

CURRENT STATE OF THE PROBLEM OF NON-DEVELOPING PREGNANCY

Ataeva F.N. (Republic of Uzbekistan) Email: Ataeva512@scientifictext.ru

*Ataeva Farzona Nuriddinovna – Assistant,
DEPARTMENT OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY,
SAMARKAND STATE MEDICAL INSTITUTE,
SAMARKAND, REPUBLIC OF UZBEKISTAN*

Abstract: *the article provides an overview of domestic and foreign sources on the problem of non-developing pregnancy. The leading factors leading to the development of a non-developing pregnancy (anatomical changes and functional disorders of the uterus, lifestyle, infections, hyperprolactinemia, antiphospholipid, adrenogenital syndromes) are identified. The role of the immune and endocrine systems in the formation of a non-developing pregnancy is described. The prognostic criteria are highlighted, the principles of pregravid preparation and prolongation of pregnancy are described with repeated pregnancy planning.*

Keywords: *non-developing pregnancy, risk factors, melatonin, obesity.*

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Атаева Ф.Н. (Республика Узбекистан)

*Атаева Фарзона Нуриддиновна - ассистент;
кафедра акушерства и гинекологии,
Самаркандский государственный медицинский институт,
г. Самарканд, Республика Узбекистан*

Аннотация: *в статье представлен обзор отечественных и зарубежных источников по проблеме неразвивающейся беременности. Выделены ведущие факторы, приводящие к развитию неразвивающейся беременности (анатомические изменения и функциональные нарушения матки, образ жизни, инфекции, гиперпролактинемия, антифосфолипидный, адреногенитальный синдромы). Описана роль иммунной и эндокринной системы в формировании неразвивающейся беременности. Выделены прогностические критерии, описаны принципы предгравидарной подготовки и пролонгирования беременности при повторном планировании беременности.*

Ключевые слова: *неразвивающаяся беременность, факторы риска, мелатонин, ожирение.*

Неразвивающаяся беременность (НБ) («замершая» беременность, несостоявшийся выкидыш) представляет собой один из вариантов невынашивания [2, 3]. Частота данной патологии в структуре

репродуктивных потерь варьирует в пределах 24,5 - 28,6% [7, 12], а среди случаев выкидышей первого триместра составляет 45 - 88,6% [9, 10].

Каждая пятая из диагностированных желанных беременностей заканчивается неблагоприятно [11]. Помимо НБ в структуре невынашивания выделяют полный и неполный самопроизвольный выкидыши. Под НБ понимают внутриутробную гибель эмбриона, не сопровождающуюся изгнанием плодного яйца из полости матки и сопряженную с нарушениями в системе гемостаза [15]. На основании ультразвуковой картины выделяют два варианта данного патологического состояния: гибель эмбриона и анэмбрионию. Основным патогенетическим механизмом развития НБ является ареактивность миометрия, что может быть следствием структурно - функциональной неполноценности эндометрия (неадекватная трансформация, недостаточность рецепторного аппарата) в зоне имплантации и высокой пролиферативной способности ворсинчатого хориона, что приводит к его глубокой инвазии. Также причинами патологической инертности миометрия являются неполноценность иммунных реакций отторжения наполовину чужеродного плодного яйца (при высокой биологической совместимости организмов матери и плода) и сократительная гипофункция миометрия (дефекты ферментативно-белкового метаболизма и отсутствие гормональной поддержки со стороны погибшего плодного яйца) [11].

По литературным данным, в 75% случаев гибель эмбриона предшествует клиническим проявлениям прерывания беременности. В течение первых двух недель от остановки развития эмбриона самостоятельный выкидыш происходит только в 61% случаев [11, 14]. При НБ клинических проявлений может не быть, в таком случае при бимануальном обследовании выявляется отставание размеров матки от предполагаемого срока гестации, при УЗИ сердцебиение эмбриона не определяется, копчико - теменной размер (КТР), как правило, меньше срока. Иногда КТР не лоцируется ввиду отсутствия эмбриона в плодном яйце, тогда говорят об анэмбрионии [9]. При нахождении погибшего плодного яйца в полости матки свыше двух недель возможны общая слабость, недомогание, повышение температуры тела. Часто встречаются незначительные темные кровянистые выделения из половых путей, тянущие боли внизу живота [20]. Наиболее информативным методом верификации диагноза НБ является ультразвуковое исследование. Достоверными признаками замершей беременности при УЗИ, позволяющими подтвердить патологическое состояние со 100% вероятностью, являются отсутствие сердцебиения плода при КТР 7 мм и более, невозможность визуализации КТР эмбриона при среднем внутреннем диаметре (СВД) плодного яйца 25 мм и более, отсутствие эмбриона с сердцебиением через 2 недели после обнаружения при УЗИ плодного яйца без желточного мешка (ЖМ), или спустя 11 суток при наличии ЖМ в плодном яйце [15, 16].

Исследование уровней α -фетопротеина, трофобластического P1-

гликопротеина в сыворотке крови женщины методом иммуноферментного анализа является дополнительным методом диагностики [6, 13]. А-фетопротеин возрастает при гибели плодного яйца в 1,5 - 4 раза, достигая максимального значения спустя 3 - 4 дня. Уровень трофобластического р1-гликопротеина ниже нормативных значений при НБ, спустя 3 недели - снижен до 4 - 8,6 раз. Помимо этого, при замершей беременности отмечается повышение концентрации гликоделина до 2,5 раз (маркер разрушения децидуальной оболочки) и снижение уровня плацентарного лактогена до 1,8 - 2,7 раз. Характерно также падение концентрации эстрадиола, при этом прогестерон (ПГ) длительное время находится в пределах референсных значений. При оценке общего анализа крови отмечено повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и увеличение количества моноцитов на фоне снижения числа базофилов и эозинофилов [2, 4, 5, 15]. Наличие НБ, в отличие от самопроизвольного выкидыша, ведет к более серьезным последствиям для репродуктивного здоровья женщины, так как сопряжено с вовлечением в патологический процесс иммунной системы и системы гемостаза. Так в 27,4% случаев данная патология влечет за собой привычное невынашивание [8, 12].

НБ является полиэтиологическим и многофакторным заболеванием. Анатомические изменения и функциональные нарушения матки являются причиной НБ в 12 - 15% [12]. Наличие миомы матки установлено у 15% пациенток с замершей беременностью [6]. Риск формирования НБ после одного выскабливания составляет 16%, после повторных - от 32% [5]. В 45% случаев причиной развития синдрома Ашермана является именно НБ [8]. В структуре причин невынашивания эндокринные факторы занимают от 8 до 20% [11, 15]. Ведущее место среди гормонально обусловленных нарушений гестации занимает недостаточность лютеиновой фазы цикла (НЛФ), достигая 58% при привычном невынашивании. Недостаточность гормонов второй фазы цикла обуславливает дистрофические изменения в эндометрии: низкое количество белков, факторов роста, гликогена, слабая секреторная трансформация с недоразвитием желез, нарушена ангиоархитектоника, повышено количество провоспалительных цитокинов [6]. Так как в большинстве случаев НЛФ развивается на фоне хронического эндометрита, снижается чувствительность рецепторного аппарата эндометрия, и относительная недостаточность ПГ развивается даже при нормальной продукции гормонов яичниками [4, 20].

Гиперандрогения (надпочечниковая, яичниковая, смешанная) часто является причиной НБ, вызывая гибель зародыша и плацентарную недостаточность. Наиболее распространенным вариантом дисфункции щитовидной железы во время беременности является гипотиреоз, который, в большинстве случаев, протекает субклинически и приводит к таким осложнениям беременности, как НБ, плацентарная недостаточность, преждевременные роды, преэклампсия, ГСД, задержка внутриутробного развития (ЗВУР) [7, 13, 14, 16].

Тромбофилические факторы играют роль в генезе НБ в 40 - 75% случаев

[4, 15, 16]. Большая часть тромбофилий генетически обусловлены: сюда относятся мутации в генах фактора V (Leiden), протромбина (G20210A), фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР) и ассоциированная с ней гипергомоцистеинемия, генетически обусловленный дефицит антитромбина III, протеинов C и S. Вышеперечисленные мутации были установлены у 37,5 - 59% пациенток с НБ [14, 16]. Частота мутации МТНФР при НБ составляет 57,5% в сравнении с общепопуляционной - 10% [2, 6, 18]. К тромбофилическим осложнениям приводят также нарушения в иммунной системе (антифосфолипидный синдром (АФС), аутосенсбилизация к гонадотропинам) и хронический эндометрит.

Инфекционные причины обусловлены ранним началом половой жизни с частой сменой половых партнеров и высокой распространенностью заболеваний, передающихся половым путем, а также низким уровнем использования контрацепции, ведущими к тому, что около 40% первых беременностей прерываются искусственными абортами, открывая ворота для восходящей инфекции [10, 12]. Велика роль вирусной инфекции, которая также часто встречается совместно с бактериальной [5, 13]. При обследовании пациенток с НБ у 7,1 - 15,1% обнаружена хламидийная инфекция, в 62,5% случаев выявлены антитела к цитомегаловирусу, грубые дисбиотические нарушения во влагалище встречаются в данной группе пациентов значительно чаще, достигая 80% [8, 16]. Нарушения микроциноза влагалища увеличивают риск инфицирования эндометрия. Воздействие инфекционного агента на эмбрион может быть как прямым, приводя к порокам развития, НБ, внутриутробному инфицированию, так и опосредованным, за счет формирования плацентарной недостаточности. Инфицирование эмбриона в первом триместре возможно восходящим и нисходящим путями, трансплацентарно, а также при проведении инвазивных процедур (биопсии ворсин хориона, амниоцентезе) [9].

Стремление людей к достойным условиям жизни, желание женщины реализовать себя в карьере, развитие медицинской помощи и репродуктивных технологий обуславливают поздний возраст осуществления репродуктивной функции среди супружеских пар.

Мелатонин вырабатывается, в основном, шишковидной железой в ответ на наступление темноты. Причем его количество прямо пропорционально длине светового дня, пик его секреции находится между 2 и 4 часами ночи, постепенно снижаясь к утру. Экстрапинеальный синтез мелатонина осуществляется в энтерохромафинных клетках желудочно-кишечного тракта (основное депо серотонина - 95%), нейроэндокринных клетках воздухоносных путей, почках, яичниках, эндометрии и плаценте, тимусе, сетчатке, ТК, лимфоцитах, тромбоцитах [1, 16]. В сутки синтезируется около 30 мкг мелатонина, 70% - в ночное время. Ночная концентрация мелатонина в сыворотке в 10 - 30 раз выше, чем дневная. Мелатонин транспортируется сывороточным альбумином, экскретируется с мочой. Главный метаболит - 6 гидроксимелатонин - сульфат. Летом продукция мелатонина снижена из-за продолжительности светового дня. Сдвиг ритма

секреции мелатонина происходит при смене часовых поясов. С возрастом активность эпифиза снижается, мелатонина вырабатывается меньше [6, 19]. В экспериментах на животных установлено, что недостаток мелатонина приводит к раннему наступлению менопаузы, накоплению продуктов свободнорадикального окисления, увеличению апоптоза, снижению чувствительности к инсулину, ожирению и онкологическим заболеваниям [6]. Мелатонин также регулирует хронобиотику плода, являясь ключевым регулятором эпигенетической передачи информации [12]. В зарубежных исследованиях представлены данные о целесообразности применения мелатонина беременными женщинами при ЗВУР плода и преэклампсии [12, 14, 15, 16]. Мелатонин обладает способностью проникать через плаценту и гемато-энцефалический барьер, соответственно, может быть использован как дородовой нейропротектор и антиоксидант [11, 15]. Известен противоопухолевый эффект мелатонина, обусловленный модулированием иммунного ответа, прямым цитотоксическим действием, изменением уровней половых гормонов, повышением экспрессии молекул адгезии. Этим объясняется, что у авиационных служащих (стюардессы, диспетчеры), операторов радио и телеграфа риск развития рака молочной железы выше, в то время как у слепых вероятность его развития в два раза ниже общепопуляционной [8].

При наличии у беременной ожирения концентрация сывороточного уровня витамина значительно снижена ввиду его депонирования в жировой ткани. Разумное пребывание на солнце, которое зависит от таких факторов, как широта, сезон, пигментация кожи и экспозиция - необходимое условие для обеспечения адекватного количества витамина D. Благоприятным временем суток для выработки витамина считается время между 10:00 утра и 15:00 дня. Рекомендации по здоровому питанию без дополнительного приема витамина D не приводят к существенным изменениям его концентрации. Максимальный эффект устранения дефицита витамина достигается сочетанием здорового питания, витаминных добавок и разумной инсоляции [2, 3, 20].

Иммунные клетки, преобладающие в децидуальной оболочке: натуральные киллеры (50 - 60%), макрофаги (20 - 30%), Т - клетки (10 - 20%) и дендритные клетки (1-2%) [11, 16]. В течение менструального цикла и во время беременности их состав изменяется в зависимости от гормональных воздействий. В-лимфоциты и плазматические клетки в норме в децидуальной ткани отсутствуют. Макрофаги являются частью системы мононуклеарных фагоцитов и составляют до 35% децидуальных лейкоцитов [4, 6]. Их количество возрастает в первом триместре и остается постоянным на протяжении второго триместра, достигая максимума к родам. Децидуальные макрофаги происходят из миелоидных стволовых клеток костного мозга. Пул пополняется за счет моноцитов периферической крови, которые мигрируют в эндометрий и децидуальную оболочку под влиянием хемокинов, синтезируемых как клетками децидуальной ткани, так и клетками трофобласта и плодных оболочек [4,

8, 12, 16]. Известны два пути активации макрофагов - классический и альтернативный, приводящие к формированию двух фенотипов: M1 (CD68+) и M2 (CD163+). В исследованиях показано, что M1-макрофаги играют главную роль в поддержании воспалительного процесса, и при их количественном преобладании в эндометрии вероятность выкидыша высока, в то время как M2- макрофаги ответственны за поддержание нормальной беременности [1, 13, 16]. При физиологически протекающей беременности эстрогены и глюкокортикоиды способствуют формированию M2 фенотипа макрофагов, обладающих иммуномодуляторными свойствами, реализующих ТМ-опосредованный иммунный ответ посредством выработки противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10), снижая интенсивность воспалительного процесса. Витамин D, СЭФР, ИЛ-4, ИЛ-13 также способствует альтернативному пути активации децидуальных макрофагов [4, 6, 12, 13]. Классическая активация происходит в ответ на стимуляцию толл-подобных рецепторов, воздействие ФНО и у-интерферона, что сопровождается выработкой реактивных соединений кислорода и азота, и продукцией провоспалительных цитокинов [4, 6, 7, 8, 12, 15].

В последние годы интерес исследователей привлекают тучные клетки (ТК), которые представляют собой долгоживущие лейкоциты, дифференцирующиеся из плюрипотентной стволовой клетки - предшественницы красного костного мозга с иммунофенотипом CD34+ под влиянием ИЛ-3 и фактора роста стволовых клеток. Тканеспецифический фенотип клетки приобретают в зависимости от органной локализации под влиянием микроокружения. В человеческом организме ТК находятся в соединительной ткани всех органов и ответственны за возникновение реакции гиперчувствительности немедленного типа, увеличение сосудистой проницаемости и формирование отека тканей при воспалении. ТК взаимодействуют друг с другом и с другими клетками организма, стимулируя фибробласты, влияя на процессы склерозирования, повышая активность макрофагов и регулируя клеточную пролиферацию [1, 16].

В половых органах человека ТК широко представлены в миометрии и базальном слое эндометрия, располагаясь преимущественно вдоль кровеносных сосудов [11, 16]. В меньших количествах мастоциты локализуются в яичниках, располагаясь перифолликулярно, во влагалище и в маточных трубах. В первом триместре беременности ТК расположены вблизи развивающегося эмбриона [1, 7, 9]. Их количество изменяется в течение менструального цикла (увеличивается во вторую фазу, достигая максимума ближе к менструации) под воздействием гормональных факторов. При возникновении беременности число ТК резко возрастает и остается высоким в течение раннего гестационного периода [1, 3, 4].

Характерной морфологической особенностью ТК являются многочисленные секреторные гранулы, содержащие большой спектр пептидаз, биогенных аминов, протеогликанов, цитокинов, лейкотриенов,

простагландинов и других биологически активных веществ [8, 14]. Каждая ТК содержит около 500000 секреторных гранул с биологически активными молекулами [1, 8, 12]. Содержание протеаз в их цитоплазме превышает 25%. В человеческом организме выделяют три разновидности ТК в зависимости от типа экспрессии сериновых протеаз: триптаза-позитивные, химаза-позитивные, с одновременной экспрессией триптазы и химазы [8, 15, 16]. Триптаза тучных клеток представляет собой тетрамерную нейтральную сериновую протеазу с молекулярной массой 134 кДа, является маркерным ферментом ТК, т.к. 99% ее расположено именно в мастоцитах, и лишь 1% содержится в базофилах [1, 5, 8]. Химаза - мономерная эндопептидаза, относящаяся к сериновым протеазам, вторая по распространенности пептидаза. В ТК протеазы плотно упакованы в гранулах при помощи серглицин-гликозаминогликанового комплекса [8, 16]. Триптаза является ключевым ферментом, инициирующим и поддерживающим воспалительный процесс, увеличивая проницаемость сосудистой стенки и рекрутинг гранулоцитов в очаг воспаления. Стимулирует ангиогенез и отвечает за перестройку внеклеточного матрикса, инактивирует фибриноген. Триптаза обеспечивает миграцию фибробластов к месту дегрануляции и, за счет высвобождения факторов роста, обладает митогенным эффектом. Химаза активирует ангиотензин II и эндотелин и вызывает деградацию тромбина и фибронектина, участвуя в вазоконстрикции и регуляции гемостаза. Протеаза способна вызывать апоптоз гладкомышечных клеток в процессе перестройки спиральных артерий. Способствуя выработке провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ФНО) и факторов роста (фактор роста стволовых клеток, трансформирующий фактор роста-Р), протеаза вызывает и поддерживает воспалительный процесс, стимулирует пролиферацию и дифференцировку клеток, обеспечивая заживление, регенерацию тканей после повреждения и фиброз [9, 14, 15]. Химаза индуцирует миграцию нейтрофилов, эозинофилов и других воспалительных клеток, а также клеток тучного гранулоцита, поддерживая инвазию. Протеаза активирует коллагеназу и матриксные металлопротеиназы, разрушая белки внеклеточного матрикса и коллагеновые волокна, ограничивая избыточное фиброобразование [5].

ТК могут избирательно секретировать содержимое отдельных гранул или конкретные медиаторы выборочно, без дегрануляции, а также способны секретировать экзосомы, содержащие определенный спектр веществ в своем составе [9, 13]. ТК могут быть активированы гормонами, анафилотоксинами, физическими раздражителями (давление и перепады температур), а также цитокинами и нейропептидами, такими как кортикотропин-рилизинг гормон, нейротензин и вещество Р [1, 7, 16]. ТК экспрессируют рецепторы для различных лигандов, включая толл-подобные рецепторы, которые активируются бактериальными и вирусными продуктами. Продукты дегрануляции ТК способны увеличивать их локальную численность и активность по механизму положительной обратной связи. Так в экспериментальной модели

инъекция триптазы вызывала 6 - 7-кратное увеличение числа ТК [12, 14]. Способность ТК выделять вещества выборочно дает им возможность принимать участие в различных процессах, не вызывая воспалительных и аллергических реакций [8, 15, 16]. Человеческие ТК экспрессируют на своей поверхности эстрогеновые рецепторы, активация которых стимулирует ТК, индуцируя миграцию мастоцитов в матку и их дегрануляцию [7, 15]. Установлено увеличение экспрессии триптазы под влиянием совместного воздействия эстрадиола и ПГ, что подтверждает влияние половых гормонов на созревание ТК. Дегрануляция ТК максимальна при значениях эстрадиола 200 - 400 пг/мл (физиологические значения после овуляции) и прогестерона 10 - 50 нг/мл (концентрация во время имплантации и в течение ранних сроков) [1, 6, 18].

Человеческий эмбрион в стадии преимплантации секретирует рилизинг-фактор гистамина, способствующий высвобождению данного вещества ТК децидуальной оболочки и хориона. Гистамин считается ключевым регулятором имплантации благодаря способности увеличивать сосудистую проницаемость и вызывать децидуализацию. Инвазия трофобласта в ткани эндометрия - активный биохимический процесс, регулируемый балансом протеолитических ферментов (матриксных металлопротеиназ), их физиологических активаторов (плазмин) и ингибиторов (тканевые ингибиторы протеиназ). Участие ТК в этом процессе также обусловлено способностью синтезировать множество мощных проангиогенных посредников, к которым относятся ангиопоэтин-1, фактор роста фибробластов, трансформирующий фактор роста и ИЛ-18. Матриксные металлопротеиназы, вырабатываемые ТК, способны перерабатывать коллагеновые волокна, ламинин и фибронектин базальной мембраны эндометрия [8, 15].

Активность и количество ТК подвержены воздействию биологических ритмов. Взаимодействие ТК с эпифизом происходит посредством экспрессии рецепторов к мелатонину, также ТК способны вырабатывать мелатонин самостоятельно [1, 4, 7].

Основной причиной мастоцитоза, характеризующегося увеличением количества и степени активации ТК, является психоэмоциональный стресс [1, 7, 14]. Перспективным направлением является изучение влияния витамина D на функциональную активность ТК. В экспериментах на животных показано ингибирующее влияние на их дегрануляцию [10, 16]. Имеются данные, полученные в экспериментах на млекопитающих, о недостатке ТК при невынашивании беременности и связанном с этим недостаточном ремоделировании сосудистой сети [1, 7, 9]. Показана связь между локальным увеличением количества мастоцитов и наличием эндометрита на фоне носительства ВМК.

Список литературы / References

1. Айламазян Э.К. Мелатонин: беременность и роды / Айламазян Э.К.,

- Евсюкова И.И., Кветной И.М. // Журнал акушерства и женских болезней, 2014. № 2. С. 67-77.
2. *Атякшин Д.А.* Триптаза как полифункциональный компонент секретама тучных клеток / Д.А. Атякшин, А.С.Бурцева, Н.Т.Алексеева // Журнал анатомии и гистопатологии, 2017. Т. 6. № 1. С. 121-132.
 3. *Бибнева Т.Н. Добрецова Т.А.* Неспецифические вагинальные инфекции в практике акушера-гинеколога // Status Praesens, 2017. № 1. С. 107-116.
 4. Беременность ранних сроков. От прегравидарной подготовки к здоровой гестации / Под. ред. В.Е. Радзинского, А.А. Оразмурадова. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2018. 800 с.
 5. *Буничева Н.В.* Прогнозирование неразвивающейся беременности как основа снижения репродуктивных потерь: дис. ... канд. мед. наук / Н.В. Буничева. Пермь, 2016. 197 с.
 6. *Герасимова О.Ю.* Психическое состояние и личностные особенности женщин в период беременности / О.Ю. Герасимова, Ю.А. Тюков // Урал. мед. журн., 2017. № 6. С. 44-47.
 7. *Гомболевская Н.А.* Совершенствование диагностики и терапии хронического эндометрита у женщин в репродуктивном периоде : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.А. Гомболевская. Москва, 2016. 20 с.
 8. *Джиджихия Л.К.* Патологические выделения из половых путей: тактика с учетом новых данных / Л.К. Джиджихия [и др.] // StatusPraesens, 2017. № 6. С. 68-76.
 9. *Сарбаева Н.Н.* Макрофаги. Разнообразие фенотипов и функций, взаимодействие с чужеродными материалами / Н.Н. Сарбаева, Ю.В. Пономарева, М.Н. Милякова // Гены & Клетки, 2016. № 1. С. 9-17.
 10. *Шамсиев А.М., Давранов Б.Л., Шамсиев Ж.А.* Репродуктивное здоровье женщин, перенесших аппендикулярный перитонит и первичный перитонит в детском возрасте // Детская хирургия, 2008. № 3. С. 35-39.
 11. *Шамсиев А.М., Атакулов Д.О., Юсупов Ш.А., Юлдашев Б.А.* Влияние экологических факторов на частоту хирургических заболеваний у детей. / Проблемы опустынивания в Центральной Азии и их региональное стратегическое решение // Тезисы докладов. Самарканд, 2003. С. 86-87.
 12. *Bastos R.* Prevalence of chromosomal abnormalities in spontaneous abortions or fetal deaths / R. Bastos, C. Ramalho, S. Doria // Acta. Med. Port., 2014. Vol. 27. № 1. P. 42-48.
 13. Crosstalk between human endometrial stromal cells and decidual NK cells promotes decidualization in vitro by upregulating IL-25 / Y. Zhang [et al.] // Mol. Med. Rep., 2018. Vol. 17. № 2. P. 2869-2878.
 14. *Davlatov S.S., Kasimov S.Z.* Extracorporeal technologies in the treatment of cholemic intoxication in patients with suppurative cholangitis // The First European Conference on Biology and Medical Sciences, 2014. С. 175-179.
 15. *Gauthier T.W.* In utero alcohol effects on fetal, neonatal and childhood lung disease / T.W. Gauthier, L.A. Brown // Paediatric Respiratory Reviews, 2017. Vol. 21. P. 34-37.

16. *Kasymov S.Z., Davlatov S.S.* Hemoperfusion as a method of homeostasis protection in multiple organ failure syndrome // ББК, 2013. Т. 51. № 74.58. С. 85.
17. *Malik A. et al.* Hypertension-related knowledge, practice and drug adherence among inpatients of a hospital in Samarkand, Uzbekistan // Nagoya journal of medical science, 2014. Т. 76. № 3-4. С. 255.
18. *Meyer N.* Mast cells—Good guys with a bad image? / N. Meyer, A. Zenclussen // American Journal of Reproductive Immunology, 2018. Vol. 1. P. 1-11.
19. *Moon J.H.* Prevention of type 2 diabetes mellitus in women with previous gestational diabetes mellitus / J.H. Moon, S.H. Kwak, H.C. Jang // Korean J. Intern. Med., 2017. Vol. 32. № 1. P. 26-41.
20. *Shamsiyev A.M., Khusinova S.A.* The Influence of Environmental Factors on Human Health in Uzbekistan // The Socio-Economic Causes and Consequences of Desertification in Central Asia. Springer. Dordrecht, 2008. С. 249-252.