

Новые аспекты патогенеза плацентарной недостаточности

С. А. Гаспарян¹, И. А. Орфанова¹, С. М. Ахмедова¹, И. А. Василенко^{2,3}

¹ ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Россия

² ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского» Минздрава Московской области, Москва, Россия

³ ФГБОУ ВО «Российский государственный университет им. А. Н. Косыгина» Минобрнауки России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Плацентарная недостаточность – поликаузальный синдром, характеризующийся нарушением молекулярных, клеточных, тканевых и органных адаптационно-гомеостатических реакций фетоплацентарной системы. Доказано активное участие нейтрофильного звена врожденного иммунитета в развитии эндотелиальной дисфункции и тромботических нарушений, которые лежат в основе многих осложнений беременности, что послужило поводом для проведения поисковых исследований по оценке уровня нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ) у беременных в разные периоды гестации.

Цель исследования. Выявить особенности формирования нейтрофильных внеклеточных ловушек у беременных с нормально протекающей беременностью и плацентарной недостаточностью, ассоциированной с тромбофилией.

Материал и методы. Обследованы 85 беременных во II и III триместрах беременности: 40 – с нормальным течением беременности (группа сравнения) и 45 (основная группа) – с тромбофилией (дефицит протеина S/протеина C) и субкомпенсированной плацентарной недостаточностью. Уровень НВЛ оценивали в мазках крови по типу «монослой» с помощью автоматической микроскопической системы МЕКОС-Ц2.

Результаты. Установлено, что уровень ДНК-ловушек при нормально протекающей беременности и у беременных с плацентарной недостаточностью на сроке гестации 21–24 недели превышал в 1,3 и практически в 2 раза показатели вне беременности ($p < 0,05$), с преобладанием IIa фазы этоза. К 36–37-й неделе в условиях нормальной беременности отмечалось незначительное увеличение %НВЛ (16%), в то время как в группе беременных с плацентарной недостаточностью %НВЛ по сравнению с исходными данными увеличивался на 35,7% с сохранением высокого содержания внеклеточных структур во IIa фазе этозной трансформации (7,4% против 5,8% на сроке 21–24 недели, $p > 0,05$).

Заключение. Является очевидным, что наличие высокого уровня НВЛ свидетельствует о сбое иммунных механизмов защиты и развитии неадекватного воспалительного ответа в патогенезе фетоплацентарной недостаточности, что может быть полезным при проведении промежуточного динамического контроля за состоянием беременной.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: беременность, плацентарная недостаточность, тромбофилия, нейтрофилы, внеклеточные ловушки нейтрофилов, NETs.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

New aspects of the pathogenesis of placental insufficiency

S. A. Gasparyan¹, I. A. Orfanova¹, S. M. Akhmedova¹, I. A. Vasilenko^{2,3}

¹ State Medical University, Stavropol, Russia

² M. F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical and Research Institute (MONIKI), Moscow, Russia

³ Russian State University named after A. N. Kosygin, Moscow, Russia

SUMMARY

Relevance. Placental insufficiency is a polycasual syndrome characterized by a violation of the molecular, cellular, tissue and organ adaptive-homeostatic reactions of the fetoplacental system. The active participation of the neutrophil component of the innate immune system in the development of endothelial dysfunction and thrombotic disorders, which underlie many complications of pregnancy, has been proven, which served as the reason for conducting exploratory studies to assess the level of neutrophil extracellular traps (NETs) in pregnant women at different stages of gestation.

The purpose of the study is to identify the features of the formation of neutrophil extracellular traps in pregnant women with normal pregnancy and placental insufficiency associated with thrombophilia.

Material and methods. 85 pregnant women in the second and third trimester were examined: 40 women with normal pregnancy (comparison group) and 45 (main group) with thrombophilia (protein S/protein C deficiency) and subcompensated placental insufficiency. The level of NVL was assessed in blood smears according to the monolayer type using an automatic microscopic system MECOS-C 2.

Results. It was found that the level of DNA traps in normal pregnancy and in pregnant women with placental insufficiency at 21–24 weeks of gestation was 1.3 and almost 2 times higher than the level outside pregnancy ($p < 0.05$), with a predominance of phase IIa etosis. By 36–37 weeks, in a normal pregnancy, there was a slight increase in %NVL (16%), while in the group of pregnant women with placental insufficiency, %NVL increased by 35.7% compared to the initial data, maintaining a high content of extracellular structures in IIa phase of etotic transformation (7.4% versus 5.8% at 21–24 weeks, $p > 0.05$).

Conclusion. It is obvious that the presence of a high level of NIV indicates a failure of immune defense mechanisms and the development of an inadequate inflammatory response in the pathogenesis of fetoplacental insufficiency, which can be useful when carrying out intermediate dynamic monitoring of the condition of a pregnant woman.

KEYWORDS: pregnancy, placental insufficiency, thrombophilia, neutrophils, neutrophil extracellular traps, NETs.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Введение

Нормальное функционирование плаценты является обязательным условием физиологического течения беременности. Поэтому развитие фетоплацентарной недостаточности (ФПН), приводящей к угрозе гипоксии и задержке роста плода (ЗРП), остается одной из актуальных проблем акушерства. Появление этих осложнений ведет к росту перинатальной заболеваемости и смертности, нарушению психоэмоционального развития, адаптации и, возможно, инвалидизации детей [1, 2, 3].

Статистические данные свидетельствуют, что частота развития ФПН при невынашивании беременности диагностируется от 50 до 77 %, при гипертензивных состояниях до 75 %, у беременных с антифосфолипидным синдромом до 74 %. У беременных, перенесших вирусную и бактериальную инфекцию, ФПН наблюдается более чем в 60 %, при экстрагенитальных заболеваниях – в 25–45 % [4, 5].

Несмотря на многофакторную природу плацентарной недостаточности, в патогенезе этого синдрома выделяют несколько основных патогенетических механизмов, связанных с нарушением маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровообращения, изменением метаболизма и проницаемости плазматических мембран; незрелостью ворсинчатого дерева при недостаточном ремоделировании спиральных артерий; нарушением компенсаторно-приспособительных иммунных реакций в системе «мать–плацента–плод» и др. [6, 7, 8].

На этом фоне включаются провоспалительные и апоптотические пути внутри синцитиотрофобласта, высвобождая факторы, которые вызывают активацию материнских эндотелиальных клеток. Ситуацию осложняют развивающиеся васкулопатии, острый атероз сосудов с фибриноидным некрозом и периваскулярной лимфоцитарной инфильтрацией [9, 10, 11].

В условиях асептического воспаления под влиянием различных триггеров беременности, включающих эстрогены, колониестимулирующие факторы и цитокины, нейтрофильные лейкоциты с измененными фенотипическими и метаболическими характеристиками мигрируют в гестационные ткани, реализуя защитную стратегию и освобождая их от клеточного мусора в рамках активации врожденного и снижения активности клеточно-опосредованного иммунного ответа [12, 13, 14].

Открытие нового и впечатляющего защитного механизма нейтрофилов – способность формировать сложную сетчатую структуру, так называемые внеклеточные ловушки (NETs) – во многом изменило взгляды о роли этих клеток в патофизиологии различных состояний [15, 16, 17]. А доказанное активное участие нейтрофильного звена врожденного иммунитета в развитии эндотелиальной дисфункции и тромботических нарушений, которые лежат в основе многих осложнений беременности, послужило вызовом для проведения поисковых исследований по оценке уровня нейтрофильных внеклеточных ловушек у беременных с ФПН, ассоциированной с тромбофилией, на разных этапах гестации.

Цель исследования

Выявить особенности формирования нейтрофильных внеклеточных ловушек у беременных с нормально протекающей беременностью и плацентарной недостаточностью, ассоциированной с тромбофилией.

Материал и методы исследования

Обследованы 85 беременных во II и III триместре: 40 – с нормально протекающей беременностью (группа сравнения) и 45 (основная группа) – с тромбофилией (дефицит протеина S/протеина C) и субкомпенсированной плацентарной недостаточностью, проявляющейся нарушением маточно-плодово-плацентарного кровотока IB–II степени, задержкой роста плода I–II степени (замедление прироста показателей предполагаемой массы плода (ПМП) и/или окружности живота (ОЖ) менее 10-го перцентиля в сочетании с патологическими показателями кровотока по данным ультразвуковой доплерографии; или значения ПМП и/или ОЖ менее 3-го перцентиля) и маловодием (МВК жидкости менее 2 см, индекс амниотической жидкости менее 5 см).

Контрольную группу составили 20 небеременных женщин в возрасте от 18 до 43 лет.

Критериями включения в основную группу были: возраст женщин от 18 до 45 лет; одноплодная беременность; отягощенный анамнез по ВТЭО; отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (ОАГА); компенсированная, субкомпенсированная форма плацентарной недостаточности; наличие информированного согласия на участие в исследовании. Критериями исключения являлись: возраст моложе 18 лет и старше 45 лет; тяжелые экстрагенитальные заболевания; сахарный диабет; многоплодная беременность; врожденные пороки развития женских половых органов; хромосомные аномалии и пороки развития плода; онкологические заболевания; аутоиммунные заболевания; отказ от участия в исследовании.

Исследование было направлено на выявление роли этой трансформации лейкоцитов как фактора риска формирования суб- и декомпенсированных форм плацентарной недостаточности, ассоциированных с тромбофилией. Тип исследования – проспективное нерандомизированное продольное когортное контролируемое исследование.

Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России (протокол № 97 от 15 апреля 2021 г.).

Все пациентки обследованы согласно клиническим рекомендациям «Нормальная беременность» (2021), «Венозные осложнения во время беременности и послеродовом периоде. Акушерская тромбоэмболия» (2022) и «Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода)» (2022). Оценку факторов риска развития ВТЭО при обследовании беременных проводили в соответствии с клиническими рекомендациями «Венозные осложнения во время беременности и послеродовом периоде. Акушерская тромбоэмболия» (Приложение Г3, 2022 г.).

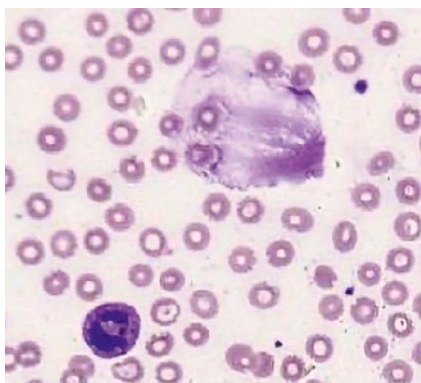


Рисунок 1. Сегментоядерный нейтрофил и нейтрофильная внеклеточная ловушка, визуализируемые в мазке крови типа «монослой», окрашенном по Романовскому – Гимзе (микрофотография при увеличении $\times 500$)

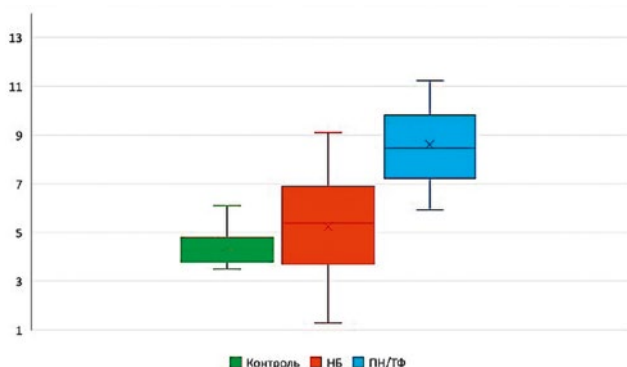


Рисунок 2. Соотношение уровня ДНК-ловушек у женщин вне беременности, с нормальной беременностью и беременных с плацентарной недостаточностью. Медиана %ДНК-ловушек у пациентов контрольной группы – 4,3 (2,3; 8,9), у беременных с нормальной беременностью (НБ) – 5,4 (1,3; 9,8), с плацентарной недостаточностью и тромбофилией (ПН/ТФ) – 8,4 (6,8; 11,5)

Таблица
Фазы этозной трансформации и их морфологическая характеристика

Фаза этоза	Морфологическая характеристика
I фаза	Плазматическая мембрана полностью или частично дезинтегрирована; ядерная мембрана интактна; содержимое цитоплазмы визуализируется
IIa фаза	Плазматическая мембрана и ядерная мембрана полностью или частично дезинтегрированы; содержимое цитоплазмы визуализируется
IIb фаза	Плазматическая мембрана и ядерная мембрана полностью или частично дезинтегрированы; содержимое цитоплазмы не визуализируется
III фаза	Плазматическая мембрана и ядерная мембрана полностью или частично дезинтегрированы; визуализируются отдельные нити хроматина

При взятии крови из вены использовали вакуумные пробирки с ЭДТА К-3 объемом 3 мл. Приготовление мазков крови по типу «монослой» проводили на специальной платформе с металлическим валиком [18]. Мазок фиксировали по Май-Грюнвальду в течение 3,5 мин., а затем окрашивали по Романовскому – Гимзе. Микроскопию мазков проводили с помощью автоматической микроскопической системы МЕКОС-Ц2 (ООО «Медицинские Компьютерные Системы (МЕКОС)»)

Процентное содержание ДНК-ловушек в мазке высчитывали по следующей формуле:

$$\% \text{ этоз-трансформированных гранулоцитов} = \frac{N \text{ этоз-трансформированных гранулоцитов}}{(N \text{ нативных гранулоцитов} + N \text{ этоз-трансформированных гранулоцитов})} \times 100.$$

После получения процентного числа этоз-трансформированных гранулоцитов по каждому из трех мазков высчитывался их средний процент у каждой беременной.

Обработку результатов исследования проводили с использованием пакета прикладных программ SPSS Statistics 21.0. Были использованы методы оценки значений средних арифметических величин (M , Me), а также величины ошибки среднего (m), дисперсии и стандартного отклонения. Распределение полученных показателей представляли в виде диаграммы размаха, где границами боксплота служили 25-й и 75-й процентиля. Для оценки достоверности различий между группами при нормальном распределении признака использовали критерий Стьюдента, непараметрический критерий Манна – Уитни использовался для оценки уровня отличий в сравниваемых группах числовых данных с распределением, отличным от нормального, статистически значимыми считали различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Нейтрофильные внеклеточные ловушки хорошо визуализируются в мазках цельной крови и представляют собой внеклеточные структуры, которые превышают объем исходных клеток в 10–15 раз и состоят из нитей деконденсированного хроматина, нагруженных иммобилизованными на их поверхности многочисленными ферментами и антимикробными пептидами из цитоплазматических гранул гранулоцитов.

Идентификация этоз-трансформированных гранулоцитов происходила по ряду признаков: полная или частичная дезинтеграция плазматической мембраны, высвобождение содержимого цитоплазмы клетки во внеклеточное пространство, деконденсация хроматина, сопровождающаяся выбросом нитей ДНК (рис. 1).

Установлено, что медиана процентного содержания ДНК-ловушек в контрольной группе (небеременные) составила 4,3 % (2,3; 11,9), в то время как значение медианы у пациенток основной группы и группы сравнения (нормальная беременность), обследованных во II триместре беременности (21–24 недели), превышало эти показатели в 1,3 и практически в 2 раза соответственно (рис. 2).

Анализ морфологического разнообразия этоз-трансформированных гранулоцитов позволил выделить отдельные фазы трансформационного процесса. В качестве основных критериев дискриминации ДНК-ловушки были выбраны целостность плазматической мембраны, целостность ядерной мембраны, возможность визуализации содержимого цитоплазмы и наличие отдельных нитей хроматина (табл.).

Является очевидным факт преобладания во всех группах ДНК-ловушек, соответствующих Па стадии этозной трансформации. При этом медианы уровней NETs во Па фазе у небеременных, женщин с физиологической беременностью и пациенток с ПН на фоне ТФ составили 3,1 % (1,3; 8,4), 3,4 % (1,3; 8,1), 5,8 % (1,3; 12,4) соответственно.

В I фазе этоза ДНК-ловушки наблюдались достаточно редко: медианы их процентного содержания в контроле, основной группе и группе сравнения оставались на низких значениях – 0,1 % (0; 0,3), 0,2 % (0; 1,1) и 0,2 % (0; 0,7). Аналогичные результаты выявил подсчет NETs во Пб фазе – 0,2 % (0; 0,9), 0,5 % (0,1; 1,1) и 0,3 % (0; 0,9) соответственно.

III фаза этоза с выявлением дезинтеграции плазматической и ядерной мембран и визуализацией отдельных нитей хроматина характеризовалась наличием NETs в количестве 0,9 % (0; 2,9), 1,5 % (0; 2,9) и 1,9 % (0,1; 3,1) в контроле, основной группе и группе сравнения соответственно.

Преобладание Па фазы может свидетельствовать об уровне зрелости и активности развития процесса этозной трансформации у пациенток, составивших клинические группы. Возможно, что увеличенный практически в 2 раза уровень NETs в завершённой III фазе этоза у женщин с физиологической беременностью и пациенток с ПН и ТФ указывает на постоянно обновляемый процесс повышенной активации нейтрофильного звена, включение механизма этозной трансформации клеток в стимулирование воспалительной реакции, развитие тромбовоспаления и повреждение ткани плаценты, приводящих к неблагоприятным исходам беременности.

Мы оценили динамику уровня NETs в течение II и III триместров на сроках гестации 21–24 недели, 29–32 недели и 36–37 недель у беременных, составивших группу с нормально протекающей беременностью, и пациенток с плацентарной недостаточностью, ассоциированной с дефицитом протеина S/C.

На рисунке 3 представлены результаты оценки %НВЛ женщин с физиологической беременностью. Отдельно были просчитаны морфологические структуры ловушек в разных фазах этозной трансформации. Является очевидным плавное повышение %НВЛ с увеличением срока гестации $5,4 \pm 1,1$ и $5,8 \pm 1,4$ % с достижением максимальных значений ($6,3 \pm 1,8$ %) в срок 36–37 недель. При увеличении общего числа ловушек прогрессивно увеличиваются NETs, соответствующие Па фазе этоза: перед родами их количество увеличилось на 20 % по сравнению с данными на сроке 21–24 недели. Количество ловушек, находящихся в I, Пб и III фазе, изменялось незначительно.

Рисунок 4 иллюстрирует динамику %НВЛ у пациенток с осложненным течением беременности: плацентарной недостаточностью и тромбофилией.

У обследованных пациенток к 29–32-й неделе уровень ДНК-ловушек по отношению к результатам 21–24-й недели возрастал незначительно, всего на 6 %, преи-

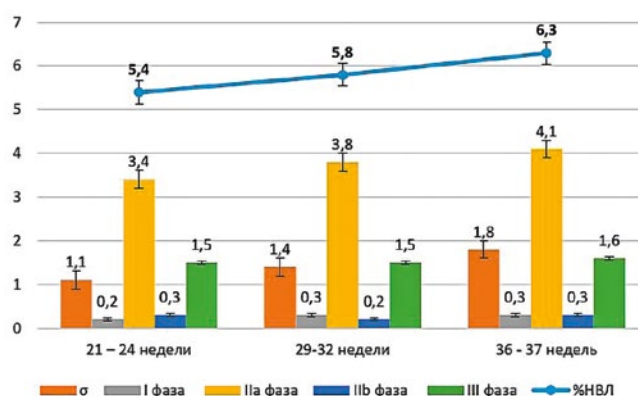


Рисунок 3. Динамика уровня NETs в течение II и III триместра на сроках гестации 21–24 недели, 29–32 недели и 36–37 недель у женщин с нормальной беременностью. По оси ординат %НВЛ, по оси абсцисс – срок беременности (недели). Кривая на графике отражает общий уровень НВЛ

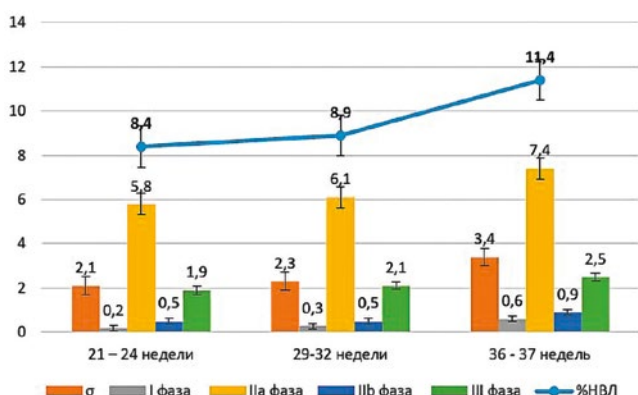


Рисунок 4. Динамика уровня NETs в течение II и III триместра на сроках гестации 21–24 недели, 29–32 недели и 36–37 недель у беременных основной группы с плацентарной недостаточностью и тромбофилией. По оси ординат %НВЛ, по оси абсцисс – срок беременности (недели). Кривая на графике отражает общий уровень НВЛ

мущественно за счет увеличения внеклеточных структур, соответствующих II фазе этозной трансформации. Тенденция продолжала сохраняться и в сроке 36–37 недель: уровень НВЛ по сравнению с исходными данными увеличился на 35,7 % с сохранением высокого содержания внеклеточных структур во Па фазе этозной трансформации (7,4 % против 5,8 % на сроке 21–24 недели, $p > 0,05$).

Представленные данные позволяют заключить, что апробированный в настоящей работе метод обеспечивает проведение оперативной оценки циркулирующих нетозно трансформированных нейтрофилов, качественный и количественный анализ внеклеточных структур, способствует выявлению патофизиологической роли нейтрофилов и их внеклеточных структур при плацентарной недостаточности, ассоциированной с тромбофилией. Является очевидным, что наличие высокого уровня НВЛ свидетельствует о сбое иммунных механизмов защиты и развитии неадекватного воспалительного ответа в патогенезе фетоплацентарной недостаточности.

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о важной роли нейтрофильного звена неспецифического иммунитета в патогенезе плацентарной недостаточности и диагностическом потенциале использования простого и доступного метода экспресс-оценки уровня NETs в периферической крови при проведении промежуточного динамического контроля за состоянием беременной. Выявление ревалъвированного образования NETs открывает перспективные возможности в индивидуальном прогнозировании риска развития плацентарной недостаточности и оценки степени вовлеченности в процесс факторов врожденного иммунитета.

Список литературы / References

1. Brosens I, Puttemans P, Benagiano G. Placental bed research: I. The placental bed: from spiral arteries remodeling to the great obstetrical syndromes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2019; 221 (5): 437–456. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.05.044
2. Harris LK, Benagiano M, D'Elia MM et al. Placental bed research: II. Functional and immunological investigations of the placental bed. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2019; 221 (5): 457–469. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.07.010
3. Neiger R. Long-Term Effects of Pregnancy Complications on Maternal Health: A Review. *J. Clin. Med.* 2017; 6 (8): 76. DOI: 10.3390/jcm6080076
4. Айламазян Э. К., Кулаков В. И., Радзинский В. Е., Савельева Г. М. Акушерство. Национальное руководство. 8-е изд. М., 2015. Ailamazyan E. K., Kulakov V. I., Radzinsky V. E., Savelyeva G. M. *Obstetrics. National leadership.* 8th ed. M., 2015.
5. Aardema MW, Oosterhof H, Timmer A, van Rooy I, Aamoudse JG. Uterine artery Doppler flow and uteroplacental vascular pathology in normal pregnancies and pregnancies complicated by pre-eclampsia and small for gestational age fetuses. *Placenta.* 2001; 22 (5): 405–11. DOI: 10.1053/plac.2001.0676
6. Тастанова Г., Юнусов С., Шаниева С. Современный взгляд на проблему фетоплацентарной недостаточности. *Медицина и инновации.* 2022; 3: 304–312. Tastanova G., Yunusov S., Shanieva S. Modern view on the problem of fetoplacental insufficiency. *Medicine and innovation.* 2022; 3: 304–312.
7. Kylo HM, Wang D, Lorca RA, Julian CG, Moore LG, Wilkening RB, Rozance PJ, Brown LD, Wesolowski SR. Adaptive responses in uteroplacental metabolism and fetoplacental nutrient shuttling and sensing during placental insufficiency. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2023; 324 (6): E556–E568. DOI: 10.1152/ajpendo.00046.2023
8. Turner JM, Mitchell MD, Kumar SS. The physiology of intrapartum fetal compromise at term. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020 Jan; 222 (1): 17–26. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.07.032
9. Brosens I, Puttemans P, Benagiano G. Placental bed research: I. The placental bed: from spiral arteries remodeling to the great obstetrical syndromes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2019 Nov; 221 (5): 437–456. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.05.044
10. Io S, Kondoh E, Chigusa Y, Kawasaki K, Mandai M, Yamada AS. New era of trophoblast research: integrating morphological and molecular approaches. *Hum. Reprod. Update.* 2020 Sep 1; 26 (5): 611–633. DOI: 10.1093/humupd/dmaa020
11. Kim YM, Chaemsaitong P, Romero R et al. The frequency of acute atherosclerosis in normal pregnancy and preterm labor, preeclampsia, small-for-gestational age, fetal death and midtrimester spontaneous abortion. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2015; 28 (17): 2001–9. DOI: 10.3109/14767058.2014.976198
12. Савочкина А. Ю., Абрамовских О. С., Мякишева Э. Н., Абрамовских К. А. Участие плазмы беременных женщин в процессе формирования внеклеточных сетей нейтрофильными гранулоцитами. *Российский иммунологический журнал.* 2019. Т. 13 (22), N3. С. 1249–1253. Savochkina A. Yu., Abramovskikh O. S., Myakisheva E. N., Abramovskikh K. A. Participation of plasma of pregnant women in the process of formation of extracellular networks by neutrophil granulocytes. *Russian Immunological Journal.* 2019. Vol. 13 (22), no. 3. P. 1249–1253.
13. Ye H, Li L, Dong Y, Zheng Q, Sha Y, Li L, Yang P, Jia Y, Gu J. Dysregulated low-density granulocyte contributes to early spontaneous abortion. *Front Immunol.* 2023; 14: 1119756. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1119756
14. Farias-Jofre M, Romero R, Galaz J, Xu Y, Tao L, Demery-Poulos C, Arenas-Hernandez M, Bhatti G, Liu Z, Kawahara N, Kanninen T, Shaffer Z, Chaiworapongsa T, Theis KR, Tarca AL, Gomez-Lopez N. Pregnancy tailors endotoxin-induced monocyte and neutrophil responses in the maternal circulation. *Inflamm Res.* 2022 Jun; 71 (5–6): 653–668. DOI: 10.1007/s00011-022-01569-z
15. Воробьева Н. В. Нейтрофильные внеклеточные ловушки: новые аспекты. *Вестник Московского Университета. Серия 16. БИОЛОГИЯ.* 2020; 75 (4): 210–225. Vorobyova N. V. Neutrophil extracellular traps: new aspects.. *Bulletin of Moscow University. Episode 16. BIOLOGY.* 2020; 75 (4): 210–225.
16. Воробьева Н. В., Черняк Б. В. NETosis: Молекулярные механизмы, роль в физиологии и патологии. *Биохимия.* 2020; 85 (10): 1383–1397. Vorobyova N. V., Chernyak B. V. NETosis: Molecular mechanisms, role in physiology and pathology. *Biochemistry.* 2020; 85 (10): 1383–1397.
17. Niedzwiedzka-Rystwej P, Repka W, Tokarz-Deptuła B, Deptuła W. «In sickness and in health» – how neutrophil extracellular trap (NET) works in infections, selected diseases and pregnancy. *J. Inflamm (Lond).* 2019 Jun 28; 16: 15. DOI: 10.1186/s12950-019-0222-2
18. Гурьев А. С., Мосальская Д. В., Волков А. Ю. Общество с ограниченной ответственностью «Медтехнопарк». Способ определения относительного количества этотически трансформированных фагоцитов. Патент № 2712179 РФ, МПК G01N33/48, G01N33/49. № 2019107008. Заявл. 13.03.2019. Опуб. 24.01.2020. Бюл. № 3. Guryev A. S., Mosalskaya D. V., Volkov A. Yu. Limited Liability Company «Medtechnopark» Method for determining the relative number of ethically transformed phagocytes. Patent No. 2712179 RF, MPK G01N33/48, G01N33/49. No. 2019107008. Application 03.13.2019. Publ. 01/24/2020. Bulletin No. 3.

Статья поступила / Received 30.08.23
Получена после рецензирования / Revised 06.09.23
Принята в печать / Accepted 07.09.23

Сведения об авторах

Гаспарян Сусанна Арташесовна, д.м.н., проф., проф. кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО¹. E-mail: prof-gasp55@yandex.ru. eLibrary. SPIN: 5911-7761. ORCID: 0000-0001-8284-8117

Орфанова Идилля Ашатовна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО¹. E-mail: idillya24@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-7871-7218

Ахмедова Сабият Магомедгаджиевна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО¹. E-mail: sabiyat.ahmedova@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3683-0316

Василенко Ирина Анатольевна, д.м.н., проф., проф. кафедры неорганической и аналитической химии², зав. лабораторией биомедицинских методов исследований³. E-mail: vasilenko0604@gmail.com. eLibrary. SPIN: 6611-9990. ORCID: 0000-0001-9082-5978

¹ ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Россия

² ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского» Минздрава Московской области, Москва, Россия

³ ФГБОУ ВО «Российский государственный университет им. А. Н. Косыгина» Минобрнауки России, Москва, Россия

Автор для переписки: Гаспарян Сусанна Арташесовна.
E-mail: prof-gasp55@yandex.ru

About authors

Gasparyan Susanna A., DM Sci, prof., prof. of Obstetrics and gynecology Dept¹. E-mail: prof-gasp55@yandex.ru. eLibrary. SPIN: 5911-7761. ORCID: 0000-0001-8284-8117

Orfanova Idilia A., graduate student of Obstetrics and gynecology Dept¹. E-mail: idillya24@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-7871-7218

Akhmedova Sabiat M., graduate student of Obstetrics and gynecology Dept¹. E-mail: sabiyat.ahmedova@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3683-0316

Vasilenko Irina A., DM Sci, prof., prof. of Inorganic and Analytical Chemistry Dept², head of the Biomedical Research Methods Lab. E-mail: vasilenko0604@gmail.com. eLibrary. SPIN: 6611-9990. ORCID: 0000-0002-6374-9786

¹ State Medical University, Stavropol, Russia

² M. F. Vladimirovsky Moscow Regional Clinical and Research Institute (MONIKI), Moscow, Russia

³ Russian State University named after A. N. Kosygin, Moscow, Russia

Corresponding author: Gasparyan Susanna A. E-mail: prof-gasp55@yandex.ru

Для цитирования: Гаспарян С. А., Орфанова И. А., Ахмедова С. М., Василенко И. А. Новые аспекты патогенеза плацентарной недостаточности. *Медицинский алфавит.* 2023; (19): 44–48. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-19-44-48>

For citation: Gasparyan S. A., Orfanova I. A., Akhmedova S. M., Vasilenko I. A. New aspects of the pathogenesis of placental insufficiency. *Medical alphabet.* 2023; (19): 44–48. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-19-44-48>

