

Роль микровезикул тромбоцитов в патогенезе преэклампсии

С.А. Галеева*, Н.А. Таджибоева

Башкирский государственный медицинский университет,
г. Уфа, Россия

Реферат

Среди многообразной картины преэклампсии обращает на себя внимание гематологическая составляющая — тромбоцитопения. Тромбоциты способны образовывать микровезикулы путём «почкования» плазматической мембраны от поверхности клетки при апоптозе, стимуляции, а также в небольшом количестве в норме. Мембрана данных частиц имеет отрицательный заряд и содержит фосфолипиды и интегральный гликопротеин на внешнем монослое, благодаря которым тромбоцитарные микровезикулы участвуют в процессе свёртывания крови и ангиогенезе. Микровезикулы имеют тромбоцитарное происхождение, впервые они были открыты в середине прошлого века в Англии при описании феномена свёртывания плазмы и сыворотки крови при отсутствии в них тромбоцитов. Количество тромбоцитарных микровезикул динамически изменяется при формировании преэклампсии у беременных и женщин с факторами риска развития преэклампсии, к которым относят ожирение, артериальную гипертензию, сахарный диабет, антифосфолипидный синдром. Воздействие данных факторов риска развития преэклампсии до наступления беременности приводит к изменению концентрации клеток, продуцирующих микровезикулы, что в свою очередь может создавать условия, благоприятствующие развитию преэклампсии при наступлении беременности. Особую группу риска представляют собой женщины с уже имеющейся преэклампсией в анамнезе. Учитывая непосредственную роль микровезикул в процессах ангиогенеза и свёртывания крови, исследование данных частиц позволит более детально изучить патофизиологические аспекты развития преэклампсии, что расширит возможности для раннего прогнозирования данной патологии и улучшения перинатальных исходов.

Ключевые слова: преэклампсия, тромбоциты, микровезикулы, обзор.

Для цитирования: Галеева С.А., Таджибоева Н.А. Роль микровезикул тромбоцитов в патогенезе преэклампсии. *Казанский мед. ж.* 2022;103(4):641–649. DOI: 10.17816/KMJ2022-641.

REVIEW | DOI: 10.17816/KMJ2022-641

The role of platelet microvesicles in the pathogenesis of preeclampsia

S.A. Galeeva*, N.A. Tadjiboeva
Bashkir State University, Ufa, Russia

Abstract

Among the diverse picture of preeclampsia, the hematological component, thrombocytopenia, attracts attention. Platelets are able to form microvesicles by “budding” the plasma membrane from the cell surface during apoptosis, stimulation, and also in a small amount in normal conditions. The membrane of these particles has a negative charge and contains phospholipids and an integral glycoprotein on the outer monolayer, due to which platelet microvesicles are involved in the process of blood coagulation and angiogenesis. Microvesicles are of platelet origin, they were first discovered in the middle of the last century in England when describing the phenomenon of plasma and serum coagulation in the absence of platelets in them. The number of platelet microvesicles dynamically changes during the formation of preeclampsia in pregnant women and in women with risk factors for the development of preeclampsia, which include obesity, arterial hypertension, diabetes mellitus, antiphospholipid syndrome. Exposure

*Для переписки: svetagaleeva04@gmail.com

Поступила 23.07.2021; принята в печать 12.01.2022;

опубликована: 10.08.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: svetagaleeva04@gmail.com

Submitted 23.07.2021; accepted 12.01.2022;

published: 10.08.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

to these risk factors for preeclampsia before pregnancy leads to a change in the concentration of cells that produce microvesicles, which in turn can create conditions favorable for the development of preeclampsia during pregnancy. A special risk group are women with a history of preeclampsia. Taking into account the direct role of microvesicles in the processes of angiogenesis and blood coagulation, the study of these particles will allow a more detailed study of the pathophysiological aspects of the preeclampsia development, which will expand the possibilities for early prediction of this pathology and improvement of perinatal outcomes.

Keywords: preeclampsia, platelets, microvesicles, review.

For citation: Galeeva SA, Tadjiboeva NA. The role of platelet microvesicles in the pathogenesis of preeclampsia. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(4):641–649. DOI: 10.17816/KMJ2022-641.

Введение

Один из основных видов патологии беременности, приводящих к значимым осложнениям и нарушению здоровья как у матери, так и у плода, — преэклампсия (ПЭ) [1]. ПЭ — патологическое состояние, возникающее после 20-й недели беременности и характеризующееся многообразием клинической картины, к которой относят артериальную гипертензию, протеинурию, отёки, а также проявления полиорганной недостаточности [1, 2].

Патогенез ПЭ включает несколько различных механизмов, которые определяют клинический фенотип данного гетерогенного заболевания [3]. Современные клиницисты выделяют два отличных друг от друга фенотипических варианта проявления заболевания в зависимости от срока гестации: раннюю и позднюю ПЭ — при манифестации клинических симптомов до 34 нед и после 34 нед беременности соответственно [4, 5]. Данную классификацию ПЭ подтверждают также накопленные знания по изучению этиологических факторов заболевания, к которым относятся фетальные (плацентарные) и материнские факторы риска [6–10].

По-прежнему остаётся актуальной классификация ПЭ в зависимости от тяжести симптомов: тяжёлая (артериальное давление $\geq 160/110$ мм рт.ст.) и умеренная ($<160/110$ мм рт.ст.). Известно, что для развития тяжёлой формы ПЭ характерно преобладание преимущественного влияния плацентарных факторов и более ранняя манифестация клинических симптомов (до 34 нед гестации), в то время как умеренная ПЭ характеризуется поздним началом (после 34 нед) и наличием материнских факторов риска, к которым относят ожирение, артериальную гипертензию, нарушение углеводного обмена и др. [11].

Среди многообразия клинической картины проявления ПЭ обращает на себя внимание гематологическая составляющая, в частности тромбоцитопения [12–14]. При активации тромбоцитов происходит образование микровезикул (МВ) — микроскопических внеклеточных структур [15]. МВ высвобождаются

от поверхности различных клеток, не только тромбоцитов, как при стимуляции и апоптозе, так и в небольших количествах в норме. Данные МВ относят к эктосомам ввиду того, что они формируются путём почкования плазматической мембраны и образования псевдоподии в ходе существования клетки и имеют относительно малые размеры — 100–1000 нм. Тромбоцитарные МВ (ТМВ) различаются по размерам и форме. Выделяют сферическую, трубчатую и мембранную группы ТМВ [16, 17].

Изучение МВ началось ещё в середине прошлого века. Родоначальником и первооткрывателем микрочастиц плазмы был J.R. O'Brien [18], который выявил их тромбоцитарную природу и опубликовал статью в 1955 г. В 1967 г. английский учёный P. Wolf описал феномен свёртывания плазмы и сыворотки крови при отсутствии в них тромбоцитов [19, 20]. Микровезикуляция характерна для многих типов клеток (лейкоцитов, эритроцитов, лейомиоцитов, эндотелиальных, а также стволовых и опухолевых клеток), данный процесс является кальций-зависимым [20].

Роль ТМВ в ангиогенезе и свёртывании крови

В последние годы, учитывая усовершенствование технического оборудования, активно ведутся исследования в области изучения МВ. Данные клеточные структуры, находящиеся в плазме крови, достаточно подробно описаны [20, 21], однако фундаментальные процессы, связанные с их появлением и ролью в организме человека при различных состояниях, находятся на стадии изучения [22].

Известно, что женщины с эпизодом ПЭ в анамнезе относятся к группе высокого риска по развитию рецидива ПЭ при последующей беременности. В.Ю. Терёхина [23] изучала роль различного рода МВ у женщин с тяжёлой ПЭ в анамнезе и здоровых пациенток методом проточной цитометрии на прегравидарном этапе и на сроке 12–13 нед гестации при последующей беременности с целью возможного прогнозирования ПЭ. Данный критерий

включения был обусловлен сроком окончания первой волны инвазии трофобласта. На преградном этапе у пациенток с эпизодом тяжёлой ПЭ в анамнезе уровень ТМВ был в 2 раза выше, чем у здоровых пациенток. Также значимые различия были определены по уровню эндотелиальных микрочастиц, количество которых у женщин основной группы было в 3,5 раза выше, чем в группе контроля.

Выявлено, что на всех основных этапах ангиогенеза — пролиферации, миграции и формирования капилляроподобных структур — ТМВ проявляют ангиогенную активность за счёт липидных компонентов (сфингозин-1-фосфата) на поверхности мембраны [24], а также путём воздействия факторов роста [25]. ТМВ воздействуют на эндотелий сосудов двумя механизмами — в качестве проводника арахидиновой кислоты к эндотелиоцитам, а также за счёт усиления адгезии тромбоцитов благодаря наличию в их составе коллаген-связывающих рецепторных белков [16]. Тип клетки, продуцирующий МВ, и стимул, вызвавший их образование, определяют основную функцию данных частиц [26, 27].

Поскольку МВ были обнаружены в плазме, свободной от тромбоцитов, данные частицы вызвали интерес в изучении их участия в процессе свёртывания крови [28]. Интерес в плане коагуляционной активности представляет собой мембрана МВ, а именно наличие фосфолипидов на внешнем её монослое, который имеет отрицательный заряд и инициирует активацию ряда факторов свёртывания крови [16, 29]. Фосфолипидная мембрана активированных тромбоцитов также имеет отрицательный заряд, однако их поверхность в 50–100 раз менее активна в отношении прокоагулянтной активности по сравнению с поверхностью ТМВ [17, 28], в связи с чем подтверждается ведущая роль ТМВ в свёртывании крови. Доля ТМВ достигает около 80% общей доли циркулирующих МВ в крови человека [16].

Кроме фосфолипидов, на поверхности мембраны ТМВ присутствует интегральный гликопротеин, который относится к тканевым факторам и служит рецептором фактора свёртывания VII/VIIa. Участвуя во внешнем пути каскадных реакций свёртывания крови, данный гликопротеин способствует образованию тромбина — центрального фермента системы свёртывания [16, 29, 30].

Однако есть данные о том, что МВ также могут иметь антикоагулянтные свойства [31]. Об этом свидетельствует исследование, проведённое *in vitro* при обработке МВ эндотели-

альных клеток и моноцитов с активированным протеином С — основным физиологическим антикоагулянтом. При данном взаимодействии происходит образование комплекса (протеина С с рецептором на поверхности мембраны), который в результате «почкования» (блеббинга мембраны) остаётся в составе МВ. Протеин С, находясь в составе МВ, проявляет доминантную антикоагуляционную активность в отношении коагуляционной функции МВ, ингибируя факторы свёртывания Va и VIIIa. Результат этого исследования показывает, что МВ участвуют в регуляции про- и антикоагуляционного баланса и имеют патогенетическое значение в развитии ПЭ.

В целом МВ защищают от кровотечения, однако их множественное высвобождение может привести к тромботическим осложнениям [31]. Общее количество МВ в периферической крови у беременных увеличивается в конце I триместра физиологической беременности, а при возникновении ПЭ их количество значительно возрастает [32].

Проведён ряд исследований [24, 33–35] по изучению МВ в группе небеременных пациенток с факторами риска развития ПЭ и беременных с ПЭ. Критериями включения было наличие таких факторов, как ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия и антифосфолипидный синдром, у небеременных женщин. В плазме крови у данных пациенток выявлено повышение количества эндотелиальных и тромбоцитарных МВ по сравнению с женщинами в группе контроля без подобных факторов риска.

По отношению к тромбоцитарным МВ в крови беременных в различных работах было показано как увеличение [36], так и снижение или отсутствие изменений их уровня [37–39]. Основываясь на результатах этих исследований, можно предположить, что воздействие данных факторов риска на некоторые группы материнских клеток (тромбоцитарное звено, эндотелиоциты и др.) до наступления беременности приводит к изменению как концентрации, так и состава клеток, продуцирующих МВ, что в свою очередь может создавать условия, благоприятные развитию ПЭ при наступлении беременности [40].

Роль сцинтиотрофобласта и ТМВ в патогенезе ПЭ

В основе патогенеза ПЭ главная роль принадлежит плаценте [41]. Механизм нарушенной плацентации при ПЭ можно представить следующим образом. При формировании ворсин

хориона клетки трофоэктодемы дифференцируются в два ряда — ворсинчатый цитотрофобласт и экстравиллёзный (вневорсинчатый). Внешний слой ворсинчатого цитотрофобласта сливается в единый слой, тем самым образуя синцитиотрофобласт, который покрывает всю поверхность ворсин хориона. Синцитиотрофобласт служит разделяющим звеном между плодной частью трофобласта и материнской частью [41]. Клетки же вневорсинчатого цитотрофобласта, обладая инвазивными свойствами, поражают дистальные отделы спиральных артерий, вытесняя эндотелиальные и гладкомышечные клетки материнских сосудов [42]. Таким образом происходит ремоделирование спиральных артерий в дистальных отделах с формированием широких каналов с малоупругой сосудистой стенкой [43–45].

Этому процессу также способствует кислородный градиент в матке в I триместре беременности [46]. Считают, что критический момент в патогенезе ПЭ закреплён за гипоксически-ишемическими нарушениями в плаценте ввиду нарушенного процесса инвазии трофобласта, что в свою очередь активизирует высвобождение антиангиогенных, провоспалительных, прокоагулянтных факторов. Весь этот каскад реакций в конечном итоге проявляется реализацией клинической картины ПЭ [47].

Оценивая роль плаценты, следует подчеркнуть значимость МВ, вырабатываемых синцитиотрофобластом. Процесс инвазии трофобластов инициируют протеазы и металлопротеазы, входящие в состав МВ синцитиотрофобласта. У женщин с факторами риска, обусловленными ПЭ, отмечают повышенные концентрации внеклеточных везикул, происходящих из эндотелия, по сравнению с небеременными без этих факторов риска и/или женщинами с физиологически протекающей беременностью [48–50].

Однако процесс микровезикуляции при ПЭ происходит не только в синцитиотрофобласте, но и за счёт клеток кровеносной системы беременной — тромбоцитов, эритроцитов, лейкоцитов [51]. Заслуживают внимания пациентки, относящиеся к группе высокого риска по развитию ПЭ, с наличием сопутствующих заболеваний: наследственными тромбофилиями, антифосфолипидным синдромом, гипертонической болезнью, сахарным диабетом, а также ПЭ в анамнезе [51–54]. У женщин с данными факторами риска возникает поздняя форма ПЭ со значительными нарушениями функционального состояния коагуляционно-фибринолитической системы [55].

Роль ТМВ в патогенезе можно представить следующим образом.

Самые значимые изменения при развитии ПЭ происходят с тромбоцитами крови, когда при длительной повышенной агрегационной способности происходит медленное снижение их количества. Сдвиг баланса между коагуляцией и антикоагуляцией при изменённой функциональной активности тромбоцитов — одна из причин нарушения регуляции маточно-плацентарного кровообращения у беременных с ПЭ [56]. Тонкая грань сдвига равновесия между гипер- и гипокоагуляцией имеет одинаково неблагоприятные последствия. Так, гиперкоагуляция увеличивает риск тромбообразования, что может привести к полиорганной недостаточности, антенатальной гибели плода. При развитии гипокоагуляции повышается риск преждевременной отслойки плаценты с несовместимой с жизнью кровопотерей [56].

Особенности формирования тромбоцитопении при ПЭ. Образование тромбоцитов происходит из мегакариоцитов в костном мозге. Срок жизни клеток составляет 7–10 дней, далее происходит обновление клеточного состава [57]. Тромбоцитопения напрямую коррелирует со степенью тяжести ПЭ. Так, при умеренной ПЭ в 12–15% случаев беременности происходит снижение количества тромбоцитов, а при ПЭ тяжёлой степени и эклампсии — в 30–50% случаев [58].

Важная составляющая часть тромбоцитопоза — тромбопоэтин, который обеспечивает пролиферацию и созревание мегакариоцитов костного мозга [59]. Физиологическая беременность характеризуется увеличением количества тромбопоэтина. А при патологической беременности, осложнённой ПЭ, гемолизом (HELLP-синдром¹), уровень этого цитокина увеличивается значительно, тем самым стимулируя формирование кровяных пластинок. По этой причине первоначально происходит увеличение количества тромбоцитов за счёт юных, незрелых тромбоцитов — как адаптационный механизм тромбопоэза в ответ на повреждение эндотелия сосудов при ПЭ [60].

Изменения на поверхности мембран тромбоцитов при ПЭ. При развитии ПЭ плазматическая мембрана тромбоцитов меняет свой фосфолипидный состав ввиду участия процессов

HELLP (Haemolysis + Elevated Liver enzymes + Low Platelets) — гемолиз + повышение активности печёночных ферментов + тромбоцитопения; при отсутствии гемолитической анемии развившийся симптомокомплекс обозначают как ELLP-синдром.

пероксидации, инициированных окислительным стрессом [61]. Это приводит к изменению размеров и формы тромбоцитов: эллипсоидная форма сменяется сферической за счёт образования псевдоподий.

Тромбоциты не имеют ядер, но содержат внутриклеточные органеллы — плотную трубчатую систему, открытую канальцевую систему и три типа секреторных гранул (α -гранулы, плотные гранулы и кислотные органеллы). Под плазматической мембраной находится цитоскелет, благодаря которому поддерживается дисковидная форма тромбоцита и регулируется его объём.

В плотной трубчатой системе тромбоцита накапливаются ионы кальция, содержатся ферменты, включённые в синтез простагландинов. Происходящее при ПЭ увеличение количества простагландинов [62] становится дополнительной причиной вазоспазма и усиления окислительного повреждения клеток.

Открытая канальцевая система тромбоцита содержит гликопротеины для плазматической мембраны, а также способствует образованию псевдоподий при активации тромбоцита. При образовании плотных гранул в цитозоль выделяются аденозинтрифосфат (АТФ), аденозиндифосфат (АДФ), гуанозиндифосфат, Ар4А, серотонин, ионы Ca^{2+} и Mg^{2+} . Это подтверждено исследованием, показывающим снижение количества секретируемого АТФ и Mg^{2+} и уменьшение количества и размеров плотных гранул при развитии ПЭ [63].

Сферические α -гранулы содержат тромбоцит-специфичные белки: β -тромбоглобулин, тромбоцитарный фактор IV, факторы коагуляции Va и VIII, фибриноген, гликопротеины (тромбоспондин, фибронектин, фактор фон Виллебранда). При ПЭ отмечено повышение количества β -тромбоглобулина и тромбоцитарного фактора IV [64].

Кислотные органеллы более плотны, чем α -гранулы, при их секреции вырабатывается ряд гидролитических ферментов: β -гексоаминаза, β -глюкуронидаза, β -галактозидаза, α -арабинозидаза, кислотная гидролаза, а также катепсин и мембранные белки, которые воздействуют на эндотелиальные клетки, подвергая их разрушению. Гиперактивация катепсина D в I триместре беременности является одним из патогенетических звеньев развития при ПЭ [65].

Изменение функционального состояния и активации тромбоцитов при ПЭ. Тромбоциты при ПЭ активируются благодаря секреции инициаторов агрегации в ответ на эндотелиальную дисфункцию, изменение мембранного

потенциала клеток. Повышенная агрегационная активность тромбоцитов у беременных с ПЭ приводит к образованию обогащённого тромбоцитами сгустка [66].

Активация тромбоцитов — это изменения формы клетки, образование псевдоподий, агрегация и секреция из внутриклеточных гранул биологически активных веществ и их метаболитов [67]. А.А. Пономарёва *in vitro* изучала изменение формы тромбоцита в покое, а также процесс микровезикуляции тромбоцитов при активации тромбином и арахидоновой кислотой [68]. Тромбоциты в покое имели округлую или дисковидную форму и средний размер 2 мкм. При активации тромбоцитов арахидоновой кислотой поверхность тромбоцитов становилась извилистой, с образованием псевдоподий. Визуализировалось увеличение каналов открытой канальцевой системы с образованием вакуолей различной величины.

Схожие морфологические изменения происходили при активации тромбоцитов АДФ. Тромбоциты образовывали вакуоли различной величины, в их структуре содержалось большое количество гликогена.

Самые большие изменения визуализировались при активации тромбоцитов тромбином. Плазматическая мембрана образовывала глубокие складки, инвагинации, что приводило к появлению скрытых, «амебоподобных» тромбоцитов и дальнейшему распаду тела тромбоцита на фрагменты.

Были получены интересные результаты по ТМВ. Выделено 4 группы тромбоцитарных МВ:

- 1) МВ, ограниченные одинарной мембраной;
- 2) МВ, ограниченные многослойной мембраной;
- 3) мультивезикулярные частицы;
- 4) частицы, образованные при фрагментации тромбоцита.

Характер ТМВ зависел от стимула, вызвавшего активацию тромбоцита. При активации тромбоцитов тромбином *in vitro* происходило формирование всех вышеперечисленных видов ТМВ, так же как и при развитии ПЭ *in vivo* [68].

Заключение

Изменение качественного и количественного равновесия МВ оказывает провокационное воздействие на развитие ПЭ ввиду прямого участия данных частиц в таких фундаментальных процессах, как ангиогенез и свёртывание крови [69, 70]. Детальное изучение МВ откроет новые возможности для раннего прогнозирования развития ПЭ и, как следствие, улучшения перинатальных исходов. Особенное внимание

для раннего прогнозирования ПЭ обращает на себя категория беременных из группы высокого риска — с уже имеющейся ПЭ в анамнезе.

Участие авторов. С.А.Г. — проведение исследования, сбор и обработка материала, анализ и интерпретация данных, написание рукописи, редактирование чернового и окончательного вариантов рукописи; Н.А.Т. — анализ и интерпретация полученных данных, редактирование чернового и окончательного вариантов рукописи.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Yi HY, Jeong SY, Kim SH, Kim Y, Choi SJ, Oh SY, Roh CR, Kim JH. Indications and characteristics of obstetric patients admitted to the intensive care unit: a 22-year review in a tertiary care center. *Obstet Gynecol Sci*. 2018;61(2):209–219. DOI: 10.5468/ogs.2018.61.2.209.
2. Katsuragi S, Tanaka H, Hasegawa J, Nakamura M, Kanayama N, Nakata M, Murakoshi T, Yoshimatsu J, Osato K, Tanaka K, Sekizawa A, Ishiwata I, Ikeda T. On behalf of the Maternal Death Exploratory Committee in Japan and Japan Association of Obstetricians and Gynecologists. Analysis of preventability of hypertensive disorder in pregnancy-related maternal death using the nationwide registration system of maternal deaths in Japan. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(16):2097–2104. DOI: 10.1080/14767058.2017.1336222.
3. Наволоцкая В.К., Ляшко Е.С., Шифман Е.М., Коньшева О.В., Куликов А.В., Арустамян Р.Р., Пылаева Н.Ю. Возможности прогнозирования осложнений преэклампсии (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2019;25(1):87–96. [Navolotskaya VK, Lyashko ES, Shifman EM, Konysheva OV, Kulikov AV, Arustamyan RR, Pylaeva NYu. Possibilities for prediction of preeclampsia complications (a review). *Problemy reproduktivnoy meditsiny*. 2019;25(1):87–96. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/repro20192501187.
4. Ходжаева З.С., Акатьева А.С., Холин А.М., Сафонова А.Д., Вавина О.В., Муминова К.Т. Молекулярные детерминанты развития ранней и поздней преэклампсии. *Акушерство и гинекология*. 2014;(6):14–19. [Khodzhaeva ZS, Akatyeva AS, Kholin AM, Safonova AD, Vavina OV, Muminova KT. Molecular determinants of the development of early and late preeclampsia. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2014;(6):14–19. (In Russ.)] EDN: SHJWFX.
5. Valensise H, Vasapollo B, Gagliardi G, Novelli GP. Early and late preeclampsia: Two different maternal hemodynamic states in the latent phase of the disease. *Hypertension*. 2011;52(5):873–880. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.117358.
6. Lisonkova S, Sabr Y, Mayer C, Young C, Skoll A, Joseph KS. Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2014;124(4):771–781. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000472.
7. Воднева Д.Н., Романова В.В., Дубова Е.А., Павлов К.А., Шмаков Р.Г., Щёголев А.И. Клинико-морфологические особенности ранней и поздней преэклампсии. *Акушерство и гинекология*. 2014;(2):35–40. [Vodneva DN, Romanova VV, Dubova EA, Pavlov KA, Shmakov RG, Shchegolev AI. The clinical and morphological features of early- and late-onset preeclampsia. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2014;(2):35–40. (In Russ.)] EDN: RYKRAL.
8. Perni U, Cristina Sison C, Sharma V, Helseth G, Hawfield A, Suthanthiran M, August Ph. Angiogenic factors in superimposed preeclampsia. A longitudinal study of women with chronic hypertension during pregnancy. *Hypertension*. 2012;59:740–746. DOI: 10.1161/hypertensionaha.111.181735.
9. Иванец Т.Ю., Алексеева М.Л., Логинова Н.С., Колодко В.Г., Насонова Д.М., Хасьянова З.Ш. Плацентарный фактор роста и fms-подобная тироксиназа-1 как маркеры преэклампсии в динамике беременности. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2013;(8):14–17. [Ivanets TYu, Alekseyeva ML, Loginova NS, Kolodko VG, Nasonova DM, Khasiyanova ZSh. The placental growth factor and fms-similar tyrosine kinase-1 as markers of preeclampsia in dynamics of pregnancy. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2013;(8):14–17. (In Russ.)] EDN: REKTYF.
10. Стародубцева Н.Л., Попов И.А., Николаев Е.Н., Иванец Т.Ю., Алексеева М.Л., Логинова Н.С., Николаева А.В., Вагина О.В., Сухих Г.Т. Поиск воспроизводимых биомаркеров для диагностики преэклампсии. *Акушерство и гинекология*. 2013;(2):10–17. [Starodubtseva NL, Popov IA, Nikolayev EN, Ivanets TYu, Alekseyeva ML, Loginova NS, Nikolaeva AV, Vagina OV, Sukhikh GT. Search for reproducible biomarkers for the diagnosis of preeclampsia. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2013;(2):10–17. (In Russ.)] EDN: PXNSRD.
11. Сковородина Т.В., Вишнякова П.А., Шмаков Р.Г., Высоких М.Ю. Роль митохондриальных маркеров в патогенезе преэклампсии и оценка эффективности респираторной терапии в лечении преэклампсии. *Акушерство и гинекология*. 2017;(6):5–9. [Skovorodina TV, Vishnyakova PA, Shmakov RG, Vysokikh MYu. Role of mitochondrial markers in the pathogenesis of preeclampsia and evaluation of the effectiveness of respiratory therapy in the treatment of preeclampsia. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2017;(6):5–9. (In Russ.)] DOI: 10.18565/aig.2017.6.5-9.
12. Кирсанова Т.В., Виноградова М.А. Новое в дифференциальной диагностике различных вариантов тромботических микроангиопатий в акушерстве. *Медицинский совет*. 2021;(3):98–105. [Kirsanova TV, Vinogradova MA. New in the differential diagnosis of different variants of thrombotic microangiopathies in obstetrics. *Meditsinskiy sovet*. 2021;(3):98–105. (In Russ.)] DOI: 10.21518/2079-701X-2021-3-98-105.
13. Фаткуллина И.Б. Показатели гемостаза при беременности, осложнённой преэклампсией и хронической артериальной гипертензией. *Вестник Бурятского государственного университета*. 2010;(12):158–161. [Fatkulmina IB. Hemostasis indexes in pregnancy complicated by preeclampsia and chronic hypertension. *Vestnik of the Buryat State University*. 2010;(12): 158-161. (In Russ.)] EDN: NAXRPV.
14. Костерина А.В. Диагностика и лечение анемического и тромбоцитопенического синдромов у беременных. *Практическая медицина*. 2017;(8):81–84. [Kosterina AV. Some issues of diagnostics and treatment of anemia and thrombocytopenia in pregnancy. *Prakticheskaya meditsina*. 2017;(8):81–84. (In Russ.)] EDN: ZHVFTF.
15. Зубаиров Д.М., Зубаирова Л.Д. *Микровезикулы в крови. Функции и их роль в тромбообразовании*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 168 с. [Zubairov DM, Zubairo-

va LD. *Mikrovezikuly v krovi. Funktsii i ih rol' v tromboobrazovanii.* (Microvesicles in blood. Functions and their role in thrombus formation.) Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 168 p. (In Russ.)]

16. Кубатиев А.А., Боровая Т.Г., Жуковичкая В.Г., Адреевская С.Г., Шевлягина Н.В. Микро-частицы тромбоцитов: образование и свойства. *Патогенез.* 2017;15(2):4–13. [Kubatiev AA, Borovaya TG, Zhukovitskaya VG, Adreevskaya SG, Shevlyagina NV. Platelet microparticles: formation and properties. *Patogenez.* 2017;15(2):4–13. (In Russ.)]. DOI: 10.25557/GM.2017.2.7296.

17. Пантелеев М.А., Абаева А.А., Баландина А.Н., Беляев А.В., Нечипуренко Д.Ю., Обыденный С.И., Свешникова А.Н., Шибекко А.М., Атауллаханов Ф.И. Внеклеточные везикулы плазмы крови: состав, происхождение, свойства. *Биологические мембраны.* 2017;34(3):155–161. [Panteleev MA, Abaeva AA, Balandina AN, Belyaev AV, Nechipurenko DYU, Obydennyi SI, Sveshnikova AN, Shibekko AM, Ataullakhanov FI. Extracellular vesicles of blood plasma: content, origin, and properties. *Biochemistry (Moscow) Supplement. Series A: membrane and cell biology.* 2017;11(3):155–161.] DOI: 10.1134/S1990747817030060.

18. O'Brien JR. The platelet-like activity of serum. *Br J Haematol.* 1955;1(2):223–228.

19. Wolf P. The nature and significance of platelet products in human plasma. *Br J Haematol.* 1967;13(3):269–288. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1967.tb08741.

20. Момот А.П., Царигородцева Н.О., Фёдоров Д.В., Бишевский К.М., Вострикова Н.В., Климова Е.Е. Тромбоцитарные микровезикулы и их роль в обеспечении гемостатического потенциала (обзор литературы). *Сибирский научный медицинский журнал.* 2020;40(2):4–14. [Momot AP, Tsarigorodtseva NO, Fedorov DV, Bishevski KM, Vostrikova NV, Klimova EE. Platelet microvesicles and their role in providing hemostatic capacity (literature review). *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal.* 2020;40(2):4–14. (In Russ.)]. DOI: 10.15372/SSM J20200201.

21. Пальцын А.А. Микрочастицы тромбоцитов. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2017;61(1):99–105. [Paltsyn AA. Platelet microparticles. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya.* 2017;61(1):99–105. (In Russ.)]. DOI: 10.25557/0031-2991.2017.01.99-105.

22. Italiano JEt, Mairuhu TA, Flaumenhaft R. Clinical relevance of microparticles from platelets and megakaryocytes. *Curr Opin Hematol.* 2010;17(6):578–584. DOI: 10.1097/MOH.0b013e32833e77ee.

23. Терёхина В.Ю. Роль экстраклеточных микро-везикул эндотелиального происхождения в развитии пре-эклампсии. *Scientist.* 2020;(4):5. [Terekhina VYu. The role of extracellular microvesicles of endothelial origin in the development of preeclampsia. *Scientist (Russia).* 2020;(4):5. (In Russ.)] EDN: OEJCKS.

24. Lacroix R, Plawinski L, Robert S, Doeuvre L, Sabatier F, Martinez de Lizarrondo S, Mezzapesa A, Anfosso F, Leroyer AS, Poullin P, Jourde N, Njock MS, Boulanger CM, Angles-Cano E, Dignat-George F. Leukocyte- and endothelial-derived microparticles: A circulating source for fibrinolysis. *Haematologica.* 2012;97(12):1864–1872.

25. Kim HK, Song KS, Chung JH, Lee KR, Lee SN. Platelet microparticles induce angiogenesis *in vitro.* *Br J Haematol.* 2004;124(3):376–384. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2003.04773.x.

26. Faille D, El-Assaad F, Mitchell AJ, Alessi MC, Chimini G, Fusai T, Grau GE, Combes V. Endocytosis and

intracellular processing of platelet microparticles by brain endothelial cells. *J Cell Mol Med.* 2012;16(8):1731–1738. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2011.01434.x.

27. Goubran HA, Burnouf T, Stakiw J, Seghatchian J. Platelet microparticle: a sensitive physiological “fine tuning” balancing factor in health and disease. *Transfus Apher Sci.* 2015;52(1):12–18. DOI: 10.1016/j.transci.2014.12.01.

28. Sinauridze EI, Kireev DA, Popenko NY, Pichugin AV, Panteleev MA, Krymskaya OV, Ataullakhanov FI. Platelet microparticle membranes have 50- to 100-fold higher specific procoagulant activity than activated platelets. *Thromb Haemost.* 2007;97(3):425–434.

29. Burnier L, Fontana P, Kwak BR, Angelillo Scherrer A. Cell-derived microparticles in haemostasis and vascular medicine. *Thromb Haemost.* 2009;101(3):439–451. DOI: 10.1160/TH08-08-0521.

30. Leroyer AS, Anfosso F, Lacroix R, Sabatier F, Simoncini S, Njock SM, Jourde N, Brunet P, Camoin-Jau L, Sampol J, Dignat-George F. Endothelial-derived microparticles: Biological conveyors at the crossroad of inflammation, thrombosis and angiogenesis. *Thromb Haemost.* 2010;104(3):456–463. DOI: 10.1160/TH10-02-0111.

31. Perez-Casal M, Downey C, Cutillas-Moreno B, Zuzel M, Fukudome K, Hock Toh C. Microparticle-associated endothelial protein C receptor and the induction of cytoprotective and anti-inflammatory effects. *Haematologica.* 2009;94(3):387–394. DOI: 10.3324/haematol.13547.

32. Germain SJ, Sacks GP, Sooranna SR, Sargent IL, Redman CW. Systemic inflammatory priming in normal pregnancy and preeclampsia: the role of circulating syncytiotrophoblast microparticles. *J Immunol.* 2007;178(9):5949–5956.

33. Stepanian A, Bourguignat L, Hennou S, Coupaye M, Hajage D, Salomon L, Alessi MC, Msika S, de Prost D. Microparticle increase in severe obesity: not related to metabolic syndrome and unchanged after massive weight loss. *Obesity (Silver Spring).* 2013;21(11):2236–2243.

34. Tramontano AF, Lyubarova R, Tsiakos J, Palaia T, Deleon JR, Ragolia L. Circulating endothelial microparticles in diabetes mellitus. *Mediators Inflamm.* 2010;2010:250476. DOI: 10.1155/2010/250476.

35. Zhang X, McGeoch SC, Johnstone AM, Holtrop G, Sneddon AA, MacRury SM, Megson IL, Pearson DW, Abraham P, De Roos B, Lobley GE, O'Kennedy N. Platelet-derived microparticle count and surface molecule expression differ between subjects with and without type 2 diabetes, independently of obesity status. *J Thromb Thrombolysis.* 2014;37(4):455–463.

36. Macey MG, Bevan S, Alam S, Verghese L, Agrawal S, Beski S, Thuraisingham R, MacCallum PK. Platelet activation and endogenous thrombin potential in preeclampsia. *Thromb Res.* 2010;125(3):e76–e81. DOI: 10.1016/j.thromres.2009.09.013.

37. Lok CA, van der Post JA, Sargent IL, Hau CM, Sturk A, Boer K, Nieuwland R. Changes in microparticle numbers and cellular origin during pregnancy and preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2008;27(4):344–360.

38. Marques FK, Campos FM, Filho OA, Carvalho AT, Dusse LM, Gomes KB. Circulating microparticles in severe preeclampsia. *Clin Chim Acta.* 2012;414:253–258.

39. Керкешко Г.О., Корневский А.В., Соколов Д.И., Сельков С.А. Роль взаимодействия экстраклеточных микро-везикул трофобласта с клетками иммунной системы и эндотелия в патогенезе преэклампсии. *Медицинская иммунология.* 2018;20(4):485–514. [Kerkeshko GO, Korenevsky AV, Sokolov DI, Selkov SA. The role of interactions between trophoblast-derived extracellu-

lar microvesicles, immune cells and endothelium in pathogenesis of pre-eclampsia. *Medical Immunology (Russia)*. 2018;20(4):485–514. (In Russ.)] DOI: 10.15789/1563-0625-2018-4-485-514.

40. Гомзикова М.О., Гайфуллина Р.Ф., Мустафин И.Г., Чернов В.М., Мифтахова З.Р., Галявич А.С., Ризванов А.А. Мембранные микровезикулы: биологические свойства и участие в патогенезе заболеваний. *Гены и клетки*. 2013;8(1):6–11. [Gomzikova MO, Gaifulina RF, Mustafin IG, Chernov VM, Miftahova ZR, Galyavich AS, Rizvanov AA. Membrane microvesicles: biological properties and involvement in pathogenesis of diseases. *Geny & Kletki*. 2013;8(1):6–11. (In Russ.)] EDN: QAKUML.

41. Айламазян Э.К., Степанова О.И., Сельков С.А., Соколов Д.И. Клетки иммунной системы матери и клетки трофобласта: «конструктивное сотрудничество» ради достижения совместной цели. *Вестник РАМН*. 2013;68(11):12–21. [Ailamazyan EK, Stepanova OI, Selkov SA, Sokolov DI. Cells of immune system of mother and trophoblast cells: constructive cooperation for the sake of achievement of the joint purpose. *Vestnik RAMN*. 2013;68(11):12–21. (In Russ.)] DOI: 10.15690/vramn.v68i11.837.

42. Моргоева А.А., Цахилова С.Г., Сакварелидзе Н.Ю., Зыкова А.С., Олисаева И.В. Роль внеклеточных везикул в развитии эндотелиальной дисфункции при преэклампсии. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;17(32):8–12. [Morgoyeva AA, Tsakhilova SG, Sakvarelidze NYu, Zikova AS, Olisayeva IV. The role of extracellular vesicles in the development of endothelial dysfunction in pre-eclampsia. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2021;17(32):8–12. (In Russ.)] DOI: 10.33978/2307-3586-2021-17-32-8-12.

43. Roberts JM, Redman CW. Pre-eclampsia: more than pregnancy-induced hypertension. *Lancet*. 1993;341(8858):1447–1451.

44. Roberts JM, Escudero C. The placenta in pre-eclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2012;2(2):72–83.

45. Zhou Y, Gormley MJ, Hunkapiller NM, Kapidzic M, Stolyarov Y, Feng V, Nishida M, Drake PM, Bianco K, Wang F, McMaster MT, Fisher SJ. Reversal of gene dysregulation in cultured cytotrophoblasts reveals possible causes of preeclampsia. *J Clin Invest*. 2013;123(7):2862–2872. DOI: 10.1172/JCI66966.

46. Caniggia I, Winter J, Lye SJ, Post M. Oxygen and placental development during the first trimester: implications for the pathophysiology of pre-eclampsia. *Placenta*. 2000;21(Suppl A):S25–S30.

47. Gilani SI, Weissgerber TL, Garovic VD, Jayachandran M. Preeclampsia and extracellular vesicles. *Curr Hypertens Rep*. 2016;18(9):68.

48. Kambe S, Yoshitake H, Yuge K, Ishida Y, Moksed Ali M, Takizawa T, Kuwata T, Ohkuchi A, Matsubara Sh, Suzuki M, Takeshita T, Saito Sh, Takizawa T. Human exosomal placenta-associated miR-517a-3p modulates the expression of PRKG1 mRNA in Jurkat cells. *Biol Reprod*. 2014;91(5):129. DOI: 10.1095/biolreprod.114.121616.

49. Komaki M, Numata Y, Morioka C, Honda I, Tooi M, Yokoyama N, Ayame H, Iwasaki K, Taki A, Oshima N, Morita I. Exosomes of human placenta-derived mesenchymal stem cells stimulate angiogenesis. *Stem Cell Res Ther*. 2017;8(1):219. DOI: 10.1186/s13287-017-0660-9.

50. Mouillet JF, Ouyang Y, Bayer A, Coyne CB, Sadosky Y. The role of trophoblastic microRNAs in placental viral infection. *Int J Dev Biol*. 2014;58(2–4):281–289. DOI: 10.1387/ijdb.130349ys.

51. Lisonkova S, Joseph KS. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early-versus late-onset disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209(6):544.

52. Barton JR, Sibai BM. Prediction and prevention of recurrent preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2008;112(2 Pt 1):359–372.

53. Акуленко Л.В., Дзансолова А.В., Мугадова З.В., Балиос Л.В., Созаева Л.Г., Кузнецов В.М. Персонализированный подход к прогнозированию преэклампсии. *Проблемы репродукции*. 2017;23(2):84–87. [Akulenko LV, Dzansolova AV, Mugadova ZV, Balios LV, Sozaeva LG, Kuznetsov VM. The likely role of prooxidant and antioxidant genes in the development of preeclampsia. *Problemy reprodukcii*. 2017;23(2):84–87. (In Russ.)] DOI: 10.17116/repro201723284-87.

54. Кан Н.Е., Беднягин Л.А., Долгушина Н.В., Тютюнник В.Л., Ховхаева П.А., Сергунина О.А., Тютюнник Н.В., Амирасланов Э.Ю. Клинико-анамнестические факторы риска развития преэклампсии у беременных. *Акушерство и гинекология*. 2016;(6):39–44. [Kan NE, Bednyagin LA, Dolgushina NV, Tyutyunnik VL, Hovhaeva PA, Sergunina OA, Tyutyunnik NV, Amiraslanov EYu. Clinical and anamnestic risk factors for preeclampsia in pregnant women. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2016;(6):39–44. (In Russ.)] DOI: 10.18565/aig.2016.6.39-44.

55. Pinheiro MB, Gomes KB, Dusse LM. Fibrinolytic system in preeclampsia. *Clin Chim Acta*. 2013;416:67–71. DOI: 10.1016/j.cca.2012.10.060.

56. Townsley DM. Hematologic complications of pregnancy. *Semin Hematol*. 2013;50(3):222–231. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2013.06.004.

57. Ghoshal K, Bhattacharyya M. Overview of platelet physiology: Its hemostatic and nonhemostatic role in disease pathogenesis. *Scientific World Journal*. 2014;2014:1–16. DOI: 10.1155/2014/781857.

58. McCrae KR. Thrombocytopenia in pregnancy: differential diagnosis, pathogenesis, and management. *Blood Rev*. 2003;17(1):7–14. PMID: 12490206.

59. Frölich MA, Datta S, Corn SB. Thrombopoietin in normal pregnancy and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;179(1):100–104. PMID: 9704772.

60. Погорелов В.М., Козинец Г.И., Макаров И.О., Точенов А.В., Рыкунова О.В. Тромбоцитарные параметры при нормально протекающей беременности и гестозе. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2012;6(3):28–33. [Pogorelov VM, Kozinec GI, Makarov IO, Tochenov AV, Rykunova OV. Trombocyte parameters in normal pregnancy and gestosis. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija*. 2012;6(3):28–33. (In Russ.)] EDN: PUVKBH.

61. Felfernig-Boehm D, Salat A, Vogl SE, Murabito M, Felfernig M, Schmidt D, Mittlboeck M, Husslein P, Mueller MR. Early detection of preeclampsia by determination of platelet aggregability. *Thromb Res*. 2000;98(2):139–146. DOI: 10.1016/s0049-3848(99)00224-8.

62. Madazli R, Benian A, Gümüştas K, Uzun H, Ocak V, Aksu F. Lipid peroxidation and antioxidants in preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1999;85(2):205–208. DOI: 10.1016/s0301-2115(99)00023-8.

63. Hayashi M, Kiumi F, Hoshimoto K, Ohkura T. Platelet aggregation response and adenosine triphosphate secretion after abdominal total hysterectomy. *Int J Clin Pract*. 2003;57(6):461–466. PMID: 12918883.

64. Lazarov R, Konijnenberg A, van der Post JA, Sturk A, Boer K. Preeclampsia not (yet) predictable from the blood platelet count. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1999;143(1):10–13. PMID: 10086090.

65. Борзова Н.Ю., Герасимов А.М., Скрипкина И.Ю., Кузьменко Г.Н. Роль катепсина d в патогенезе гестоза. *Вестник новых медицинских технологий*. 2009;16(3):54–56. [Borzova NYu, Gerasimov AM, Skripkina IYu, Kuz-

menko GN. Katepsin d role in gestosis pathogenesis. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2009;16(3):54–56. (In Russ.) EDN: LAMYKR.

66. Rinehart BK, Terrone DA, May WL, Magann EF, Isler CM, Martin JrJN. Change in platelet count predicts eventual maternal outcome with syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count. *J Matern Fetal*. 2001;10(1):28–34. PMID: 11332416.

67. Бакунович А.В., Буланова К.Я. Структурные и функциональные перестройки тромбоцитов при преэклампсии беременных. *Журнал Белорусского государственного университета. Экология*. 2018;(4):76–83. [Bakunovich AV, Bulanova KYa. Structural and functional alterations of platelets in pregnant women with preeclampsia. *Journal of the Belarusian State University. Ecology*. 2018;(4):76–83. (In Russ.)] EDN: MWODNL.

68. Пономарёва А.А., Невзорова Т.А., Мордаханова Е.Р., Андрианова И.А., Литвинов Р.И. Структурная характеристика тромбоцитов и микровезикул тромбоцитов. *Цитология*. 2016;58(2):105–114. [Ponomareva AA,

Nevezorova TA, Mordakhanova ER, Andrianova IA, Litvinov RI. Structural characterization of platelets and platelet microvesicles. *Cell and tissue biology*. 2016;10(3):217–226.] DOI: 10.1134/S1990519X1603010X.

69. Зубайрова Л.Д. *Микровезикулы крови в патогенезе острой гемостатической реакции*. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. Казань; 2008; 34 с. [Zubairova LD. *Mikrovezikuly krovi v patogeneze ostroy gemostaticheskoy reaktsii*. Avtoreferat dissertatsii doktora meditsinskikh nauk. (Blood microvesicles in the pathogenesis of acute hemostatic reaction. Abstract of the diss. of a Dr. Med. Sciences.) Kazan'; 2008. 34 p. (In Russ.)]

70. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиншина С.В. Тяжёлые формы преэклампсии как проявление тромботической микроангиопатии. *Акушерство и гинекология*. 2017;(4):21–26. [Makatsariya AD, Bitsadze VO, Akinshina SV. Tyazhelye formy preeklampsii kak proyavlenie tromboticheskoy mikroangiopatii. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2017;(4):21–26. (In Russ.)] DOI: 10.18565/aig.2017.4.21-6.

Сведения об авторах

Галеева Светлана Алексеевна, аспирант, каф. акушерства и гинекологии с курсом ИДПО, ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия; svetagaleeva04@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6911-3367>

Таджибоева Наджиба Абдумаджидовна, аспирант, каф. акушерства и гинекологии с курсом ИДПО, ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия; najibatobjiboeva@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1863-3784>

Author details

Svetlana A. Galeeva, Postgrad. Stud., Depart. of Obstetrics and Gynecology with the IDPO course, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; svetagaleeva04@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6911-3367>

Nadzhiba A. Tadjhiboeva, Postgrad. Stud., Depart. of Obstetrics and Gynecology with the IDPO course, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; najibatobjiboeva@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1863-3784>