ISSN 2313-7347 (print)
ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих рецензируемых журналов и изданий ВАК

2021 • том 15 • № 4

OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2021 Vol. 15 No 4

www.gynecology.su

Данная интернет-версия [illegible] предназначена для использования в коммерческих целях.
Информацию о реприн[illegible] [illegible] 8-495-626-7930, эл. почта info@rbis-1.ru.

ISSN 2313-7347 (print)
ISSN 2500-3194 (online)

(cc) BY-NC-SA
Check for updates

https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.214

Роль нарушений локального гемостаза в генезе патологии эндометрия

Е.Ю. Юпатов[1], И.Г. Мустафин[2], Т.Е. Курманбаев[3], Р.М. Набиуллина[2], К.М. Атаянц[3], А.А. Шмидт[3], Е.В. Фредерикс[4]

[1] Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, Казань 420015, ул. Бутлерова, д. 36;

[2] ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, Казань 420015, ул. Бутлерова, д. 49;

[3] ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Клиническая, д. 6;

[4] СПб ГБУЗ «Родильный дом № 13»; Россия, Санкт-Петербург 191124, ул. Костромская, д. 4

***Для контактов:** Тимур Ерланович Курманбаев, e-mail: timka_rus@inbox.ru*

Резюме

Введение. Система гемостаза является равновесной системой, выполняющей 2 разнонаправленные задачи: с одной стороны, предотвращает развитие кровотечения, с другой, тромбозов. Нарушение равновесия приводит к развитию осложнений, а также является ключевым звеном патогенеза ряда заболеваний. В настоящее время актуальным является вопрос изменения состояния местного гемостаза эндометрия при различных патологиях. К сожалению, публикации, посвященные данной проблеме, ограничены.

Цель исследования: провести литературный поиск и систематизировать полученные данные для расширения представлений о роли нарушений локального гемостаза в формировании патологии эндометрия.

Материалы и методы. Проведен систематический анализ опубликованных в современной литературе полнотекстовых научных обзорных и оригинальных статей на английском и русском языках. В обзор включены данные, опубликованные в международных реферативных и библиографических базах данных eLibrary, Google Scholar, Web of Science, Scopus и PubMed/MEDLINE за период 1995–2020 гг.

Результаты. Описаны гемостатические изменения в эндометрии, возникающие под влиянием эстрогенов и прогестерона и создающие локальную гемостатическую среду, нарушение которой способствует возникновению различных патологий эндометрия. Выяснено, что для физиологического течения беременности необходимы сложные изменения в системе местного гемостаза, направленные на облегчение процессов инвазии хориона и поддержание процессов обмена в системе «мать–плод», а нарушение вышеописанных процессов способствует развитию аномальной инвазии хориона, что является основой для развития недостаточной функции плаценты, преэклампсии (ПЭ), прерывания беременности. Кроме этого, обобщены сведения о ключевых изменениях в состоянии локального гемостаза в эндометрии, играющих роль в патогенезе эндометриоза, а также в генезе аномальных маточных кровотечений (АМК).

Заключение. В современной научной литературе есть разрозненные данные о том, что состояние системы местного гемостаза в эндометрии является важным аспектом физиологического течения менструального цикла, а также формирования патологии эндометрия. В настоящем обзоре показано, что локальный гемостаз неразрывно связан с состоянием системного, но в тоже время его функционирование зависит и от уровня гормонов – эстрогенов и прогестерона. Нарушение функции местного гемостаза в эндометрии является важным аспектом патогенеза невынашивания беременности, а также таких состояний, как ПЭ, эндометриоз, АМК.

Ключевые слова: гемостаз, эндометрий, беременность, аномальное маточное кровотечение, тканевой фактор, система фибринолиза, эндометриоз, преэклампсия

Для цитирования: Юпатов Е.Ю., Мустафин И.Г., Курманбаев Т.Е., Набиуллина Р.М., Атаянц К.М., Шмидт А.А., Фредерикс Е.В. Роль нарушений локального гемостаза в генезе патологии эндометрия. *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2021;15(4):430–440. https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.214.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

2021 • Vol. 15 • № 4 Obstetrics, Gynecology and Reproduction

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

Local hemostasis disorders underlying endometric pathology

Evgenii Iu. Iupatov[1], Ilshat G. Mustafin[2], Timur E. Kurmanbaev[3], Rosa M. Nabiullina[2], Karine M. Atayants[3], Andrey A. Shmidt[3], Elena V. Frederiks[4]

[1] Kazan State Medical Academy – Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Health Ministry of Russian Federation; 36 Butlerova Str., Kazan 420015, Russia;

[2] Kazan State Medical University, Health Ministry of Russian Federation; 49 Butlerova Str., Kazan 420012, Russia;

[3] Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russian Federation; 6 Klinicheskaya Str., Saint Petersburg 194044, Russia;

[4] Maternity Hospital № 13; 4 Kostromskaya Str., Saint Petersburg 191124, Russia

Corresponding author: *Tumur E. Kurmanbaev, e-mail: timka_rus@inbox.ru*

Abstract

Introduction. Hemostasis is an equilibrium system that performs 2 bidirectional tasks: on the one hand, it prevents bleeding development, whereas on the other hand, it counters thrombogenesis. Shifting the balance leads to development of various complications, and also serves as a key link in the pathogenesis of a number of diseases. Currently, the issue of changing the state of local endometrial hemostasis in various pathologies is of high priority. Unfortunately, publications available on this problem are limited.

Aim: to conduct a literature search and systematize the data analysis to expand understanding regarding a role of local hemostasis disorders in formation of endometrial pathology.

Materials and Methods. There has been performed a systematic analysis of full-text scientific reviews and original articles published in English and Russian in the modern literature. The review includes the 1995–2020 data published in the international abstract and bibliographic databases eLibrary, Google Scholar, Web of Science, Scopus and PubMed/MEDLINE.

Results. Hemostatic changes in the endometrium that occur under the influence of estrogens and progesterone, and create a local hemostatic environment, which disturbance contributes to emergence of various endometrial pathologies, are described. It was found that for the physiological course of pregnancy, complex changes in the local hemostasis are necessary, which are aimed at facilitating the processes of chorionic invasion and maintaining metabolic processes in the mother–fetus interface, whereas alteration of the aforementioned processes contributes to development of abnormal chorionic invasion as the basis for development of insufficient placental function, preeclampsia (PE), and pregnancy termination. Moreover, there have been summarized the data on key changes in the state of local endometrial hemostasis that play a role in the pathogenesis of endometriosis, as well as underlying abnormal uterine bleeding (AUB).

Conclusion. Current research publications provide sparse evidence that the state of the local hemostasis in the endometrium is an important aspect of the physiological course of the menstrual cycle, as well as formation of endometrial pathology. In this review, it is shown that local hemostasis is inextricably linked with the state of the systemic hemostasis, but at the same time, its functioning depends on the level of hormones estrogens and progesterone. Impaired function of local endometrial hemostasis is an important aspect of the pathogenesis of miscarriage, as well as conditions such as PE, endometriosis, AUB.

Keywords: hemostasis, endometrium, pregnancy, abnormal uterine bleeding, tissue factor, fibrinolysis, endometriosis, preeclampsia

For citation: Iupatov E.Iu., Mustafin I.G., Kurmanbaev T.E., Nabiullina R.M., Atayants K.M., Shmidt A.A., Frederiks E.V. Local hemostasis disorders underlying endometric pathology. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2021;15(4):430–440. (In Russ.). https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.214.

Введение / Introduction

Система гемостаза – сложная равновесная структура, включающая в себя несколько составных элементов: первичный (сосудисто-тромбоцитарный) гемостаз, вторичный (плазменный) гемостаз, включающий в себя систему свертывания (коагуляции), противосвертывающую (антикоагулянтную) систему и систему фибринолиза [1].

В процессе онтогенеза система гемостаза существует примерно 450 млн лет и наиболее тесно связана с иммунной системой. Имеющаяся филогенетическая связь между гемостазом и иммунитетом обуславливает участие одной системы в патологии другой [2].

Одной из задач гемостаза является создание первичного тромбоцитарного тромба. Нормальное функционирование данной системы зависит от количества и качества тромбоцитов, от состояния эндотелия. В результате повреждения сосудистой стенки возникает активация тромбоцитов, они адгезируются к субэндотелию в месте повреждения стенки сосуда. Адгезия и агрегация опосредуются мультимерным белком – фактором фон Виллебранда (vWF), который,

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- Система гемостаза состоит из нескольких звеньев, от синхронной работы которых зависит состояние организма.
- Состояние локального гемостаза в эндометрии зависит от уровня половых гормонов, а также состояния системного гемостаза.
- Локальный гемостаз участвует в формировании патологии во всех органах и системах организма.

Что нового дает статья?

- Обобщены данные литературы относительно имеющихся представлений о патологии гемостаза в целом. Предпринята попытка взглянуть на патологию эндометрия с точки зрения патологии локального гемостаза в эндометрии.
- Описана роль изменений локального гемостаза в генезе эндометриоза, а также данные о возможных путях патогенетической терапии выявленных нарушений.
- Обобщены данные о роли изменений в локальном гемостазе в процессе инвазии хориона, а также возможные механизмы развития аномальной плацентации, являющейся ключевым звеном патогенеза преэклампсии.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- Понимание роли местного гемостаза в эндометрии в развитии различных заболеваний позволит практикующему врачу применять патогенетическую терапию.
- Дальнейшее изучение роли изменений в системе локального гемостаза в эндометрии в генезе различных заболеваний может позволить осуществлять профилактику данных состояний, воздействуя непосредственно на различные звенья локального гемостаза в эндометрии.

Highlights

What is already known about this subject?

- Hemostasis system consists of several arms, which synchronous activity underlies body state.
- The state of local hemostasis in the endometrium depends on the level of sex hormones, as well as the state of systemic hemostasis.
- Local hemostasis is involved in the formation of pathology in all body organs and systems.

What are the new findings?

- Overall, the literature data on the existing ideas about the pathology of hemostasis are summarized. An attempt is made to look at the pathology of the endometrium from the point of view of the pathology of local endometrial hemostasis.
- The review describes a role of changes in local hemostasis underlying endometriosis, as well as data on possible ways of pathogenetic therapy of the disorders revealed.
- The data reviewed on the role of changes in local hemostasis during chorionic invasion, as well as potential mechanisms for development of abnormal placentation, which is a key arm in the pathogenesis of preeclampsia are summarized.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- Understanding the role of local endometrial hemostasis in development of various diseases will allow the practicing physician to apply pathogenetic therapy.
- Further study regarding the role of changes in the system of local endometrial hemostasis underlying various diseases may allow prevent such conditions by acting directly on various arms of local hemostasis in the endometrium.

в свою очередь, регулируется металлопротеиназой ADAMTS-13 (англ. a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13). Тромбоциты поддерживают синтез тромбина, концентрируя на своей поверхности витамин K-зависимые факторы свертывания. Нарушение функции тромбоцитов (тромбоцитопении/тромбоцитопатии) или дефицит vWF могут привести к кровотечению, тогда как повышенная функция тромбоцитов (например, гиперактивность тромбоцитов, повышенный уровень vWF или дефицит ADAMTS-13) может привести к тромбозу [3, 4].

Задачей вторичного или плазменного гемостаза является образование фибрина – это жестко регулируемый процесс, управляемый прокоагулянтными факторами (от XII до фибриногена), который уравновешивается факторами противосвертывающей системы (антитромбином III, протеином C и S, ингибитором пути тканевого фактора). Баланс между про- и антикоагулянтами предотвращает избыточное образование тромбина и отложение фибрина в физиологических условиях. Напротив, нарушение баланса может привести к тромбозу или кровотечению [3, 4].

Система фибринолиза отвечает за деградацию фибрина посредством активации превращения плазминогена в плазмин, который в конечном итоге и разрушает фибрин. Факторами системы фибринолиза являются тканевой активатор плазминогена (англ. tissue plasminogen activator, tPA), фактор XIIa и урокиназный активатор плазминогена (англ. urokinase plasminogen activator, uPA) [1, 5].

Нормальное функционирование системы гемостаза важно не только для жизнедеятельности микроорганизма, но и для отдельных органов и тканей.

Одним из ярких, на наш взгляд, примеров действия системы гемостаза является эндометрий – ткань, функционирование которой зависит и связано с постоянным изменением в сосудистых структурах. В эндометрии можно наблюдать как неоваскулогенез в течение менструального цикла и отторжение функционального слоя, что проявляется менструальным кровотечением и его физиологическим прекращением, так и изменения, происходящие во время гестации, связанные с формированием уникального органа – плаценты, кровотечения после родов и вновь его физиологиче-

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

ской остановкой. Более того, хорошо известно, что любая патология эндометрия проявляется кровянистыми выделениями из половых путей, которые не останавливаются с помощью гемостатического потенциала организма и требуют вмешательства извне.

В последнее время опубликовано большое количество исследований, посвященных роли патологии системного гемостаза в генезе различных заболеваний, таких как невынашивание беременности, синдром задержки роста плода, преэклампсия (ПЭ) [6]. Однако исследования, посвященные состоянию локального гемостаза в эндометрии и его роли в формировании различных патологий, достаточно ограничены как в англоязычной, так и отечественной литературе: при попытке поиска статей в базе PubMed/MEDLINE по словосочетанию «hemostasis endometrium» было обнаружено 6 полнотекстовых публикаций за период 2010–2020 гг. Логичным является зависимость состояния локального гемостаза от системного, однако остается открытым вопрос, каким образом изменяется локальный гемостаз при различных заболеваниях эндометрия, и какова роль данных изменений в патогенезе заболеваний. Предположение, что изменения в локальном гемостазе в эндометрии не всегда зависят от системного гемостаза и являются ключевыми в развитии различных заболеваний эндометрия, было подтверждено в ходе анализа данных литературы. По нашему мнению, систематизация имеющихся в научной литературе данных позволит врачам акушерам-гинекологам по-новому взглянуть на роль нарушения гемостаза в развитии патологии эндометрия и корректировать соответствующим образом проводимую терапию.

Цель исследования: провести литературный поиск и систематизировать полученные данные для расширения представлений о роли нарушений локального гемостаза в формировании патологии эндометрия.

Материалы и методы / Materials and Methods

Проведен анализ опубликованных полнотекстовых научных обзорных и оригинальных статей на английском и русском языках с использованием баз данных eLibrary, Google Scholar, Web of Science, Scopus и PubMed/MEDLINE за период 1995–2020 гг.

Приоритет отдавался оригинальным статьям, посвященным исследованиям состояния локального гемостаза в эндометрии, а также его изменениям при различных заболеваниях у людей и в моделях на животных.

Для поиска были использованы следующие ключевые слова и их сочетания на русском и английском языках: «гемостаз в эндометрии», «гемостаз во время беременности», «аномальное маточное кровотечение», «тканевой фактор в эндометрии», «система фибринолиза в эндометрии», «локальный гемостаз в эндометрии при эндометриозе», «локальный гемостаз при преэклампсии», «hemostasis in the endometrium», «hemostasis during pregnancy», «abnormal uterine bleeding», «tissue factor in the endometrium», «fibrinolysis system in the endometrium», «local hemostasis in the endometrium in endometriosis», «local hemostasis in preeclampsia». Принцип отбора представлен на **рисунке 1**.

Результаты и обсуждение / Results and Discussion

Состояние локального гемостаза в эндометрии и менструальный цикл / The state of local endometrial hemostasis and the menstrual cycle

Во время каждого менструального цикла эндометрий претерпевает ряд важных изменений, зависимых от содержания эстрадиола и прогестерона. Во время пролиферативной фазы менструального цикла повы-

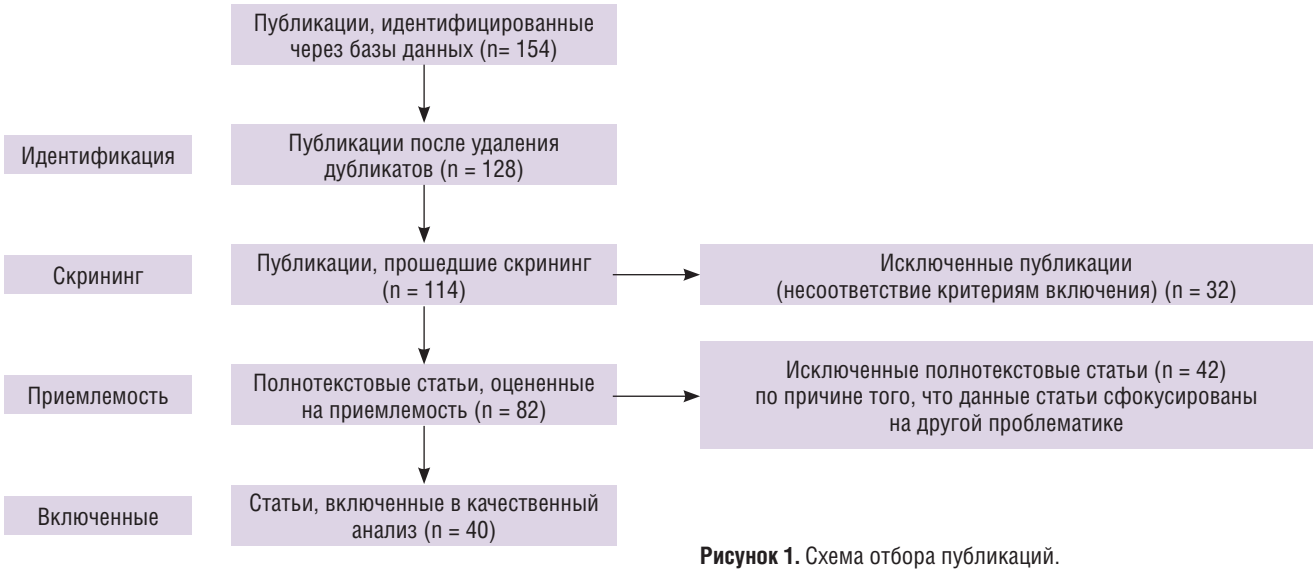

Рисунок 1. Схема отбора публикаций.

Figure 1. Selection of publications.

шенная концентрация эстрадиола подготавливает эндометрий к действию прогестерона, уровень которого повышается после овуляции и индуцирует децидуализацию клеток эндометрия [7].

Процесс децидуализации сопровождается изменением в клеточной дифференцировке. Происходит превращение фибробластоподобных эстроген-стимулированных клеток эндометрия в эпителиоподобные децидуальные клетки, окруженные внеклеточным матриксом, богатым коллагеном IV типа и ламинином. Децидуализация сопровождается изменением эпигенетических эффекторных генов с целью обеспечения широкого диапазона пластичности, необходимого для трансформации эстроген-стимулированных клеток эндометрия в децидуальные [8, 9]. Потеря пластичности эндометриальных клеток снижает потенциал дифференцировки через уменьшение количества стволовых клеток, а также из-за повышенного старения дифференцированных клеток эндометрия, что в конечном итоге приводит к нарушению процессов имплантации плодного яйца и потерям беременности [10, 11]. В ответ на повышение уровня прогестерона в эндометрии наблюдаются 2 последовательные фазы: острая провоспалительная, а затем противовоспалительная. Провоспалительная фаза способствует увеличению восприимчивости эндометрия к имплантации эмбриона, а созревание эндометрия способствует дальнейшему развитию беременности, либо ее прерыванию при наличии отклонений в развитии эмбриона [10, 11].

В процессе децидуализации наблюдается повышенная экспрессия тканевого фактора (англ. tissue factor, TF) клетками эндометрия [12]. В физиологических условиях TF экспрессируется для создания защитной «гемостатической» оболочки. Интересно, что повышенная экспрессия TF наблюдается при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, сахарном диабете, метаболическом синдроме, сепсисе, ПЭ [8]. Некоторые опухоли, например, рак эндометрия, обладают способностью к высокой экспрессии TF, что обуславливает высокий риск тромбоэмболических осложнений у данной группы пациентов [13, 14]. TF является инициатором активации системы коагуляции, а также участвует в целом ряде некоагуляционных реакций: регуляции синтеза цитокинов, молекул адгезии и факторов роста, играющих ключевую роль в развитии процессов воспаления, репарации, ангиогенеза, апоптоза, миграции клеток, развитии эмбриона, а также в процессе метастазирования некоторых опухолей [15]. Экспрессия TF в эндометрии необходима для поддержания местного гемостатического потенциала в течение беременности, а также в процессе родов. Например, в опытах на мышах, описанных G.C. Parry с соавт., обнаружено, что удаление гена TF из эндометриальных клеток способствует развитию кровотечений и гибели эмбриона к 9-м суткам гестации; включение «минигена» тканевого фактора человека достаточно для предотвращения кровотечений и физиологического течения беременности [16].

Одним из ключевых продуктов активации TF является тромбин, под влиянием которого происходит образование фибрина. Помимо этого, тромбин способен оказывать влияние на различные клетки организма через трансмембранные протеазоактивируемые рецепторы (англ. protease-activated receptors, PARs). Семейство PARs состоит из 4 типов рецепторов: PAR-1, PAR-2, PAR-3 и PAR-4. Экспрессия PARs рецепторов на поверхности различных клеток вызывает различные эффекты: ангиогенез, пролиферацию клеток и апоптоз, высвобождение цитокинов и воспаление [17].

Образовавшийся под влиянием тромбина фибриновый сгусток подвергается деградации под влиянием плазмина, который образуется из неактивного предшественника плазминогена под влиянием tPA. Как tPA, так и uPA являются сериновыми протеазами, которые расщепляют пептидную связь Arg–Val плазминогена и способствуют его превращению в плазмин. Урокиназный активатор плазминогена функционирует в перициллюлярном пространстве, а тканевой – в системном кровотоке [18].

Ингибиторами активации плазминогена (англ. plasminogen activator inhibitor, PAI) являются PAI-1, PAI-2, PAI-3, ингибитор C1-эстеразы, нексин, ингибитор α_2-плазмина, α_2-макроглобулин [1, 18].

PAI-1 в основном экспрессируется тромбоцитами, его также способны экспрессировать гладкие миоциты, эндотелиальные клетки, гепатоциты, лейкоциты, а также клетки трофобласта [18]; PAI-2 экспрессируется клетками трофобласта и макрофагами [19]; PAI-3 – клетками мужской репродуктивной системы, низкие его уровни в семенной жидкости наблюдаются при бесплодии [20]. В процессе децидуальной трансформации в эндометрии наблюдается повышенная экспрессия PAI-1, что необходимо для регулирования процессов инвазии трофобласта [8, 18]. Кроме этого, под влиянием прогестерона в эндометрии наблюдается подавление активности матриксных металлопротеиназ, включающих в себя коллагеназу, желатиназу и стромелизины, что способствует снижению активации плазминогена и стабилизации сосудистого русла стромы эндометрия [8].

Гемостатические изменения в эндометрии при менструации / Hemostatic changes in the endometrium during menstruation

При отсутствии беременности в фазе поздней секреции в эндометрии в связи с уменьшением содержания прогестерона происходит снижение экспрессии TF и PAI-1, в результате этого происходит усиление процесса фибринолиза и формирование гипокоагуляционной среды [8].

В сосудах стромы наблюдается интенсивный вазоспазм, связанный с увеличением чувствительности

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

рецепторов сосудов к эндотелину-1, а также увеличению синтеза стромальными клетками простагландина F2α. Интенсивный вазоспазм способствует развитию гипоксии и повреждению эндотелия сосудов активными формами кислорода, в результате развивается тромбоз спиральных артерий, а также усиление некробиотических процессов в эндометрии [20].

Под влиянием снижения уровня прогестерона в строме эндометрия наблюдается активная секреция матриксных металлопротеиназ, которые вызывают деградацию стромальных белков, а также запускают каскад местных протеолитических реакций. При этом наблюдается повышение экспрессии провоспалительных медиаторов: интерлейкина-8 (IL-8), циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), хемоаттрактантного белка моноцитов-1, а также инфильтрация нейтрофилами, что усиливает процессы некробиоза и деградации стромы [21].

Снижение уровня прогестерона во второй половине менструального цикла способствует развитию тромбоза сосудов эндометрия с последующим усиленным фибринолизом, а также активации процессов деградации стромы, что в конечном итоге приводит к десквамации функционального слоя эндометрия.

Процесс репарации эндометрия / Endometrial repair process

Повышение уровня эстрадиола, наблюдаемое в первую фазу менструального цикла, стимулирует пролиферацию эндометриальных клеток, а также ангиогенез. Снижение уровня прогестерона стимулирует экспрессию IL-8 и адреномедуллина, которые индуцируют процесс пролиферации клеток эндотелия сосудов. Стимулирующее влияние на процесс ангиогенеза также оказывают тканевая гипоксия, тромбин, фактор роста сосудов, фактор роста соединительной ткани и Ang-2 – проангиогенный фактор разветвления и проницаемости сосудов. Созревание и стабилизация новообразующихся сосудов происходит под влиянием фактора Ang-1 [22].

Вышеописанные гемостатические изменения в эндометрии, возникающие под влиянием эстрогенов и прогестерона, создают локальную гемостатическую среду, нарушение которой способствует возникновению различных патологий эндометрия. В настоящее время наиболее изученным является процесс локальных гемостатических изменений при наступлении беременности [23, 24].

Роль локального гемостаза в эндометрии в процессе имплантации плодного яйца / The role of local endometrial hemostasis in the process of ovum implantation

В процессе имплантации бластоцисты первоначально развивается примитивное маточно-хориональное лакунарное кровообращение, необходимое для нормального роста и развития эмбриона. Предполагается, что на начальных этапах инвазии в эндометрии развивается кровоизлияние, предположительно именно с этим фактом связано наблюдаемое на ранних сроках гестации увеличение уровня хорионического гонадотропина («биохимическая» беременность). При этом повышенная экспрессия TF, развивающаяся под влиянием прогестерона, выполняет роль «гемостатической оболочки», предотвращая развитие кровотечения и прерывание беременности [8].

Для физиологического течения беременности важным является ремоделирование спиральных артерий: их расширение и снижение резистентности кровотока, что способствует нормальной инвазии хориона, непрерывному неоангиогенезу и предупреждает развитие нарушений кровотока в фетоплацентарном комплексе. Ранние этапы гравидарного ремоделирования сосудов регулируются при участии натуральных киллеров путем увеличения синтеза ангиогенных факторов: фактора роста эндотелиальных клеток сосудов (англ. vascular endothelial growth factor, VEGF), ангиопоэтинов (Ang-1 и Ang-2) и матриксных металлопротеиназ (англ. matrix metalloproteinases, MMPs) MMP-2 и MMP-9 [25].

Нарушение процессов имплантации является важным звеном патогенеза такого осложнения беременности, как ПЭ.

В настоящее время принята двухступенчатая модель патогенеза ПЭ: неполное ремоделирование спиральных артериол с последующим развитием плацентарной ишемии, в результате чего происходит высвобождение большого количества ангиогенных факторов в материнский кровоток с последующим повреждением эндотелия сосудов.

Во время имплантации трофобласт, внедряясь в эндометрий, индуцирует ремоделирование спиральных артерий, разрушая мышечный слой артериол, способствуя тем самым состоянию дилатации и повышенного кровенаполнения вне зависимости от вазомоторных изменений в организме матери [26]. Наличие кровоизлияния в децидуальную ткань, о котором уже говорилось выше, способствует повышенно экспрессии TF, а также продукта его активации – тромбина [8]. Последний, связываясь с рецепторами PAR-1 и PAR-3, увеличивает экспрессию растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (англ. soluble fms-like tyrosine kinase-1, sFlt-1). При ПЭ ее экспрессируют клетки трофобласта, а также материнские периферические мононуклеары [26]. Растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 представляет собой сплайс-вариант рецептора Flt-1 фактора роста эндотелиальных клеток сосудов (VEGF), который связывается и инактивирует ангиогенный факторы, VEGF и плацентарный фактор роста (англ. placental growth factor, PlGF) [27]. Во время беременности у грызунов со сверхэкспрессией sFlt-1 развиваются гипертония,

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

протеинурия и характерные изменения в клубочках почек [28]. Таким образом, в I триместре гестации тромбин увеличивает экспрессию sFlt-1, которая блокирует ангиогенез и способствует аномальной плацентации путем нарушения процесса гравидарного ремоделирования спиральных артерий [27–29]. Соотношение sFlt-1 и VEGF («ангиогенный» коэффициент) используется с целью прогноза развития ПЭ во время беременности, начиная с 14–16 нед гестации [30, 31].

Для физиологического течения беременности необходимы сложные изменения в системе местного гемостаза, направленные на облегчение процессов инвазии хориона и поддержание процессов обмена в системе «мать–плод». Нарушение вышеописанных процессов способствует развитию аномальной инвазии хориона, что является основой для развития ПЭ, а также развитию прерывания беременности и недостаточной функции плаценты.

Состояние локального гемостаза в эндометрии в патогенезе эндометриоза / The state of local endometrial hemostasis in the pathogenesis of endometriosis

Эндометриоз является гормонозависимым гинекологическим заболеванием, связанным с наличием эктопических очагов эндометриальной ткани в различных органах. Чаще очаги эктопического эндометрия встречаются на брюшине малого таза, яичниках, реже в перикарде, плевре, головном мозге [8, 32].

Обнаружено, что в эндометриоидных очагах наблюдается повышенный уровень экспрессии TF: помимо эндометриальных клеток его экспрессируют и клетки эндотелия сосудов. В результате наблюдается гиперпродукция тромбина, который связывается с PAR-рецепторами и инициирует секрецию IL-8 и VEGF. Оба цитокина инициируют ангиогенез, IL-8 активирует лейкоциты и воспалительный ответ, который усиливает инвазию и прогрессирование заболевания [8].

Y. Wang с соавт. предприняли попытку использования антагониста рецепторов PAR-2 ENMD-1068 в опытах на мышах, в результате чего наблюдалось подавление роста эктопических очагов эндометрия [33].

Таким образом, процесс адгезии и имплантации эндометриодных очагов связан с изменениями в системе местного гемостаза. Наблюдаемые изменения способствуют не только адгезии и имплантации, а также неоваскуляризации, изменению иммунно-воспалительного ответа, что в итоге приводит к дальнейшему росту очагов и прогрессированию заболевания. Предпринятые попытки медикаментозного воздействия на определенные звенья системы гемостаза на животных с целью терапии эндометриоза продемонстрировали обнадеживающие результаты и требуют дальнейшего изучения [8, 33].

Изменение в местном гемостазе при аномальных маточных кровотечениях / Change in local hemostasis upon abnormal uterine bleeding

Аномальное маточное кровотечение (АМК) – маточное кровотечение, которое является патологичным по объему, регулярности и/или длительности.

Классифицировать АМК принято в соответствии с рекомендациями Международной Федерации гинекологии и акушерства (англ. International Federation of Gynaecology and Obstetrics, FIGO), используя акроним PALM, который включает в себя наличие структурной патологии (полип, аденомиоз, лейомиома, рак эндометрия и гиперплазия), и акроним COEIN, включающий в себя функциональные нарушения (коагулопатия, нарушение овуляции, эндометриоидная дисфункция, ятрогенные нарушения, неклассифицируемые кровотечения) [34].

Выделяют 2 основные причины АМК, связанные с нарушением местного гемостаза в эндометрии: нарушение системного гемостаза и структурные изменения сосудов эндометрия, связанные с аберрантным ангиогенезом [35].

Маточные кровотечения, связанные с патологией системы гемостаза / Uterine bleeding associated with pathology of the hemostatic system

Данная группа кровотечений встречается при геморрагических диатезах, чаще всего в пубертатном и репродуктивном периоде: 10–65 % в подростковом возрасте и у 10 % женщин репродуктивного возраста [36–38]. Следует отметить, что патология системы гемостаза может быть также причиной кровотечений в позднем репродуктивном и постменопаузальном периодах [39].

Несмотря на широкие возможности современных диагностических методов, диагностика патологии системы гемостаза как причины маточных кровотечений диагностируется относительно поздно (средний возраст установления диагноза – 35 лет). Хирургическое лечение маточного кровотечения перенесли 8–18 % женщин с нарушениями системы свертывания, что сопряжено с риском усиления кровотечения [35].

Среди причин АМК выделяют болезнь Виллебранда, тромбоцитопатии и тромбоцитопении, дефицит факторов системы свертывания, а также патологию системы фибринолиза. Наиболее частыми видами тромбоцитопатий являются тромбоастения Гланцмана, болезнь Бернара–Сулье; тромбоцитопении чаще связаны с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (болезнью Верльгофа), реже – с апластической анемией, вторичными тромбоцитопениями на фоне гемобластозов, химиотерапии, патологии печени [37, 38].

Основным симптомом у пациенток, страдающих данными заболеваниями, являются маточные кровотечения, как правило, обильные, начинающиеся с менархе. Кроме того, могут наблюдаться рецидивирующие геморрагические кисты яичников [35, 37, 38].

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

Маточные кровотечения, связанные с аберрантным ангиогенезом / Uterine bleeding associated with aberrant angiogenesis

Данная группа кровотечений встречается у пациенток, использующих чисто прогестиновые оральные/внутриматочные контрацептивы. Для данного типа кровотечений характерны скудные или умеренные кровянистые выделения, наблюдаемые на протяжении практически всего менструального цикла [35].

При исследовании биоптатов эндометрия, полученных в результате гистероскопии, обнаружено, что на фоне гиперэкспрессии TF наблюдается наличие тонкостенных, переполненных сосудов, увеличение количества, площади и плотности расположения незрелых и частично зрелых сосудов. Также наблюдается гиперэкспрессия эндотелиального фактора Ang-2 с пониженной экспрессией фактора Ang-1, который является антиангиогенным фактором. Повышенный синтез проангиогенных факторов возникает в ответ на гипоперфузию и гипоксию и способствует увеличению сосудистой проницаемости, а также деградации стромы эндометрия за счет увеличения экспрессии MMP-2 [35, 40].

Известно, что на фоне приема чисто прогестиновых контрацептивов наблюдается гипоперфузия в сосудах эндометрия, гипоксия и окислительный стресс, в результате чего развивается абберантный ангиогенез; однако образующиеся сосуды неполноценны, и в результате их повреждения наступает кровотечение, несмотря на гиперэкспрессию TF [35].

Заключение / Conclusion

Таким образом, состояние системы местного гемостаза в эндометрии является важным аспектом не только физиологического течения менструального цикла, но также формирования патологии эндометрия. Локальный гемостаз неразрывно связан с состоянием системного, но в тоже время его функционирование зависит и от уровня гормонов – эстрогенов и прогестерона. Нарушение функции местного гемостаза в эндометрии является важным аспектом патогенеза невынашивания беременности, а также таких состояний как ПЭ, эндометриоз, АМК. Приведенные в обзоре данные расширяют знания врачей акушеров-гинекологов о патогенезе вышеперечисленных патологических состояний, связанных с нарушением функции эндометрия, а также позволят применять более дифференцированный подход к их терапии.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 08.02.2021. **В доработанном виде:** 16.03.2021.	**Received:** 08.02.2021. **Revision received:** 16.03.2021.
Принята к печати: 19.04.2021. **Опубликована:** 30.08.2021.	**Accepted:** 19.04.2021. **Published:** 30.08.2021.
Вклад авторов	**Author's contribution**
Юпатов Е.Ю., Фредерикс Е.В. – обзор публикаций, сбор и обработка материала, редактирование текста статьи; Мустафин И.Г. – редактирование текста статьи; Курманбаев Т.Е., Набиуллина Р.М. – сбор и обработка материала, написание текста статьи; Атаянц К.М. – написание текста статьи; Шмидт А.А. – редактирование текста статьи.	Iupatov E.Iu., Frederiks E.V. – review of publications, collection and processing of material, text editing; Mustafin I.G. – text editing; Kurmanbaev T.E., Nabiullina R.M. – collection and processing of material, text writing; Atayants K.M. – text writing; Shmidt A.A. – text editing.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	**Conflict of interests**
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interests.
Финансирование	**Funding**
Статья подготовлена без спонсорской поддержки.	The study was not sponsored.
Происхождение статьи и рецензирование	**Provenance and peer review**
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература:

1. Зубаиров Д.М. Молекулярные основы свертывания крови. *Казань: ФЭН,* 2007. 364 с.
2. Davidson C.J., Tuddenham E.G., McVey J.H. 450 million years of hemostasis. *J Thromb Haemost*. 2003;1(7):1487–94. https://doi.org/10.1046/j.1538-7836.2003.00334.x.
3. Palta S., Saroa R., Palta A. Overview of the coagulation system. Overview of the coagulation system. *Indian J Anaesth*. 2014;58(5):515–23. https://doi.org/10.4103/0019-5049.144643.
4. O'Donnell J.S., O'Sullivan J.M., Preston R.J.S. Advances in understanding the molecular mechanisms that maintain normal haemostasis. *Br J Haematol*. 2019;186(1):24–36. https://doi.org/10.1111/bjh.15872.
5. Longstaff C. Measuring fibrinolysis: from research to routine diagnostic assays. *J Thromb Haemost*. 2018;16(4):652–62. https://doi.org/10.1111/jth.13957.
6. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике: руководство для врачей. Под ред. А.Д. Макацария. *М.: МИА,* 2011. 1050 с.
7. Henriet P., Gaide Chevronnay H.P., Marbaix E. The endocrine and paracrine control of menstruation. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;358(2):197–207. https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.07.042.
8. Schatz F., Guzeloglu-Kayisli O., Arlier S. et al. The role of decidual cells in uterine hemostasis, menstruation, inflammation, adverse pregnancy

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

outcomes and abnormal uterine bleeding. *Hum Reprod Update*. 2016;22(4):497–515. https://doi.org/10.1093/humupd/dmw004.
9. Grimaldi G., Christian M., Quenby S., Brosens J.J. Expression of epigenetic effectors in decidualizing human endometrial stromal cells. *Mol Hum Reprod*. 2012;18(9):451–8. https://doi.org/10.1093/molehr/gas020.
10. Lucas E.S., Dyer N.P., Murakami K. et al. Loss of endometrial plasticity in recurrent pregnancy loss. *Stem Cells*. 2016;34(2):346–56. https://doi.org/10.1002/stem.2222.
11. Salker M., Teklenburg G., Molokhia M. et al. Natural selection of human embryos: impaired decidualization of endometrium disables embryo-maternal interactions and causes recurrent pregnancy loss. *PLoS One*. 2010;5(4):e10287. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010287.
12. Lockwood C.J., Nemerson Y., Guller S. et al. Progestational regulation of human endometrial stromal cell tissue factor expression during decidualization. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76(1):231–6. https://doi.org/10.1210/jcem.76.1.8421090.
13. Sierko E., Zabrocka E., Ostrowska-Cichocka K. et al. Co-localization of coagulation factor X and its inhibitory system, PZ/ZPI, in human endometrial cancer tissue. *In Vivo*. 2019;33(3):771–6. https://doi.org/10.21873/invivo.11538.
14. Hisada Y., Mackman N. Tissue factor and cancer: regulation, tumor growth and metastasis. *Semin Thromb Hemost*. 2019;45(4):385. https://doi.org/10.1055/s-0039-1687894.
15. Grover S.P., Mackman N. Tissue factor: an essential mediator of hemostasis and trigger of thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38(4):709–25. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.309846.
16. Parry G.C., Erlich J.H., Carmeliet P. et al. Low levels of tissue factor are compatible with development and hemostasis in mice. *J Clin Invest*. 1998;101(3):560–9. https://doi.org/10.1172/JCI814.
17. Osuga Y., Hirota Y., Yoshino O. et al. Proteinase-activated receptors in the endometrium and endometriosis. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2012;4:755–67. https://doi.org/10.2741/s326.
18. Ye Y., Vattai A., Zhang X. et al. Role of plasminogen activator inhibitor type 1 in pathologies of female reproductive diseases. *Int J Mol Sci*. 2017;18(8):1651. https://doi.org/10.3390/ijms18081651.
19. Draxler D.F., Medcalf R.L. The fibrinolytic system-more than fibrinolysis? *Transfus Med Rev*. 2015;29(2):102–9. https://doi.org/10.1016 /j.tmrv. 2014.09.006.
20. Maybin J.A., Hirani N., Brown P. et al. The regulation of vascular endothelial growth factor by hypoxia and prostaglandin F(2)alpha during human endometrial repair. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(8):2475–83. https://doi.org/10.1210/jc.2010-2971.
21. Critchley H.O.D., Jones R.L., Lea R.G. et al. Role of inflammatory mediators in human endometrium during progesterone withdrawal and early pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(1):240–8. https://doi.org/10.1210/jcem.84.1.5380.
22. Bonagura T.W., Aberdeen G.W., Babischkin J.S. et al. Divergent regulation of angiopoietin-1 and -2, Tie-2, and thrombospondin-1 expression by estrogen in the baboon endometrium. *Mol Reprod Dev*. 2010;77(5):430–8. https://doi.org/10.1002/mrd.21163.
23. Беременность высокого риска. Под ред. А.Д. Макацария, Ф.А. Червенак, В.О. Бицадзе. *М.: МИА*, 2015. 920 с.
24. Мальцева Л.И., Юпатов Е.Ю., Никогосян Д.М. Патогенетическое обоснование терапии угрожающих преждевременных родов. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2009;8(4):17–22.
25. Sharkey A.M., Xiong S., Kennedy P.R. et al. Tissue-specific education of decidual NK cells. *J Immunol*. 2015;195(7):3026–32. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1501229.
26. Phipps E., Prasanna D., Brima W., Jim B. Preeclampsia: updates in pathogenesis, definitions, and guidelines. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(6):1102–13. https://doi.org/10.2215/CJN.12081115.
27. Nagamatsu T., Fujii T., Kusumi M. et al. Cytotrophoblasts up-regulate soluble fms-like tyrosine kinase-1 expression under reduced oxygen: an implication for the placental vascular development and the pathophysiology of preeclampsia. *Endocrinology*. 2004;145(11):4838–45. https://doi.org/10.1210/en. 2004-0533.
28. Korzeniewski S.J., Romero R., Chaiworapongsa T. et al. Maternal plasma angiogenic index-1 (PlGF/sVEGFR-1) is a biomarker for the burden of placental lesions consistent with uteroplacental underperfusion: a longitudinal case-cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(5):629.e1–629.e17. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.11.015.
29. Maynard S.E., Min J.Y., Merchan J. et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest*. 2003;111(5):649–58. https://doi.org/10.1172/JCI17189.
30. Leaños-Miranda A., Méndez-Aguilar F., Ramírez-Valenzuela K.L. et al. Circulating angiogenic factors are related to the severity of gestational hypertension and preeclampsia, and their adverse outcomes. *Medicine*. 2017;96(4):e6005. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006005.
31. Иванец Т.Ю., Алексеева М.Л., Логинова Н.С. и др. Плацентарный фактор роста и fms-подобная тирозинкиназа-1 как маркеры преэклампсии в динамике беременности. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2013;(8):14–7.
32. Клинические рекомендации. Эндометриоз. *М.*, 2020. 60 с. Режим доступа: https://www.dzhmao.ru/spez/klin_recom/akushGinekol/2020/KR_259_endometrioz.pdf. [Дата доступа: 23.01.2021].
33. Wang Y., Lin M., Weng H. et al. ENMD-1068, a protease-activated receptor 2 antagonist, inhibits the development of endometriosis in a mouse model. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210(6):531.e1–8. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.01.040.
34. Munro M.G., Critchley H.O., Fraser I.S.; FIGO Menstrual Disorders Working Group. The FIGO classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *Fertil Steril*. 2011;95(7):2204–08, 2208.e1–3. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.03.079.
35. Lockwood C.J. Mechanisms of normal and abnormal endometrial bleeding. *Menopause*. 2011;18(4):408. https://doi.org/10.1097/GME.0b013e31820bf288.
36. Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Колтунова И.Е. и др. Аномальные маточные кровотечения пубертатного периода: диагностика и тактика лечения (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2016;22(6):89–97. https://doi.org/10.17116/repro201622689-97.
37. Dickerson K.E., Menon N.M., Zia A. Abnormal uterine bleeding in young women with blood disorders. *Pediatr Clin North Am*. 2018;65(3):543–60. https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.02.008.
38. Screening and management of bleeding disorders in adolescents with heavy menstrual bleeding: ACOG COMMITTEE OPINION, Number 785. *Obstet Gynecol*. 2019;134(3):e71–e83. https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003411.
39. Чечулина О.В., Курманбаев Т.Е., Тухватуллина Л.М. и др. Нарушения системы гемостаза как основной патогенетический механизм в возникновении аномальных маточных кровотечений в постменопаузальном периоде. *Казанский медицинский журнал*. 2019;100(4):589–94. https://doi.org/10.17816/KMJ2019-589.
40. Koh G.Y. Orchestral actions of angiopoietin-1 in vascular regeneration. *Trends Mol Med*. 2013;19(1):31–9. https://doi.org/10.1016/j.molmed.2012.10.010.

References:

1. Zubairov D.M. Molecular basis of blood coagulation. [Molekulyarnye osnovy svertyvaniya krovi]. *Kazan': FEN*, 2007. 364 p. (In Russ.).
2. Davidson C.J., Tuddenham E.G., McVey J.H. 450 million years of hemostasis. *J Thromb Haemost*. 2003;1(7):1487–94. https://doi.org/10.1046/j.1538-7836.2003.00334.x.
3. Palta S., Saroa R., Palta A. Overview of the coagulation system. Overview of the coagulation system. *Indian J Anaesth*. 2014;58(5):515–23. https://doi.org/10.4103/0019-5049.144643.
4. O'Donnell J.S., O'Sullivan J.M., Preston R.J.S. Advances in understanding the molecular mechanisms that maintain normal haemostasis. *Br J Haematol*. 2019;186(1):24–36. https://doi.org/10.1111/bjh.15872.
5. Longstaff C. Measuring fibrinolysis: from research to routine diagnostic assays. *J Thromb Haemost*. 2018;16(4):652–62. https://doi.org/10.1111/jth.13957.
6. Thrombohemorrhagic complications in obstetric and gynecological practice: a guide for doctors. Ed. A.D. Makatsariya. [Trombogemorragicheskie oslozhneniya v akushersko-ginekologicheskoj praktike: rukovodstvo dlya vrachej. Pod red. A.D. Makatsariya]. *Moscow: MIA*, 2011. 1050 p. (In Russ.).
7. Henriet P., Gaide Chevronnay H.P., Marbaix E. The endocrine and

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

paracrine control of menstruation. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;358(2):197–207. https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.07.042.

8. Schatz F., Guzeloglu-Kayisli O., Arlier S. et al. The role of decidual cells in uterine hemostasis, menstruation, inflammation, adverse pregnancy outcomes and abnormal uterine bleeding. *Hum Reprod Update*. 2016;22(4):497–515. https://doi.org/10.1093/humupd/dmw004.
9. Grimaldi G., Christian M., Quenby S., Brosens J.J. Expression of epigenetic effectors in decidualizing human endometrial stromal cells. *Mol Hum Reprod*. 2012;18(9):451–8. https://doi.org/10.1093/molehr/gas020.
10. Lucas E.S., Dyer N.P., Murakami K. et al. Loss of endometrial plasticity in recurrent pregnancy loss. *Stem Cells*. 2016;34(2):346–56. https://doi.org/10.1002/stem.2222.
11. Salker M., Teklenburg G., Molokhia M. et al. Natural selection of human embryos: impaired decidualization of endometrium disables embryo-maternal interactions and causes recurrent pregnancy loss. *PLoS One*. 2010;5(4):e10287. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010287.
12. Lockwood C.J., Nemerson Y., Guller S. et al. Progestational regulation of human endometrial stromal cell tissue factor expression during decidualization. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76(1):231–6. https://doi.org/10.1210/jcem.76.1.8421090.
13. Sierko E., Zabrocka E., Ostrowska-Cichocka K. et al. Co-localization of coagulation factor X and its inhibitory system, PZ/ZPI, in human endometrial cancer tissue. *In Vivo*. 2019;33(3):771–6. https://doi.org/10.21873/invivo.11538.
14. Hisada Y., Mackman N. Tissue factor and cancer: regulation, tumor growth and metastasis. *Semin Thromb Hemost*. 2019;45(4):385. https://doi.org/10.1055/s-0039-1687894.
15. Grover S.P., Mackman N. Tissue factor: an essential mediator of hemostasis and trigger of thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38(4):709–25. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.309846.
16. Parry G.C., Erlich J.H., Carmeliet P. et al. Low levels of tissue factor are compatible with development and hemostasis in mice. *J Clin Invest*. 1998;101(3):560–9. https://doi.org/10.1172/JCI814.
17. Osuga Y., Hirota Y., Yoshino O. et al. Proteinase-activated receptors in the endometrium and endometriosis. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2012;4:755–67. https://doi.org/10.2741/s326.
18. Ye Y., Vattai A., Zhang X. et al. Role of plasminogen activator inhibitor type 1 in pathologies of female reproductive diseases. *Int J Mol Sci*. 2017;18(8):1651. https://doi.org/10.3390/ijms18081651.
19. Draxler D.F., Medcalf R.L. The fibrinolytic system-more than fibrinolysis? *Transfus Med Rev*. 2015;29(2):102–9. https://doi.org/10.1016 /j.tmrv. 2014.09.006.
20. Maybin J.A., Hirani N., Brown P. et al. The regulation of vascular endothelial growth factor by hypoxia and prostaglandin F(2)alpha during human endometrial repair. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(8):2475–83. https://doi.org/10.1210/jc.2010-2971.
21. Critchley H.O.D., Jones R.L., Lea R.G. et al. Role of inflammatory mediators in human endometrium during progesterone withdrawal and early pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(1):240–8. https://doi.org/10.1210/jcem.84.1.5380.
22. Bonagura T.W., Aberdeen G.W., Babischkin J.S. et al. Divergent regulation of angiopoietin-1 and -2, Tie-2, and thrombospondin-1 expression by estrogen in the baboon endometrium. *Mol Reprod Dev*. 2010;77(5):430–8. https://doi.org/10.1002/mrd.21163.
23. High risk pregnancy. Eds. A.D. Makatsariya, F.A. Chervenak, V.O. Bitsadze. [Beremennost' vysokogo riska. Rukovodstvo dlya vrachej. Pod. red. A.D. Makatsariya, F.A. Chervenak, V.O. Bitsadze]. *Moscow: MIA*, 2015. 920 p. (In Russ.).
24. Maltseva L.I., Yupatov E.Yu., Nikogosyan D.M. A pathogenetic substantiation of therapy of threatened preterm labor. [Patogeneticheskoe obosnovanie terapii ugrozhayushchih prezhdevremennyh rodov]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2009;8(4):17–22. (In Russ.).
25. Sharkey A.M., Xiong S., Kennedy P.R. et al. Tissue-specific education of decidual NK cells. *J Immunol*. 2015;195(7):3026–32. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1501229.
26. Phipps E., Prasanna D., Brima W., Jim B. Preeclampsia: updates in pathogenesis, definitions, and guidelines. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(6):1102–13. https://doi.org/10.2215/CJN.12081115.
27. Nagamatsu T., Fujii T., Kusumi M. et al. Cytotrophoblasts up-regulate soluble fms-like tyrosine kinase-1 expression under reduced oxygen: an implication for the placental vascular development and the pathophysiology of preeclampsia. *Endocrinology*. 2004;145(11):4838–45. https://doi.org/10.1210/en. 2004-0533.
28. Korzeniewski S.J., Romero R., Chaiworapongsa T. et al. Maternal plasma angiogenic index-1 (PlGF/sVEGFR-1) is a biomarker for the burden of placental lesions consistent with uteroplacental underperfusion: a longitudinal case-cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(5):629.e1–629.e17. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.11.015.
29. Maynard S.E., Min J.Y., Merchan J. et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest*. 2003;111(5):649–58. https://doi.org/10.1172/JCI17189.
30. Leaños-Miranda A., Méndez-Aguilar F., Ramírez-Valenzuela K.L. et al. Circulating angiogenic factors are related to the severity of gestational hypertension and preeclampsia, and their adverse outcomes. *Medicine*. 2017;96(4):e6005. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006005.
31. Ivanets T.Yu., Alekseeva M.L., Loginova N.S. et al. The placental growth factor and fms-similar tyrosine kinase-1 as markers of pre-eclampsia in dynamics of pregnancy. [Placentarnyj faktor rosta i fms-podobnaya tirozinkinaza-1 kak markery preeklampsii v dinamike beremennosti]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2013;(8):14–7. (In Russ.).
32. Clinical guidelines. Endometriosis. [Klinicheskie rekomendacii. Endometrioz]. *Moscow*, 2020. 60 p. (In Russ.). Available at: https://www.dzhmao.ru/spez/klin_recom/akushGinekol/2020/KR_259_endometrioz.pdf. [Accessed: 23.01.2021].
33. 33. Wang Y., Lin M., Weng H. et al. ENMD-1068, a protease-activated receptor 2 antagonist, inhibits the development of endometriosis in a mouse model. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210(6):531.e1–8. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.01.040.
34. Munro M.G., Critchley H.O., Fraser I.S.; FIGO Menstrual Disorders Working Group. The FIGO classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *Fertil Steril*. 2011;95(7):2204–08, 2208.e1–3. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.03.079.
35. Lockwood C.J. Mechanisms of normal and abnormal endometrial bleeding. *Menopause*. 2011;18(4):408. https://doi.org/10.1097/GME.0b013e31820bf288.
36. Adamyan L.V., Sibirskaya E.V., Koltunova I.E. et al. Abnormal uterine bleeding in puberty: diagnosis and treatment. [Anomal'nye matochnye krovotecheniya pubertatnogo perioda: diagnostika i taktika lecheniya (obzor literatury)]. *Problemy reprodukcii*. 2016;22(6):89–97. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/repro201622689-97.
37. Dickerson K.E., Menon N.M., Zia A. Abnormal uterine bleeding in young women with blood disorders. *Pediatr Clin North Am*. 2018;65(3):543–60. https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.02.008.
38. 38. Screening and management of bleeding disorders in adolescents with heavy menstrual bleeding: ACOG COMMITTEE OPINION, Number 785. *Obstet Gynecol*. 2019;134(3):e71–e83. https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003411.
39. Chechulina OV, Kurmanbaev T.E., Tukhvatullina L.M. et al. Disorders of hemostasis as the main pathogenetic mechanism in the development of menopausal abnormal uterine bleeding. [Narusheniya sistemy gemostaza kak osnovnoj patogeneticheskij mekhanizm v vozniknovenii anomal'nyh matochnyh krovotechenij v postmenopauzal'nom periode]. *Kazanskij medicinskij zhurnal*. 2019;100(4):589–94. (In Russ.). https://doi.org/10.17816/KMJ2019-589.
40. Koh G.Y. Orchestral actions of angiopoietin-1 in vascular regeneration. *Trends Mol Med*. 2013;19(1):31–9. https://doi.org/10.1016/j.molmed.2012.10.010.

Сведения об авторах:

Юпатов Евгений Юрьевич – к.м.н., доцент, зав. кафедрой акушерства и гинекологии, Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Россия. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8945-8912. Scopus Author ID: 57201192778.

Мустафин Ильшат Ганиевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой биохимии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Россия. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9683-3012 .

Курманбаев Тимур Ерланович – к.м.н., преподаватель кафедры акушерства и гинекологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: timka_rus@inbox.ru. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0644-5767.
Набиуллина Роза Муллаяновна – к.м.н., доцент кафедры биохимии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Россия. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5942-5335.
Атаянц Каринэ Маратовна – к.м.н., преподаватель кафедры акушерства и гинекологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1397-8342.
Шмидт Андрей Александрович – к.м.н., доцент, полковник медицинской службы, начальник кафедры акушерства и гинекологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9848-4714.
Фредерикс Елена Вадимовна – врач акушер-гинеколог, главный врач СПб ГБУЗ «Родильный дом № 13», Санкт-Петербург, Россия. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2513-6209.

About the authors:
Evgenii Iu. Iupatov – MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8945-8912. Scopus Author ID: 57201192778.
Ilshat G. Mustafin – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Biochemistry and Clinical Laboratory Diagnostics, Kazan State Medical University, Kazan, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9683-3012.
Timur E. Kurmanbaev – MD, PhD, Faculty Member, Department of Obstetrics and Gynecology, Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: timka_rus@inbox.ru. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0644-5767.
Rosa M. Nabiullina– MD, Associate Professor, Head of the Department of Biochemistry and Clinical Laboratory Diagnostics, Kazan State Medical University, Kazan, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5942-5335.
Karine M. Atayants – MD, PhD, Faculty Member, Department of Obstetrics and Gynecology, Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1397-8342.
Andrey A. Smidt – MD, PhD, Associate Professor, Colonel of Medical Service, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9848-4714.
Elena V. Frederiks – Obstetrician-Gynecologist, Chief Physician, Maternity Hospital № 13, Saint Petersburg, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2513-6209.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.