

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

# АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих  
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2023 • том 17 • № 4

OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2023 Vol. 17 No 4

[www.gynecology.ru](http://www.gynecology.ru)

Данная интернет-версия статьи была создана с сайта <http://www.gynecology.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 504-5455; факс: +7 (495) 504-5456; почта: [info@ibis1.ru](mailto:info@ibis1.ru).



# Маркеры системного эндотелиоза при рецидиве ранней преэклампсии

М.Г. Николаева<sup>1,2</sup>, В.Ю. Терехина<sup>1</sup>, А.В. Кудинов<sup>2</sup>,  
И.И. Шахматов<sup>1</sup>, А.П. Момот<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 656038 Барнаул, пр. Ленина, д. 40;

<sup>2</sup>Алтайский филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 656045 Барнаул, ул. Ляпидевского, д. 1

**Для контактов:** Василиса Юрьевна Терехина, e-mail: [vasutka\\_07@mail.ru](mailto:vasutka_07@mail.ru)

## Резюме

**Цель:** исследовать содержание биологических маркеров повреждения эндотелия в сыворотке крови у женщин с ранней преэклампсией (рПЭ) в анамнезе на прегравидарном (ПГ) этапе и в I триместре беременности.

**Материалы и методы.** Проведено проспективное одноцентровое когортное исследование: группа контроля – 40 женщин с физиологическим течением беременности; группа наблюдения – 97 пациенток с рПЭ в анамнезе, распределенные по исходу наблюдаемой беременности в группу сравнения (n = 59) при благоприятном течении гестации и основную группу (n = 38) при рецидиве рПЭ (30 пациенток были исключены из исследования). У женщин на ПГ этапе и в 11–13 нед беременности определяли маркеры системного эндотелиоза: эндотелин-1 (ЭТ-1) и экстраклеточные микровезикулы эндотелиального происхождения (англ. endothelial extracellular vesicles, E-EVs; CD-144).

**Результаты.** На ПГ этапе у женщин группы контроля и пациенток группы сравнения определен сопоставимый уровень ЭТ-1 по медиане (Me) – 0,39 и 0,40 пкмоль/мл (p = 0,5935), при этом в группе пациенток с рецидивом рПЭ показатель был значимо больше (Me = 0,55 пкмоль/мл; p = 0,0382) относительно группы контроля. Уровень E-EVs (CD-144) в основной группе (Me = 2,52 соб/мкл) определен как значимо больший относительно и группы контроля (Me = 0,40 соб/мкл; p = 0,0005) и группы сравнения (Me = 0,46 соб/мкл; p = 0,0046). В сроке гестации 11–13 нед уровень ЭТ-1 был статистически значимо выше в группе с рецидивом рПЭ (Me = 0,93 пкмоль/мл) относительно группы контроля (Me = 0,29 пкмоль/мл; p < 0,0001) и группы сравнения (Me = 0,42 пкмоль/мл; p = 0,0003). Не определено статистически значимых изменений по количеству E-EVs (CD-144) относительно ПГ этапа при сохраняющейся разнице показателей в обследованных группах.

**Заключение.** Биологические маркеры, свидетельствующие о системной дисфункции/деструкции эндотелия – ЭТ-1 и E-EVs (CD-144) у пациенток с рПЭ в анамнезе можно рассматривать в качестве прогностических тестов рецидива заболевания с точностью 63,5 % и 83,0 % на ПГ этапе и 85,7 % и 94,2 % в сроке гестации 11–13 нед, соответственно.

**Ключевые слова:** ранняя преэклампсия, рПЭ, рецидив, дисфункция эндотелия, эндотелин-1, ЭТ-1, эндотелиальные микровезикулы, E-EVs (CD-144), прогнозирование

**Для цитирования:** Николаева М.Г., Терехина В.Ю., Кудинов А.В., Шахматов И.И., Момот А.П. Маркеры системного эндотелиоза при рецидиве ранней преэклампсии. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2023;17(4):433–442. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.437>.

## Markers of systemic endotheliosis in early-onset preeclampsia relapse

Mariya G. Nikolaeva<sup>1,2</sup>, Vasilisa Yu. Terekhina<sup>1</sup>, Aleksey V. Kudinov<sup>2</sup>, Igor I. Shakhmatov<sup>1</sup>, Andrey P. Momot<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Altai State Medical University, Health Ministry of Russian Federation; 40 Lenin Ave., Barnaul 656038, Russia;

<sup>2</sup>Altay Branch of National Medical Research Center for Hematology, Health Ministry of Russian Federation; 1 Lyapidevskogo Str., Barnaul 656045, Russia

**Corresponding author:** Vasilisa Yu. Terekhina, e-mail: [vasutka\\_07@mail.ru](mailto:vasutka_07@mail.ru)

## Abstract

**Aim:** to assess the blood level of biological endothelial damage markers in women with previous early-onset preeclampsia (ePE) during both the preconception (PC) stage and the first trimester of pregnancy.

**Materials and Methods.** A prospective single-center cohort study was conducted. The control group comprised 40 women with uncomplicated pregnancies. The observation group consisted of 97 patients with a history of ePE, stratified based on pregnancy outcome into the comparison group (n = 59) characterized by a favorable gestational course, and the main group (n = 38) with relapsed ePE (30 patients were excluded from the study). In women at the PC stage and at 11–13 weeks of gestation markers of systemic endotheliosis were determined: endothelin-1 (ET-1) and endothelial extracellular vesicles (E-EVs; CD-144).

**Results.** At the PC stage, women in the control group and patients from the comparison group had comparable median (Me) ET-1 level – 0.39 and 0.40 pmol/ml (p = 0.5935), respectively; at the same time, patients with relapsed ePE vs. control group had it significantly elevated (Me = 0.55 pmol/ml; p = 0.0382). The E-EV (CD144) level in main group (Me = 2.52 events/μl) was found to be significantly higher than in both control (Me = 0.40 events/μl; p = 0.0005) and comparison (Me = 0.46 events/μl; p = 0.0046) groups. At gestational age of 11–13 weeks, ET-1 level was significantly higher in the group with relapsed ePE (Me = 0.93 pmol/ml) than in control group (Me = 0.29 pmol/ml; p < 0.0001) and comparison group (Me = 0.42 pmol/ml; p = 0.0003). No significant changes in E-EVs (CD-144) level at various PC stages were observed, whereas in the study groups such parameters remained differed.

**Conclusion.** Biological markers evidencing about systemic endothelial dysfunction/destruction – ET-1 and E-EVs (CD-144) in patients with previous ePE can be considered as predictive tests of disease relapse with an accuracy of 63.5 % and 83.0 % at the PC stage and 85.7 % and 94.2 % at 11–13 weeks of gestation, respectively.

**Keywords:** early-onset preeclampsia, ePE, relapse, endothelial dysfunction, endothelin-1, ET-1, endothelial microvesicles, E-EVs (CD-144), prognosis

**For citation:** Nikolaeva M.G., Terekhina V.Yu., Kudinov A.V., Shakhmatov I.I., Momot A.P. Markers of systemic endotheliosis in early-onset preeclampsia relapse. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2023;17(4):433–442. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.437>.

#### Основные моменты

##### Что уже известно об этой теме?

- ▶ По данным различных авторов, частота рецидивов преэклампсии (ПЭ) колеблется от 5 до 65 % и в среднем составляет 30 %.
- ▶ Доказано, что дисфункция эндотелия является одним из звеньев патогенеза ПЭ.
- ▶ Дисфункция эндотелия у женщин, перенесших тяжелую ПЭ, сохраняется после родоразрешения длительное время, что подтверждается исследованием белков, экспрессируемых эндотелиальными клетками.

##### Что нового дает статья?

- ▶ У пациенток с ранней ПЭ (рПЭ) в анамнезе по истечению не менее 12 мес после родов определяются сверхпороговые значения микровезикул эндотелиального происхождения, что позволяет прогнозировать риск рецидива заболевания в 83 % случаев.
- ▶ Сохраняющаяся дисфункция/деструкция эндотелия к сроку гестации 11–13 нед у пациенток с рПЭ в анамнезе определяет риск развития рецидива заболевания в 94 % случаев.

##### Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Предложен способ прогнозирования рецидива рПЭ на прегравидарном этапе за счет оценки уровня микровезикул эндотелиального происхождения, который позволит сформировать группу высокого риска и провести персонализированную прегравидарную подготовку.

#### Highlights

##### What is already known about this subject?

- ▶ Based on various studies, the frequency of preeclampsia (PE) relapse ranges from 5 to 65 % and averages at 30 %.
- ▶ It has been proven that endothelial dysfunction is one of the arms in PE pathogenesis.
- ▶ Endothelial dysfunction in women with severe PE persists after delivery long-term, which is confirmed by assessing proteins expressed by endothelial cells.

##### What are the new findings?

- ▶ In patients with a history of early-onset PE (ePE), at least 12 months after delivery, extra threshold values of endothelial extracellular vesicles are detected, thereby allowing to predict a risk of disease relapse in 83 % of cases.
- ▶ Endothelial dysfunction/destruction remained by 11–13 weeks of gestation in patients with previous ePE underlies a risk of disease relapse in 94 % of cases.

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

- ▶ A method for predicting ePE relapse at preconception stage by assessing endothelial extracellular vesicles level has been proposed, which will allow creating a high-risk group and conducting a personalized preconception preparation.

## Введение / Introduction

Ранняя преэклампсия (рПЭ) является основным фактором риска материнской и перинатальной заболеваемости/смертности. Хотя ее точная первопричина достоверно не определена и, вероятно, гетерогенна, множество исследований указывают на то, что у женщин с преэклампсией (ПЭ) как материнская, так и плацентарная сосудистая дисфункция играет веду-

щую роль в патогенезе и может сохраняться в послеродовой период [1]. Гетерогенность механизмов патофизиологии ПЭ затрудняет разработку патогенетически обоснованных терапевтических вмешательств [2].

В настоящее время определено, что материнская дисфункция эндотелия первична в каскаде развития ПЭ [3]. При этом определено нарушение межклеточных и молекулярных взаимодействий по нескольким направлениям, одно из которых – ось эндотелин-1

(ЭТ-1) – микровезикулы эндотелиального происхождения (англ. endothelial extracellular vesicles, E-EVs; CD-144), результатом чего является сверхпороговая экспрессия биомаркеров. ЭТ-1 – пептид, состоящий из 21 аминокислотной цепи, который высвобождается главным образом эндотелиальными клетками и является мощным вазоконстриктором, стимулирующим продукцию клетками эндотелия оксида азота (NO) и простаглицлина [4]. В 2017 г. международной командой исследователей представлен метаанализ, включающий результаты 16 когортных исследований и 1739 пациентов с реализованной гипертензией во время гестации. Исследователями был сделан вывод, что концентрация ЭТ-1 в плазме крови повышена у беременных с гипертензией по сравнению с нормотензивными женщинами (n = 409) [5]. Предполагается, что наиболее вероятной причиной усиленного биосинтеза ЭТ-1 во время гестации является ишемия плаценты вследствие неадекватной инвазии ворсин синцитиотрофобласта и связи между ЭТ-1 и ангиогенными факторами. В ряде работ показано, что при ПЭ уровень ЭТ-1 плазмы крови положительно коррелирует с растворимой Fms-подобной тирозинкиназой-1 (англ. soluble Fms-like tyrosine kinase-1, sFlt-1), роль которой в патогенезе ПЭ подтверждена многочисленными исследованиями [6, 7].

Интересно отметить, что, активность ЭТ-1 влияет на высвобождение E-EVs (CD-144) из эндотелия [8]. E-EVs (CD-144) представляют собой небольшие (0,1–1,0 мкм в диаметре) безъядерные пузырьки, конститутивно выделяемые эндотелием. В физиологических условиях E-EVs (CD-144) способствуют межклеточной коммуникации, активируют механизмы восстановления и/или стимулируют иммунные реакции. Однако при патологических состояниях E-EVs (CD-144) высвобождаются в большем количестве, и их функциональный фенотип вызывает и усугубляет патологические клеточные эффекты [8, 9].

Повышение уровня E-EVs (CD-144), генерируемое в том числе и ЭТ-1, косвенно свидетельствует о дистрессе и деструкции эндотелия, что и обуславливает синергичные биологические эффекты рассматриваемых биомаркеров: снижение экспрессии и активности эндотелиальной синтазы оксида азота (англ. endothelial nitric oxide synthase, eNOS); увеличение синтеза провоспалительных цитокинов и прокоагулянтных факторов [8, 10], активация макрофагов [11], повышение образование фиброзной ткани [12] – основные патогенетические пути формирования сосудистой дисфункции, специфичной для ПЭ.

Принимая во внимание, что активация и/или повреждение эндотелиальных клеток, специфичное для рПЭ, сохраняется длительное время после родоразрешения [13], представляет интерес изучение уровней ЭТ-1 и E-EVs (CD-144) в качестве предикторов рецидива заболевания на прегравидарном (ПГ) этапе и в ран-

ние сроки гестации с целью возможной превенции развития рПЭ.

**Цель:** исследовать содержание биологических маркеров повреждения эндотелия в сыворотке крови у женщин с рПЭ в анамнезе на ПГ этапе и в I триместре беременности.

## Материалы и методы / Materials and Methods

### Дизайн исследования / Study design

Исследование имело дизайн одноцентрового проспективного когортного. Все этапы исследования осуществлялись на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России – КГБУЗ «Алтайский краевой клинический перинатальный центр» (Барнаул).

### Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

**Критерии включения в группу наблюдения:** возраст от 18 до 35 лет; спонтанная беременность одним плодом; эпизод ПЭ, реализовавшейся до 34 нед гестации в личном анамнезе, имевший место не менее 12 мес назад.

**Критерии включения в контрольную группу:** возраст от 18 до 35 лет; спонтанная беременность одним плодом; отсутствие акушерских и перинатальных осложнений в течение наблюдаемой беременности.

**Критерии невключения:** беременность, наступившая в протоколах экстракорпорального оплодотворения; беременность двумя и более плодами; акушерские и/или перинатальные осложнения в личном анамнезе; семейный и личный отягощенный тромботический и геморрагический анамнез; экстрагенитальная патология (гипертоническая болезнь, сахарный диабет, ожирение, системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром); аномалии развития внутренних половых органов.

**Критерии исключения:** прерывание беременности; терапия низкомолекулярными гепаринами (НМГ); акушерские осложнения (кроме ПЭ); отказ от участия в исследовании.

### Группы обследованных / Patients groups

В исследование были первично включены 167 женщин, планирующих беременность. В группу наблюдения вошли 127 женщин с рПЭ в анамнезе, которые в зависимости от исхода беременности были распределены на 2 группы: группа сравнения – беременность протекала благоприятно и закончилась своевременными родами; основная группа – реализованный рецидив рПЭ в настоящую беременность. Из исследования были исключены 30 пациенток: в 17 наблюдениях зарегистрирована неразвивающаяся беременность, в 9 случаях пациенткам были назначены НМГ, в трех

эпизодах зарегистрирована преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, и одна пациентка отказалась от участия в исследовании. В результате в группу сравнения вошли 59 женщин, в основную группу – 38 женщин, группу контроля составили 40 соматически здоровых женщин с благоприятно протекающей беременностью и своевременными родами здоровым новорожденным (рис. 1).

Необходимо отметить, что все пациентки с рПЭ в анамнезе получали профилактические дозы ацетилсалициловой кислоты согласно клиническим рекомендациям [14].

### Методы исследования / Study methods

Уровень ЭТ-1 определяли в периферической крови женщин методом количественного твердофазного иммуноферментного анализа типа «сэндвич» (R&D Systems, США). Количество E-EVs (CD-144) определяли в периферической крови женщин с использова-

нием специфических антител анти-CD144-APC (клон BV13, eBioscience) на проточном цитофлуориметре CytoFlex (Beckman Coulter, США).

Конечными точками исследования определены: родоразрешение в сроке более 22 нед гестации и реализация рПЭ. Суррогатные точки исследования представлены результатами определения биологических маркеров ЭТ-1 и E-EVs (CD-144) в контрольных точках.

Изучаемые параметры были исследованы в 2 точках:

- прегравидарный этап, но не менее 12 мес после родоразрешения по поводу рПЭ в анамнезе;
- срок гестации 11–13 нед – окончание первой волны инвазии синцитиотрофобласта.

### Этические аспекты / Ethical aspects

В исследовании были соблюдены требования Хельсинской декларации. После получения исчерпывающей информации все женщины подписали ин-

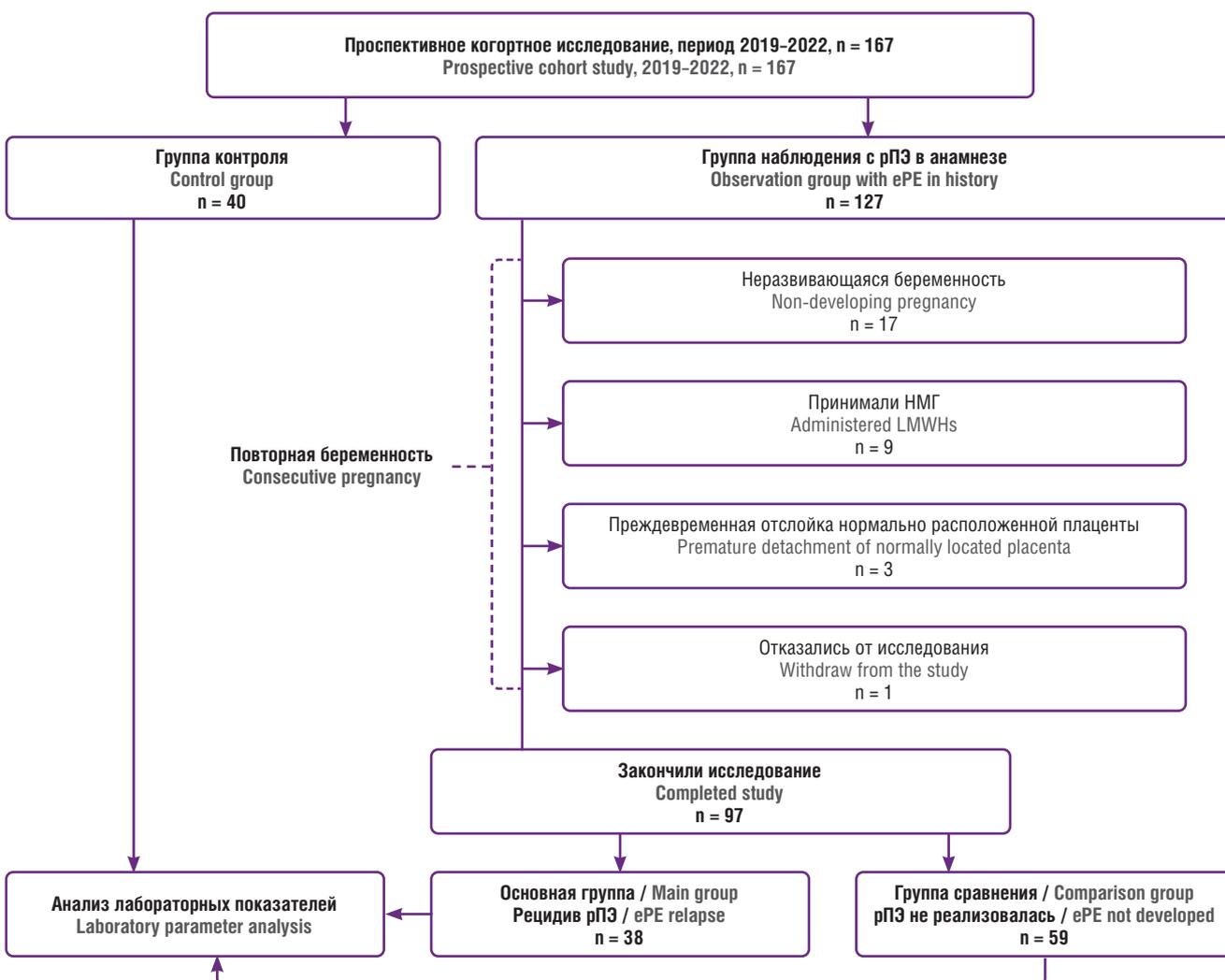


Рисунок 1. Дизайн исследования.

Примечание: рПЭ – ранняя преэклампсия; НМГ – низкомолекулярные гепарины.

Figure 1. Study design.

Note: ePE – early-onset preeclampsia; LMWHs – low molecular weight heparins.

формированное согласие. Протокол исследования рассмотрен и одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ АГМУ Минздрава России, протокол № 9 от 29.11.2019.

### Статистические методы / Statistical analysis

Для статистического анализа полученных данных использовался пакет программного обеспечения MedCalc Version 17.9.7. Симметричность распределения проверялась с помощью теста Шапиро–Уилка. Учитывая, что большинство лабораторных показателей имели ассиметричное распределение, для описательной статистики применялись непараметрические тесты в виде медианы (Me), интерквартильного размаха [25-й и 75-й перцентили ( $Q_1$ – $Q_3$ )], 95 % доверительного интервала (95 % ДИ). Сравнение рядов количественных данных выполнялось с использованием U-теста Манна–Уитни. Качественные признаки анализировались с помощью таблиц сопряженности и расчётом критерия  $\chi^2$ . Для получения численного значения прогностической значимости лабораторных тестов проводился ROC-анализ с оценкой численного показателя площади под ROC-кривой AUC (англ. Area Under Curve), чувствительности и специфичности теста. Статистическую значимость определяли при  $p < 0,05$ .

### Результаты / Results

#### Клинико-anamnestическая характеристика обследованных беременных / Clinical and anamnestic characteristics of the examined pregnant women

Статистический анализ клинических и анамнестических данных показал сопоставимость обследованных групп женщин по возрасту, паритету, индексу массы тела, хронической соматической патологии (табл. 1).

Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика обследованных женщин.

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

Параметр Parameter	Группа наблюдения Observation group n = 97	Группа контроля Control group n = 40	p
Возраст пациенток, лет, Me [95 % ДИ] Patient age, years, Me [95% CI]	28,4 [28,54–33,46]	31,2 [26,44–30,48]	0,355
Индекс массы тела, Me [95 % ДИ] Body mass index, Me [95% CI]	25,3 [23,83–26,94]	24,1 [22,34–25,93]	0,201
Паритет беременностей, n Parity, n	1,8	2,1	0,094
Гипертоническая болезнь (I 11.9), n (%) Hypertension (I 11.9), n (%)	10 (10,3)	4 (10,0)	0,1339
Сахарный диабет 2-го типа (E 11.9), n (%) Diabetes mellitus type 2 (E 11.9), n (%)	6 (6,2)	4 (10,0)	0,2321
Преэклампсия в анамнезе, n (%) Preeclampsia in history, n (%)	97 (100,0)	0 (0)	< 0,0001

Примечание: ДИ – доверительный интервал.

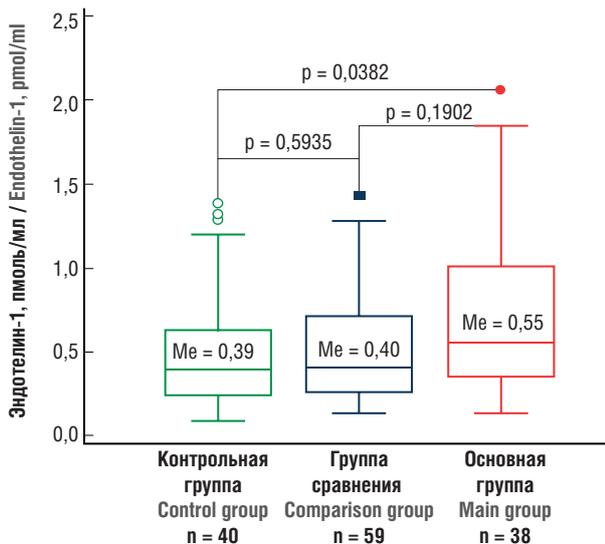
Note: CI – confidence interval.

### Лабораторные данные / Laboratory data

При аналитической обработке значений биологических маркеров на ПГ этапе установлено, что уровень ЭТ-1 в плазме крови в группе контроля сопоставим с таковым в группе сравнения ( $p = 0,5935$ ) и статистически значимо меньше ( $p = 0,0382$ ), чем в основной группе женщин (рис. 2).

При анализе данных, полученных при исследовании E-EVs (CD-144) на ПГ этапе, определены иные данные. Медиана уровня E-EVs (CD-144) у женщин с последующим рецидивом рПЭ была в 6,3 раза выше относительно основной и контрольной групп, что имеет статистическую значимость ( $p = 0,0046$  и  $p = 0,0005$ , соответственно). В отличие от уровня ЭТ-1 в группе сравнения медиана E-EVs (CD-144) имела статистически значимо больший показатель ( $p = 0,0344$ ) (рис. 3).

Интересные результаты по исследованию биологических маркеров были получены в сроки окончания первой волны инвазии синцитиотрофобласта (вторая точка исследования). Определено снижение уровня ЭТ-1 по медиане к сроку гестации 11–13 нед в группе контроля на 25,6 % ( $p = 0,1228$ ), при этом значения были сопоставимы с уровнем ЭТ-1 в группе сравнения ( $p = 0,1006$ ) и статистически значимо ниже относительно основной группы ( $p < 0,0001$ ). В группе сравнения уровень ЭТ-1 по медиане относительно ПГ этапа не имел значимых изменений ( $p = 0,9425$ ) и был статистически значимо ниже относительно группы с рецидивом ПЭ ( $p = 0,0003$ ). В группе пациенток с рецидивом рПЭ в наблюдаемую беременность определено повышение показателя ЭТ-1 по медиане на 67,3 % ( $p = 0,0092$ ) относительно ПГ этапа, при этом его значение было статистически значимо выше относительно как группы контроля ( $p < 0,0001$ ), так и группы сравнения ( $p = 0,0003$ ) (рис. 4).



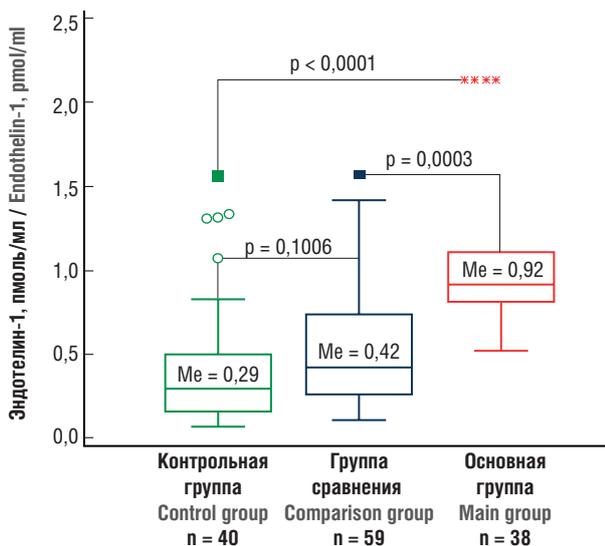
**Рисунок 2.** Содержание эндотелина-1 в группах беременных на прегравидарном этапе.

**Примечание:** Me (медиана) – маркер; «ящик» – 95 % доверительный интервал для Me; усы – интерквартильный размах  $Q_1$ – $Q_3$ ; свободные элементы – выбросы.

**Figure 2.** Blood endothelin-1 level in groups of pregnant women at the preconception stage.

**Note:** Me (median) – marker; “box” – Me 95 % confidence interval; whiskers – interquartile range  $Q_1$ – $Q_3$ ; free elements – outliers.

При анализе данных, полученных при исследовании E-EVs (CD-144), значимых изменений количества микровезикул в обследованных группах относительно ПГ этапа не выявлено при сохраняющейся разнице показателей (рис. 5).

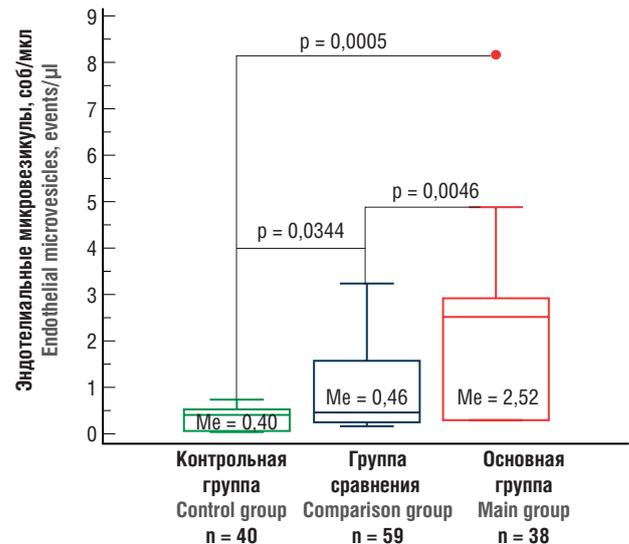


**Рисунок 4.** Содержание эндотелина-1 в группах обследованных женщин в 11–13 нед беременности.

**Примечание:** Me (медиана) – маркер; «ящик» – 95 % доверительный интервал для Me; усы – интерквартильный размах  $Q_1$ – $Q_3$ ; свободные элементы – выбросы.

**Figure 4.** Blood endothelin-1 level in groups of examined women at gestational age of 11–13 weeks.

**Note:** Me (median) – marker; “box” – Me 95 % confidence interval; whiskers – interquartile range  $Q_1$ – $Q_3$ ; free elements – outliers.



**Рисунок 3.** Содержание эндотелиальных микровезикул в группах беременных на прегравидарном этапе.

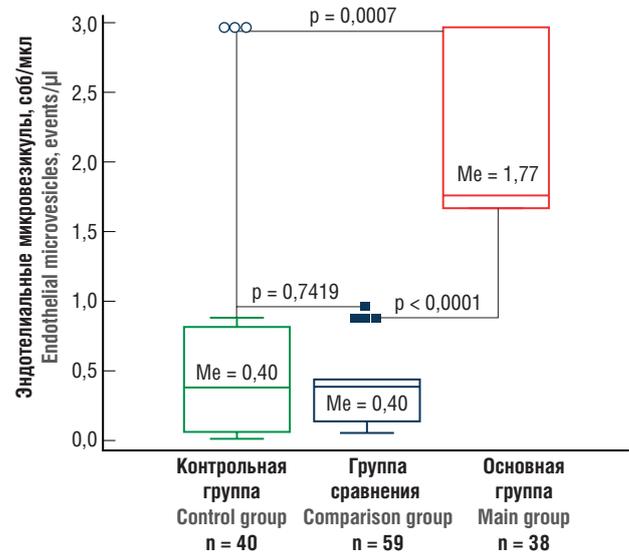
**Примечание:** Me (медиана) – маркер; «ящик» – 95 % доверительный интервал для Me; усы – интерквартильный размах  $Q_1$ – $Q_3$ ; свободные элементы – выбросы.

**Figure 3.** Blood endothelial microvesicles level in groups of pregnant women at the preconception stage.

**Note:** Me (median) – marker; “box” – Me 95 % confidence interval; whiskers – interquartile range  $Q_1$ – $Q_3$ ; free elements – outliers.

### ROC-анализ / ROC analysis

Для определения прогностической способности изучаемых биологических маркеров относительно развития рПЭ проведен ROC-анализ. Установлено, что как на ПГ этапе, так и в сроке гестации 11–13 нед



**Рисунок 5.** Содержание эндотелиальных микровезикул в группах обследованных женщин в 11–13 нед беременности.

**Примечание:** Me (медиана) – маркер; «ящик» – 95 % доверительный интервал для Me; усы – интерквартильный размах  $Q_1$ – $Q_3$ ; свободные элементы – выбросы.

**Figure 5.** Blood endothelial microvesicles level in groups of examined women at gestational age of 11–13 weeks.

**Note:** Me (median) – marker; “box” – Me 95 % confidence interval; whiskers – interquartile range  $Q_1$ – $Q_3$ ; free elements – outliers.

изучаемые параметры достоверны в прогнозировании рПЭ, при этом точность тестов различна. На ПГ этапе оба биологических маркера обладают предсказательной способностью хорошего качества. Однако при проведении данного анализа в сроке беременности 11–13 нед чувствительность теста повышается. При уровне ЭТ-1 > 0,514 пкмоль/мл и количестве E-EVs (CD-144) > 0,97 соб/мкл женщину можно отнести в группу высокого риска рецидива ПЭ с точностью 85,7 % и 94,2 % соответственно (табл. 2).

## Обсуждение / Discussion

Поиск биологических маркеров, позволяющих прогнозировать развитие рПЭ с целью возможной профилактики заболевания на ПГ этапе и/или в ранние сроки гестации – одно из приоритетных научных направлений в акушерстве. Принимая во внимание, что одно из звеньев патогенеза рПЭ – нарушение функции эндотелия, нами изучены маркеры, свидетельствующие о его дисфункции/деструкции, а именно, уровень ЭТ-1 и количество E-EVs (CD-144) у женщин с рПЭ в анамнезе.

Несмотря на хорошо известную связь между ПЭ во время беременности и отдаленным риском сердечно-сосудистых заболеваний [15, 16], имеются ограниченные данные об изучении биомаркеров, специфичных для дисфункции эндотелия в выделенной когорте пациенток. Так, например, команда исследователей из Финляндии установила, что уровень ЭТ-1 в плазме крови имеет положительную корреляцию с систолическим ( $p = 0,04$ ) и диастолическим ( $p = 0,03$ ) артериальным давлением через 5–6 лет после беременности, осложненной ПЭ [17].

Результаты исследования бимаркеров на ПГ этапе в нашей работе также свидетельствуют о сохраняющейся дисфункции эндотелия у пациенток, пере-

несших рПЭ более 12 мес назад, что подтверждается статистически значимо более высоким уровнем ЭТ-1 и количеством E-EVs (CD-144) у пациенток группы наблюдения.

Логично предположить, что повторная беременность у пациенток с сохраняющейся эндотелиальной дисфункцией будет сопровождаться последующими изменениями эндотелиального гомеостаза, которые с высокой долей вероятности приведут к рецидиву ранней ПЭ. В 2017 г. учеными из Австрии в эксперименте было показано, что избыточная концентрация ЭТ-1 уменьшает рост (–24 %;  $p < 0,05$ ) и инвазию трофобластов (–26 %;  $p \leq 0,01$ ) в I триместре беременности [18], что является предпосылкой для нарушения перфузии плаценты и ее ишемии, определяющей избыточную экспрессию ЭТ-1 клетками эндотелия [19]. Согласно результатам исследования М. Shaarawy и А.М. Abdel-Magid, уровень ЭТ-1 в плазме крови в I триместре беременности может служить прогностическим маркером развития тяжелой ПЭ и/или эклампсии: чувствительность теста составила 96,8 %, специфичность – 51 % [20]. В свою очередь М.К. Simanjuntak с соавт. не только подтвердили роль ЭТ-1 в патогенезе развития ПЭ, но и установили положительную корреляцию между уровнем ЭТ-1 и тяжестью артериальной гипертензии ( $r = 0,34$ ;  $p = 0,001$ ) [21]. Схожие результаты получены и в представленной нами работе. В группе пациенток с рецидивом рПЭ уровень ЭТ-1 в сроке гестации 11–13 нед оказался статистически значимо больше, чем у нормотензивных пациенток ( $p = 0,0003$ ), а при уровне ЭТ-1 > 0,447 пкмоль/мл риск развития рПЭ прогнозируется в 85,7 % наблюдений.

Исследование экстраклеточных микровезикул различного происхождения при реализации акушерских осложнений – достаточно новое направление иссле-

**Таблица 2.** Результаты ROC-анализа способности биологических маркеров прогнозирования рецидива ранней преэклампсии на прегравидарном этапе и в сроке гестации 11–13 недель.

**Table 2.** Power of ROC analysis for biological markers to predict early-onset preeclampsia relapse at the preconception stage and at gestational age of 11–13 weeks.

Показатель Parameter	Порог отсечки Cut-off threshold	Чувствительность Sensitivity	Специфичность Specificity	AUC	95 % ДИ 95 % CI	z статистика z statistic	p
<i>Прегравидарный период / Preconception stage</i>							
ЭТ-1, пкмоль/мл ET-1, pmol/ml	> 0,447	64	58,7	0,635	0,507–0,763	2,072	0,0383
E-EVs, соб/мкл E-EVs, events/ $\mu$ l	> 2,2	71,4	97,3	0,830	0,693–0,967	4,711	< 0,0001
<i>Срок гестации 11–13 нед / Gestational age of 11–13 weeks</i>							
ЭТ-1, пкмоль/мл ET-1, pmol/ml	> 0,514	100	73	0,857	0,779–0,936	8,909	< 0,0001
E-EVs, соб/мкл E-EVs, events/ $\mu$ l	> 0,97	100	93	0,942	0,876–1,000	13,141	< 0,0001

**Примечание:** ЭТ-1 – эндотелин-1; E-EVs – эндотелиальные микровезикулы; 95 % ДИ – 95 % доверительный интервал; AUC – площадь под кривой.

**Note:** ET-1 – endothelin-1; E-EVs – endothelial microvesicles; 95 % CI – 95 % confidence interval; AUC – area under curve.

дований в акушерско-гинекологической практике, что определяет неоднозначность полученных результатов.

Так, например, по результатам исследования китайских ученых, риск развития ПЭ ассоциирован с повышением уровня эндотелиальных, тромбоцитарных и плацентарных микровезикул. При этом определена положительная связь между уровнем плацентарных микровезикул и гиперкоагуляцией, характерной для ПЭ [22]. Другая группа исследователей из Китая, напротив, выявила отсутствие существенных различий в уровне тромбоцитарных микровезикул у женщин с ПЭ по сравнению со здоровыми беременными. Однако уровни эндотелиальных и лейкоцитарных микровезикул у женщин с ПЭ были выше – 14,62 соб/мкл против 11,48 соб/мкл и 8,94 соб/мкл против 5,03 соб/мкл ( $p = 0,015$  и  $p < 0,001$  соответственно) [23]. Ученые из Испании продемонстрировали повышенный уровень тромбоцитарных и эндотелиальных микровезикул у беременных по сравнению с небеременными. Однако при изучении здоровых беременных и беременных с ПЭ исследователи наблюдали увеличение только уровня эндотелиальных микровезикул [24].

Подводя итог, можно сказать, что изучение изменений, которым подвергается эндотелий при патологическом течении беременности, в частности ПЭ, открывает не только новые перспективы прогнозирова-

ния заболевания, но и возможного терапевтического воздействия на этапе ПГ подготовки и в период первичной инвазии синцитиотрофобласта у женщин высокой группы риска.

### Ограничения исследования / Study limitations

Учитывая, что в исследование была включена относительно небольшая выборка беременных из одного центра, авторы признают ограниченность возможности обобщения результатов исследования для более широких групп женщин, планирующих беременность.

### Заключение / Conclusion

У пациенток с ранней ПЭ в личном анамнезе по истечению не менее 12 мес после родоразрешения определяются биологические маркеры, свидетельствующие о дисфункции/деструкции эндотелия.

В сроке гестации 11–13 нед у пациенток с рецидивом рПЭ определяются статистически значимо высокие показатели уровня ЭТ-1 и количества E-EVs (CD-144)

Значения ЭТ-1 и E-EVs (CD-144) позволяют прогнозировать риск рецидива рПЭ в последующую беременность с точностью 63,5 % и 83,0 % на ПГ этапе и 85,7 % и 94,2 % в сроке гестации 11–13 нед, соответственно.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 28.07.2023. В доработанном виде: 06.08.2023.	Received: 28.07.2023. Revision received: 06.08.2023.
Принята к печати: 11.08.2023. Опубликовано онлайн: 15.08.2023.	Accepted: 11.08.2023. Published online: 15.08.2023.
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы внесли равный вклад в написание и подготовку рукописи.	All authors contributed equally to the article.
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
Обеспечение выполнения государственного задания ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России по утвержденному департаментом науки и инновационного развития здравоохранения проекту «Роль гемостатических и фибринолитических реакций в развитии осложненного течения беременности и послеродового периода», номер 122022200403-8.	Ensuring the fulfillment of the state task of Altai State Medical University according to the project "The role of hemostatic and fibrinolytic reactions in the development of complicated pregnancy course and the postpartum period", approved by the Department of Science and Innovative Health Development, No. 122022200403-8.
Согласие пациентов	Patient consent
Получено.	Obtained.
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 <a href="mailto:vasutka_07@mail.ru">vasutka_07@mail.ru</a> . 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 <a href="mailto:vasutka_07@mail.ru">vasutka_07@mail.ru</a> . 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:

- Opichka M.A., Rappelt M.W., Gutterman D.D. et al. Vascular dysfunction in preeclampsia. *Cells*. 2021;10(11):3055. <https://doi.org/10.3390/cells10113055>.
- Sava R.I., March K.L., Pepine C.J. Hypertension in pregnancy: Taking cues from pathophysiology for clinical practice. *Clin Cardiol*. 2018;41(2):220–7. <https://doi.org/10.1002/clc.22892>.
- Сидорова И.С., Никитина Н.А. Преэклампсия как гестационный иммунокомплексный комплементоопосредованный эндотелиоз. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2019;19(1):5–11. <https://doi.org/10.17116/rosakush2019190115>.
- Idris-Khodja N., Oued S., Mian M.O.R. et al. Endothelin-1 overexpression exaggerates diabetes-induced endothelial dysfunction by altering oxidative stress. *Am J Hypertens*. 2016;29(11):1245–51. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpw078>.
- Lu Y.P., Hasan A.A., Zeng S. et al. Plasma ET-1 concentrations are elevated in pregnant women with hypertension – meta-analysis of clinical studies. *Kidney Blood Press Res*. 2017;42(4):654–63. <https://doi.org/10.1159/000482004>.
- Bakrania B.A., Spradley F.T., Satchell S.C. et al. Heme oxygenase-1 is a potent inhibitor of placental ischemia-mediated endothelin-1 production in cultured human glomerular endothelial cells. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2018;314(3):427–32. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00370.2017>.
- Gohar E.Y., Pollock D.M. Sex-specific contributions of endothelin to hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(7):58. <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0856-0>.
- Brewster L.M., Garcia V.P., Levy M.V. et al. Endothelin-1-induced endothelial microvesicles impair endothelial cell function. *J Appl Physiol (1985)*. 2020;128(6):1497–505. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00816.2019>.
- Desideri E., Ciccarone F., Ciriolo M.R., Fratantonio D. Extracellular vesicles in endothelial cells: from mediators of cell-to-cell communication to cargo delivery tools. *Free Radic Biol Med*. 2021;172:508–20. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.06.030>.
- Nakahara A., Nair S., Ormazabal V. et al. Circulating placental extracellular vesicles and their potential roles during pregnancy. *Ochsner J*. 2020;20(4):439–45. <https://doi.org/10.31486/toj.20.0049>.
- Zhang J., Zhao W.S., Xu L. et al. Endothelium-specific endothelin-1 expression promotes pro-inflammatory macrophage activation by regulating miR-33/NR4A axis. *Exp Cell Res*. 2021;399(1):112443. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2020.112443>.
- Chang W., Lajko M., Fawzi A.A. Endothelin-1 is associated with fibrosis in proliferative diabetic retinopathy membranes. *PLoS One*. 2018;13(1):e0191285. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191285>.
- Orabona R., Vizzardi E., Sciatti E. et al. Insights into cardiac alterations after pre-eclampsia: An echocardiographic study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;49(1):124–33. <https://doi.org/10.1002/uog.15983>.
- Клинические рекомендации – Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде – 2021-2022-2023 (24.06.2021). *Министерство здравоохранения Российской Федерации*, 2021. 54 с. Режим доступа: [http://disuria.ru/\\_id/10/1046\\_kr21010016MZ.pdf](http://disuria.ru/_id/10/1046_kr21010016MZ.pdf). [Дата обращения: 20.07.2023].
- Ackerman-Banks C.M., Lipkind H.S., Palmsten K. et al. Association between hypertensive disorders of pregnancy and cardiovascular diseases within 24 months after delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2023;229(1):65.e1–65.e15. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2023.04.006>.
- Yang Q., Han K., Wang J., Zou Y. Literature overview of association between preeclampsia and cardiovascular risk. *Anatol J Cardiol*. 2023;27(4):179–84. <https://doi.org/10.14744/AnatolJCardiol.2023.2865>.
- Lampinen K.H., Rönback M., Groop P.H. et al. Increased plasma norepinephrine levels in previously pre-eclamptic women. *J Hum Hypertens*. 2014;28(4):269–73. <https://doi.org/10.1038/jhh.2013.84>.
- Majali-Martinez A., Velicky P., Pollheimer J. et al. Endothelin-1 down-regulates matrix metalloproteinase 14 and 15 expression in human first trimester trophoblasts via endothelin receptor type B. *Hum Reprod*. 2017;32(1):46–54. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew295>.
- George E.M., Granger J.P. Linking placental ischemia and hypertension in preeclampsia: role of endothelin 1. *Hypertension*. 2012;60(2):507–11. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.194845>.
- Shaarawy M., Abdel-Magid A.M. Plasma endothelin-1 and mean arterial pressure in the prediction of pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2000;68(2):105–11. [https://doi.org/10.1016/S0020-7292\(99\)00180-0](https://doi.org/10.1016/S0020-7292(99)00180-0).
- Simanjuntak M.K., Idris I., Sunarno I. et al. Mean arterial pressure and the endothelin-1 levels in preeclampsia. *Gac Sanit*. 2021;35 Suppl 2:S242–S244. <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2021.07.016>.
- 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*. 2021;128(6):1037–46. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16552>.
- Zhang Y., Zhao C., Wei Y. et al. Increased circulating icroparticles in women with preeclampsia. *Int J Lab Hematol*. 2018;40(3):352–8. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12796>.
- Alijotas-Reig J., Palacio-Garcia C., Farran-Codina I. et al. Circulating cell-derived microparticles in severe preeclampsia and in fetal growth restriction. *Am J Reprod Immunol*. 2012;67(2):140–51. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2011.01072.x>.

## References:

- Opichka M.A., Rappelt M.W., Gutterman D.D. et al. Vascular dysfunction in preeclampsia. *Cells*. 2021;10(11):3055. <https://doi.org/10.3390/cells10113055>.
- Sava R.I., March K.L., Pepine C.J. Hypertension in pregnancy: Taking cues from pathophysiology for clinical practice. *Clin Cardiol*. 2018;41(2):220–7. <https://doi.org/10.1002/clc.22892>.
- Sidorova I.S., Nikitina N.A. Preeclampsia as gestational immune complex complement-mediated endotheliosis. [Преэклампсия как гестационный иммунокомплексный комплементоопосредованный эндотелиоз]. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2019;19(1):5–11. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/rosakush2019190115>.
- Idris-Khodja N., Oued S., Mian M.O.R. et al. Endothelin-1 overexpression exaggerates diabetes-induced endothelial dysfunction by altering oxidative stress. *Am J Hypertens*. 2016;29(11):1245–51. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpw078>.
- Lu Y.P., Hasan A.A., Zeng S. et al. Plasma ET-1 concentrations are elevated in pregnant women with hypertension – meta-analysis of clinical studies. *Kidney Blood Press Res*. 2017;42(4):654–63. <https://doi.org/10.1159/000482004>.
- Bakrania B.A., Spradley F.T., Satchell S.C. et al. Heme oxygenase-1 is a potent inhibitor of placental ischemia-mediated endothelin-1 production in cultured human glomerular endothelial cells. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2018;314(3):427–32. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00370.2017>.
- Gohar E.Y., Pollock D.M. Sex-specific contributions of endothelin to hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(7):58. <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0856-0>.
- Brewster L.M., Garcia V.P., Levy M.V. et al. Endothelin-1-induced endothelial microvesicles impair endothelial cell function. *J Appl Physiol (1985)*. 2020;128(6):1497–505. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00816.2019>.
- Desideri E., Ciccarone F., Ciriolo M.R., Fratantonio D. Extracellular vesicles in endothelial cells: from mediators of cell-to-cell communication to cargo delivery tools. *Free Radic Biol Med*. 2021;172:508–20. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.06.030>.
- Nakahara A., Nair S., Ormazabal V. et al. Circulating placental extracellular vesicles and their potential roles during pregnancy. *Ochsner J*. 2020;20(4):439–45. <https://doi.org/10.31486/toj.20.0049>.
- Zhang J., Zhao W.S., Xu L. et al. Endothelium-specific endothelin-1 expression promotes pro-inflammatory macrophage activation by regulating miR-33/NR4A axis. *Exp Cell Res*. 2021;399(1):112443. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2020.112443>.
- Chang W., Lajko M., Fawzi A.A. Endothelin-1 is associated with fibrosis in proliferative diabetic retinopathy membranes. *PLoS One*. 2018;13(1):e0191285. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191285>.
- Orabona R., Vizzardi E., Sciatti E. et al. Insights into cardiac alterations after pre-eclampsia: An echocardiographic study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;49(1):124–33. <https://doi.org/10.1002/uog.15983>.

14. Clinical Guidelines – Preeclampsia. Eclampsia. Edema, proteinuria and hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and the postpartum period – 2021-2022-2023 (24.06.2021). [Klinicheskie rekomendacii – Preeklampsiya. Eklampsiya. Oteki, proteinuriya i gipertenzivnye rasstrojstva vo vremya beremennosti, v rodah i poslerodovom periode – 2021-2022-2023 (24.06.2021)]. *Ministerstvo zdavoohraneniya Rossijskoj Federacii*, 2021. 54 p. (In Russ.). Available at: [http://disuria.ru/\\_Id/10/1046\\_kr21010016MZ.pdf](http://disuria.ru/_Id/10/1046_kr21010016MZ.pdf). [Accessed: 20.07.2023].
15. Ackerman-Banks C.M., Lipkind H.S., Palmsten K. et al. Association between hypertensive disorders of pregnancy and cardiovascular diseases within 24 months after delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2023;229(1):65.e1–65.e15. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2023.04.006>.
16. Yang Q., Han K., Wang J., Zou Y. Literature overview of association between preeclampsia and cardiovascular risk. *Anatol J Cardiol*. 2023;27(4):179–84. <https://doi.org/10.14744/AnatolJCardiol.2023.2865>.
17. Lampinen K.H., Rönnback M., Groop P.H. et al. Increased plasma norepinephrine levels in previously pre-eclamptic women. *J Hum Hypertens*. 2014;28(4):269–73. <https://doi.org/10.1038/jhh.2013.84>.
18. Majali-Martinez A., Velicky P., Pollheimer J. et al. Endothelin-1 down-regulates matrix metalloproteinase 14 and 15 expression in human first trimester trophoblasts via endothelin receptor type B. *Hum Reprod*. 2017;32(1):46–54. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew295>.
19. George E.M., Granger J.P. Linking placental ischemia and hypertension in preeclampsia: role of endothelin 1. *Hypertension*. 2012;60(2):507–11. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.194845>.
20. Shaarawy M., Abdel-Magid A.M. Plasma endothelin-1 and mean arterial pressure in the prediction of pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2000;68(2):105–11. [https://doi.org/10.1016/S0020-7292\(99\)00180-0](https://doi.org/10.1016/S0020-7292(99)00180-0).
21. Simanjuntak M.K., Idris I., Sunarno I. et al. Mean arterial pressure and the endothelin-1 levels in preeclampsia. *Gac Sanit*. 2021;35 Suppl 2:S242–S244. <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2021.07.016>.
22. 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*. 2021;128(6):1037–46. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16552>.
23. Zhang Y., Zhao C., Wei Y. et al. Increased circulating microparticles in women with preeclampsia. *Int J Lab Hematol*. 2018;40(3):352–8. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12796>.
24. Aljotas-Reig J., Palacio-Garcia C., Farran-Codina I. et al. Circulating cell-derived microparticles in severe preeclampsia and in fetal growth restriction. *Am J Reprod Immunol*. 2012;67(2):140–51. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2011.01072.x>.

**Сведения об авторах:**

**Николаева Мария Геннадьевна** – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, Россия; старший научный сотрудник, Алтайский филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9459-5698>. Scopus Author ID: 57191960907. Researcher ID: AAI-6271-2020.

**Терехина Василиса Юрьевна** – ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, Россия. E-mail: [vasutka\\_07@mail.ru](mailto:vasutka_07@mail.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0695-6145>. Scopus Author ID: 57253007400. Researcher ID: ABC-8270-2021.

**Кудинов Алексей Владимирович** – к.б.н., научный сотрудник, Алтайский филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0967-6117>.

**Шахматов Игорь Ильич** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой нормальной физиологии, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0979-8560>. Scopus Author ID: 6506703217.

**Момот Андрей Павлович** – д.м.н., профессор, руководитель лаборатории гемостаза ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, Россия; директор, Алтайский филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8413-5484>. Scopus Author ID: 6603848680. Researcher ID: M-7923-2015.

**About the authors:**

**Mariya G. Nikolaeva** – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology with a Course of Professional Postgraduate Education, Altai State Medical University, Barnaul, Russia; Senior Researcher, Altai Branch of National Medical Research Center for Hematology, Barnaul, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9459-5698>. Scopus Author ID: 57191960907. Researcher ID: AAI-6271-2020.

**Vasilisa Yu. Terekhina** – MD, Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology with a Course of Professional Postgraduate Education, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: [vasutka\\_07@mail.ru](mailto:vasutka_07@mail.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0695-6145>. Scopus Author ID: 57253007400. Researcher ID: ABC-8270-2021.

**Aleksey V. Kudinov** – MD, PhD, Researcher, Altai Branch of National Medical Research Center for Hematology, Barnaul, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0967-6117>.

**Igor I. Shakhmatov** – MD, Dr Sci Med, Professor, Head of the Department of Normal Physiology, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0979-8560>. Scopus Author ID: 6506703217.

**Andrey P. Momot** – MD, Dr Sci Med, Professor, Head of the Laboratory of Hemostasis, Altai State Medical University, Barnaul, Russia; Director, Altai Branch of National Medical Research Center for Hematology, Barnaul, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8413-5484>. Scopus Author ID: 6603848680. Researcher ID: M-7923-2015.