

16. Tanaka E, Ohnishi S, Laurence RG, Choi WJ, Ukimura O, Gill IS. Real-time intraoperative ureteral guidance using invisible near-infrared fluorescence. *J Urol*. 2007 Nov;178:2197–2202. (in Engl)
17. Polom W, Markuszewski M, Cytawa W, Gornicka B, Dabrowska M, Kupisz K, [et al.] Fluorescent Versus Radioguided Lymph Node Mapping in Bladder Cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2017 Jun;15(3):e405–e409. (in Engl)
18. Schaafsma BE, Verbeek FP, Elzevier HW, van der Poel HG, van Leeuwen FW, Vahrmeijer AL. Optimization of sentinel lymph node mapping in bladder cancer using near-infrared fluorescence imaging. *J Surg Oncol*. 2014 Nov;110(7):845–850. (in Engl)
19. Manny TB, Hemal AK. Fluorescence-enhanced robotic radical cystectomy using unconjugated indocyanine green for pelvic lymphangiography, tumor marking, and mesenteric angiography: the initial clinical experience. *Urology*. 2014 Apr;83(4):824–829. (in Engl)
20. Roth B, Wissmeyer MP, Zehnder P, Menter T, Gschwend JE, Hermanns T. A new multimodality technique accurately maps the primary lymphatic landing sites of the bladder. *Eur Urol*. 2010 Feb;57:205–211. (in Engl)
21. Inoue S, Shiina H, Mitsui Y, Yasumoto H, Matsubara A, Igawa M. Identification of lymphatic pathway involved in the spread of bladder cancer: Evidence obtained from fluorescence navigation with intraoperatively injected indocyanine green. *Can Urol Assoc J*. 2013 May-Jun;7(5-6):E322–8. (in Engl)
22. Patel MN, Hemal AK. Molecular Targeted Fluorescence-Guided Intraoperative Imaging of Bladder Cancer Nodal Drainage Using Indocyanine Green During Radical and Partial Cystectomy. *Curr Urol Rep*. 2016 Oct;17(10):74. (in Engl)

УДК 618.3-06
© Коллектив авторов, 2025

И.Г. Мустафин¹, Т.Е. Курманбаев², И.Ю. Коган³,
Е.Ю. Юпатов⁴, Р.М. Набиуллина¹, З.Р. Мухаметзянова¹, М.Д. Леонова⁵
**ОСОБЕННОСТИ ФЕНОТИПА МИКРОВЕЗИКУЛ ПУПОВИННОЙ КРОВИ
НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ**

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Казань

²ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова»

Министерства обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург

³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии
и репродуктологии имени Д.О. Отта», г. Санкт-Петербург

⁴Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России, г. Казань

⁵СПб ГБУЗ «Родильный дом № 13», г. Санкт-Петербург

При беременности количество и фенотип различных микровезикул значительно отличается, особенно при наличии преэклампсии. Известно, что плацентарные микровезикулы способны проникать в организм плода, однако вопрос влияния уровня плацентарных микровезикул на организм плода изучен недостаточно.

Цель. Исследование фенотипа микровезикул в пуповинной крови и взаимосвязи их уровня с состоянием новорожденных, родившихся от матерей с преэклампсией.

Материал и методы. Проведено одномоментное когортное исследование, включающее 105 новорожденных, из которых 30 были рождены матерями с тяжелой преэклампсией и 35 – от матерей с умеренной преэклампсией, 40 – от матерей без гипертензивного синдрома. Уровень циркулирующих микровезикул определялся в пуповинной крови методом проточной цитофлуориметрии.

Результаты: в пуповинной крови обнаружена циркуляция микровезикул плацентарного типа с тканевым фактором, количество которых статистически значимо отличалось в группах исследуемых в зависимости от степени тяжести преэклампсии. Также была установлена взаимосвязь уровня плацентарных микровезикул с массой ребенка при рождении.

Заключение. Установлена взаимосвязь между фенотипом микровезикул пуповинной крови, состоянием новорожденных, их массой и наличием преэклампсии у их матерей.

Ключевые слова: микровезикулы, преэклампсия, новорожденные, пуповинная кровь.

I.G. Mustafin, T.E. Kurmanbaev, I.Yu. Kogan,
E.Yu. Yupatov, R.M. Nabiullina, Z.R. Mukhametzhanova, M.D. Leonova
**PHENOTYPE FEATURES OF UMBILICAL CORD BLOOD MICROVESICLES
IN NEWBORNS FROM MOTHERS WITH PREECLAMPSIA**

During pregnancy, the number and phenotype of various microvesicles varies significantly, especially in the presence of preeclampsia. It is known that placental microvesicles are able to penetrate the fetus, but the issue of the effect of the level of placental microvesicles on the fetus has not been sufficiently studied.

Aim. To study the phenotype of microvesicles in cord blood and the correlation of their level with the condition of newborns from females with preeclampsia.

Material and methods. A cross-sectional cohort study was conducted, including 105 newborns: 30 from mothers with severe preeclampsia and 35 with moderate, 40 from pregnant women without hypertensive syndrome. The level of circulating microvesicles was determined in cord blood using flow cytometry.

Results. Circulation of placental-type microvesicles and tissue factor microvesicles was detected in cord blood, the amount of which statistically significantly differed in the study groups depending on the severity of preeclampsia. A relationship was also established between the level of placental microvesicles and birth weight.

Conclusion. A relationship was established between the phenotype of cord blood microvesicles, the condition of newborns, their weight and the presence of preeclampsia in mothers.

Key words: microvesicles, preeclampsia, newborns, umbilical cord blood.

Микровезикулы (МВ) – это заключенные в липидный бислой везикулы диаметром 100-1000 нм, выделяемые клетками. МВ продуцируются различными типами клеток и участвуют в процессах регуляции. Они содержатся во всех типах биологических жидкостей, включая кровь, амниотическую жидкость, грудное молоко [1,2].

Микровезикулы играют важную роль в процессе имплантации, регулируя иммунный ответ, ремоделирование сосудов эндометрия [3-5]. Плацента в большом количестве продуцирует МВ, необходимые для регуляции течения процесса беременности. Рядом авторов показано, что уровень плацентарных МВ изменяется при преэклампсии, начиная с ранних сроков гестации, что позволяет рассматривать их в качестве потенциального маркера для ранней диагностики этого заболевания [6,7]. При оценке состава циркулирующих МВ при преэклампсии установлено, что они в большом количестве содержат антиангиогенные факторы, оказывающие выраженное повреждающее действие на эндотелий, тромбоциты и вызывающие вазоконстрикцию [8]. Кроме того, циркулирующие МВ оказывают провоспалительное действие [9]. Однако вопрос влияния уровня плацентарных МВ на организм плода изучен недостаточно.

Цель работы – исследование фенотипа микровезикул в пуповинной крови и взаимосвязи их содержания с состоянием новорожденных, родившихся от матерей с преэклампсией.

Материал и методы

Проведено одномоментное когортное исследование 105 новорожденных, из которых 30 были рождены от матерей с тяжелой ПЭ (1-я группа) и 35 – от матерей с умеренной ПЭ (2-я группа), а 40 – от беременных без гипертензивного синдрома (3-я группа). Срок гестации на момент родоразрешения в 1-й группе составил 33,20 ($\pm 3,10$) недели, во 2-й группе – 38,60 ($\pm 1,60$), в 3-й группе – 39,00 ($\pm 1,50$) недели. Средняя масса новорожденного на момент родоразрешения в 1-й группе составила 1594,13 ($\pm 378,06$) г, во 2-й группе – 3520,00 ($\pm 232,38$) г, в 3-й группе – 3437,56 ($\pm 306,17$) г.

Все новорожденные рождены в результате оперативного абдоминального родоразрешения (лапаротомия по Джоейл-Коену, кесарево сечение в нижнем сегменте матки). Показанием к оперативному родоразрешению в 1- и 2-й группах были прогрессирование симптомов ПЭ и отсутствие условий для родоразрешения через естественные родовые пути, в 3-й группе – по акушерским (рубец на матке, ножное предлежание плода) и соматическим (миопия высокой

степени) показаниям.

Новорожденные 1-й группы (60%) и новорожденные 2-й группы (10%) переведены на второй этап лечения по причине морфофункциональной незрелости, синдрома задержки роста плода. Случаев тяжелой асфиксии и младенческой смертности зафиксировано не было.

Кровь для исследования забиралась тотчас после извлечения плода до пересечения пуповины из её артерии пуповины в объеме 5 мл в пробирку с цитратом натрия 3,2%.

Проточная цитофлуориметрия выполнялась на аппарате BD FACSCanto II, Becton Dickinson and Company (BD Biosciences, США). Для определения фенотипа микровезикул использованы меченые моноклональные антитела фирм BD Biosciences (США), CloudClone (КНР), Affinity Biosciences (КНР).

Все беременные дали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных. Протокол исследования утвержден локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ (протокол № 2 от 15.02.2022 года с дополнениями от 29.10.2024 года, протокол № 8).

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.6.3 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка. При нормальном распределении количественные данные описывались с помощью средних значений показателя (M), ошибки среднеквадратичного отклонения (m), При отсутствии нормального распределения – с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела–Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма.

Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования приведены в таблице.

Количество и фенотип циркулирующих микровезикул в периферической крови у новорожденных групп исследования

Параметр	1-я группа (Тяжелая ПЭ, n=30)	2-я группа (Умеренная ПЭ, n=35)	3-я группа (Беременные без гипертензивного синдрома, n=40)
ALLP ⁺ MB, % Me, [IQR]	1,50* [0,00;1,60]	1,30* [0,00; 1,60]	0,90* [0,10; 1,30]
TF ⁺ MB, % Me, [IQR]	0,80* [0,10; 2,40]	0,20* [0,00; 0,80]	0,10* [0,10; 2,40]
ЛПС ⁺ MB, % M(m)	0	0	0
CD235 ⁺ MB, % M(m)	0,2 [0,00;2,1]	0,25 [0,00;2,4]	0,4 [0,00;1,1]

Примечание. ALLP – плацентарная щелочная фосфатаза, TF – тканевой фактор; ЛПС – липополисахарид грам (-) бактерий; CD235 – маркер эритроцитарных микровезикул; * p<0,05.

При оценке фенотипа и количества циркулирующих в пуповинной крови МВ обнаружены МВ плацентарного происхождения и с тканевым фактором, а также МВ эритроцитарные (см. таблицу). Количество плацентарных МВ статистически значимо было повышено в группе новорожденных, родившихся от матерей с тяжелой преэклампсией (в 1,2 раза выше, чем у новорожденных, родившихся от матерей с умеренной ПЭ, в 1,7 раза выше, чем у новорожденных, родившихся от матерей без гипертензивного синдрома (p<0,05)). Количество микровезикул с тканевым фактором также было повышено в группе новорожденных, родившихся от матерей с тяжелой преэклампсией (в 4 раза выше, чем у новорожденных, родившихся от матерей с умеренной ПЭ, в 8 раз выше, чем у новорожденных, родившихся от матерей без гипертензивного синдрома (p<0,05)). Статистически значимых различий между количеством эритроцитарных МВ в исследуемых группах получено не было.

Нами получены данные о количестве и фенотипе микровезикул, циркулирующих в периферической крови у матерей новорожденных. Установлены достоверно значимые различия между группами пациенток с преэклампсией различной степени тяжести и без гипертензивного синдрома по следующим фенотипам МВ: плацентарным (PLAP⁺), с тканевым фактором, эритроцитарным и с липополисахаридом грамотрицательных микроорганизмов. При этом у беременных с тяжелой ПЭ уровень плацентарных МВ в 2,5 раза выше, чем в группе пациенток с умеренной ПЭ и в 3 раза выше по сравнению с группой беременных без гипертензивного синдрома (p<0,05); уровень микровезикул с тканевым фактором в 2 раза превышал показатели беременных с умеренной ПЭ и в 6 раз – у беременных без гипертензивного синдрома (p<0,05); уровень МВ с ЛПС был выше в 27 раз по сравнению с беременными без гипертензивного синдрома и в 1,6 раза выше по сравнению с беременными с умеренной ПЭ (p<0,05); уровень эритроцитарных МВ в 52 раза превышал показатели беременных с

умеренной ПЭ (p<0,05) и в 98 раз показатели беременных без гипертензивного синдрома (p<0,05) [10].

Следует отметить, что в отличие от кровотока матери в кровотоке у новорожденных не обнаруживаются МВ с липополисахаридом грамотрицательных микроорганизмов, количество которых напрямую зависело от степени тяжести преэклампсии, что вероятнее всего свидетельствует об избирательной проницаемости плаценты для МВ. Однако повышение уровня плацентарных МВ и МВ с тканевым фактором выявлено и у беременных с преэклампсией и у их новорожденных, из этого следует, что циркулирующие МВ попадают в кровотоки новорожденного от матери.

Для оценки взаимосвязи уровня циркулирующих МВ с массой новорожденного и баллами по шкале Апгар, а также связи с развитием неблагоприятных тромбгеморрагических осложнений нами был проведен корреляционный анализ.

Статистически значимые различия получены при оценке взаимосвязи массы новорожденного и количества плацентарных микровезикул (r = -0,332, p< 0,001).

При оценке связи количества плацентарных микровезикул (МВ ALPP⁺) и массы новорожденного была установлена умеренная обратная связь. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$Y_{\text{ALPP, \%}} = -0,001 \times X_{\text{масса при рождении}} + 4,779$$

Полученные данные свидетельствуют о наличии взаимосвязи между уровнем плацентарных микровезикул и массой новорожденного.

При оценке взаимосвязи содержания микровезикул с тканевым фактором и массой новорожденного и баллами по шкале Апгар, а также связи с развитием неблагоприятных тромбгеморрагических осложнений статистически значимых различий установлено не было.

Выводы

1. В пуповинной крови новорожденных, рожденных от матерей с преэклампсией

сией обнаружены плацентарные микровезикулы и микровезикулы с тканевым фактором, уровень которых зависел от степени тяжести преэклампсии, а также от уровня последних в кровотоке матери.

2. Плацентарные микровезикулы, по всей видимости, отражают степень плацентарной дисфункции и коррелируют с массой новорожденного, что может быть исполь-

зовано для прогнозирования неблагоприятных осложнений для плода и новорожденного.

Заключение

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что фенотип циркулирующих в пуповинной крови микровезикул связан с состоянием новорожденного, массой при рождении, а также наличием преэклампсии у матери.

Сведения об авторах статьи:

Мустафин Ильшат Ганиевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой биохимии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. Адрес: 420015, г. Казань, ул. Бутлерова, 49. ORCID: 0000-0001-9683-3012. E-mail: ilshat64@mail.ru.

Курманбаев Тимур Ерланович – к.м.н., ст. преподаватель кафедры акушерства и гинекологии ВМедА. Адрес: 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Клиническая, 6. Телефон: 8(812)667-71-46. ORCID: 0000-0003-0644-5767. E-mail: timka_rus@inbox.ru.

Коган Игорь Юрьевич – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». Адрес: 199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3. Тел.: 8(812)328-23-61. ORCID: 0000-0002-7351-6900. E-mail: ikogan@mail.ru.

Юпатов Евгений Юрьевич – д.м.н., доцент, зав. кафедрой акушерства и гинекологии КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Адрес: 420015, г. Казань, ул. Бутлерова, 49. ORCID: 0000-0001-8945-8912. E-mail: e.yupatov@mcclinics.ru.

Набиуллина Роза Муллаяновна – к.м.н., доцент кафедры биохимии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. Адрес: 420015, г. Казань, ул. Бутлерова, 49. ORCID: 0000-0001-5942-5335. E-mail: nabiullina.rosa@yandex.ru.

Мухаметзянова Зарина Рамисовна – аспирант кафедры биохимии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. Адрес: 420015, г. Казань, ул. Бутлерова, 49. ORCID: 0000-0002-7525-7455. E-mail: zarinam75@gmail.com.

Леонова Маргарита Дмитриевна – зав. родильным отделением СПб ГБУЗ «Родильный дом № 13». Адрес: 191124, г. Санкт-Петербург, ул. Костромская, 4. Тел. 8(812)271-01-90. E-mail: _margarita_@bk.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Exosomal lipid composition and the role of ether lipids and phosphoinositides in exosome biology/T. Skotland [et al.] // Journal of Lipid Research. – 2019. – №60. – P. 9-18. DOI: 10.1194/jlr.R084343
2. O'Neil, E.V. Extracellular vesicles: Novel regulators of conceptus-uterine interactions? / E.V. O'Neil, G.W. Burns, T.E. Spencer // Theriogenology. – 2020. – №150. – P. 106-112. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2020.01.083
3. Emerging Role of Extracellular Vesicles in Embryo-Maternal Communication throughout Implantation Processes/ K. Nakamura [et al.]// International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – Vol. 21, №15. – P. 5523. DOI: 10.3390/ijms21155523
4. Mincheva-Nilsson, L. Placenta-derived exosomes and syncytiotrophoblast microparticles and their role in human reproduction: immune modulation for pregnancy success / L. Mincheva-Nilsson, V. Baranov // American Journal of Reproductive Immunology. – 2014. – Vol. 72, №5. – P. 440-457. DOI: 10.1111/aji.12311.
5. The Role of Extracellular Vesicles in Embryo Implantation/ K. Chen [et al.] // Frontiers in Endocrinology. – 2022. – №13. – P.809596. DOI: 10.3389/fendo.2022.809596
6. Placental extracellular vesicles and pre-eclampsia/ J. Schuster [et al.] // American journal of reproductive immunology. – 2021. – Vol.85,№2. – P.1-16. DOI:10.1111/aji.13297.6.
7. Late first trimester circulating microparticle proteins predict the risk of preeclampsia< 35 weeks and suggest phenotypic differences among affected cases/ T.F. McElrath [et al.]. // Scientific reports. – 2020. – Vol. 10, №1. – P. 17353. DOI: 10.1038/s41598-020-74078-w
8. Placenta-derived extracellular vesicles induce preeclampsia in mouse models/ C. Han [et al.]. // Haematologica. – 2020. – Vol. 105, №6. – P. 1686. DOI: 10.3324/haematol.2019.226209
9. Placental Exosomes as Early Biomarker of Preeclampsia: Potential Role of Exosomal MicroRNAs Across Gestation/ C. Salomon [et al.]. // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2017. – № 102. – P. 3182–3194. DOI: 10.1210/jc.2017-00672
10. Клинико-патифизиологические аспекты микровезикулярного состава периферической крови у беременных с преэклампсией/ И.Г. Мустафин [и др.]. // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т.17, №3. – С.36-43. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(3).36-43

REFERENCES

1. Skotland T.[et al.] Exosomal lipid composition and the role of ether lipids and phosphoinositides in exosome biology. Journal of Lipid Research. 2019;60: 9–18. (in Engl) DOI: 10.1194/jlr.R084343
2. O'Neil E.V., Burns G.W., Spencer T.E. Extracellular vesicles: Novel regulators of conceptus-uterine interactions. Theriogenology. 2020;150:106-112. (in Engl) DOI: 10.1016/j.theriogenology.2020.01.083
3. K. Nakamura [et al.] Emerging Role of Extracellular Vesicles in Embryo-Maternal Communication throughout Implantation Processes. International Journal of Molecular Sciences.2020;21(15):5523(in Engl) DOI: 10.3390/ijms21155523
4. Mincheva-Nilsson L., Baranov V. Placenta-derived exosomes and syncytiotrophoblast microparticles and their role in human reproduction: immune modulation for pregnancy success. American Journal of Reproductive Immunology. 2014;72(5):440-457. (in Engl) DOI: 10.1111/aji.12311.
5. K. Chen [et al.] The Role of Extracellular Vesicles in Embryo Implantation. Frontiers in Endocrinology.2022;(13):809596. (in Engl) DOI: 10.3389/fendo.2022.809596
6. J. Schuster [et al.] Placental extracellular vesicles and pre-eclampsia. American journal of reproductive immunology.2021;85(2):1-16. (in Engl) DOI:10.1111/aji.13297.6.
7. McElrath T.F. [et al.] Late first trimester circulating microparticle proteins predict the risk of preeclampsia< 35 weeks and suggest phenotypic differences among affected cases. Scientific reports. 2020;10(1):17353. (in Engl) DOI: 10.1038/s41598-020-74078-w
8. Han C. [et al.] Placenta-derived extracellular vesicles induce preeclampsia in mouse models. Haematologica. 2020;105(6):1686. (in Engl) DOI: 10.3324/haematol.2019.226209
9. Salomon C. [et al.] Placental exosomes as early biomarker of preeclampsia: potential role of exosomal MicroRNAs Across Gestation. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2017;102:3182–3194. (in Engl) DOI: 10.1210/jc.2017-00672
10. Mustafin I.G. [et al.] Clinical and pathophysiological aspects of microvesicular composition of peripheral blood in pregnant women with preeclampsia. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024;17(3):36-43. (in Engl)DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(3).36-43.