

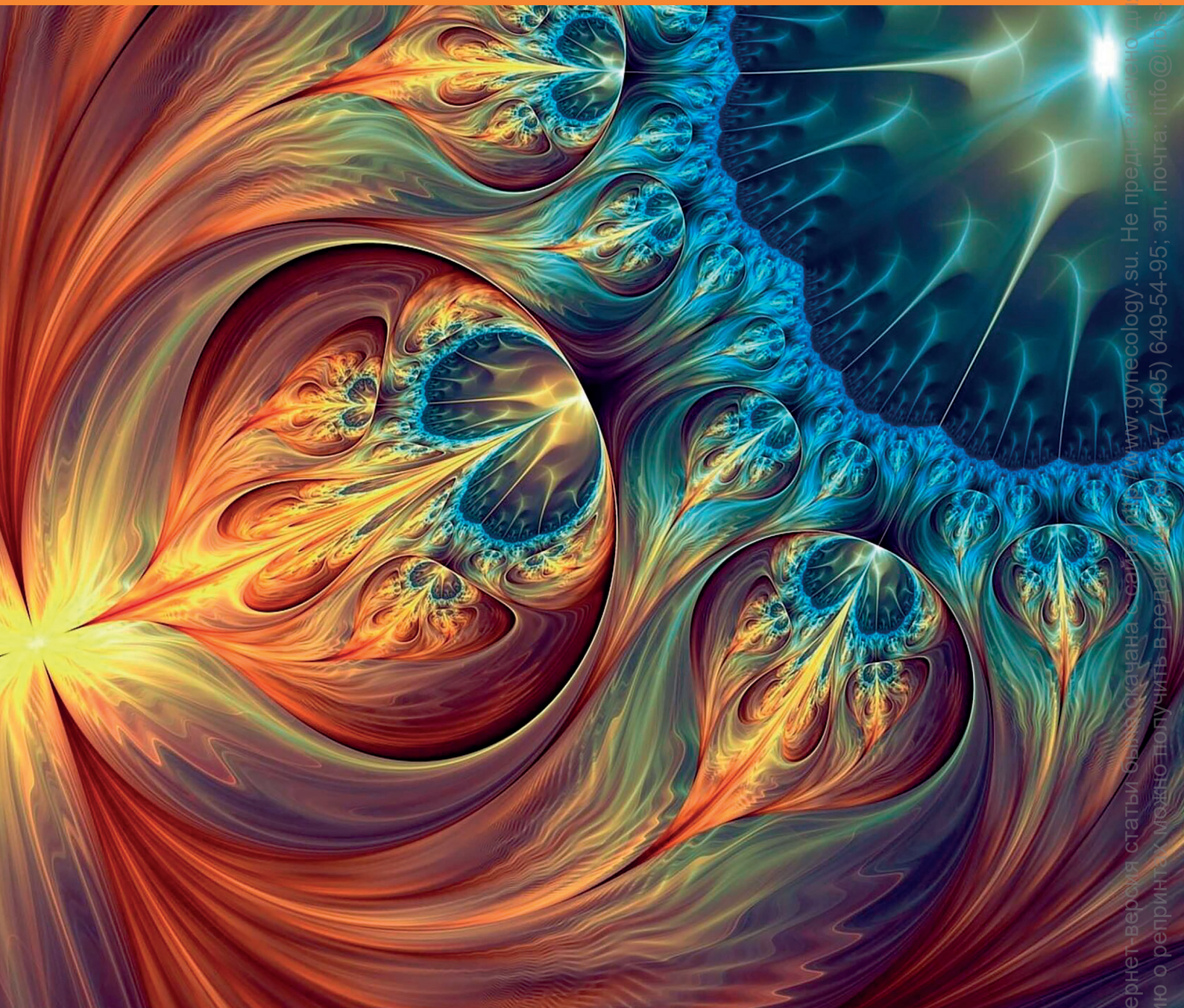
ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2023 • том 17 • № 6



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2023 Vol. 17 No 6

<https://gynecology.su>

Данный интернет-версия статьи была скачана с сайта www.gynecology.su. Не рекомендуется использовать для цитирования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакцию по телефону +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@info.su.



Протеомика материнской крови при реализации рецидива ранней преэклампсии

М.Г. Николаева^{1,2}, В.Ю. Терехина¹, А.П. Момот^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 656038 Барнаул, проспект Ленина, д. 40;

²Алтайский 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

Резюме

Цель: изучить вклад эндотелиальных белков материнской крови в реализацию рецидива ранней преэклампсии (рПЭ).

Материалы и методы. В рамках проспективного когортного исследования проведен протеомный анализ периферической крови 137 беременных. По окончании беременности выделено 3 клинических группы: группа контроля – 40 женщин с благоприятным течением настоящей и предыдущей беременности и родами в срок; группа сравнения – 59 пациенток с эпизодом рПЭ в анамнезе, но благоприятным течением настоящей беременности; основная группа – 38 пациенток с рецидивом рПЭ. Динамическому исследованию в 3 точках (в 11–13, 19–21 и 27–28 нед беременности) подлежали биологически активные вещества, свидетельствующие о нарушении функции эндотелия: значения эндотелина-1 (ЭТ-1), активность металлопротеиназы ADAMTS-13 (англ. a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif, member 13), уровень фактора фон Виллебранда (англ. von Willebrand factor, vWF) и концентрация гомоцистеина (ГЦ). Отдельно рассчитано и проанализировано соотношение значений ADAMTS-13/vWF.

Результаты. Для пациенток с рецидивом рПЭ характерно значимое повышение концентрации ЭТ-1 на всех сроках гестации: 0,92; 1,07 и 1,36 пкмоль/мл против 0,29; 0,33 и 0,29 пкмоль/мл в группе контроля ($p < 0,0001$ во всех точках исследования). Вне зависимости от исхода беременности с увеличением срока гестации отмечено повышение уровня vWF, однако при рецидиве рПЭ медиана (Me) его значений (Me = 343 ME) была статистически значимо выше ($p < 0,0001$), чем в группе контроля (Me = 260 ME). Во всех группах на протяжении наблюдаемой беременности прослеживалось значимое снижение активности ADAMTS-13, при этом в 11–13 нед у пациенток основной группы активность ADAMTS-13 имела минимальные значения – 63,4 % ($p = 0,0007$ относительно группы контроля). По отношению ADAMTS-13/vWF в группе с рецидивом рПЭ установлены значимые различия с группой контроля как в 11–13 нед (0,32 против 0,52; $p < 0,0001$), так и в 27–28 нед (0,15 против 0,22; $p < 0,0001$) беременности. Концентрация ГЦ снижалась со сроком гестации, но в 11–13 нед у пациенток основной группы значения ГЦ (Me = 8,0 мкмоль/л) были значимо больше, чем в группе контроля (Me = 5,9 мкмоль/л; $p < 0,0001$).

Заключение. В сроке гестации 11–13 нед все проанализированные биомаркеры вносят вклад в реализацию рецидива рПЭ, определяя при суммарном воздействии 62,3 % риска. При беременности 19–21 нед дисбаланс по оси ADAMTS-13/vWF в ассоциации с повышением уровня ЭТ-1 определяет риск рецидива заболевания в 65,6 % случаев. Установлено, что в сроке гестации 27–28 нед сопряженный сдвиг значений ЭТ-1, vWF и ADAMTS-13 определяет 67,9 % риска реализации рецидива заболевания.

Ключевые слова: рецидив ранней преэклампсии, рПЭ, эндотелин-1, ЭТ-1, фактор фон Виллебранда, vWF, металлопротеиназа ADAMTS-13, гомоцистеин, ГЦ, эндотелий

Для цитирования: Николаева М.Г., Терехина В.Ю., Момот А.П. Протеомика материнской крови при реализации рецидива ранней преэклампсии. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2023;17(6):718–728. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.460>.

Maternal blood proteomics during relapse of early preeclampsia

Mariya G. Nikolaeva^{1,2}, Vasilisa Yu. Terekhina¹, Andrey P. Momot^{1,2}

¹Altai State Medical University, Health Ministry of Russian Federation; 40 Lenin Avenue, Barnaul 656038, Russia;

²Altay 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

Abstract

Aim: to study the contribution of maternal blood endothelial proteins to developing relapse of early preeclampsia (ePE).

Materials and Methods. A proteomic analysis of the peripheral blood of 137 pregnant women was performed. Clinically, three groups were identified at the end of pregnancy: control (n = 40), patients with favorable course of the current and previous pregnancy; comparison group (n = 59) – patients with a history of ePE episode, but favorable course of ongoing pregnancy, and main group (n = 38) – patients with ePE relapse. Biologically active substances evidencing about impaired endothelial function were subject to dynamic monitoring (11–13, 19–21 and 27–28 weeks): activity of endothelin-1 (ET-1) and metalloproteinase ADAMTS-13 (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif, member 13), von Willebrand factor (vWF) level and homocysteine (HC) concentration. The ADAMTS-13/vWF ratio was evaluated separately.

Results. For patients with recurrent ePE, a significant increase in ET-1 is characteristic at all stages of gestation: 0.92; 1.07 and 1.36 pmol/ml vs. 0.29; 0.33 and 0.29 pmol/ml in the control group ($p < 0.0001$ at all points). Regardless of pregnancy outcome, increasing gestational age was paralleled with elevating vWF level, however, upon ePE relapse, this parameter (Me = 343 IU) is significantly higher ($p < 0.0001$) than in control group (Me = 260 IU). In all groups, there was a significant decrease in ADAMTS-13 activity, whereas in main group ADAMTS-13 activity at first time point was minimal – 63.4 % ($p = 0.0007$ relative to control group). With regard to ADAMTS-13/vWF axis in relapsed ePE, significant differences were found compared with control group both at 11–13 weeks (0.32 vs. 0.52; $p < 0.0001$) and at 27–28 weeks (0.15 vs. 0.22; $p < 0.0001$) pregnancy. The HC concentration declines with gestational age, but at first time point patients from main group had it (Me = 8.0 $\mu\text{mol/L}$) at significantly higher level than in control group (Me = 5.9 $\mu\text{mol/L}$; $p < 0.00010$).

Conclusion. At gestational age of 11–13 weeks, all analyzed biomarkers contribute to developing ePE relapse accounting for an overall impact of 62.3 % of developing ePE risk. During pregnancy at 19–21 weeks, an imbalance in the ADAMTS-13/vWF along with elevated ET-1 level determine the risk of disease relapse in 65.6 % of cases. It was found that at a gestational age of 27–28 weeks, the associated shift in ET-1, vWF and ADAMTS-13 magnitude accounts for 67.9 % of risk for disease relapse.

Keywords: relapse of early preeclampsia, ePE, endothelin-1, ET-1, von Willebrand factor, vWF, metalloproteinase ADAMTS-13, homocysteine, HC, endothelium

For citation: Nikolaeva M.G., Terekhina V.Yu., Momot A.P. Maternal blood proteomics during relapse of early preeclampsia. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2023;17(6):718–728. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.460>.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Эндотелиальная дисфункция у пациенток с перенесенной тяжелой преэклампсией (ПЭ) сохраняется длительное время.
- ▶ Рецидив ранней ПЭ (рПЭ) регистрируется в 5–65 % случаев.
- ▶ Скомпроментированный эндотелий экспрессирует различные протеины, доступные для исследования в периферической крови женщины.

Что нового дает статья?

- ▶ У пациенток с рецидивом рПЭ во все сроки гестации определяется достоверное увеличение уровня эндотелина-1 (ЭТ-1).
- ▶ Уровень фактора Виллебранда в III триместре беременности значимо выше у пациенток с рецидивом рПЭ на фоне сниженной активности металлопротеиназы ADAMTS-13.
- ▶ Концентрация гомоцистеина в I триместре гестации значимо выше у пациенток с рецидивом рПЭ.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Исследование эндотелиальных белков в периферической крови в сроке гестации 11–13 нед позволяет спрогнозировать рецидив рПЭ в 62,3 % случаев.
- ▶ Определение повышенного уровня ЭТ-1 во все сроки гестации позволяет сформировать группу высокого риска рецидива рПЭ.

Highlights

What is already known about this subject?

- ▶ Endothelial dysfunction in patients with severe preeclampsia (PE) persists for a long time.
- ▶ Recurrence of early PE (ePE) is recorded in 5–65 % of cases.
- ▶ Compromised endothelium expresses various proteins accessible for testing in female peripheral blood.

What are the new findings?

- ▶ In patients with ePE relapse at all stages of gestation, a significant increase of endothelin-1 (ET-1) level is observed.
- ▶ The level of von Willebrand factor in the third trimester of pregnancy is significantly higher in patients with ePE relapse coupled to reduced activity of metalloproteinase ADAMTS-13.
- ▶ Homocysteine concentration in the first trimester of gestation is significantly higher in patients with ePE relapse.

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

- ▶ Assessing peripheral blood endothelial proteins at 11–13 weeks of gestation allows predicting ePE relapse in 62.3 % of cases.
- ▶ Identifying elevated ET-1 level at all stages of gestation allows to form a group at high risk of ePE relapse.

Введение / Introduction

Во всем мире 10–15 % всех случаев материнской смертности могут быть связаны с преэклампсией (ПЭ) и/или другими плацентарными заболеваниями [1]. В тяжелых случаях ПЭ приводит к жизнеугрожающим состояниям – эклампсии, HELLP-синдрому, преждевременной отслойке плаценты, и именно с ранней ПЭ (рПЭ) связаны фетальные осложнения, такие как задержка роста плода, респираторный дистресс-синдром новорожденных и мертворождение [2]. Как известно, рецидив рПЭ регистрируется в диапазоне от 5 до 65 % [3, 4], в связи с чем поиск эффективных маркеров прогнозирования риска рецидива рПЭ – одно из приоритетных направлений развития акушерской науки. Учитывая гетерогенный, полисистемный характер поражения при рПЭ, маловероятно, что какой-либо отдельный протокол скрининга, содержащий небольшую группу биомаркеров, может обладать необходимой специфичностью и чувствительностью для точного прогнозирования рецидива рПЭ [5]. Особый интерес представляют биологически активные вещества, экспрессируемые эндотелием, дисфункция которого сохраняется длительное время после родоразрешения с тяжелой ПЭ [6]. Так, например, профессор Н.И. Фадеева с соавт. еще в 2001 г. показали ценность определения фактора фон Виллебранда (англ. von Willebrand factor, vWF) у женщин, беременность которых осложнилась ПЭ, а также наличие взаимосвязи влияния сосудисто-тромбоцитарного гемостаза на здоровье новорожденных [7]. В это же время S. Nishikawa с соавт. определили, что уровень эндотелина-1 (ЭТ-1) в сыворотке крови беременных с ПЭ выше, чем у здоровых беременных ($p < 0,001$) [8]. Исследователи из Винницы получили аналогичные данные [9]. Ученые из Индонезии под руководством M.K. Simanjuntak определили, что уровень ЭТ-1 в периферической крови у беременных с ПЭ выше, чем у женщин с физиологическим течением гестации ($p < 0,05$); также ими определена положительная корреляция между ЭТ-1 и средним артериальным давлением ($r = 0,34$; $p < 0,05$) [10]. Незначительное количество работ посвящено исследованию металлопротеиназы ADAMTS-13 (англ. a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif, member 13) в группе риска развития ПЭ [11, 12]. Чаще изучение данного маркера связано с работами по тромботической микроангиопатии (ТМА), где ADAMTS-13 рассматривается как протеиназа vWF [13]. Но как известно, рПЭ позиционируется исследователями именно как вторичная ТМА [14, 15], и исследование показателей сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, а именно, соотношения по оси ADAMTS-13/vWF представляет особый интерес

Цель: изучить вклад эндотелиальных белков материнской крови в реализацию рецидива рПЭ.

Материалы и методы / Materials and Methods

Дизайн исследования / Study design

В рамках проспективного когортного исследования проведен протеомный анализ периферической крови 137 беременных в 3 точках – в 11–13, 19–21 и 27–28 нед беременности. Набор клинического материала осуществлен в родовспомогательном стационаре 3 уровня.

Группы обследованных / Patient groups

По окончании беременности были выделены следующие клинические группы (**рис. 1**): группа контроля (40 женщин с физиологическим течением наблюдаемой и предыдущей беременности и срочными родами); группа наблюдения с рПЭ, включавшая группу сравнения (59 пациенток с рПЭ в анамнезе, но физиологическим течением настоящей гестации) и основную группу (38 пациенток с рецидивом рПЭ). Важно уточнить, что пациентки основной группы и группы сравнения принимали ацетилсалициловую кислоту согласно клиническим рекомендациям [16].

Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

Критерии включения в группу наблюдения: возраст 18–35 лет; одноплодная беременность; рПЭ в анамнезе либо рецидив рПЭ; подписанное информированное согласие.

Критерии включения в группу контроля: возраст 18–35 лет; отсутствие соматической и гинекологической патологии; согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: возраст менее 18 и более 35 лет; беременность, наступившая в результате экстракорпорального оплодотворения; многоплодная беременность; эпизоды тромбоза в личном анамнезе; экстрагенитальная патология, определяющая риск развития ПЭ; нежелание участвовать в исследовании.

Методы исследования / Study methods

Динамическому исследованию в 3 точках (в 11–13, 19–21 и 27–28 нед беременности) подлежали биологически активные вещества, свидетельствующие о нарушении функции эндотелия: значения ЭТ-1, активность ADAMTS-13, уровень vWF и концентрация гомоцистеина (ГЦ). Отдельно рассчитано и проанализировано соотношение значений ADAMTS-13/vWF.

Методом иммуноферментного анализа определяли в периферической крови женщин уровень ГЦ (Axis-Shield Diagnostics Ltd, Великобритания) и концентрацию ЭТ-1 (R&D Systems, США). Для измерения активности ADAMTS-13 использовали хромогенный тест TECHNOZYM® ADAMTS-13 Activity ELISA (DiaPharma Group Inc., США), активности vWF – набор Rictocetin Cofactor Kit (Helena Biosciences Europe,

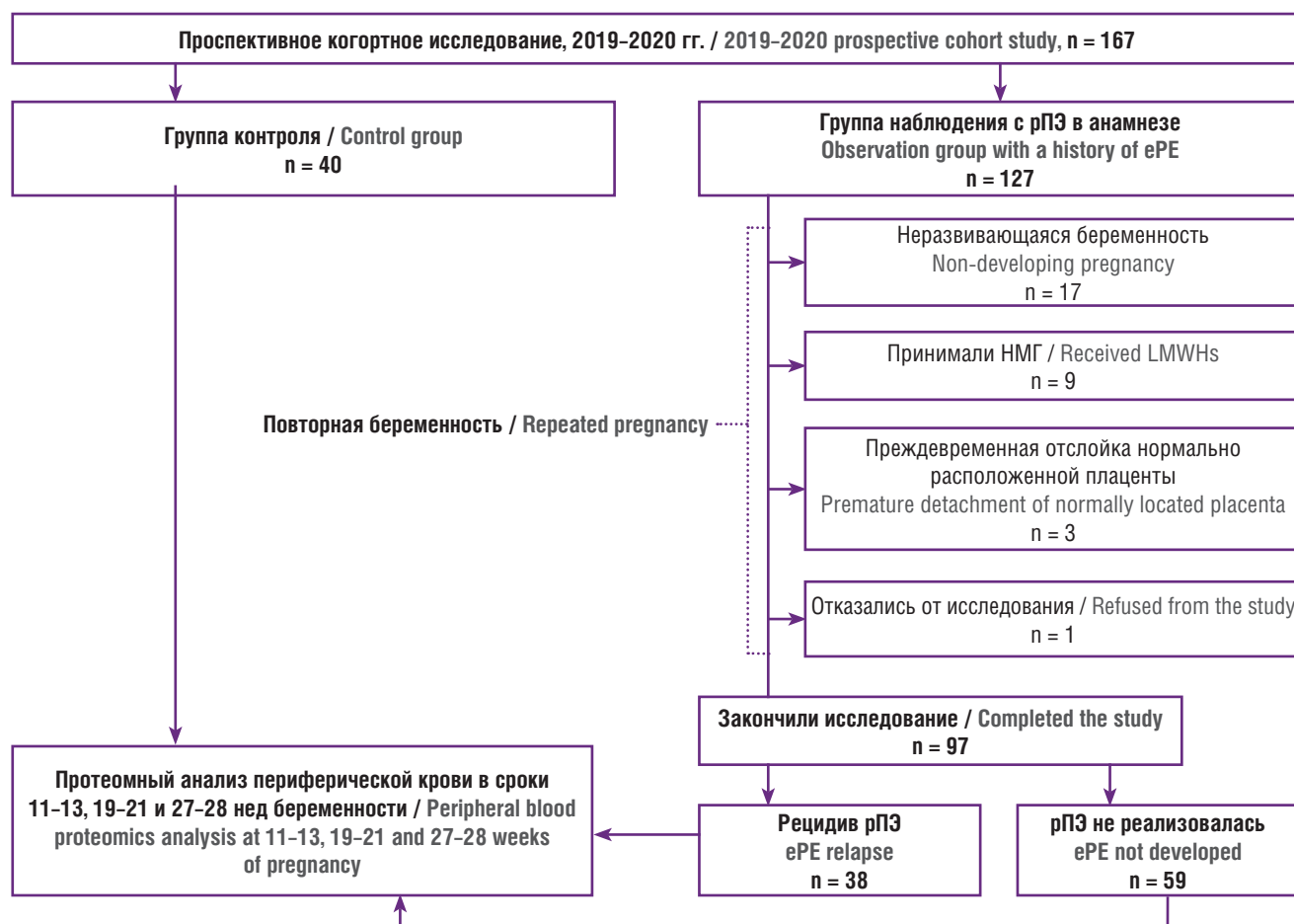


Рисунок 1. Дизайн исследования.

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

Figure 1. Study design.

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

Великобритания). Все тесты выполнены на сертифицированном оборудовании.

Этические аспекты / Ethical aspects

Все процедуры, выполненные в данном исследовании, соответствовали этическим стандартам Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям и сопоставимым нормам этики. Все пациентки подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании и отбор биоматериала для анализа.

Исследование получило одобрение локального этического комитета ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, протокол заседания № 9 от 29.11.2019.

Статистические методы / Statistical analysis

С целью определения нормальности распределения показателей лабораторных тестов в группах сравнения использовали критерий Шапиро–Уилка. Категориальные переменные описаны с использованием частоты (n) и удельного веса (%); непрерывные переменные описаны с использованием медианы (Me),

95 % доверительного интервала (95 % ДИ) для медианы и интерквартильного размаха [25-й и 75-й перцентили]. Сравнение рядов выполняли с использованием непараметрических методов (U-тест Манна–Уитни). Для выявления взаимосвязи между риском рецидива рПЭ и несколькими независимыми переменными (показатели лабораторных тестов, отражающих функцию эндотелия) проведен множественный регрессионный анализ. Статистическую значимость устанавливали при $p < 0,05$ и определяли с помощью программного обеспечения MedCalc version 17.9.7 (MedCalc Software, Бельгия).

Результаты / Results

Клинические характеристики пациенток с реализацией рецидива рПЭ свидетельствуют о том, что в 20 (52,6 %) наблюдениях определены заболевания, не являющиеся факторами риска развития рПЭ, остальные 18 (47,8 %) женщин соматически здоровы (табл. 1).

При динамическом исследовании уровня ЭТ-1 установлено, что в точке 11–13 нед беременности,

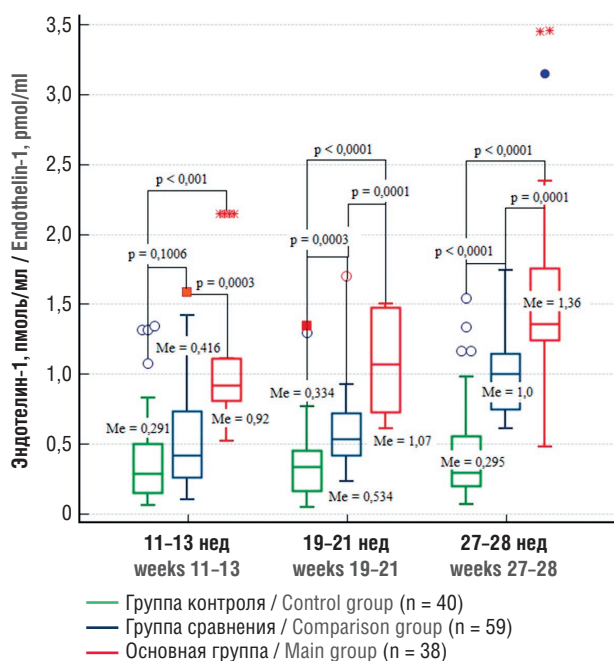


Рисунок 2. Динамика медианы (Me) значений эндотелина-1 в сроки гестации 11–13, 19–21 и 27–28 нед у женщин с рецидивом ранней преэклампсии (рПЭ) в наблюдаемую беременность (основная группа), с рПЭ в анамнезе, но физиологическим течением данной беременности (группа сравнения), с неотягощенным личным анамнезом и физиологическим течением беременности (контрольная группа)

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

Figure 2. Median (Me) dynamics of endothelin-1 level at gestational age of 11–13, 19–21 and 27–28 weeks in women with recurrent early preeclampsia (ePE) during the observed pregnancy (main group), with a history of ePE, but physiological course of ongoing pregnancy (comparison group), with unburdened personal history and physiological pregnancy course (control group).

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

соответствующей окончанию первой волны инвазии трофобласта (рис. 2), медиана показателя у пациенток основной группы статистически значимо выше, чем у групп наблюдения ($p < 0,0001$) и контроля ($p = 0,0003$).

С увеличением срока гестации, в 19–21 нед уровень ЭТ-1 имел тенденцию к росту во всех группах и оставался статистически значимо выше в основной группе относительно групп сравнения ($p = 0,0001$) и контроля ($p < 0,0001$). Необходимо отметить, что прирост показателя в основной (1,07 пкмоль/л против 0,92 пкмоль/л) и контрольной (0,334 пкмоль/л против 0,391 пкмоль/л) группах был идентичен – на 16 и 14 % соответственно. В группе сравнения Me показателя увеличилась на 22,2 % (0,534 пкмоль/л против 0,416 пкмоль/л), что не имело статистической разницы при сравнении в группах.

Анализ уровня ЭТ-1 в сроке гестации 27–28 нед определил увеличение медианы показателя в основной группе и группе сравнения: на 29 % (1,37 пкмоль/мл против 1,07 пкмоль/л) и на 47 % (1,00 пкмоль/мл против 0,534 пкмоль/мл) соответственно. Однако в группе женщин с физиологическим течением беременности уровень ЭТ-1 в 27–28 нед беременности, напротив, уменьшился, вернувшись к показателю в 11–13 нед гестации (рис. 2). При этом разница между основной группой и группой сравнения составила 1,36 раза ($p = 0,0001$), с группой контроля – 4,7 раза ($p < 0,0001$).

Далее были проанализированы показатели сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, свидетельствующие при их дисбалансе о нарушении функции эндотелия. При определении vWF в 11–13 и в 19–21 нед беременности его значения во всех группах определены как сопоставимые (рис. 3). Однако при исследовании показателя в 27–28 нед беременности, а именно

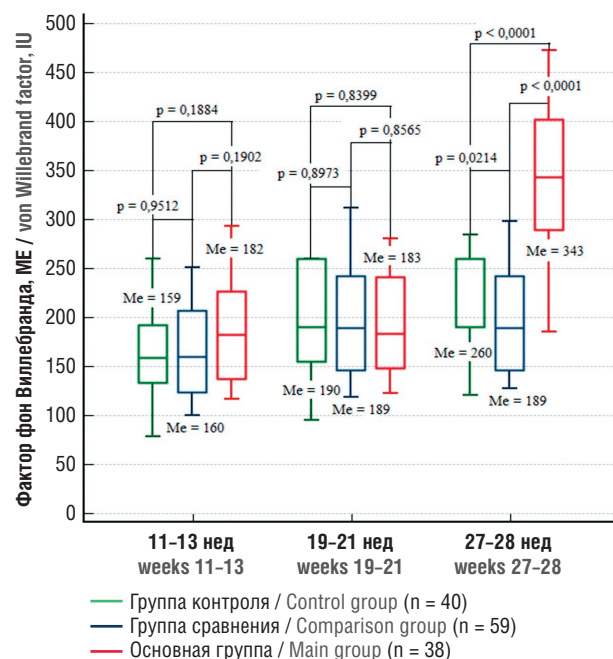


Рисунок 3. Динамика медианы (Me) значений фактора фон Виллебранда в сроки гестации 11–13, 19–21 и 27–28 нед у женщин с рецидивом рПЭ в наблюдаемую беременность (основная группа), с рПЭ в анамнезе, но физиологическим течением данной беременности (группа сравнения), с неотягощенным личным анамнезом и физиологическим течением беременности (группа контроля).

Примечание: медиана (Me) – маркер; «ящик» – 95 % доверительный интервал для Me; усы – межквартильный диапазон Q_1 – Q_3 .

Figure 3. Median (Me) dynamics of von Willebrand factor level at gestational age of 11–13, 19–21 and 27–28 weeks in women with recurrent early preeclampsia (ePE) during the observed pregnancy (main group), with a history of ePE, but physiological course of ongoing pregnancy (comparison group), with unburdened personal history and physiological pregnancy course (control group).

Note: median (Me) – marker; “box” – 95 % confidence interval for Me; whiskers – interquartile range Q_1 – Q_3 .

в этом сроке в группе женщин с рецидивом рПЭ (основная группа) в 42,1 % случаев был установлен диагноз тяжелой ПЭ, уровень vWF у пациенток с рецидивом заболевания был статистически значимо выше, чем в группах контроля ($p < 0,0001$) и сравнения ($p < 0,0001$). Медиана значений vWF определена у пациенток основной группы в 1,8 раза выше, чем у женщин с рПЭ в анамнезе, но с благоприятным течением наблюдаемой беременности.

Интересные данные получены при анализе активности металлопротеиназы ADAMTS-13 в различные сроки гестации. Во всех группах отмечено снижение показателя со сроком гестации (рис. 4). При этом, несмотря на статистически различные показатели активности в 11–13 нед беременности в группах контроля и сравнения, снижение активности ADAMTS-13 идентично: на 31,9 % (с 85,3 до 55,3 %; $p < 0,0001$) и на 42,0 % (с 114,7 до 66,5 %; $p < 0,0001$) соответ-

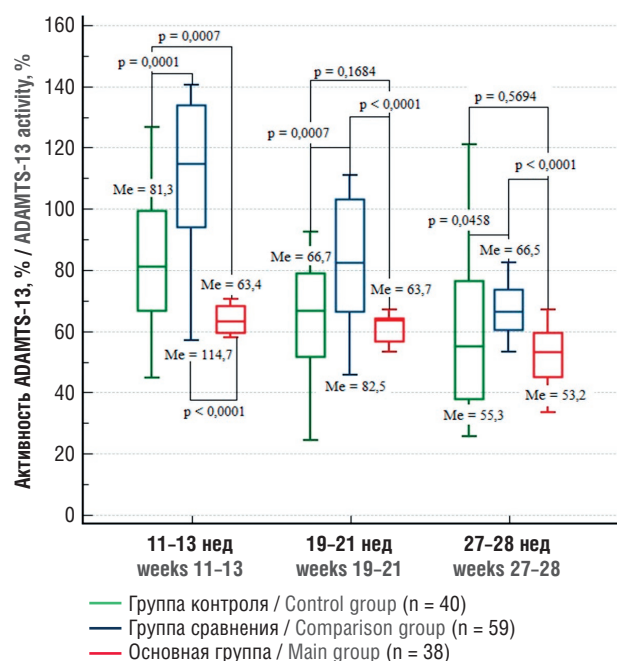


Рисунок 4. Динамика медианы (Me) активности металлопротеиназы ADAMTS-13 в сроки гестации 11–13, 19–21 и 27–28 нед у женщин с рецидивом рПЭ в наблюдаемую беременность (основная группа), с рПЭ в анамнезе, но физиологическим течением данной беременности (группа сравнения), с неотягощенным личным анамнезом и физиологическим течением беременности (группа контроля).

Примечание: медиана (Me) – маркер; «ящик» – 95 % доверительный интервал для Me; усы – межквартильный диапазон Q_1 – Q_3 .

Figure 4. Median (Me) dynamics of metalloproteinase ADAMTS-13 activity level at gestational age of 11–13, 19–21 and 27–28 weeks in women with recurrent early preeclampsia (ePE) during the observed pregnancy (main group), with a history of ePE, but physiological course of ongoing pregnancy (comparison group), with unburdened personal history and physiological pregnancy course (control group).

Note: median (Me) – marker; “box” – 95 % confidence interval for Me; whiskers – interquartile range Q_1 – Q_3 .

ственно. В группе с рецидивом рПЭ определено снижение показателя по медиане всего на 16,1 % (с 63,4 до 53,2 %; $p = 0,0001$).

Также необходимо отметить, что максимальная активность металлопротеиназы во всех точках исследования определена в группе пациенток с рПЭ в анамнезе и с благоприятным течением настоящей беременности (группа сравнения). В основной группе с реализованным рецидивом рПЭ в первой точке исследования (11–13 нед гестации) определена минимальная активность ADAMTS-13, достоверно меньшая при сравнении с ее значением в группах контроля ($p = 0,0007$) и сравнения ($p = 0,0001$).

Принимая во внимание биологическое взаимодействие рассматриваемых маркеров повреждения эндотелия, представлялось целесообразным проанализировать ось ADAMTS-13/vWF. Как видно из рисунка 5, во всех группах происходило снижение соотношения

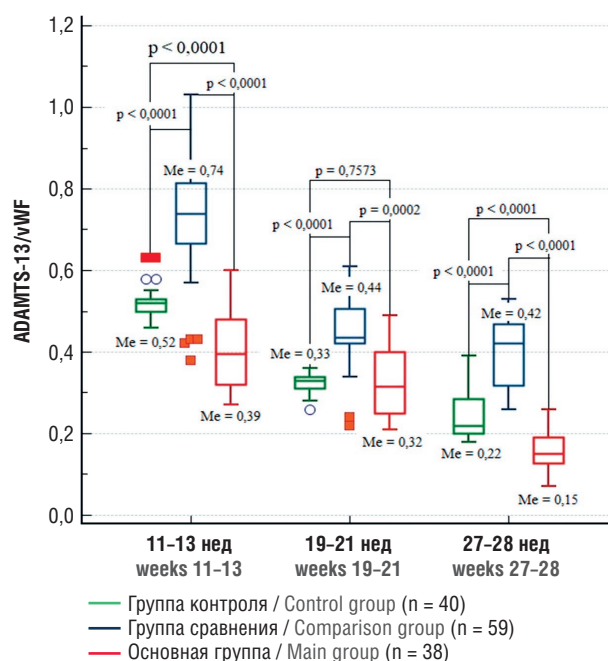


Рисунок 5. Динамика медианы соотношения ADAMTS-13/vWF в сроки гестации 11–13, 19–21 и 27–28 нед у женщин с рецидивом рПЭ в наблюдаемую беременность (основная группа), с рПЭ в анамнезе, но физиологическим течением данной беременности (группа сравнения), с неотягощенным личным анамнезом и физиологическим течением беременности (группа контроля).

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

Figure 5. Median (Me) dynamics of ADAMTS-13/vWF ratio at gestational age of 11–13, 19–21 and 27–28 weeks in women with recurrent early preeclampsia (ePE) during the observed pregnancy (main group), with a history of ePE, but physiological course of ongoing pregnancy (comparison group), with unburdened personal history and physiological pregnancy course (control group).

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

по оси ADAMTS-13/vWF, при этом самые высокие его значения выявлены в группе сравнения. Учитывая, что снижение соотношения ADAMTS-13/vWF является основным маркером эндотелиопатии [17], становится объяснимым полученный результат у пациенток основной группы, в которой определены статистически значимо низкие значения во всех точках исследования как по сравнению с группой контроля, так и группой сравнения. При этом необходимо отметить, что именно в случае рецидива рПЭ наблюдали максимально выраженное снижение соотношения ADAMTS-13/vWF с увеличением срока гестации, а именно: в 2,36 раза (с 0,52 до 0,22; $p < 0,0001$) в группе контроля, в 1,76 раза (с 0,74 до 0,42; $p < 0,0001$) в группе сравнения и в 2,6 раза (с 0,39 до 0,15; $p < 0,0001$) в основной группе.

Учитывая, что сверхпороговый уровень ГЦ рассматривается как биомаркер дисфункции эндотелия по причине формирования оксидативного стресса, проанализирована динамика уровня данной аминокислоты в группах. Результаты анализа были предсказуемы, так как все пациентки принимали профилактические дозы фолиевой кислоты и/или минерало-витаминные комплексы во время беременности. Во всех группах происходило снижение показателя с течением беременности, и в сроки гестации 19–21 и 27–28 нед медианы значений ГЦ были сопоставимы во всех группах исследования (рис. 6). Однако в первой точке исследования (11–13 нед гестации) в группе пациенток с реализацией рецидива рПЭ (основная группа) уровень ГЦ хотя и находился в пределах референсных значений к сроку гестации [18], все же был значимо больше относительно и группы контроля ($p < 0,0001$) и группы сравнения ($p = 0,0232$).

Для определения потенциального вклада выявленных изменений по уровню и концентрации биомаркеров, определяющих повреждение эндотелия, проведен множественный регрессионный анализ по каждой точке динамического исследования (табл. 1). В качестве зависимой переменной выбран рецидив рПЭ при наблюдаемой беременности. Независимые переменные сохранялись в модели путем пошагового выключения при отсутствии статистически значимого влияния на зависимую переменную (рецидив рПЭ).

Согласно проведенному анализу, в сроке гестации 11–13 нед все проанализированные биомаркеры вносят вклад в реализацию рецидива рПЭ, определяя при суммарном воздействии 62,3 % риска. При беременности 19–21 нед ГЦ как фактор риска утрачивает свое значение. Дисбаланс по оси ADAMTS-13:Ac/vWF:Ag (активность ADAMTS-13/антиген vWF) в ассоциации с повышением активности ЭТ-1 определяют риск рецидива заболевания в 65,6 % случаев. В сроке гестации 27–28 нед определено 3 биомаркера – ЭТ-1, vWF и ADAMTS-13, сопряженный сдвиг которых определяет 67,9 % риска.

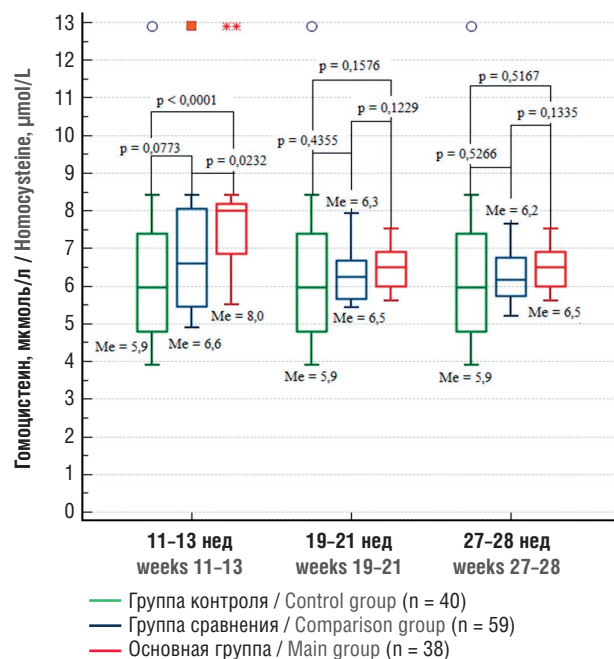


Рисунок 6. Динамика медианы (Me) значений гомоцистеина в сроки гестации 11–13, 19–21 и 27–28 нед у женщин с рецидивом рПЭ в наблюдаемую беременность (основная группа), с рПЭ в анамнезе, но физиологическим течением данной беременности (группа сравнения), с неотягощенным личным анамнезом и физиологическим течением беременности (группа контроля).

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

Figure 6. Median (Me) dynamics of homocysteine level at gestational age of 11–13, 19–21 and 27–28 weeks in women with recurrent early preeclampsia (ePE) during the observed pregnancy (main group), with a history of ePE, but physiological course of ongoing pregnancy (comparison group), with unburdened personal history and physiological pregnancy course (control group).

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

Обсуждение / Discussion

Идентификация биомаркеров играет решающую роль в персонализированной медицине как в клинических, так и в исследовательских условиях. На конгрессе Международного общества по тромбозам и гемостазу (англ. International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH) в 2022 г. было установлено, что ЭТ-1 и эндотелиальные микровезикулы являются потенциальными предикторами рецидива рПЭ [19]. Результаты представленного нами исследования полностью соответствуют заявленному на конгрессе утверждению: уровень ЭТ-1 во всех точках исследования у пациенток с рецидивом рПЭ был статистически значимо выше, чем у женщин с благоприятным течением беременности. При этом необходимо отметить, что роль других эндотелиальных протеинов в патогенезе и реализации рецидива рПЭ до настоящего вре-

Таблица 1. Результаты множественного регрессионного анализа биомаркеров дисфункции эндотелия при реализации рецидива ранней преэклампсии в различные сроки гестации.**Table 1.** Multiple regression analysis of endothelial dysfunction biomarkers during early preeclampsia relapse at different stages of gestation.

Независимые переменные Independent variables	Коэффициент Coefficient	t	p
11-13 нед беременности / 11-13 weeks of pregnancy			
Постоянная / Constant	-0,05633	-	-
Гомоцистеин / Homocysteine	0,1277	4,381	< 0,0001
Эндотелин-1 / Endothelin-1	0,2842	3,652	0,0005
Ось ADAMTS-13:Ac/vWF:Ag / ADAMTS-13:Ac/vWF:Ag axis	-0,7425	2,381	0,0198
Коэффициент детерминации (R2) / Determination coefficient (R2)	0,6225		
19-21 нед беременности / 19-21 weeks of pregnancy			
Постоянная / Constant	0,4796	-	-
Ось ADAMTS-13:Ac/vWF:Ag / ADAMTS-13:Ac/vWF:Ag axis	-0,9607	-2,602	0,0110
Эндотелин-1 / Endothelin-1	0,8183	11,934	< 0,0001
Коэффициент детерминации (R2) / Determination coefficient (R2)	0,6559		
27-28 нед беременности / 27-28 weeks of pregnancy			
Постоянная / Constant	-0,2118	-	-
Эндотелин-1 / Endothelin-1	0,2244	4,880	< 0,0001
vWF:Ag	0,0030	7,380	< 0,0001
ADAMTS-13	-0,0079	-4,787	< 0,0001
Коэффициент детерминации (R2) / Determination coefficient (R2)	0,6794		

Примечание: vWF – фактор фон Виллебранда; Ac – активность; Ag – антиген.

Note: vWF – von Willebrand factor; Ac – activity; Ag – antigen.

мени является предметом научных дискуссий. Наиболее доступен для изучения vWF, и многочисленные исследования демонстрируют статистически значимое увеличение этого показателя у беременных с ПЭ или HELLP-синдромом [20, 21]. Так, например, по результатам исследования ученых из Египта, уровень антигена vWF в плазме был значительно выше при ПЭ по сравнению с группой при нормальном течении гестации, а также с небеременными ($p < 0,01$ для обеих групп). С целью прогнозирования риска сосудистых нарушений сетчатки у пациенток с ПЭ, О.В. Коленко с соавт. изучали взаимосвязи между биохимическими показателями эндотелиальной дисфункции и морфометрическими параметрами желтого пятна. Определено, что к III триместру беременности уровень vWF повышается, и в группе женщин с тяжелой ПЭ определяется статистически значимо выше, чем у здоровых беременных [22]. Представленные результаты согласуются с нашими как по срокам гестации, так и по кратности повышения vWF в плазме крови.

Исследования ранних лет демонстрируют неоднозначные выводы по изучению роли металлопротеиназы ADAMTS-13 во время беременности. Так, например, в 2007 г. команда ученых из Бельгии исследовала активность ADAMTS-13 в различных клинических ситуациях. Было определено, что физиологическая беременность сопровождается снижением активности ADAMTS-13 на 24,7 % [23]. В работе российских ученых установлено более выраженное снижение

активности ADAMTS-13 при нормальной беременности – с 84,6 % в I триместре до 44,6 % в III, т. е. на 47,3 % [17], что согласуется с нашими результатами – в группе контроля активность ADAMTS-13 снизилась с 81,3 % в I триместре до 55,3% к 28 нед гестации, что составило 31,9 %.

Роль ADAMTS-13 в развитии ПЭ впервые показана группой ученых из Франции в проспективном исследовании «случай–контроль». Установлено, что низкие показатели активности ADAMTS-13 (≤ 70 %) были достоверно связаны с развитием ПЭ (отношение шансов (ОШ) = 4,2; 95 % ДИ = 1,1–15), причем эта связь не зависела от уровня vWF и факторов риска ПЭ. Авторы также предполагают количественное снижение белка при реализации ПЭ, а уменьшение активности ADAMTS-13 связывают с повышением уровня провоспалительных цитокинов – интерлейкина-6 и С-реактивного белка, специфичных маркеров ПЭ. Кроме того, в работе определено, что уровни активности ADAMTS-13 ≤ 57 % были достоверно ассоциированы с ранним началом ПЭ (ОШ = 2,5; 95 % ДИ = 1,1–5,8) [24]. Другое заключение сделано А. Molvares с соавт., которые не обнаружили разницы в активности ADAMTS-13 у беременных с ПЭ и здоровых беременных, при этом уровень vWF был значительно выше у пациенток с ПЭ [25]. По результатам нашей работы, активность ADAMTS-13 при развитии рецидива рПЭ определена достоверно ниже относительно группы контроля в сроке 11–13 нед,

составляя по медиане 63,4 % ($p = 0,0007$). Возможно, снижение активности ADAMTS-13 можно рассматривать в качестве одного из факторов недостаточной инвазии синцитиотрофобласта с последующим снижением маточно-плацентарного перфузионного давления и развитием ишемии плаценты [26].

Ось ADAMTS-13:Ac/vWF:Ag уже длительное время рассматривается как пара – кандидат на объяснение патофизиологии ПЭ [24, 27, 28]. Однако неоднозначность представленных результатов, скорее всего, обусловлена тем, что вмешивающихся факторов, действующих разнонаправленно и определяющих уровень vWF и активность ADAMTS-13 (ADAMTS-13:Ac), достаточно много. Пионерская работа российских ученых представила данные о соотношении ADAMTS-13:Ac/vWF:Ag у женщин с физиологическим течением гестации. В работе показано, что по мере увеличения срока беременности наблюдается прогрессивное снижение ADAMTS-13:Ac на фоне роста

уровня vWF:Ag, что может являться признаком развития эндотелиопатии [17]. Наши данные совпадают с результатами коллег по части благоприятной беременности, при этом в случае реализации рецидива рПЭ смещение по оси ADAMTS-13/vWF более выражено в сторону уменьшения показателя: $Me = 0,39$ в 11–13 нед и $Me = 0,15$ в 27–28 нед гестации.

Заключение / Conclusion

Биологически активные протеины, экспрессируемые скомпрометированным эндотелием у пациенток с рПЭ в анамнезе вносят значимый вклад в реализацию рецидива заболевания. Наиболее значимым маркером, позволяющим прогнозировать риск рецидива заболевания и определяющим его развития в течение всей беременности, является ЭТ-1, а в сроки гестации 11–13 и 19–21 нед – отношение по оси ADAMTS-13/vWF.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 23.10.2023. В доработанном виде: 11.11.2023.	Received: 23.10.2023. Revision received: 11.11.2023.
Принята к печати: 23.11.2023. Опубликована онлайн: 28.11.2023.	Accepted: 23.11.2023. Published online: 28.11.2023.
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 interests.
Финансирование	Funding
Источник финансирования: 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», № 122022200403-8.	Source of funding: ensuring the implementation of the state task of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education of the ASMU of the Ministry of Health of Russia for the project "The role of hemostatic and fibrinolytic reactions in development of complicated pregnancy and postpartum period" approved by the Department of Science and Innovative Development of Healthcare, No. 122022200403-8.
Согласие пациентов	Patient consent
Получено.	Obtained.
Одобрение этического комитета	Ethics approval
Исследование получило одобрение локального этического комитета ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, протокол заседания № 9 от 29.11.2019.	The study was approved by the Local Ethics Committee of Altai State Medical University, Protocol No. 9 dated of November 29, 2019.
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 vasutka_07@mail.ru. 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 and up to 5 years after publication of the article. Proposals should be sent to the mailbox vasutka_07@mail.ru. 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:

- Xue Y., Yang N., Gu X. et al. Risk prediction model of early-onset preeclampsia based on risk factors and routine laboratory indicators. *Life (Basel)*. 2023;13(8):1648. <https://doi.org/10.3390/life13081648>.
- Jiao Y., Liu Y., Li H. et al. Value of proteinuria in evaluating the severity of HELLP and its maternal and neonatal outcomes. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023;23(1):591. <https://doi.org/10.1186/s12884-023-05862-5>.
- van Eerden L., de Groot C.J.M., Zeeman G.G. et al. Subsequent pregnancy outcome after mid-trimester termination of pregnancy for preeclampsia.

Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2018;58(2):204–9. <https://doi.org/10.1111/ajo.12691>.

4. Gottardi E., Lecarpentier E., Villette C. et al. Preeclampsia before 26 weeks of gestation: Obstetrical prognosis for the subsequent pregnancy. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2021;50(3):102000. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.102000>.
5. Nguyen T.P.H., Patrick C.J., Parry L.J., Familiari M. Using proteomics to advance the search for potential biomarkers for preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2019;14(4):e0214671. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214671>.
6. Sandvik M.K., Leirgul E., Nygård O. et al. Preeclampsia in healthy women and endothelial dysfunction 10 years later. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(6):569.e1–569.e10. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.07.024>.
7. Фадеева Н.И., Суворова А.В., Малуга О.М. Фактор Виллебранда – как маркер эндотелиальной дисфункции у беременных женщин с гестозом и родившихся у них новорожденных. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск).* 2001;24(1):28–32.
8. Nishikawa S., Miyamoto A., Yamamoto H. et al. The relationship between serum nitrate and endothelin-1 concentrations in preeclampsia. *Life Sci.* 2000;67(12):1447–54. [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(00\)00736-0](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(00)00736-0).
9. Булашенко О.В., Васюков О.В. Плазменные концентрации эндотелина-1 и С-натрийуретического пептида у беременных с гестационной гипертензией. *Перинатология и педиатрия.* 2017;1(1):46–50.
10. 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>.
11. Aref S., Goda H. Increased VWF antigen levels and decreased ADAMTS13 activity in preeclampsia. *Hematology.* 2013;18(4):237–41. <https://doi.org/10.1179/1607845412Y.0000000070>.
12. Brown S.A., Eldridge A., Collins P.W., Bowen D.J. Increased clearance of von Willebrand factor antigen post-DDAVP in Type 1 von Willebrand disease: is it a potential pathogenic process? *J Thromb Haemost.* 2003;1(8):1714–7. <https://doi.org/10.1046/j.1538-7836.2003.00359.x>.
13. Davidesko S., Pikovsky O., Al-Athamen K. et al. von Willebrand factor antigen: a biomarker for severe pregnancy complications in women with hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura? *J Thromb Haemost.* 2023;21(6):1623–1629. <https://doi.org/10.1016/j.jtha.2023.02.022>.
14. Коротчаева Ю.В., Козловская Н.Л., Шифман Е.М. и др. Атипичный гемолизико-уремический синдром и преэклампсия: причина или следствие? *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2021;20(4):55–63.
15. Gardikioti A., Venou T.M., Gavrilaki E. et al. Molecular advances in preeclampsia and HELLP syndrome. *Int J Mol Sci.* 2022;23(7):3851. <https://doi.org/10.3390/ijms23073851>.
16. Клинические рекомендации – Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде – 2021–2022–2023 (24.06.2021). М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2021.

References:

1. Xue Y., Yang N., Gu X. et al. Risk prediction model of early-onset preeclampsia based on risk factors and routine laboratory indicators. *Life (Basel).* 2023;13(8):1648. <https://doi.org/10.3390/life13081648>.
2. Jiao Y., Liu Y., Li H. et al. Value of proteinuria in evaluating the severity of HELLP and its maternal and neonatal outcomes. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2023;23(1):591. <https://doi.org/10.1186/s12884-023-05862-5>.
3. van Eerden L., de Groot C.J.M., Zeeman G.G. et al. Subsequent pregnancy outcome after mid-trimester termination of pregnancy for preeclampsia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2018;58(2):204–9. <https://doi.org/10.1111/ajo.12691>.
4. Gottardi E., Lecarpentier E., Villette C. et al. Preeclampsia before 26 weeks of gestation: Obstetrical prognosis for the subsequent pregnancy. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2021;50(3):102000. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.102000>.
5. Nguyen T.P.H., Patrick C.J., Parry L.J., Familiari M. Using proteomics to advance the search for potential biomarkers for preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2019;14(4):e0214671. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214671>.
6. Sandvik M.K., Leirgul E., Nygård O. et al. Preeclampsia in healthy women

and endothelial dysfunction 10 years later. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(6):569.e1–569.e10. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.07.024>.

7. Фадеева Н.И., Суворова А.В., Малуга О.М. Von Willebrand's factor as a marker of endothelium's damage of pregnant women with gestosis and their newborns. [Фактор Виллебранда – как маркер эндотелиальной дисфункции у беременных женщин с гестозом и родившихся у них новорожденных]. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск).* 2001;24(1):28–32. (In Russ.).
8. Nishikawa S., Miyamoto A., Yamamoto H. et al. The relationship between serum nitrate and endothelin-1 concentrations in preeclampsia. *Life Sci.* 2000;67(12):1447–54. [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(00\)00736-0](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(00)00736-0).
9. Булашенко О.В., Васюков О.В. Plasma concentrations of endothelin-1 and C-natriuretic peptide of pregnant women with gestational hypertension. [Плазменные концентрации эндотелина-1 и С-натрийуретического пептида у беременных с гестационной гипертензией]. *Перинатология и педиатрия.* 2017;1(1):46–50. (In Russ.).
10. 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>.
11. Grigorieva K.N., Gashimova N.P., Bicaadze B.O. et al. Клиническое значение состояния оси ADAMTS-13/VWF у беременных в различные trimestры гестации. *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2023;17(2):221–30. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.405>.
12. Момот А.П., Тараненко И.А., Белозеров Д.Е. и др. Инициация свертывания крови в разные сроки физиологически протекающей беременности. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.* 2014;34(5):58–66. <https://doi.org/10.18411/d-2016-064>.
13. Scully M., Neave L. Etiology and outcomes: Thrombotic microangiopathies in pregnancy. *Res Pract Thromb Haemost.* 2023;7(2):100084. <https://doi.org/10.1016/j.rpth.2023.100084>.
14. Alpoim P.N., Gomes K.B., Godoi L.C. et al. ADAMTS13, FVIII, von Willebrand factor, ABO blood group assessment in preeclampsia. *Clin Chim Acta.* 2011;412(23–24):2162–6. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2011.07.030>.
15. Yoshida Y., Matsumoto M., Yagi H. et al. Severe reduction of free-form ADAMTS13, unbound to von Willebrand factor, in plasma of patients with HELLP syndrome. *Blood Adv.* 2017;1(20):1628–31. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2017006767>.
16. Коленко О.В., Помыткина Н.В., Сорокин Е.Л. и др. О взаимосвязи между биохимическими факторами эндотелиальной дисфункции, свободнорадикального окисления и морфометрическими показателями макулярной зоны при преэклампсии. *Вестник офтальмологии.* 2019;135(2):39–47. <https://doi.org/10.17116/oftalma201913502139>.
17. Feys H.B., Canciani M.T., Peyvandi F. et al. ADAMTS13 activity to antigen ratio in physiological and pathological conditions associated with an increased risk of thrombosis. *Br J Haematol.* 2007;138(4):534–40. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2007.06688.x>.
18. Stepanian A., Cohen-Moatti M., Sanglier T. et al.; ECLAXIR Study Group. 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>.
19. 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.
20. Qu H., Khalil R.A. Role of ADAM and ADAMTS disintegrin and metalloproteinases in normal pregnancy and preeclampsia. *Biochem Pharmacol.* 2022;206:115266. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2022.115266>.
21. Franchini M., Montagnana M., Targher G., Lippi G. Reduced von Willebrand factor-cleaving protease levels in secondary thrombotic microangiopathies and other diseases. *Semin Thromb Hemost.* 2007;33(8):787–97. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1000365>.
22. Zander C.B., Cao W., Zheng X.L. ADAMTS13 and von Willebrand factor interactions. *Curr Opin Hematol.* 2015;22(5):452–9. <https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000169>.

and endothelial dysfunction 10 years later. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(6):569.e1–569.e10. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.07.024>.

7. Фадеева Н.И., Суворова А.В., Малуга О.М. Von Willebrand's factor as a marker of endothelium's damage of pregnant women with gestosis and their newborns. [Фактор Виллебранда – как маркер эндотелиальной дисфункции у беременных женщин с гестозом и родившихся у них новорожденных]. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск).* 2001;24(1):28–32. (In Russ.).
8. Nishikawa S., Miyamoto A., Yamamoto H. et al. The relationship between serum nitrate and endothelin-1 concentrations in preeclampsia. *Life Sci.* 2000;67(12):1447–54. [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(00\)00736-0](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(00)00736-0).
9. Булашенко О.В., Васюков О.В. Plasma concentrations of endothelin-1 and C-natriuretic peptide of pregnant women with gestational hypertension. [Плазменные концентрации эндотелина-1 и С-натрийуретического пептида у беременных с гестационной гипертензией]. *Перинатология и педиатрия.* 2017;1(1):46–50. (In Russ.).
10. 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>.

11. Aref S., Goda H. Increased VWF antigen levels and decreased ADAMTS13 activity in preeclampsia. *Hematology*. 2013;18(4):237–41. <https://doi.org/10.1179/1607845412Y.0000000070>.
12. Brown S.A., Eldridge A., Collins P.W., Bowen D.J. Increased clearance of von Willebrand factor antigen post-DDAVP in Type 1 von Willebrand disease: is it a potential pathogenic process? *J Thromb Haemost*. 2003;1(8):1714–7. <https://doi.org/10.1046/j.1538-7836.2003.00359.x>.
13. Davidesko S., Pivovsky O., Al-Athamen K. et al. von Willebrand factor antigen: a biomarker for severe pregnancy complications in women with hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura? *J Thromb Haemost*. 2023;21(6):1623–1629. <https://doi.org/10.1016/j.jtha.2023.02.022>.
14. Korotchaeva Yu.V., Kozlovskaya N.L., Shifman E.M. et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and preeclampsia: cause or effect? [Atipichnyy gemolitiko-uremicheskiy sindrom i preeklampsiya: prichina ili sledstvie?]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2021;20(4):55–63. (In Russ.). <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2021-4-55-63>.
15. Gardikioti A., Venou T.M., Gavrilaki E. et al. Molecular advances in preeclampsia and HELLP syndrome. *Int J Mol Sci*. 2022;23(7):3851. <https://doi.org/10.3390/ijms23073851>.
16. Clinical guidelines – Preeclampsia. Eclampsia. Edema, proteinuria and hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and the postpartum period – 2021–2022–2023 (24.06.2021). [Klinicheskie rekomendatsii – Preeklampsiya. Eklampsiya. Oteki, proteinuriya i gipertenzivnye rasstrojstva vo vremya beremennosti, v rodah i poslerodovom periode – 2021–2022–2023 (24.06.2021)]. Moscow: Ministerstvo zdravooxraneniya Rossijskoj Federacii, 2021. 54 p. (In Russ.). Available at: http://disuria.ru/_ld/10/1046_kr21010016M2.pdf. [Accessed: 16.10.2023].
17. Grigoreva K.N., Gashimova N.R., Bitsadze V.O. et al. Clinical significance of ADAMTS-13/vWF axis in pregnant women at different trimesters of gestation. [Klinicheskoe znachenie sostoyaniya osi ADAMTS-13/vWF u beremennyh v razlichnye trimestry gestacii]. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2023;17(2):221–30. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.405>.
18. Momot A.P., Taranenko I.A., Belozorov D.E. et al. Initiation of blood coagulation in different stages of normal pregnancy. [Iniciaciya svertyvaniya krovi v raznye sroki fiziologicheski protekayushchej beremennosti]. *Byulleten' Sibirskogo otdeleniya Rossijskoj akademii medicinskih nauk*. 2014;34(5):58–66. (In Russ.). <https://doi.org/10.18411/d-2016-064>.
19. Scully M., Neave L. Etiology and outcomes: Thrombotic microangiopathies in pregnancy. *Res Pract Thromb Haemost*. 2023;7(2):100084. <https://doi.org/10.1016/j.rpth.2023.100084>.
20. Alpoim P.N., Gomes K.B., Godoi L.C. et al. ADAMTS13, FVIII, von Willebrand factor, ABO blood group assessment in preeclampsia. *Clin Chim Acta*. 2011;412(23–24):2162–6. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2011.07.030>.
21. Yoshida Y., Matsumoto M., Yagi H. et al. Severe reduction of free-form ADAMTS13, unbound to von Willebrand factor, in plasma of patients with HELLP syndrome. *Blood Adv*. 2017;1(20):1628–31. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2017006767>.
22. Kolenko O.V., Pomytkina N.V., Sorokin E.L. et al. Correlation between biochemical markers of endothelial dysfunction, free radical oxidation and morphometric parameters of macular retina in pregnant women with preeclampsia. [O vzaimosvyazi mezhdu biohimicheskimi faktorami endotelial'noj disfunkcii, svobodnoradikal'nogo okisleniya i morfometricheskimi pokazatelyami makulyarnoj zony pri preeklampsii]. *Vestnik Oftal'mologii*. 2019;135(2):39–47. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma201913502139>.
23. Feys H.B., Canciani M.T., Peyvandi F. et al. ADAMTS13 activity to antigen ratio in physiological and pathological conditions associated with an increased risk of thrombosis. *Br J Haematol*. 2007;138(4):534–40. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2007.06688.x>.
24. Stepanian A., Cohen-Moatti M., Sanglier T. et al.; ECLAXIR Study Group. 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>.
25. 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.
26. Qu H., Khalil R.A. Role of ADAM and ADAMTS disintegrin and metalloproteinases in normal pregnancy and preeclampsia. *Biochem Pharmacol*. 2022;206:115266. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2022.115266>.
27. Franchini M., Montagnana M., Targher G., Lippi G. Reduced von Willebrand factor-cleaving protease levels in secondary thrombotic microangiopathies and other diseases. *Semin Thromb Hemost*. 2007;33(8):787–97. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1000365>.
28. Zander C.B., Cao W., Zheng X.L. ADAMTS13 and von Willebrand factor interactions. *Curr Opin Hematol*. 2015;22(5):452–9. <https://doi.org/10.1097/MOH.000000000000169>.

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. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0695-6145>. Scopus Author ID: 57253007400. Researcher ID: ABC-8270-2021.

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. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0695-6145>. Scopus Author ID: 57253007400. Researcher ID: ABC-8270-2021.

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.