

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2023 • ТОМ 17 • № 2

OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2023 Vol. 17 No 2

www.gynecology.ru

Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-55; эл. пошта: info@rjbis.ru.
Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта www.gynecology.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях.



Клиническое значение состояния оси ADAMTS-13/vWF у беременных в различные триместры гестации

К.Н. Григорьева¹, Н.Р. Гашимова¹, В.О. Бицадзе¹, Л.Л. Панкратьева^{2,3},
Д.Х. Хизроева¹, М.В. Третьякова¹, В.И. Цибизова⁴, Н.Д. Дегтярева¹,
А.В. Муленкова¹, Ж.-К. Гри⁵, М.В. Кварацхелия¹, Э. Грандоне^{1,6},
Ф.Э. Якубова¹, Д.В. Блинов^{1,7,8}, А.Д. Макацария¹

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет);
Россия, 119991 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени
Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117997 Москва, ул. Саморы Машела, д. 1;

³ГБУЗ «Городская клиническая больница № 67 имени Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы»;
Россия, 123423 Москва, ул. Саляма Адила, д. 2/44;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2;

⁵Университет Монпелье; Франция, 34090 Монпелье, ул. Огюста Бруссоне, д. 163;

⁶Исследовательский центр «Casa Sollievo della Sofferenza»; Италия, 71013 Сан-Джованни-Ротондо, Viale Cappuccini, д. 1;

⁷Институт Превентивной и Социальной Медицины; Россия, 127006 Москва, ул. Садовая-Триумфальная, д. 4–10;

⁸АНО ДПО «Московский медико-социальный институт имени Ф.П. Гааза»; Россия, 123056 Москва,
2-я Брестская ул., д. 5, с. 1–1а

Для контактов: Кристина Николаевна Григорьева, e-mail: grigkristik96@gmail.com

Резюме

Введение. Пандемия новой коронавирусной инфекции продемонстрировала важность оценки оси ADAMTS-13/vWF (металлопротеиназа ADAMTS-13/фактор фон Виллебранда) у пациентов с COVID-19, поскольку снижение этого соотношения отражает тяжесть заболевания. Однако данных в мировой литературе о взаимодействии и уровнях ADAMTS-13/vWF у беременных очень мало и все они весьма противоречивы. Учитывая влияние оси ADAMTS-13/vWF на частоту тромбозов, нарушений в системе гемостаза, исследование этого вопроса является крайне необходимым.

Цель: изучение функционирования оси ADAMTS-13/vWF при физиологической беременности.

Материалы и методы. Проведено контролируемое нерандомизированное исследование: в основную группу вошли 44 женщины с физиологически протекающей беременностью в I, II и III триместрах, контрольную группу составили 45 здоровых небеременных женщин. В плазме крови определяли содержание ингибитора ADAMTS-13 (ADAMTS-13:i), антигена ADAMTS-13 (ADAMTS-13:Ag), антигена vWF (vWF:Ag) и активность ADAMTS-13 (ADAMTS-13:Ac), а также их соотношение (ADAMTS-13:Ac/vWF:Ag).

Результаты. С увеличением срока гестации происходят значительные изменения в соотношении ADAMTS-13:Ac/vWF:Ag. У пациенток из основной группы во II триместре соотношение ADAMTS-13:Ac/vWF:Ag составило $0,359 \pm 0,121$, в III триместре – $0,253 \pm 0,741$, что имело статистически значимые различия ($p < 0,01$) по сравнению с контрольной группой небеременных женщин ($1,134 \pm 0,308$).

Заключение. Наше исследование дает новые представления о функционировании оси ADAMTS-13/vWF у женщин с физиологически протекающей беременностью в I, II и III триместрах. Продemonстрировано снижение ADAMTS-13:Ac на фоне роста уровня vWF:Ag, наблюдавшееся с увеличением срока беременности. По-видимому, прогрессирующее снижение концентра-

ции ADAMTS-13 во время беременности связано с ее увеличенным потреблением из-за высокого содержания vWF. Однако ввиду небольшой одноцентровой выборки необходимы дальнейшие исследования с большим количеством пациентов.

Ключевые слова: металлопротеиназа ADAMTS-13, беременность, гестация, фактор фон Виллебранда, vWF

Для цитирования: Григорьева К.Н., Гашимова Н.Р., Бицадзе В.О., Панкратьева Л.Л., Хизроева Д.Х., Третьякова М.В., Цибизова В.И., Дегтярева Н.Д., Муленкова А.В., Гри Ж.-К., Кваратцхелия М.В., Грандоне Э., Якубова Ф.Э., Блинов Д.В., Макацария А.Д. Клиническое значение состояния оси ADAMTS-13/vWF у беременных в различные триместры гестации. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2023;17(2):221–230. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.405>.

Clinical significance of ADAMTS-13/vWF axis in pregnant women at different trimesters of gestation

Kristina N. Grigoreva¹, Nilufar R. Gashimova¹, Viktoria O. Bitsadze¹, Liudmila L. Pankratyeva^{2,3}, Jamilya Kh. Khizroeva¹, Maria V. Tretyakova¹, Valentina I. Tsibizova⁴, Natalia D. Degtyareva¹, Alyona V. Mulkova¹, Jean-Christophe Gris^{1,5}, Margaret V. Kvaratskheliia¹, Elvira Grandone^{1,6}, Fidan E. Yakubova¹, Dmitry V. Blinov^{1,7,8}, Alexander D. Makatsariya¹

¹Sechenov University; 2 bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya Str., Moscow 119991, Russia;

²Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Health Ministry of Russian Federation; 1 Samora Machel Str., Moscow 117997, Russia;

³Vorokhobov City Clinical Hospital № 67, Moscow Healthcare Department; 2/44 Salyama Adilya Str., Moscow 123423, Russia;

⁴Almazov National Medical Research Centre, Health Ministry of Russian Federation; 2 Akkuratova Str., Saint Petersburg 197341, Russia;

⁵University of Montpellier; 163 Rue Auguste Broussonnet, Montpellier 34090, France;

⁶Research Center «Casa Sollievo della Sofferenza»; 1 Viale Cappuccini, San Giovanni Rotondo 71013, Italia;

⁷Institute for Preventive and Social Medicine; 4–10 Sadovaya-Triumfalnaya Str., Moscow 127006, Russia;

⁸Moscow Haass Medical – Social Institute; 5 bldg. 1–1a, 2-ya Brestskaya Str., Moscow 123056, Russia

Corresponding author: Kristina N. Grigoreva, e-mail: grigkristik96@gmail.com

Abstract

Introduction. The pandemic of a novel coronavirus infection has demonstrated the importance of assessing the ADAMTS-13/vWF axis in patients with COVID-19, because a decline in this ratio mirrors disease severity. However very few data in the global literature on crosstalk and ADAMTS-13/vWF levels in pregnant women remaining very contradictory are available. Taking into consideration an impact of the ADAMTS-13/vWF axis on prevalence of thrombosis and disorders in the hemostasis system, investigation of this issue is highly demanded.

Aim: to assess the functioning of the ADAMTS-13/vWF axis during physiological pregnancy.

Materials and Methods. A controlled non-randomized study was conducted: main group included 44 women with physiologically occurring pregnancies at I, II and III trimesters; the control group consisted of 45 healthy non-pregnant women. The plasma level of ADAMTS-13 inhibitor (ADAMTS-13:i), ADAMTS-13 antigen (ADAMTS-13:Ag), vWF antigen (vWF:Ag), and ADAMTS-13 activity (ADAMTS-13:Ac) as well as relevant ratio (ADAMTS-13:Ac/vWF:Ag) were measured.

Results. It was shown that in parallel with increasing gestational age, significant changes occurred in the ADAMTS-13:Ac/vWF:Ag ratio. In main group, patients at II trimester were found to have level of ADAMTS-13:Ac/vWF:Ag 0.359 ± 0.121 , in III trimester – 0.253 ± 0.741 , which significantly differed ($p < 0.01$) compared to control group with non-pregnant women ($1,134 \pm 0,308$).

Conclusion. Our study provides new insights into the functioning of the ADAMTS-13/vWF axis in women with physiologically occurring pregnancy at I, II and III trimesters. Decline in ADAMTS-13:Ac was demonstrated along with increasing vWF:Ag level observed in parallel with increasing gestational age. Apparently, the progressive decrease of ADAMTS-13 concentration during pregnancy is associated with its increased consumption due to high vWF level. However, due to the small single-center patient cohort, further studies with larger-scale studies are needed.

Keywords: ADAMTS-13 metalloproteinase, pregnancy, gestation, von Willebrand factor, vWF

For citation: Grigoreva K.N., Gashimova N.R., Bitsadze V.O., Pankratyeva L.L., Khizroeva J.Kh., Tretyakova M.V., Tsibizova V.I., Degtyareva N.D., Mulkova A.V., Gris J.-C., Kvaratskheliia M.V., Grandone E., Yakubova F.E., Blinov D.V., Makatsariya A.D. Clinical significance of ADAMTS-13/vWF axis in pregnant women at different trimesters of gestation. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2023;17(2):221–230. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.405>.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Пандемия COVID-19 продемонстрировала, что снижение отношения ADAMTS-13/vWF является предиктором неблагоприятных исходов и указывает на развитие эндотелиопатии.
- ▶ В норме беременность характеризуется развитием гиперкоагулянтного состояния.

Что нового дает статья?

- ▶ Продемонстрированы значимые изменения отношения ADAMTS-13/vWF с увеличением срока гестации, особенно ярко выраженные в III триместре.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Изучение динамики соотношения ADAMTS-13/vWF при физиологической беременности позволит в будущем изучить эти показатели при различных патологиях, которые могут возникнуть во время беременности.

Highlights

What is already known about this subject?

- ▶ The COVID-19 pandemic has demonstrated that a decline in ADAMTS-13/vWF ratio is a predictor of unfavorable outcomes and points at developing endotheliopathy.
- ▶ Normally, pregnancy is characterized by development of hypercoagulation.

What are the new findings?

- ▶ Significantly altered ADAMTS-13/vWF ratio along with increasing gestational age was demonstrated, especially pronounced in the third trimester.

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

- ▶ Investigating dynamic change in ADAMTS-13/vWF ratio in physiological pregnancy will allow to further examine it in diverse pathologies able to occur during pregnancy.

Введение / Introduction

Системе гемостаза, как одной из базисных звеньев гомеостаза при физиологической и патологической беременности, всегда уделялось большое внимание. Благодаря успехам молекулярной биологии за последние десятилетия были открыты крайне важные звенья гемостаза, к ним относятся цинксодержащая металлопротеиназа ADAMTS-13 (англ. a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif, member 13) и фактор фон Виллебранда (англ. von Willebrand factor, vWF) [1–3].

Фактор фон Виллебранда – гликопротеин плазмы, производимый эндотелием [4], в организме человека он выполняет множество функций, основной из которых является привлечение и связывание тромбоцитов [5]. Микроскопические исследования показали, что в отсутствие повреждения эндотелия vWF функционирует в складчатой форме, которая препятствует адгезии тромбоцитов. В момент повреждения сосуда vWF «расправляется» и является основной сферой интересов для металлопротеиназы ADAMTS-13, которая расщепляет огромные мультимеры vWF [6]. При большой площади повреждении эндотелия происходит массивный выброс vWF из телец Вейбеля–Паладе и возникает так называемая «относительная» недостаточность vWF-протеазы. Дефицит ADAMTS-13 приводит к накоплению сверхкрупных молекул vWF, адгезии тромбоцитов, вследствие чего развивается тромбоцитопения потребления и возникает тромбоз сосудов микроциркуляторного русла [1, 5].

В норме беременность характеризуется развитием гиперкоагулянтного состояния. За последние годы благодаря пандемии COVID-19 было установлено, что в условиях гипервоспаления происходит повреждение эндотелия с нарушением регуляции в системе ADAMTS-13/vWF [7], вследствие чего развиваются микроциркуляторные нарушения, ведущие к полиорганной недостаточности. Преэклампсия (ПЭ) является

одним из ярких примеров развития эндотелиопатии во время беременности. У пациенток с ПЭ происходят существенные изменения в про- и антикоагулянтных путях, что приводит к развитию свертывающего состояния [8, 9]. Однако изучение данной проблемы осложняется недостаточностью и крайне противоречивыми данными литературы о физиологии функционирования оси ADAMTS-13/vWF в системе мать–плод.

Цель: изучение функционирования оси ADAMTS-13/vWF при физиологической беременности.

Материалы и методы / Materials and Methods

Дизайн исследования / Study design

На клинических базах Перинатального центра ГБУЗ ГКБ № 67 им. Л.А. Ворохобова ДЗМ и в ООО «Медицинский женский центр» проведено контролируемое нерандомизированное исследование. В исследовании приняли участие 193 женщины – 148 беременных и 45 небеременных.

Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

Критерии включения в основную группу: возраст более 18 лет; здоровые беременные с физиологически протекающей беременностью в I, II и III триместрах; наличие письменного добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии включения в контрольную группу: возраст более 18 лет; подтвержденное отсутствие беременности; наличие письменного добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения: женщины, перенесшие во время беременности острые респираторные заболевания (ОРЗ), бактериальную инфекцию; пациентки с ПЭ в анамнезе; с развившейся ПЭ во время бере-

Клиническое значение состояния оси ADAMTS-13/vWF у беременных в различные trimestры гестации

менности; с неудовлетворительными результатами первого скрининга; с положительным глюкозотолерантным тестом; с подтвержденным положительным анализом на антитела к вирусу иммунодефицита человека, маркерами вирусных гепатитов В и С и сифилиса; с наличием злокачественных новообразований в анамнезе, соматической патологии; с преждевременными родами; отказ от участия в исследовании.

Методы исследования / Study methods

Образцы периферической крови у беременных участниц исследования в объеме 9 мл были получены трижды: на первом скрининге (с 11-й по 13-ю неделю), во время перорального глюкозотолерантного теста (с 24-й недели до 26 нед 6 дней), в момент первого периода родов; у здоровых небеременных отбор периферической крови в объеме 9 мл проводили однократно. Отбор проб крови производили сухой стерильной иглой из локтевой вены в вакуумные пробирки в соотношении с антикоагулянтом 9:1. В качестве антикоагулянта использовали забуференный раствор тринатрийцитрата с концентрацией цитрата 3,2 %. Цельную кровь центрифугировали при 2500 g в течение 20 мин при температуре 20–24 °C. После центрифугирования получали образцы плазмы, которые хранили при температуре –80 °C. В полученных образцах плазмы определяли содержание ингибитора ADAMTS-13 (ADAMTS-13:i), антигена ADAMTS-13 (ADAMTS-13:Ag), антигена vWF (vWF:Ag) и активность ADAMTS-13 (ADAMTS-13:Ac) с использованием коммерческих наборов тестов Technoclon Herstellung von Diagnostika und Arzneimitteln GmbH (TECHNOZYM®, Австрия); рассчитывали соотношение ADAMTS-13:Ac/vWF:Ag. Нормальные референтные значения составляли для содержания ADAMTS-13:i менее 15 ЕД/мл, ADAMTS-13:Ag – 0,41–1,41 ЕД/мл, vWF:Ag – 0,5–1,5 МЕ/мл (50–150 %) и активности ADAMTS-13:Ac – 0,4–1,3 МЕ/мл. Сравнивали значения измеренных и рассчитанных параметров у беременных в I, II и III триместрах с показателями небеременных женщин.

Этические аспекты / Ethical aspects

Данное исследование было одобрено локальным этическим комитетом) ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол № 03-23 от 16.02.2023. Все участницы исследования подписали форму добровольного информированного согласия и получили исчерпывающую информацию о характере исследования. Исследование проведено в соответствии с этическими требованиями Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

Статистический анализ / Statistical analysis

Статистическая обработка данных из электронных таблиц Microsoft Office Excel 2021 (Microsoft, США)

была выполнена с помощью программы Jamovi, версия 2.3.22 (The jamovi project, Австралия). Статистический анализ включал в себя расчёт описательных статистик: средней (M), среднеквадратического отклонения (SD), медианы (Me), границы 95 % доверительного интервала (95 % ДИ). Для сравнения показателей между группами использовали критерий Манна–Уитни (Mann–Whitney U-test). Точный критерий Фишера применяли для проверки статистической значимости факторов: $p \leq 0,05$ свидетельствовало о наличии статистически значимых различий, $p > 0,05$ – об отсутствии различий.

Результаты и обсуждение / Results and Discussion

Группы обследованных / Patient groups

На начальном этапе в исследовании приняли участие 148 беременных. Однако в процессе работы из исследования были исключены: в I триместре – 7 беременных из-за ОРЗ и 11 из-за неудовлетворительных результатов первого скрининга; во II триместре – 6 беременных из-за ОРЗ, 1 – из-за острого пиелонефрита и 4 – из-за положительного перорального глюкозотолерантного теста; в III триместре – 10 беременных из-за ОРЗ, 2 – из-за преждевременных родов, 3 – из-за ранней ПЭ, 19 – из-за поздней ПЭ и 41 с физиологической беременностью, так как родоразрешение проходило в других лечебных учреждениях (рис. 1).

В основную группу вошли 44 женщины с физиологически протекающей беременностью в I, II и III триместрах, контрольную группу составили 45 здоровых планирующих беременность небеременных женщин.

Клинико-anamnestическая характеристика / Clinical and anamnetic characteristics

Данные клинико-anamnestического обследования участниц исследования и перинатальные исходы представлены в **таблице 1**.

Обследованные женщины не различались по возрасту, соматическому статусу и индексу массы тела, среди них не было случаев перинатальной смертности. Потери беременности в анамнезе до 10-й недели в основной группе были у 6 из 44 (13,64 %), в контрольной группе – у 4 из 45 (8,89 %). Потери беременности в анамнезе до 22 нед наблюдалась только в основной группе у 1 из 44 (2,27 %), ее причиной был преждевременный разрыв плодных оболочек. В настоящую беременность роды через естественные родовые пути произошли у 33 из 44 (75,0 %) пациенток с физиологической беременностью в III триместре; родоразрешение путем операции кесарева сечения выполнено у 11 из 44 (25,0 %), срок родоразрешения составил от 37 нед до 41-й недели 2 дней.

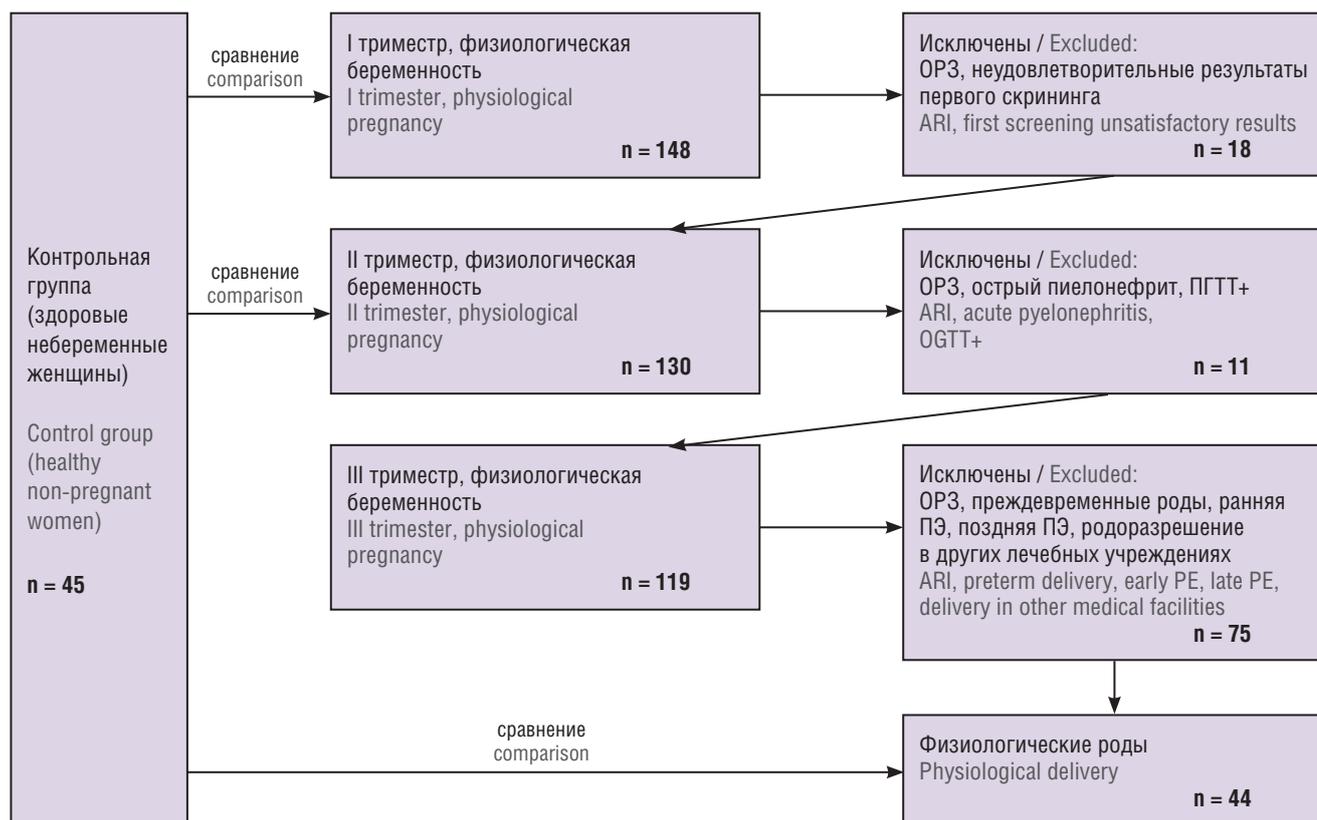


Рисунок 1. Схема отбора пациентов.

Примечание: ОРЗ – острые респираторные заболевания; ПГТТ+ – положительный пероральный глюкозотолерантный тест, ПЭ – преэклампсия.

Figure 1. Patient selection flowchart.

Note: ARI – acute respiratory diseases; OGTT+ – positive oral glucose tolerance test, PE – preeclampsia

Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика обследованных женщин и перинатальные исходы.

Table 1. Clinical and anamnestic characteristics of the examined women and perinatal outcomes.

Показатель Parameter	Основная группа Main group n = 44	Контрольная группа Control group n = 45
Возраст, лет, M / Age, years, M Min–max	29,07 22–40	28,13 18–37
Индекс массы тела, кг/м ² , M / Body mass index, kg/m ² , M	24,60	24,06
Группа крови, n (%) / Blood group, n (%):		
• группа крови O / blood group O	19 (43,19)	15 (33,33)
• группа крови A / blood group A	14 (31,81)	16 (35,56)
• группа крови B / blood group B	8 (18,19)	10 (22,22)
• группа крови AB / blood group AB	3 (6,81)	4 (8,89)
Акушерско-гинекологический анамнез, n / Obstetric and gynecological history, n:		
• беременности в анамнезе / former pregnancies	19	16
• своевременные роды / term delivery	15	15
• преждевременные роды / preterm delivery	1	0
• потери беременности до 10 нед / loss of pregnancy before 10 weeks	6	4
• потери беременности до 22 нед / loss of pregnancy before 22 weeks	1	0
Настоящая беременность, n / Current pregnancy, n:		
• роды через естественные родовые пути / Natural delivery	33	–
• роды путем кесарева сечения / Cesarean section	11	–
• оценка по шкале Апгар на 1-й минуте < 8 баллов / Apgar score at 1 min < 8 points	1	–
• оценка по шкале Апгар на 5-й минуте < 8 баллов / Apgar score at 5 min < 8 points	0	–

Результаты лабораторных исследований / Laboratory results

В **таблице 2** представлены результаты лабораторных исследований обследованных женщин.

У обследованных беременных выявлены статистические различия в значениях ADAMTS-13:Ac во II и III trimestрах по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$), свидетельствующие о том, что в норме при увеличении срока гестации активность ADAMTS-13 постепенно снижается, при этом в I trimestре активность ADAMTS-13 примерно соответствовала ее уровню у небеременных (**рис. 2**).

При оценке ADAMTS-13:Ag (**рис. 3**) определены статистически значимые различия только между основной группой в III trimestре и контрольной группой ($p < 0,01$).

Значения ADAMTS-13:i в основной группе в I trimestре составили $1,268 \pm 0,697$ ЕД/мл, во II trimestре – $1,417 \pm 0,733$ ЕД/мл и в III – $2,413 \pm 1,659$ ЕД/мл. Статистически значимая разница ($p = 0,025$) значений ADAMTS-13:i наблюдалась между основной группой в III trimestре и контрольной группой ($1,486 \pm 0,799$ ЕД/мл), при этом все значения ADAMTS-13:i находились в референсных пределах (**рис. 4**).

Существенные различия в содержании vWF:Ag были отмечены между беременными основной группы во II и III trimestрах и контрольной группой ($p <$

$0,01$), при этом значимых различий в значениях vWF:Ag у пациенток основной группы в I trimestре и контрольной группой отмечено не было (**рис. 5**).

Фактор фон Виллебранда, как демонстрируют многие исследования, имеет тенденцию к увеличению относительно срока беременности [10, 11]. Также имеются исследования, показывающие, что у пациенток с ПЭ происходит значительное увеличение уровня vWF по сравнению с физиологической беременностью в III trimestре [12, 13]. Однако некоторые ученые отрицают эти данные и показывают отсутствие различий между этими группами пациенток [14]. С ADAMTS-13 все гораздо сложнее, в мире нет единого мнения об изменениях активности ADAMTS-13 при беременности. Одни исследования демонстрируют ее снижение, начиная со II trimestра физиологической беременности [15, 16]; другие утверждают, что уровень ADAMTS-13 существенно не изменялся в группах сравнения беременных с физиологически протекающей беременностью и небеременными [17]. В нашем исследовании хорошо видно, что с увеличением срока гестации активность ADAMTS-13 снижается, а вот уровень vWF неуклонно растет. Вероятнее всего это связано с массивным выбросом vWF, вследствие чего происходит потребление металлопротеиназы.

При исследовании оси ADAMTS-13:Ac/vWF:Ag выявлены значимые различия ($p < 0,01$) между женщи-

Таблица 2. Результаты изученных лабораторных показателей (M \pm SD).

Table 2. A panel of assessed laboratory parameters (M \pm SD).

Параметр Parameter	Основная группа / Main group			Контрольная группа Control group n = 45	p
	I trimestр I trimester n = 44	II trimestр II trimester n = 44	III trimestр III trimester n = 44		
ADAMTS-13:Ac, ME/мл ADAMTS-13:Ac, IU/ml	0,846 \pm 0,094	0,526 \pm 0,112	0,446 \pm 0,088	0,871 \pm 0,109	0,534* < 0,01 ** < 0,01 ***
ADAMTS-13:Ag, ЕД/мл ADAMTS-13:Ag, U/ml	0,991 \pm 0,198	0,875 \pm 0,099	0,773 \pm 0,139	0,961 \pm 0,212	0,270* 0,072** < 0,01 ***
ADAMTS-13:i, ЕД/мл ADAMTS-13:i, U/ml	1,268 \pm 0,697	1,417 \pm 0,733	2,413 \pm 1,659	1,486 \pm 0,799	0,478* 0,906** 0,025 ***
vWF:Ag, ME/мл vWF:Ag, IU/ml	0,945 \pm 0,191	1,516 \pm 0,122	1,761 \pm 0,281	0,885 \pm 0,222	0,110* < 0,01 ** < 0,01 ***
ADAMTS-13:Ac/vWF	0,924 \pm 0,323	0,359 \pm 0,121	0,253 \pm 0,741	1,134 \pm 0,308	0,348* < 0,01 ** < 0,01 ***

Примечание: * значимость различий между основной группой (I trimestр) и контрольной группой; ** значимость различий между основной группой (II trimestр) и контрольной группой; *** значимость различий между основной группой (III trimestр) и контрольной группой; ADAMTS-13:Ac – активность ADAMTS-13; ADAMTS-13:Ag – антиген ADAMTS-13; ADAMTS-13:i – ингибитор ADAMTS-13; vWF:Ag – антиген фактора фон Виллебранда; выделены значимые различия.

Note: * significant differences between main group (I trimester) and control group; ** significant differences between main group (II trimester) and control group, *** significant differences between main group (III trimester) and control group; ADAMTS-13:Ac – ADAMTS-13 activity; ADAMTS-13:Ag – ADAMTS-13 antigen; ADAMTS-13:i – ADAMTS-13 inhibitor; vWF:Ag – von Willebrand factor antigen; significant differences are highlighted in bold.

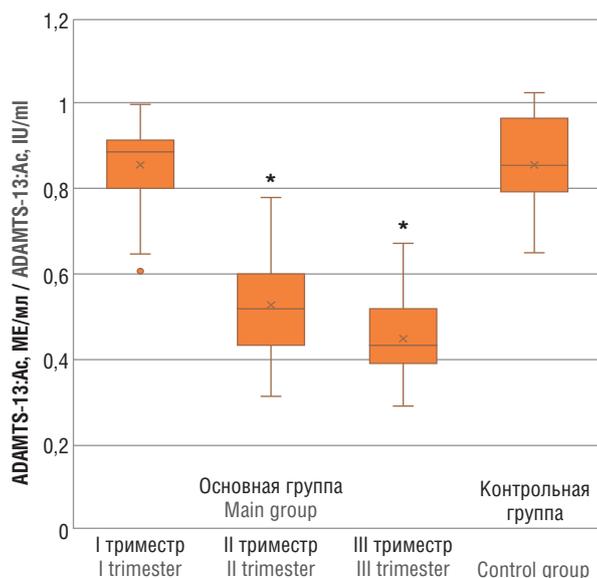


Рисунок 2. Уровень активности ADAMTS-13 (ADAMTS-13:Ac) у женщин с физиологически протекающей беременностью в I, II и III триместрах (основная группа) и у здоровых небеременных женщин (контрольная группа).

Примечание: * $p < 0,01$ – различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой.

Figure 2. ADAMTS-13 (ADAMTS-13:Ac) activity in women with physiological pregnancy at I, II and III trimesters (main group) and in healthy non-pregnant women (control group).

Note: * $p < 0.01$ – significant differences compared to control group.

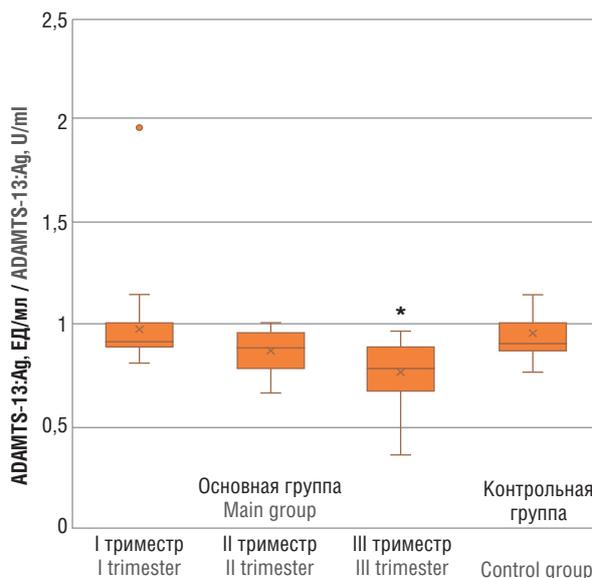


Рисунок 3. Уровень антигена ADAMTS-13 (ADAMTS-13:Ag) у женщин с физиологически протекающей беременностью в I, II и III триместрах (основная группа) и у здоровых небеременных женщин (контрольная группа).

Примечание: * $p < 0,01$ – различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой.

Figure 3. ADAMTS-13 antigen (ADAMTS-13:Ag) level in women with physiological pregnancy at I, II and III trimesters (main group) and healthy non-pregnant women (control group).

Note: * $p < 0.01$ – significant differences compared to control group.

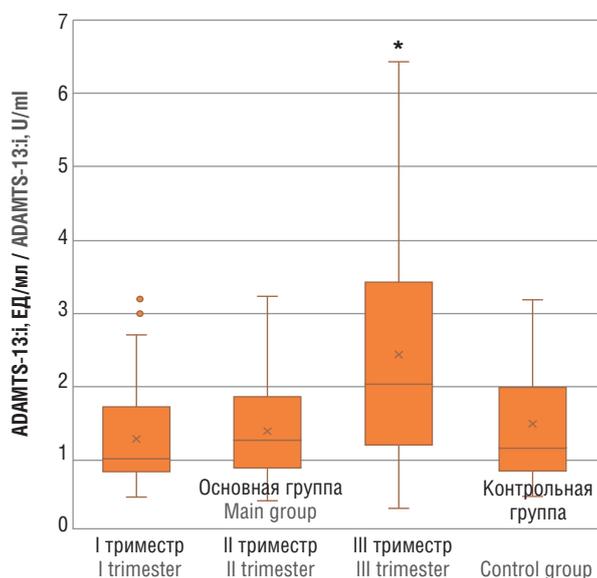


Рисунок 4. Уровень ингибитора ADAMTS-13 (ADAMTS-13:i) у женщин с физиологически протекающей беременностью в I, II и III триместрах (основная группа) и у здоровых небеременных женщин (контрольная группа).

Примечание: * $p < 0,05$ – различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой.

Figure 4. ADAMTS-13 inhibitor (ADAMTS-13:i) level in women with physiological pregnancy at I, II and III trimesters (main group) and in healthy non-pregnant women (control group).

Note: * $p < 0.05$ – significant differences compared to control group.

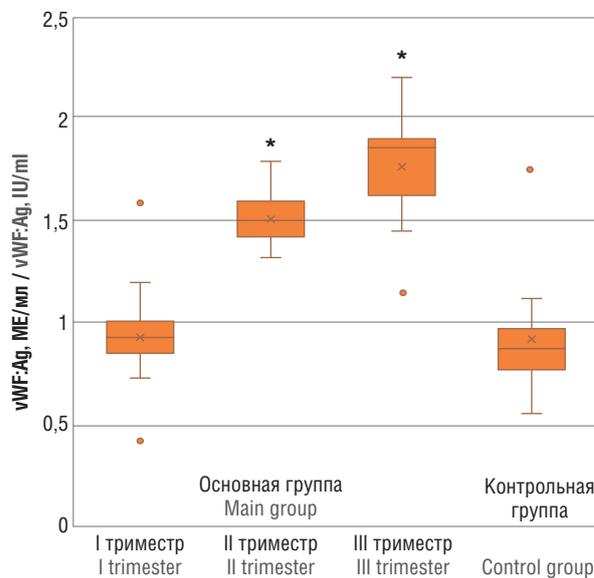


Рисунок 5. Уровень антигена фактора фон Виллебранда (vWF:Ag) у женщин с физиологически протекающей беременностью в I, II и III триместрах (основная группа) и у здоровых небеременных женщин (контрольная группа).

Примечание: * $p < 0,01$ – различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой.

Figure 5. von Willebrand factor antigen (vWF:Ag) level in women with physiological pregnancy at I, II and III trimesters (main group) and in healthy non-pregnant women (control group).

Note: * $p < 0.01$ – significant differences compared to control group.

нами основной группы во II и III триместрах и контрольной группой (рис. 6).

Снижение отношения ADAMTS-13:Ac/vWF:Ag, как было продемонстрировано многими исследованиями при COVID-19, свидетельствует о прогрессирующей эндотелиопатии и увеличивает риски развития тромбозов, в том числе тромботической микроангиопатии в несколько раз [18–20].

Заключение / Conclusion

Наше исследование дает новые представления о соотношении ADAMTS-13:Ac/vWF:Ag у женщин с физиологически протекающей беременностью в I, II и III триместрах. Как показала пандемия COVID-19, снижение соотношения ADAMTS-13:Ac/vWF:Ag является одним из самых важных предикторов оценки тяжести больного, а также приводит к повышенному риску развития тромботических осложнений и является главным маркером эндотелиопатии. В нашем исследовании наглядно показано, что с увеличением срока гестации происходит снижение ADAMTS-13:Ac на фоне роста уровня vWF:Ag, что может свидетельствовать о развитии эндотелиопатии. Однако ввиду небольшой одноцентровой выборки необходимы дальнейшие исследования с большим количеством пациентов.

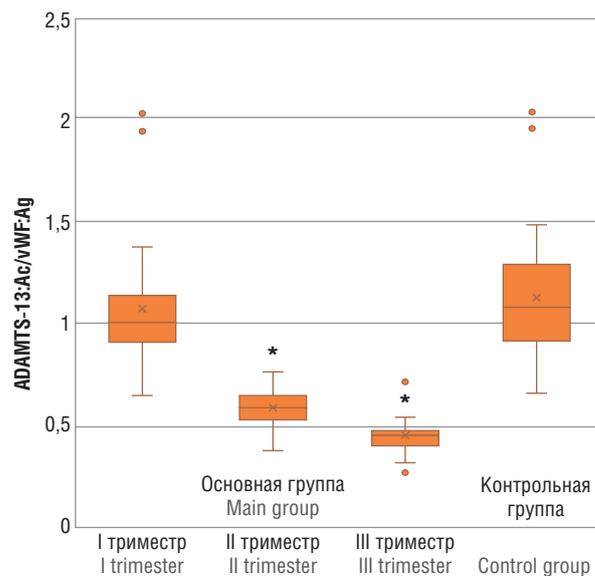


Рисунок 6. Отношение ADAMTS-13:Ac/vWF:Ag у женщин с физиологически протекающей беременностью в I, II и III триместрах (основная группа) и у здоровых небеременных женщин (контрольная группа).

Примечание: * $p < 0,01$ – различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой.

Figure 6. ADAMTS-13:Ac/vWF:Ag ratio in women with physiological pregnancy at I, II and III trimesters (main group) and in healthy non-pregnant women (control group).

Note: * $p < 0.01$ – significant differences compared to control group.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 22.03.2023. В доработанном виде: 23.04.2023.	Received: 22.03.2023. Revision received: 23.04.2023.
Принята к печати: 25.04.2023. Опубликовано: 30.04.2023.	Accepted: 25.04.2023. Published: 30.04.2023.
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных.	All authors participated equally in the collection, analysis and interpretation of the data.
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 interest.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки.	The authors declare no funding.
Ограничения	Restrictions
Необходимы дальнейшие исследования на более крупных выборках.	Larger-scale patient cohort studies are required.
Согласие пациентов	Patient consent
Получено.	Obtained.
Одобрение этического комитета	Ethics approval
Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол 03-23 от 16.02.2023.	The study was approved by the Local Ethics Committee of Sechenov University, Protocol No. 03-23 dated of 16.02.2023.
Политика раскрытия данных	Clinical Trials Disclosure Policy
План статистического анализа, принципы анализа и данные об отдельных участниках, лежащие в основе результатов, представленных в этой статье, после деидентификации (текст, таблицы) будут доступны по запросу исследователей, которые предоставят методологически обоснованное предложение для метаанализа данных индивидуальных участников спустя 3 мес и до 5 лет после публикации статьи. Предложения должны быть направлены на почтовый ящик grigkristik96@gmail.com. Чтобы получить доступ, лица, запрашивающие данные, должны будут подписать соглашение о доступе к данным.	The statistical analysis plan, analysis principles and data on individual participants that underlie the results presented in this article, after de-identification (text, tables) will be available at the request of researchers who will provide a methodologically sound proposal for a meta-analysis of individual participants' data 3 months later 5 years after the publication of the article. Proposals should be sent to the mailbox grigkristik96@gmail.com. In order to gain access, data requesters will need to sign a data access agreement.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература / References:

1. Moake J.L., Rudy C.K., Troll J.H. et al. Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 1982;(23)307:1432–5. <https://doi.org/10.1056/NEJM198212023072306>.
2. Tsai H.M. Physiologic cleavage of von Willebrand factor by a plasma protease is dependent on its conformation and requires calcium ion. *Blood.* 1996;87(10):4235–44.
3. Furlan M., Robles R., Lammler B. Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by in vivo proteolysis. *Blood.* 1996;87(10):4223–34.
4. Zhou Y.-F., Eng E.T., Zhu J. et al. Sequence and structure relationships within von Willebrand factor. *Blood.* 2012;120(2):449–58. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-01-405134>.
5. Lenting P.J., Christophe O.D., Denis C.V. von Willebrand factor biosynthesis, secretion, and clearance: connecting the far ends. *Blood.* 2015;125(13):2019–28. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-06-528406>.
6. De Ceunynck K., De Meyer S.F., Vanhoorelbeke K. Unwinding the von Willebrand factor strings puzzle. *Blood.* 2013;121(2):270–7. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-07-442285>.
7. Grandone E., Vimercati A., Sorrentino F. et al. Obstetric outcomes in pregnant COVID-19 women: the imbalance of von Willebrand factor and ADAMTS13 axis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2022;22(1):142. <https://doi.org/10.1186/s12884-022-04405-8>.
8. English F.A., Kenny L.C., McCarthy F.P. Risk factors and effective management of preeclampsia. *Integr Blood Press Control.* 2015;8:7–12. <https://doi.org/10.2147/IBPC.S50641>.
9. Gris J.-C., Bouvier S., Cochery-Nouvellon E. et al. The role of haemostasis in placenta-mediated complications. *Thromb Res.* 2019;181 Suppl 1:S10–S14. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(19\)30359-7](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(19)30359-7).
10. Drury-Stewart D., Lannert K., Chung D. et al. Complex changes in von Willebrand factor-associated parameters are acquired during uncomplicated pregnancy. *PLoS One.* 2014;9(11):e112935. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112935>.
11. Chen Y., Huang P., Han C. et al. Association of placenta-derived extracellular vesicles with pre-eclampsia and associated hypercoagulability: A clinical observational study. *BJOG.* 2020;128(6):1037–46. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16552>.
12. Gadisseur A., Berneman Z., Schroyens W., Michiels J.J. Laboratory diagnosis of von Willebrand disease type 1/2E (2A subtype IIe), type 1 Vicenza and mild type 1 caused by mutations in the D3, D4, B1-B3 and C1-C2 domains of the von Willebrand factor gene. Role of von Willebrand factor multimers and the von Willebrand factor propeptide/antigen ratio. *Acta Haematol.* 2009;121(2–3):128–38. <https://doi.org/10.1159/000214853>.
13. Hulstein J., Heimel P., Franx A. et al. Acute activation of the endothelium results in increased levels of active von Willebrand factor in hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets (HELLP) syndrome. *J Thromb Haemost.* 2006;4(12):2569–75. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.02205.x>.
14. Stepanian A., Cohen-Moatti M., Sanglier T. et al. Von Willebrand factor and ADAMTS13: a candidate couple for preeclampsia pathophysiology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31(7):1703–9. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.111.223610>.
15. Ramadan M., Badr D., Hubeish M. et al. HELLP syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura or both: appraising the complex association and proposing a stepwise practical plan for differential diagnosis. *J Hematol.* 2018;7(1):32–7. <https://doi.org/10.14740/jh347w>.
16. Sánchez-Luceros A., Fariás C., Amaral M. et al. von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) activity in normal non-pregnant women, pregnant and post-delivery women. *Thromb Haemost.* 2004;92(6):1320–6. <https://doi.org/10.1160/TH03-11-0683>.
17. Molvarec A., Rigó J., Böze T. et al. Increased plasma von Willebrand factor antigen levels but normal von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS13) activity in preeclampsia. *Thromb Haemost.* 2009;101(2):305–11.
18. Joly B.S., Darmon M., Dekimpe C. et al. Imbalance of von Willebrand factor and ADAMTS13 axis is rather a biomarker of strong inflammation and endothelial damage than a cause of thrombotic process in critically ill COVID-19 patients. *J Thromb Haemost.* 2021;19(9):2193–8. <https://doi.org/10.1111/jth.15445>.
19. Favalaro E.J., Henry B.M., Lippi G. Increased VWF and decreased ADAMTS-13 in COVID-19: creating a milieu for (micro)thrombosis. *Semin Thromb Hemost.* 2021;47(4):400–18. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1727282>.
20. Doevelaar A., Bachmann M., Hölzer B. et al. COVID-19 is associated with relative ADAMTS13 deficiency and VWF multimer formation resembling TTP (Preprint). *medRxiv.* August 25, 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.0>.

Сведения об авторах:

Григорьева Кристина Николаевна – ассистент кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. E-mail: grigkristik96@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7756-8935>.

Гашимова Нилуфар Рамиль кызы – аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0764-4477>.

Бицадзе Виктория Омаровна – д.м.н., профессор РАН, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1042>. Scopus Author ID: 6506003478. Researcher ID: F-8409-2017.

Панкратьева Людмила Леонидовна – д.м.н., доцент, профессор кафедры педиатрии и организации здравоохранения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия; врач-неонатолог, врач-гематолог, руководитель научно-клинического центра ГБУЗ «Городская клиническая больница № 67 имени Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1339-4155>. Scopus Author ID: 7006391091. Author ID: 697284.

Хизроева Джамиля Хизриевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0725-9686>. Scopus Author ID: 57194547147. Researcher ID: F-8384-2017.

Третьякова Мария Владимировна – к.м.н., врач акушер-гинеколог, ассистент кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3628-0804>.

Цибилова Валентина Ивановна – к.м.н., врач акушер-гинеколог НИЛ оперативной гинекологии Института перинатологии и педиатрии, врач отделения функциональной ультразвуковой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5888-0774>.

Десярева Наталья Дмитриевна – студент Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8100-0189>.

Муленкова Алёна Валерьевна – студент Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2917-9318>.

Гри Жан-Кристоф – д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия; профессор гематологии, Университет Монпелье, Монпелье, Франция; иностранный член РАН, Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9899-9910>. Researcher ID: AAA-2923-2019.

Кварацхелия Маргарита Варламовна – клинический ординатор кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5249-707X>.

Грандоне Эльвира – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия; руководитель отделения тромбозов и гемостаза исследовательского центра «Casa Sollievo della Sofferenza», Сан-Джованни-Ротондо, Италия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8980-9783>. Scopus Author ID: 7006391091. Researcher ID: M-1127-2019.

Якубова Фидан Эльчин кызы – клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8882-1588>.

Блинов Дмитрий Владиславович – к.м.н., ассистент кафедры спортивной медицины и медицинской реабилитации Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия; руководитель по медицинским и научным вопросам, Институт Превентивной и Социальной Медицины, Москва, Россия; доцент кафедры спортивной, физической и реабилитационной медицины АНО ДПО «Московский медико-социальный институт имени Ф.П. Гааза», Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3367-9844>. Scopus Author ID: 6701744871. Researcher ID: E-8906-2017. RSCI: 9779-8290.

Макацария Александр Давидович – д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия; вице-президент Российского общества акушеров-гинекологов (РОАГ); Заслуженный врач Российской Федерации; Почетный профессор Венского Университета. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>. Scopus Author ID: 57222220144. Researcher ID: M-5660-2016.

About the authors:

Kristina N. Grigoreva – MD, Assistant, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. E-mail: grigkristik96@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7756-8935>.

Nilufar R. Gashimova – MD, Postgraduate Student, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0764-4477>.

Victoria O. Bitsadze – MD, Dr Sci Med, Professor of RAS, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1042>. Scopus Author ID: 6506003478. Researcher ID: F-8409-2017.

Liudmila L. Pankratyeva – MD, Dr Sci Med, Associate Professor, Professor, Department of Pediatrics and Health Organization, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia; Neonatologist, Hematologist, Head of the Clinical Research Center, Vorokhobov City Clinical Hospital № 67, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1339-4155>.

Jamiliya Kh. Khizroeva – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0725-9686>. Scopus Author ID: 57194547147. Researcher ID: F-8384-2017.

Maria V. Tretyakova – MD, PhD, Obstetrician-Gynecologist, Assistant, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3628-0804>.

Valentina I. Tsbizova – MD, PhD, Obstetrician-Gynecologist, Research Laboratory of Operative Gynecology, Institute of Perinatology and Pediatrics; Physician, Department of Functional and Ultrasound Diagnostics, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5888-0774>.

Natalia D. Degtyareva – Student, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8100-0189>.

Alyona V. Mulenkova – Student, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2917-9318>.

Jean-Christophe Gris – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia; Professor of Haematology, Head of the Laboratory of Haematology, Faculty of Biological and Pharmaceutical Sciences, Montpellier University and University Hospital of Nîmes, France; Foreign Member of RAS, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9899-9910>. Scopus Author ID: 7005114260. Researcher ID: AAA-2923-2019.

Margaret V. Kvaratskhelia – MD, Medical Resident, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5249-707X>.

Elvira Grandone – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia; Head of the Department of Thrombosis and Hemostasis, Research Center «Casa Sollievo della Sofferenza», San Giovanni Rotondo, Italia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8980-9783>. Scopus Author ID: 7006391091. Researcher ID: M-1127-2019.

Fidan E. Yakubova – MD, Clinical Resident, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8882-1588>.

Dmitry V. Blinov – MD, PhD, MBA, Assistant, Department of Sports Medicine and Medical Rehabilitation, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov University, Moscow, Russia; Head of Medical and Scientific Affairs, Institute for Preventive and Social Medicine, Moscow, Russia; Associate Professor, Department of Sports, Physical and Rehabilitation Medicine, Moscow Haass Medical – Social Institute, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3367-9844>. Scopus Author ID: 6701744871. Researcher ID: E-8906-2017. RSCI: 9779-8290.

Alexander D. Makatsariya – MD, Dr Sci Med, Academician of RAS, Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia; Vice-President of the Russian Society of Obstetrician-Gynecologists (RSOG); Honorary Doctor of the Russian Federation; Emeritus Professor of the University of Vienna. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>