maternal interface // *Nat. Med.* – 2006. – Vol. 12, № 9. – P. 1065–1074.
290. *Hannon T., Innes B.A., Lash G.E. et al.* Effects of local decidua on trophoblast invasion and spiral artery remodeling in focal placenta creta – an immunohistochemical study // *Placenta.* – 2012. – Vol. 33, № 12. – P. 998–1004.
291. *Hatta K., van den Heuvel M.J., Croy B.A.* NK cells detect changes in adaptive immunity within mouse decidua from gestation day eight // *Placenta.* – 2009. – Vol. 30, № 6. – P. 501–506.
292. *Hazan A.D., Smith S.D., Jones R.L. et al.* Vascular-leukocyte interactions: mechanisms of human decidual spiral artery remodeling *in vitro* // *Am. J. Pathol.* – 2010. – Vol. 177, № 2. – P. 1017–1030.
293. *Hempstock J., Cindrova-Davies T., Jauniaux E., Burton G.J.* Endometrial glands as a source of nutrients, growth factors and cytokines during the first trimester of human pregnancy: A morphological and immunohistochemical study // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2004. – № 2. – P. 58.
294. *Hess A.P., Hamilton A.E., Talbi S. et al.* Decidual stromal cell response to paracrine signals from the trophoblast: amplification of immune and angiogenic modulators // *Biol. Reprod.* – 2007. – Vol. 76, № 1. – P. 102–117.
295. *Hess A.P., Hamilton A.E., Talbi S. et al.* Decidual stromal cell response to paracrine signals from the trophoblast: amplification of immune and angiogenic modulators // *Biol. Reprod.* – 2007. – 76 (1). – P. 102–117.
296. *Hirst C.E., Buzza M.S., Sutton V.R. et al.* Perforin-independent expression of granzyme B and proteinase inhibitor 9 in human testis and placenta suggests a role for granzyme B-mediated proteolysis in reproduction // *Mol. Hum. Reprod.* – 2001. – Vol. 7, № 12. – P. 1133–1142.
297. *Hu D.M., Cao Y.Q., Chen Z.Q., Wang N.* Effect of exogenous cytokine-stimulated decidual cells of early pregnancy on IgG secretion of B lymphocytes // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* – 2006. – Vol. 26, № 7. – P. 1050–1052.
298. *Hu Y., Eastabrook G., Tan R. et al.* Decidual NK cell-derived conditioned medium enhances capillary tube and network organization in an extravillous cytotrophoblast cell line // *Placenta.* – 2010. – Vol. 31, № 3. – P. 213–221.
299. *Huang S.J., Schatz F., Masch R. et al.* Regulation of chemokine production in response to pro-inflammatory cytokines in first trimester decidual cells // *J. Reprod. Immunol.* – 2006. – Vol. 72, № 1–2. – P. 60–73.
300. *Hueston W.J., Lenhart J.G.* A decision analysis to guide antibiotic – selection for Chlamydia infection during pregnancy // *Arch. Fam. Med.* – 1997. – Vol. 6, № 6. – P. 551–555.
301. *Ibana J.A., Myers L., Porretta C. et al.* The major CD8 T cell effector memory subset in the normal and *Chlamydia trachomatis*-infected human endocervix is low in perforin // *BMC Immunol.* – 2012. – Vol. 13. – P. 66.

302. *Jabrane-Ferrat N., Siewiera J.* The up side of decidual natural killer cells: new developments in immunology of pregnancy // *Immunology*. – 2014. – 141 (4). – P. 490–497.
303. *Jacobsson B., Mattsby-Baltzer I., Andersch B. et al.* Microbial invasion and cytokine response in amniotic fluid in a Swedish population of women with preterm prelabor rupture of membranes // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2003. – Vol. 82, № 5. – P. 423–431.
304. *Jeong J.W., Kwak I., Lee K.Y. et al.* Foxa2 is essential for mouse endometrial gland development and fertility // *Biol. Reprod.* – 2010. – Vol. 83, № 3. – P. 396–403.
305. *Judlin P.* Genital Mycoplasmas // *Gynecol. Obstet. Fertil.* – 2003. – Vol. 31, № 11. – P. 954–959.
306. *Kadzhaia D., Merabishvili N.* Prevalence and risk factors for *Chlamydia trachomatis* infection in pregnant women // *Georgian Med. News.* – 2005. – Vol. 129. – P. 33–36.
307. *Kaitu'u-Lino T.J., Ye L., Tuohey L. et al.* Corin, an enzyme with a putative role in spiral artery remodeling, is up-regulated in late secretory endometrium and first trimester deciduas // *Hum. Reprod.* – 2013. – Vol. 28, № 5. – P. 1172–1180.
308. *Kalinka J., Wasiela M., Sobala W., Brzezińska-Błaszczyk E.* Usefulness assessment of selected proinflammatory cytokines' level in cervico-vaginal fluid of pregnant women as an early marker of preterm delivery // *Ginek. Pol.* – 2005. – Vol. 76, № 9. – P. 704–712.
309. *Kaloglu C., Onarlioglu B.* Extracellular matrix remodelling in rat endometrium during early pregnancy: the role of fibronectin and laminin // *Tissue Cell.* – 2010. – Vol. 42, № 5. – P. 301–306.
310. *Kam C.M., Hudig D., Powers J.C.* Granzymes (lymphocyte serine proteases): characterization with natural and synthetic substrates and inhibitors // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2000. – Vol. 1477, № 1–2. – P. 307–323.
311. *Kämmerer U.* Antigen-presenting cells in the deciduas // *Chem. Immunol. Allergy.* – 2005. – Vol. 89. – P. 96–104.
312. *Kara F., Cinar O., Erdemli-Atabenli E. et al.* Ultrastructural alterations in human decidua in miscarriages compared to normal pregnancy decidua // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2007. – Vol. 86, № 9. – P. 1079–1086.
313. *Karimi K., Arck P.C.* Natural Killer cells: keepers of pregnancy in the turnstile of the environment // *Brain Behav. Immun.* – 2010. – Vol. 24, № 3. – P. 339–347.
314. *Kataoka S., Yamada T., Chou K. et al.* Association between Preterm Birth and Vaginal Colonization by Mycoplasmas in Early Pregnancy // *J. Clin. Microbiol.* – 2006. – Vol. 44, № 1. – P. 51–55.
315. *Katz S.G.* Extracellular breakdown of collagen by mice decidual cells. A cytochemical and ultrastructural study // *Biocell.* – 2005. – Vol. 29, № 3. – P. 261–270.

316. Kazakov D.V., Ondic O., Zamecnik M. et al. Morphological variations of scar-related and spontaneous endometriosis of the skin and superficial soft tissue: a study of 71 cases with emphasis on atypical features and types of mallerian differentiations // J. Am. Acad. Dermatol. – 2007. – Vol. 57, № 1. – P. 134–146.
317. Keskin D.B., Allan D.S.J., Rybalov B. et al. TGF $\beta$  promotes conversion of CD16+ peripheral blood NK cells into CD16– NK cells with similarities to decidual NK cells // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2007. – Vol. 104, № 9. – P. 3378–3383.
318. King A. Uterine leukocytes and decidualization // Hum. Reprod. Update. – 2000. – Vol. 6, № 1. – P. 28–36.
319. King A., Wooding P., Gardner L., Loke Y.W. Expression of perforin, granzyme A and TIA-1 by human uterine CD56+ NK cells implies they are activated and capable of effector functions // Hum. Reprod. – 1993. – Vol. 8, № 12. – P. 2061–2067.
320. King A.E., Critchley H.O., Kelly R.W. Innate immune defences in the human endometrium // Reproductive biology and endocrinology: RB&E. – 2003. – № 1. – P. 116.
321. Kingdom J., Huppertz B., Seaward G. Development of the placental villous tree and its consequences for fetal growth // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2000. – 92 (1). – P. 35–43.
322. Kirk E., Bora S., Van Calster B. et al. Chlamydia trachomatis infection in patients attending an Early Pregnancy Unit: prevalence, symptoms, pregnancy location and viability // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2008. – Vol. 87, № 6. – P. 601–607.
323. Kopcow H.D., Eriksson M., Mselle T.F. et al. Human decidual NK cells from gravid uteri and NK cells from cycling endometrium are distinct NK cell subsets // Placenta. – 2010. – Vol. 31, № 4. – P. 334–338.
324. Koukoura O., Sifakis S., Spandidos D.A. DNA methylation in the human placenta and fetal growth (Review) // Molecular Medicine Reports. – 2012. – 5 (4). – P. 883–889.
325. Krensky A.M. Granulysin: a novel antimicrobial peptide of cytolytic T lymphocytes and natural killer cells // Biochem. Pharmacol. – 2000. – 59. – P. 317–320.
326. Krishnan L., Nguyen T., McComb S. From mice to women: the conundrum of immunity to infection during pregnancy // J. Reprod. Immunol. – 2013. – 97 (1). – P. 62–73.
327. Kwak D.W., Hwang H.S., Kwon J.Y. et al. Co-infection with vaginal *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* increases adverse pregnancy outcomes in patients with preterm labor or preterm premature rupture of membranes // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2014. – 27 (4). – P. 333–337.
328. Lachapelle M.H., Miron P., Hemmings R., Roy D.C. Endometrial T, B, and NK cells in patients with recurrent spontaneous abortion. Altered profile

- and pregnancy outcome // *J. Immunol.* – 1996. – Vol. 56, № 10. – P. 4027–4034.
329. *Lala P.K., Graham C.H.* Mechanisms of trophoblast invasiveness and their control: the role of proteases and protease inhibitors // *Cancer Metastasis Rev.* – 1990. – Vol. 9, № 4. P. 369–379.
330. *Landers D.V., Sung M.L., Bottles K., Schachter J.* Does addition of anti-inflammatory agents to antimicrobial therapy reduce infertility after murine chlamydial salpingitis? // *Sex. Transm. Dis.* – 1993. – Vol. 20, № 3. – P. 121–125.
331. *Langston C., Kaplan C., Macpherson T. et al.* Practice guideline for examination of the placenta: developed by the Placental Pathology Practice Guideline Development Task Force of the College of American Pathologists // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 1997. – 121 (5). – P. 449–476.
332. *Larsen B., Hwang J.* Mycoplasma, Ureaplasma, and Adverse Pregnancy Outcomes: A Fresh Look // *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology.* – 2010. – 2010:521921.
333. *LaRue R.W., Dill B.D., Giles D.K. et al.* Chlamydial Hsp60-2 is iron responsive in *Chlamydia trachomatis* serovar E-infected human endometrial epithelial cells *in vitro* // *Infect. Immun.* – 2007. – Vol. 75, № 5. – P. 2374–2380.
334. *Lash G.E., Otun H.A., Innes B.A. et al.* Regulation of extravillous trophoblast invasion by uterine natural killer cells is dependent on gestational age // *Hum. Reprod.* – 2010. – Vol. 25, № 5. – P. 1137–1145.
335. *Laskarin G., Kömmerer U., Rukavina D. et al.* Antigen-presenting cells and materno-fetal tolerance: an emerging role for dendritic cells // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2007. – Vol. 58, № 3. – P. 255–267.
336. *Laskarin G., Redzovic A., Vukelic P. et al.* Phenotype of NK cells and cytotoxic/apoptotic mediators expression in ectopic pregnancy // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2010. – Vol. 64, № 5. – P. 347–358.
337. *Le Bouteiller P., Barakonyi A., Giustiniani J. et al.* Engagement of CD160 receptor by HLA-C is a triggering mechanism used by circulating natural killer (NK) cells to mediate cytotoxicity // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* – 2002. – Vol. 99, № 26. – P. 16963–16968.
338. *Le Bouteiller P., Piccinni Le Bouteiller M.P., Human P.* NK cells in pregnant uterus: why there? // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2008. – Vol. 59, № 5. – P. 401–406.
339. *Le Bouteiller P., Tabiasco J.* Killers become builders during pregnancy // *Nat. Med.* – 2006. – Vol. 12, № 9. – P. 991–992.
340. *Lee J.Y., Lee M., Lee S.K.* Role of endometrial immune cells in implantation // *Clin. Exp. Reprod. Med.* – 2011. – Vol. 38, № 3. – P. 119–125.
341. *Lee S.E., Romero R., Kim E.-C., Yoon B.H.* A high Nugent score but not a positive culture for genital mycoplasmas is a risk factor for spontaneous preterm birth // *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine.* – 2009. – Vol. 22, № 3. – P. 212–217.

342. Lefevre J.C., Lepargneur J.P., Guion D., Bei S. Tetracycline-resistant *Chlamydia trachomatis* in Toulouse, France // Pathol. Biol. (Paris). – 1997. – Vol. 45, № 5. – P. 376–378.
343. Li H.-P., Chen X., Li M.-Q. Gestational diabetes induces chronic hypoxia stress and excessive inflammatory response in murine placenta // International Journal of Clinical and Experimental Pathology. – 2013. – 6 (4). – P. 650–659.
344. Lin Y., Zhong Y., Saito S. et al. Characterization of natural killer cells in non-obese diabetic/severely compromised immunodeficient mice during pregnancy // Fertil. Steril. – 2009. – Vol. 91, № 6. – P. 2676–2686.
345. Liu B., Tao W., Liu D. The relationship between placental pathology and certain pathogens detected in paraffin-embedded tissues in cases of intrauterine growth retardation // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. – 1996. – Vol. 31, № 2. – P. 90–92.
346. Lockwood C.J., Krikun G., Rahman M. et al. The role of decidualization in regulating endometrial hemostasis during the menstrual cycle, gestation, and in pathological states // Semin. Thromb. Hemost. – 2007. – Vol. 33, № 1. – P. 111–117.
347. Loke Y.W., King A. Immunology of implantation // Baillieres Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. – 2000. – Vol. 14, № 5. – P. 827–837.
348. Lunghi L., Ferretti M.E., Medici S. et al. Control of human trophoblast function // Reprod. Biol. Endocrinol. – 2007. – № 5. – P. 6.
349. Lyon D., Cheng C.-Y., Howland L. et al. Integrated review of cytokines in maternal, cord, and newborn blood – part I: associations with preterm birth // Biological Research for Nursing. – 2010. – Vol. 11, № 4. – P. 371–376.
350. Lysiak J.J., Johnson G.R., Lala P.K. Localization of amphiregulin in the human placenta and decidua throughout gestation: role in trophoblast growth // Placenta. – 1995. – Vol. 16, № 4. – P. 359–366.
351. Malassinü A. Morphological variability and placental function // Gynecol. Obstet. Fertil. – 2001. – 29 (7–8). – P. 489–496.
352. Manaster I., Mandelboim O. The unique properties of human NK cells in the uterine mucosa // Placenta. – 2008. – 29 (suppl. A). – S60–6.
353. Manavi K. A review on infection with *Chlamydia trachomatis* // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. – 2006. – Vol. 20, № 6. – P. 941–951.
354. Mardh P.A. Influence of infection with *Chlamydia trachomatis* on pregnancy outcome, infant health and life-long sequelae in infected offspring // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. – 2002. – Vol. 16, № 6. – P. 847–864.
355. Mayhew T.M., Barker B.L. Villous trophoblast: morphometric perspectives on growth, differentiation, turnover and deposition of fibrin-type fibrinoid during gestation // Placenta. – 2001. – 22 (7). – P. 628–638.
356. Meng Q., Shao L., Luo X. et al. Ultrastructure of Placenta of Gravidas with Gestational Diabetes Mellitus // Obstetrics and Gynecology International. – 2015. – 2015:283124.



357. Menkhorst E., Winship A., Van Sinderen M., Dimitriadis E. Human extravillous trophoblast invasion: intrinsic and extrinsic regulation // *Reprod. Fertil. Dev.* – 2014, Aug 28. doi: 10.1071/RD14208.
358. Mital J., Miller N.J., Dorward D.W. et al. Role for chlamydial inclusion membrane proteins in inclusion membrane structure and biogenesis // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, № 5. – P. e63426.
359. Moore C.E., Segal S., Berendt A.R. et al. Lack of association between Toll-like receptor 2 polymorphisms and susceptibility to severe disease caused by *Staphylococcus aureus* // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* – 2004. – Vol. 11, № 6. – P. 1194–1197.
360. Mor G., Cardenas I., Abrahams V., Guller S. Inflammation and pregnancy: the role of the immune system at the implantation site // *Ann. NY Acad. Sci.* – 2011. – Vol. 1221. – P. 80–87.
361. Mor G., Koga K. Macrophages and pregnancy // *Reprod. Sci.* – 2008. – Vol. 15, № 5. – P. 435–436.
362. Moser G., Weiss G., Gauster M. et al. Evidence from the very beginning: endoglandular trophoblasts penetrate and replace uterine glands in situ and *in vitro* // *Hum. Reprod.* – 2015. – 30 (12). – P. 2747–2757.
363. Moulder J.W., Hatch T.P., Byrne G.I., Kellogg K.R. Immediate toxicity of high multiplicities of *Chlamydia psittaci* for mouse fibroblasts (L cells) // *Infect. Immun.* – 1976. Vol. 14, № 1. – P. 277–289.
364. Much D.H., Yeh S.Y. Prevalence of *Chlamydia trachomatis* infection in pregnant patients // *Public Health Rep.* – 1991. – Vol. 106, № 5. – P. 490–493.
365. Nagamatsu T., Schust D.J. The immunomodulatory roles of macrophages at the maternal-fetal interface // *Reprod. Sci.* – 2010. – Vol. 17, № 3. – P. 209–218.
366. Nagymanyoki Z., Callahan M.J., Parast M.M. et al. Immune cell profiling in normal pregnancy, partial and complete molar pregnancy // *Gynecol. Oncol.* – 2007. – Vol. 107, № 2. – P. 292–297.
367. Nakashima A., Shiozaki A., Myojo S. et al. Granulysin produced by uterine natural killer cells induces apoptosis of extravillous trophoblasts in spontaneous abortion // *Am. J. Pathol.* – 2008. – Vol. 173, № 3. – P. 653–664.
368. Narni-Mancinelli E., Ugolini S., Vivier E. Natural killer cells: adaptation and memory in innate immunity // *Med. Sci. (Paris).* – 2013. – 29 (4). – P. 389–395.
369. Nelson D.M., Crouch E.C., Curran E.M., Farmer D.R. Trophoblast interaction with fibrin matrix. Epithelialization of perivillous fibrin deposits as a mechanism for villous repair in the human placenta // *The American Journal of Pathology.* – 1990. – 136 (4). – P. 855–865.
370. Neuer A., Spandorfer S.D., Giraldo P., Witkin S. The role of heat shock proteins in reproduction // *Human Reproduction Update.* – 2000. – Vol. 6, № 2. – P. 149–159.

371. Novy M.J., Duffy L., Axthelm M.K. et al. *Ureaplasma parvum* or *Mycoplasma hominis* as sole pathogens cause chorioamnionitis, preterm delivery, and fetal pneumonia in rhesus macaques // *Reprod. Sci.* – 2009. – Vol. 16, № 1. – P. 56–70.
372. Oh K.J., Lee S.E., Jung H. et al. Detection of *Ureaplasmas* by the polymerase chain reaction in the amniotic fluid of patients with cervical insufficiency // *Journal of Perinatal Medicine.* – 2010. – Vol. 38, № 3. – P. 261–268.
373. Oliver C., Montes M.J., Galindo J.A. et al. Human decidual stromal cells express smooth muscle actin and show ultrastructural similarities with myofibroblasts // *Human Reproduction.* – 1999. – Vol. 14, № 6. – P. 1599–1605.
374. Ordi J., Casals G., Ferrer B. et al. Uterine (CD56+) natural killer cells recruitment: association with decidual reaction rather than embryo implantation // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2006. – 55 (5). – P. 369–377.
375. Parham P. NK cells and trophoblasts: partners in pregnancy // *J. Exp. Med.* – 2004. – 200. – P. 951–955.
376. Park J.S., Park C.W., Lockwood C.J., Norwitz E.R. Role of cytokines in preterm labor and birth // *Minerva Ginecol.* – 2005. – Vol. 57, № 4. – P. 349–366.
377. Peipert J.F. Clinical practice. Genital chlamydial infections // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 349, № 25. – P. 2424–2430.
378. Perni S.C., Vardhana S., Korneeva I. et al. *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* in midtrimester amniotic fluid: association with amniotic fluid cytokine levels and pregnancy outcome // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2004. – Vol. 191, № 4. – P. 1382–1386.
379. Pilo P., Frey J., Vilei E.M. Molecular mechanisms of pathogenicity of *Mycoplasma mycoides* // *The Veterinary Journal.* – 2007. – Vol. 174. – P. 513–521.
380. Pitcher D.G., Nicholas R.A.J. *Mycoplasma* host specificity: Fact or fiction? // *The Veterinary Journal.* – 2005. – Vol. 170. – P. 300–306.
381. Plaisier M., Dennert I., Rost E. et al. Decidual vascularization and the expression of angiogenic growth factors and proteases in first trimester spontaneous abortions // *Hum. Reprod.* – 2009. – Vol. 24, № 1. – P. 185–197.
382. Plaisier M., Koohwijk P., Willems F. et al. Pericellular-acting proteases in human first trimester deciduas // *Mol. Hum. Reprod.* – 2008. – Vol. 14, № 1. – P. 41–51.
383. Plaks V., Birnberg T., Berkutski T. et al. Uterine DCs are crucial for decidua formation during embryo implantation in mice // *J. Clin. Invest.* – 2008. – Vol. 118, № 12. – P. 3954–3965.
384. Poli A., Michel T., Thérésine M. et al. CD56bright natural killer (NK) cells: an important NK cell subset // *Immunology.* – 2009. – Vol. 126, № 4. – P. 458–465.
385. Price M.J., Ades A.E., Welton N.J. et al. Proportion of Pelvic inflammatory disease cases caused by *Chlamydia trachomatis*: consistent picture from different methods // *J. Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 214, № 4. – P. 617–624.

386. *Quenby S., Farquharson R.* Uterine natural killer cells, implantation failure and recurrent miscarriage // *Reprod. Biomed. Online.* – 2006. – 13. – P. 24–28.
387. *Rabot M., Tabiasco J., Polgar B. et al.* HLA class I/NK cell receptor interaction in early human decidua basalis: possible functional consequences // *Chem. Immunol. Allergy.* – 2005. – Vol. 89. – P. 72–83.
388. *Ramathal C.Y., Bagchi I.C., Taylor R.N., Bagchi M.K.* Endometrial decidualization: of mice and men // *Semin. Reprod. Med.* – 2010. – Vol. 28, № 1. – P. 17–26.
389. *Redline R.W.* Placental inflammation // *Semin. Neonatol.* – 2004. – 9. – P. 265–274.
390. *Repnik U., Tilburgs T., Roelen D.L. et al.* Comparison of macrophage phenotype between decidua basalis and decidua parietalis by flow cytometry // *Placenta.* – 2008. – Vol. 29, № 5. – P. 405–412.
391. *Reynolds E.S.* The use of lead citrate at high pH as an electron-opaque stain in electron microscopy // *J. Cell. Biol.* – 1963. – № 17. – P. 208–212.
392. *Rigway G.* Treatment of *Chlamydia trachomatis* Infections // Abstracts of Proceeding of the 4th Meeting of the European Society for Chlamydia research, August 2000, Helsinki, Finland. – Helsinki, 2000. – P. 28–32.
393. *Roberts D.J., Post M.D.* The placenta in pre-eclampsia and intrauterine growth restriction // *J. Clin. Pathol.* – 2008. – 61 (12). – P. 1254–1260.
394. *Roberts D.J., Räsänen J.P., Novy M.J. et al.* Restriction of placental vasculature in a non-human primate: a unique model to study placental plasticity // *Placenta.* – 2012. – 33 (1). – P. 73–76.
395. *Robson A., Harris L.K., Innes B.A. et al.* Uterine natural killer cells initiate spiral artery remodeling in human pregnancy // *FASEB J.* – 2012. – Vol. 26, № 12. – P. 4876–4885.
396. *Romero R., Whitten A., Korzeniewski S.J. et al.* Maternal Floor Infarction/Massive Perivillous Fibrin Deposition: A Manifestation of Maternal Antifetal Rejection // *American journal of reproductive immunology* (New York, 1989). – 2013. – 70 (4). – P. 285–298.
397. *Rours G.I., de Krijger R.R., Ott A. et al.* *Chlamydia trachomatis* and placental inflammation in early preterm delivery // *Eur. J. Epidemiol.* – 2011. – Vol. 26, № 5. – P. 421–428.
398. *Rours G.I., Duijts L., Moll H.A. et al.* *Chlamydia trachomatis* infection during pregnancy associated with preterm delivery: a population-based prospective cohort study // *Eur. J. Epidemiol.* – 2011. – Vol. 26, № 6. – P. 493–502.
399. *Rukavina D., Rubesa G., Gudelj L. et al.* Characteristics of perforin expressing lymphocytes within the first trimester decidua of human pregnancy // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 1995. – Vol. 33, № 5. – P. 394–404.
400. *Saito S.* Cytokine cross-talk between mother and the embryo/placenta // *J. Reprod. Immunol.* – 2001. – 52. – P. 15–33.
401. *Saito S., Morii T., Enomoto M. et al.* The effect of interleukin 2 and transforming growth factor-beta 2 (TGF-beta 2) on the proliferation and natural killer activity

- of decidual CD16- CD56bright natural killer cells // *Cell Immunol.* – 1993. – Vol. 152, № 2. – P. 605–613.
402. *Saito S., Sakai M.* Th1/Th2 balance in preeclampsia // *J. Reprod. Immunol.* – 2003. – 59. – P. 161–173.
403. *Sak M.E., Deveci E., Evsen M.S. et al.* Expression of  $\beta$  human chorionic gonadotropin in the placenta of gestational diabetic mothers: an immunohistochemistry and ultrastructural study // *Anal. Quant. Cytopathol. Histopathol.* – 2013. – 35 (1). – P. 52–56.
404. *Salamonsen L.A., Dimitriadis E., Jones R.L. et al.* Complex regulation of decidualization: a role for cytokines and proteases – a review // *Placenta.* – 2003. – 24. – P. 76–85.
405. *Sanches J.C., Jones C.J., Aplin J.D. et al.* Collagen fibril organization in the pregnant endometrium of decorin-deficient mice // *J. Anat.* – 2010. – Vol. 216, № 1. – P. 144–155.
406. *Sanguansermsri D., Pongcharoen S.* Pregnancy immunology: decidual immune cells // *Asian. Pac. J. Allergy. Immunol.* – 2008. – Vol. 26, № 2–3. – P. 171–181.
407. *Schachter J., Grossman M., Landers D.V., Sweet R.L.* Amoxicillin Therapy for Chlamydia trachomatis in Pregnancy // *Obstet. Gynecol.* – 1990. – Vol. 75. – P. 752–756.
408. *Schalkwijk J., Wiedow O., Hirose S.* The trappin gene family: proteins defined by an N-terminal transglutaminase substrate domain and a C-terminal four-disulphide core // *Biochem. J.* – 1999. – 340 (pt. 3). – P. 569–577.
409. *Shaw J.L.V., Wills G.S., Lee K.F. et al.* Chlamydia trachomatis Infection Increases Fallopian Tube PROKR2 via TLR2 and NF $\kappa$ B Activation Resulting in a Microenvironment Predisposed to Ectopic Pregnancy // *Am. J. Pathol.* – 2011. – Vol. 178, № 1. – P. 253–260.
410. *Silva M.J., Florêncio G.L., Gabiatti J.R. et al.* Perinatal morbidity and mortality associated with Chlamydial infection: a meta-analysis study // *Braz. J. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 15, № 6. – P. 533–539.
411. *Slukvin I.I., Breburda E.E., Golos T.G.* Dynamic changes in primate endometrial leukocyte populations: differential distribution of macrophages and natural killer cells at the rhesus monkey implantation site and in early pregnancy // *Placenta.* – 2004. – Vol. 25, № 4. – P. 297–307.
412. *Smith S.D., Dunk C.E., Aplin J.D. et al.* Evidence for immune cell involvement in decidual spiral arteriole remodeling in early human pregnancy // *Am. J. Pathol.* – 2009. – Vol. 174, № 5. – P. 1959–1971.
413. *Soares M.J., Chakraborty D., Kubota K. et al.* Adaptive mechanisms controlling uterine spiral artery remodeling during the establishment of pregnancy // *Int. J. Dev. Biol.* – 2014. – 58 (2–4). – P. 247–259.
414. *Song G., Bazer F.W., Wagner G.F., Spencer T.E.* Stanniocalcin (STC) in the endometrial glands of the ovine uterus: regulation by progesterone and placental hormones // *Biol. Reprod.* – 2006. – Vol. 74, № 5. – P. 913–922.

415. *Spencer T.E.* Biological Roles of Uterine Glands in Pregnancy // Seminars in reproductive medicine. – 2014. – 32 (5). – P. 346–357.
416. *Stempin C.C., Dulgerian L.R., Garrido V.V., Cerban F.M.* Arginase in Parasitic Infections: Macrophage Activation, Immunosuppression, and Intracellular Signals // J. Biomed. Biotechnol. [Electronic resource]. – Электрон. журн. – 2010; 2010: 683485. – URL: <http://www.hindawi.com/journals/jbb/2010/683485/>
417. *Stray-Pedersen B., Biurnstad J., Dahl M. et al.* Induced abortion: microbiological screening and medical complications // Infection. – 1991. – Vol. 19, № 5. – P. 305–308.
418. *Szabo R., Peters D.E., Kosa P. et al.* Regulation of feto-maternal barrier by matriptase- and PAR-2-mediated signaling is required for placental morphogenesis and mouse embryonic survival // PLoS Genet. – 2014. – 10 (7). – e1004470.
419. *Szekeres-Bartho J.* Regulation of NK cell cytotoxicity during pregnancy // Reprod. Biomed. Online. – 2008. – Vol. 16, № 2. – P. 211–217.
420. *Tabiasco J., Rabot M., Aguerre-Girr M. et al.* Human decidual NK cells: unique phenotype and functional properties – a review // Placenta. – 2006. – Vol. 27, suppl A. – P. 34–39.
421. *Taylor-Robinson D., Lamont R.F.* Mycoplasmas in pregnancy // BJOG. – 2011. – Vol. 118, № 2. – P. 164–174.
422. *Teklenburg G., Salker M., Molokhia M. et al.* Natural selection of human embryos: decidualizing endometrial stromal cells serve as sensors of embryo quality upon implantation // PLoS One. – 2010. – Vol. 5, № 4. – e10258.
423. *van Dijk M., Visser A., Posthuma J. et al.* Naturally occurring variation in trophoblast invasion as a source of novel (epigenetic) biomarkers // Front Genet. – 2012. – № 3. – P. 22.
424. *Vaz F.A.C., Ceccon M.E.J., Diniz E.M.A.* Infecção por *Chlamydia trachomatis* no período neonatal: aspectos clínicos e laboratoriais. Experiência de uma década: 1987–1998 // Rev. Ass. Med. Bras. – 1999. – Vol. 45. – P. 303–311.
425. *Vivier E., Raulet D.H., Moretta A. et al.* Innate or Adaptive Immunity? The Example of Natural Killer Cells // Science (New York). – 2011. – 331 (6013). – P. 44–49.
426. *Waites K., Katz B., Schelonka B.* Mycoplasmas and ureaplasmas as neonatal pathogens // Clin. Microbiol. Rev. – 2005. – Vol. 18, № 4. – P. 757–789.
427. *Wallace A.E., Cartwright J.E., Begum R. et al.* Trophoblast-induced changes in C-x-C motif chemokine 10 expression contribute to vascular smooth muscle cell dedifferentiation during spiral artery remodeling // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2013. – Vol. 33, № 3. – P. e93–e101.
428. *Warrander L.K., Batra G., Bernatavicius G. et al.* Maternal Perception of Reduced Fetal Movements Is Associated with Altered Placental Structure and Function // PLoS ONE. – 2012. – 7 (4). – e34851.

429. Wasiela M., Brzezińska-Błaszczyk E., Krzemiński Z., Kalinka J. Impact of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* on the concentration of proinflammatory cytokines in vaginal fluid // Med. Dosw. Mikrobiol. – 2004. – Vol. 56, № 4. – P. 371–376.
430. Wasiela M., Krzemiński Z., Hanke W., Kalinka J. Association between genital mycoplasmas and risk of preterm delivery // Med. Wieku Rozwoj. – 2003. – Vol. 7, № 3, suppl. 1. – P. 211–216.
431. Yagel S. The developmental role of natural killer cells at the fetal-maternal interface // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2009. – Vol. 201, № 4. – P. 344–350.
432. Ye L.L., Zhang B.Y., Cao W.L. Relationship between the endocervical mycoplasma infection and spontaneous abortion due to early embryonic death // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. – 2004. – Vol. 39, № 2. – P. 83–85.
433. Zhang J.P., Chen Z., Smith G.N., Croy A. Natural Killer Cell Triggered Vascular Transformation: Maternal Care Before Birth? // Cell Mol. Immunol. – 2010. – Vol. 8, № 1. – P. 1–11.
434. Zhu G.X., Lu C., Chen C.J. et al. Pathogenicity of *Ureaplasma urealyticum* and *Ureaplasma parvum* in the lower genital tract of female BALB/c mice // Can. J. Microbiol. – 2011. – Vol. 57, № 12. – P. 987–992.

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>Введение .....</b>	<b>3</b>
<b>Глава 1. Морфология маточно-плацентарной области.....</b>	<b>5</b>
1.1. Изменения в эндометрии, предшествующие наступлению беременности.....	5
1.2. Характеристика иммунокомпетентных клеток эндометрия и базальной децидуальной оболочки.....	11
1.3. Строение плаценты при физиологической беременности.....	19
<b>Глава 2. Морфологические проявления плацентарной недостаточности. Этиология, основные механизмы развития.....</b>	<b>29</b>
<b>Глава 3. Морфологические изменения в зрелых плацентах при разных видах урогенитального инфицирования .....</b>	<b>37</b>
3.1. Краткая характеристика микоплазм, их взаимодействие с макроорганизмом .....	37
3.2. Влияние микоплазменной инфекции на течение беременности .....	40
3.3. Морфология плаценты в условиях контаминации нижних отделов половых путей <i>Mycoplasma hominis</i> и <i>Ureaplasma urealyticum</i> .....	44
3.4. Краткая характеристика хламидий, их взаимодействие с макроорганизмом .....	64
3.5. Влияние хламидийной инфекции на течение беременности .....	67
3.6. Морфология плаценты в условиях контаминации нижних отделов половых путей <i>Chlamydia trachomatis</i> .....	69
<b>Заключение.....</b>	<b>84</b>
<b>Литература .....</b>	<b>86</b>

Научное издание

**Мустафина Лилия Рамильевна  
Логвинов Сергей Валентинович  
Юрьев Сергей Юрьевич  
Агаркова Любовь Аглямовна**

## **МОРФОЛОГИЯ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ УРОГЕНИТАЛЬНОМ ИНФИЦИРОВАНИИ**

Редактор **А.В. Базавлук**  
Технический редактор **О.А. Турчинович**  
Верстка **О.А. Турчинович**  
Оригинал-макет издательства «Печатная мануфактура»

---

Лицензия ИД № 03931 от 07.02.2001.  
Подписано в печать 23.08.2016.  
Формат 60×84<sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Печать офсетная. Бумага офсетная.  
Гарнитура «Newton». Печ. л. 7,5. Усл. печ. л. 6,975. Уч.-изд. л. 7,07.  
Тираж 500 экз. Заказ № 617.

---

ООО «Печатная мануфактура».  
634055, г. Томск, ул. Королёва, 4, оф. 81.  
Тел./факс: 8 (382-2) 49-31-19  
E-mail: pechat@tomsk.ru