

АНТИФОСФОЛИПИД СИНДРОМИ ФОНИДА ТАКРОРИЙ ҲОМИЛА ТУШИШИДА VEGF МАРКЕРИНИНГ АҲАМИЯТИ

Султонова Нигора Абзамовна¹,

Зарипов Шерзод Шодиевич²,

Зарипова Дилноза Яшиновна³

*Бухоро давлат тиббиёт институти Оилавий шифокорларни қайта
тайёрлаш ва малакасини ошириш кафедраси доценти, тиббиёт фанлари
доктори (DSc), ¹*

*Бухоро давлат тиббиёт институти мустақил изланувчиси²,
Бухоро давлат тиббиёт институти Оилавий тиббиётда акушерлик
ва гинекология кафедраси доценти, тиббиёт фанлари доктори (DSc) ³*

Резюме. Антифосфолипид синдроми (АФС) такрорий ҳомила тушишининг муҳим сабабларидан бири бўлиб, йўлдошда ангиогенез жараёнларининг бузилиши билан кечади [1,4]. Ушбу тадқиқотнинг мақсади АФС туфайли ҳомила тушиши кузатилган аёлларда йўлдош тўқимасида қон-томир ўсиш омили (VEGF) экспрессиясини иммуногистохимёвий баҳолашдан иборат бўлди. Тадқиқотда йўлдош тўқимасидан тайёрланган парафин блокларида иммуногистохимёвий бўяш усули қўлланилди, натижалар QuPath дастури ёрдамида ярим миқдорий ва H-score усуллари асосида таҳлил қилинди [2,3]. Олинган натижалар АФС билан боғлиқ ҳомила тушиши ҳолатларида VEGF экспрессиясининг сезиларли пасайиши, ангиогенезнинг сусайиши ва плацентар васкуляризациянинг бузилишини кўрсатди. VEGF экспрессиясининг пасайиши плацентар етишмовчилик ва репродуктив йўқотишлар ривожланишининг муҳим патогенетик механизми эканлиги аниқланди.

Калит сўзлар: антифосфолипид синдроми, VEGF, ангиогенез, плацента, такрорий ҳомила тушиши, плацентар етишмовчилик.

Тадқиқот материаллари ва усуллари. Тадқиқот давомида

иммуногистохимёвий текширишни амалга ошириш учун бачадон эндометрийсидан олинган биоматериал беморлардан тайёрланган парафинли ғиштчалар танлаб олинди. Иммуногистохимёвий бўяш учун олинган тўқима бўлакчалари 2-4 мкм қалинликда микратом ёрдамида кесиб оlingандан кейин, буюм ойнасига қўйилди ва усти поли L-лизинли ёпинғич ойна билан ёпилди. Олинган тўқималар авидин-биотин иммунопероксидаза усули ёрдамида кесмаларни сувсизлантириш ва парафинсизлантириш усулини қўллаган ҳолда амалга оширилди, депарафинизация ўтказилгандан кейин дегидратация, демаскировка ўтказилгандан кейин Вентана Бенчмарк ХТ, Roche, Швейцариянинг автоматлаштирилган махсус тизимида антитаначалар ёрдамида бўялди. Тадқиқот VEGF антитаначалари ёрдамида намуналари бўялди, олинган микротасвирларни (QuPath-0.5.0, NanoZoomer Digital Pathology Image) дастурий таъминот асосида позитив ва негатив экспрессияланган хужайраларни жуда юқори кўрсаткич билан ифодалайди. Бунда ушбу маркерларни аниқлаш мақсадида сичқон оксилларига қарши моноклонал антителолари (“DAKO”, АҚШ) ишлатилди. VEGF қон-томир ўсиш омили билан боғлиқ бўлган маркер бўлиб ҳисобланади.

Тадқиқот натижалари. Юқоридаги маркерларга баҳо бериш мақсадида балл тизимга асосланган миқдорий таҳлилни амалга ошириш мумкин. Бунда 0 балл бўялиш деб ҳисобланиши учун 25% гача хужайралар бўялган бўлиши, 2 балли бўялиш 25–50% гача ва 3 балл 50% дан ортиқ хужайралар бўялиши лозим. Маълумки, VEGF қон-томир ўсиш омили бўлиб, АФС туфайли ҳомила тушиши ҳолатида унинг экспрессияда чуқур қайтмас ўзгаришлар кузатилади. QuPath-0.5.0 дастури ёрдамида Positive Cell Detection усулида умумий мусбат хужайралар миқдори, бўялиш интенсивлигига баҳо бериш мумкин. Бунда умумий препарат юзаси майдони, ундаги позитив ва негатив хужайралар сони, бўялиш даражасига баҳо берилди. Ушбу маркер экспрессияси натижаларини таҳлил қилиш мақсадида қатор усуллар мавжуд бўлсада, улар орасида балл тизимга асосланган миқдорий таҳлилдан ташқари, унга қўшимча равишда H-score шкаласидан фойдаланилади. Бунда

унинг натижаси 0-300 гача бўлиб ҳисобланади.

VEGF ни рангли деконволюция усулида Hematoxylin-DAB автоматик ҳужайрани аниқлаш орқали ҳар хил интенсивликдаги бўйлишига эътибор берилади. АФС туфайли 7-8 ҳафтада ҳомила тушиши ҳолати содир бўлгандаги ҳолатни таҳлил қиладиган бўлсак, микропрепаратда аниқланган ҳужайралар сони 1466 та, мусбат экспрессиялангани 653та, манфий экспрессиялангани 813 тани ташкил этади. Бунда мусбат ҳужайралар сони 44,5%, манфий эса, 55,5% эканлиги тасдиқланди. Ярим миқдорий шкала бўйича бўйича бунда 2 балл ўртача экспрессия даражаси аниқланди.

H-score бўйича VEGF маркерининг ўртача экспрессия даражаси 44,5% ни ташкил этди, бироқ физиологик ҳомиладорликда кузатиладиган юқори ангиоген фаолликка нисбатан пасайган ҳолат сифатида баҳоланганлиги туфайли унинг нормал экспрессияси даражаси плацентация жараёнида муҳим аҳамиятга эга бўлиб, трофобласт инвазияси, янги қон томирлар ҳосил бўлиши ҳамда хорион ворсиналари ва децидуал тўқималарнинг қон билан таъминланишини бошқаради. VEGF экспрессиясининг етарли эмаслиги эндометрий ва плацентар майдонда ангиогенез жараёнлари издан чиқади, спиралсимон артерияларнинг физиологик қайта қурилиши тўлиқ амалга ошмайди ва бачадон-йўлдош ўртасидаги қон айланиши етарли даражада шаклланмайди. Бу ҳолат ҳомила ва она ўртасидаги модда алмашинувининг бузилишига, тўқималарда гипоксия ривожланишига ҳамда эмбрионнинг нормал ўсиши ва ривожланиши учун зарур бўлган озуқа моддалари ва кислороднинг етарли миқдорда етказиб берилмаслигига олиб келади.

VEGF экспрессиясининг пасайиши трофобласт ҳужайраларининг функционал фаоллиги сусайиши билан кечиб, плацентанинг морфофункционал етишмовчилиги ривожланишига замин яратади. Натижада ҳомиладорликнинг эрта муддатларида имплантация жараёнининг бузилиши, хорион ворсиналарининг ривожланишдан орқада қолиши ва ҳомила тушиши хавфи ортиши мумкин. Демак, аниқланган 44,5% ли VEGF экспрессияси мазкур гуруҳда кузатилган репродуктив йўқотишлар

патогенезида ангиоген омиллар етишмовчилиги муҳим ўрин тутишини кўрсатади.

Ҳомиладорликнинг 9 ҳафтасига келиб ривожланмай қолган ҳомила аниқланган пайтдаги беморнинг ушбу маркерга нисбатан йўлдошдаги экспрессияси ўрганилганида эса, унинг ҳомила тушишига нисбатан янада пасайганлиги тасдиқланди. Ушбу патология хорион ворсинкалари ва децидуал тўқималарда ангиогенез жараёнларининг чуқурроқ бузилиши патологик ҳолати билан боғлиқ. VEGF экспрессиясининг пасайиши олдинги ҳомила тушиши ҳолатида 44,5% ни ташкил қилган бўлса, ҳомила тушиш ҳолатида эса, унинг 25,1% гача пасайганлиги, яъни 1,77 баравар кам эканлиги маълум бўлди. Буни эса, қуйидагича изоҳлаш мумкин. Масалан, ҳомила тушиши ҳолатида ушбу патология кузатилганга қадар организмнинг компенсатор реакцияси сифатида янги қон-томир ҳосил бўлишига организмнинг уриниши, ушбу маркернинг нисбий кўтарилишига олиб келади, аммо ҳомила тушгандан кейин жараён тўхтайти. Аммо ҳомила нобуд бўлганда эса, ҳомила ва она ўртасидаги трофик ҳамда газ алмашинуви жараёнлари издан чиқади, тўқималар гипоксияси ривожланади ва эмбрионнинг нормал ўсиши учун зарур шарт-шароитлар таъминланмайди. Шу сабабли ривожланмай қолган ҳомила ҳолатларида VEGF экспрессиясининг пастлиги плацентар етишмовчилик ва ҳомила ривожланишининг тўхташига олиб келувчи муҳим патогенетик омил сифатида баҳоланиши мумкин. Ушбу ҳолат репродуктив йўқотишлар хавфини белгиловчи маркер сифатида қўлланилиши мумкин.

Хулоса. Ушбу маркернинг таҳлилини ўтказадиган бўлсак, умумий кўриш майдонида умумий аниқланган ядро экспрессияси 195 та бўлиб, ундан DAB-позитивлари 55 тани, DAB-негативлар 120 тани ташкил қилди. Бунда улар фоиз нисбатида мусбат хужайралар 28,2% ни ҳамда негатив хужайралари 71,8% эканлиги аниқланди. Бунда унинг миқдорий балл тизимидаги ҳолати 2+ етиб, у ўртача кучсиз экспрессияга тўғри келди. H-score усули билан тавсифланганда, 65% ни ташкил қилиб, бу сустр экспрессия даражасига тўғри

келади. Ушбу ҳолат АФС туфайли ҳомила ривожланмаслигининг тўқимада ангиоген фаоллик сусайиши, васкуляризация жараёнларининг бузилиши билан бевосита билан боғлиқ бўлиб ҳисобланади. Бунда трофобласт ва децидуал тўқима ҳужайраларида VEGF нинг кучсиз цитоплазматик экспрессияси кузатилганлигидан далолат беради. 2-гурух беморларнинг 19 тасида (40,4%) ҳомиладорликнинг 1-триместрининг турли муддатларида ҳомила тушишлари кузатилган бўлса, унинг 14 тасида ҳомила тушиши (29,8%), 5 тасида ҳомила ривожланишидан тўхташи (10,6%) ҳолати аниқланган. 3-гурухда эса, ҳомила тушиши 1 нафар (1,9%) беморда ва ҳомила ривожланмасдан қолиш ҳолати ҳам 1 нафар (1,9%) беморда қайд этилди.

Қўлланилган адабиётлар

1. Redman C.W.G., Staff A.C., Roberts J.M. Syncytiotrophoblast stress in preeclampsia and related placental disorders. *Placenta*. 2022;123:1–8.
2. Kaufmann P., Black S., Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth restriction and preeclampsia. *Biology of Reproduction*. 2003;69(1):1–7.
3. Pijnenborg R., Vercruysse L., Hanssens M. The uterine spiral arteries in human pregnancy: facts and controversies. *Placenta*. 2006;27(9–10):939–958.
4. Huppertz B. The anatomy of the normal placenta. *Journal of Clinical Pathology*. 2008;61(12):1296–1302.