



Обзор

Нейтрофильные внеклеточные ловушки: молекулярно-клеточные механизмы формирования, роль в развитии плацентарных нарушений и преэклампсии

Гаспарян С.А.¹ • Топузов А.Г.² • Орфанова И.А.¹ • Ахмедова С.М.¹

Гаспарян Сусанна Артасешовна – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом дополнительного профессионального образования¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8284-8117>

✉ 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310, Российская Федерация.
E-mail: prof-gasp55@yandex.ru

Топузов Александр Георгиевич – главный врач²; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-8613-1548>. E-mail: topuzov42@mail.ru

Орфанова Идилия Ашотовна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом дополнительного профессионального образования¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7871-7218>. E-mail: idiliya24@yandex.ru

Ахмедова Сабият Магомедгаджиевна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом дополнительного профессионального образования¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3683-0316>. E-mail: sabiyat.ahmedova@mail.ru

В обзоре обобщены современные представления о нейтрофильных внеклеточных ловушках (англ. neutrophil extracellular traps, NETs) и их роли в развитии процессов воспаления и тромбообразования при физиологической и осложненной беременности. Описаны основные стимулы инициации и молекулярно-клеточные реакции, приводящие к генерации NETs. В процессе гестации различные триггеры беременности (цитокины, гормоны, колониестимулирующие факторы и др.) способствуют повышенной активности компонентов врожденного иммунитета, связанной с процессами миграции нейтрофилов в ткани плацентарного комплекса, адгезии, дегрануляции, фагоцитоза и выброса внеклеточных нейтрофильных ловушек. Установлено, что неконтролируемая aberrantная генерация NETs, а также их продуктов, включая активные формы кислорода, может оказывать цитотоксический эффект на клетки и ткани матери, неблагоприятное влияние на плод, способствовать повреждению плаценты, вызывая преэклампсию и такие осложнения беременности, как плацентарные нарушения и имунотромбозы. Появление новых данных о морфологических и функциональных особенностях клеточного

звена врожденного иммунитета диктует необходимость их углубленного исследования с учетом функционального потенциала и условий формирования NETs, уточнения и определения патогенетического значения при течении нормальной и осложненной беременности. Перспективными представляются изучение возможности оценки уровня ДНК-ловушек для ранней диагностики и прогноза гестационных осложнений, а также разработки новых лечебных стратегий с использованием таргетной терапии.

Ключевые слова: нейтрофильные внеклеточные ловушки (NETs), врожденный иммунитет, беременность, плацентарные нарушения, преэклампсия

Для цитирования: Гаспарян СА, Топузов АГ, Орфанова ИА, Ахмедова СМ. Нейтрофильные внеклеточные ловушки: молекулярно-клеточные механизмы формирования, роль в развитии плацентарных нарушений и преэклампсии. Альманах клинической медицины. 2023;51(8):469–477. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-050.

Поступила 19.04.2023; доработана 04.09.2023; принята к публикации 16.10.2023

¹ ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310, Российская Федерация

² ГБУЗ Ставропольского края «Минераловодский межрайонный родильный дом»; 357209, г. Минеральные воды, Февральский пер., 21, Российская Федерация



Нейтрофильные лейкоциты представляют собой основные, наиболее многочисленные, но короткоживущие клетки гранулоцитарного ряда. Они обеспечивают первый эшелон защитных факторов иммунной системы организма, являясь ключевым клеточным звеном врожденного иммунного ответа. Клетки составляют практически 60–70% лейкоцитов, циркулирующих в кровеносном русле, отличаются высокой скоростью образования (до $5-10 \times 10^{10}$ в день) и коротким периодом полураспада (в среднем 6–8 часов) [1, 2].

К каноническим и давно изученным эффекторным функциям нейтрофилов относят фагоцитоз, продукцию активных форм кислорода (АФК), дегрануляцию и хемотаксис [3, 4]. Однако в последние годы роль этих клеток подверглась пересмотру в связи с появлением новых научных фактов. Установлено, что нейтрофилы играют важную роль не только в борьбе с микроорганизмами (бактерии, грибы, паразиты) при реализации инфекционного иммунитета и воспалительных реакций, но также участвуют в процессах стерильного воспаления, острого повреждения, онкогенеза, аутоиммунитета, способны направлять и регулировать многие реакции адаптивного иммунного ответа, осуществлять специфические интра-, ауто- и паракринные взаимодействия посредством продукции широкого спектра белково-пептидных факторов (про- и противовоспалительных цитокинов, факторов роста, хемоаттрактантов, молекул адгезии и др.) [5–7].

Получены данные, свидетельствующие о выраженной гетерогенности популяции нейтрофильных гранулоцитов по численности отдельных групп клеток, продолжительности их жизни, активности, фенотипу и др. [8, 9]. Обнаружены две отдельные субпопуляции, отличающиеся по денситометрическим параметрам и, соответственно, ряду выполняемых ими функций. Различают нейтрофилы нормальной и низкой плотности, в основе дифференцировки этих субпопуляций лежит разделение в градиенте плотности: клетки нормальной плотности осаждаются вместе с другими полиморфноядерными лейкоцитами; нейтрофилы низкой плотности остаются в слое мононуклеарных клеток. Если функциональный потенциал первых изучен достаточно хорошо, то о функциях нейтрофилов низкой плотности пока известно недостаточно. Считается, что они способны проявлять не только противовоспалительные, но и иммуносупрессивные свойства, а также участвовать в патогенетических механизмах таких заболеваний, как ВИЧ, туберкулез, системная красная

волчанка и др. [10–12]. Особое внимание исследователей в контексте получения новых фактов по морфологии, составу и функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов привлекает изучение роли факторов врожденного иммунитета в развитии физиологической беременности и патогенезе гестационных осложнений.

Цель настоящего обзора – анализ отечественных и зарубежных источников научной литературы, посвященных условиям и механизмам формирования нейтрофильных внеклеточных ловушек, а также их участию в патофизиологии плацентарных нарушений и преэклампсии.

Поиск литературы проводили по базам данных PubMed и РИНЦ (www.elibrary.ru), преимущественно за последние 5 лет, по ключевым словам “neutrophils” + “neutrophil extracellular traps (NETs)” + “pregnancy” / “neutrophil extracellular traps (NETs)” + “placental disorders” / “neutrophil extracellular traps (NETs)” + “preeclampsia”; «нейтрофилы» + «нейтрофильные внеклеточные ловушки» + «беременность» / «нейтрофильные внеклеточные ловушки» + «плацентарные нарушения» / «нейтрофильные внеклеточные ловушки» + «преэклампсия». В основном отечественные и зарубежные работы, касающиеся темы поиска, представлены обзорами по общим аспектам формирования и функционирования ДНК-ловушек. Следует отметить немногочисленность доступных оригинальных статей, в которых авторы подчеркивают, что многие вопросы остаются еще не до конца выясненными и требуют проведения дальнейших исследований в этом актуальном направлении акушерства и гинекологии.

Нейтрофильные внеклеточные ловушки (NETs)

2004 год стал переломным моментом в длительной истории изучения морфологии и функций нейтрофилов. Ранее ученые выделяли два возможных варианта развития событий после встречи клеток с патогенами: фагоцитоз и экзоцитоз. Впервые в Институте Макса Планка группой немецких исследователей был выявлен и описан новый механизм антимикробной активности нейтрофилов, реализуемый через выбрасывание клеткой во внеклеточное пространство сетеподобной структуры с иммобилизованными на ее волокнах молекулами различных гранулярных белков [13–15]. Обнаруженные экстрацеллюлярные образования авторы назвали нейтрофильными внеклеточными ловушками (англ. neutrophil extracellular traps, NETs), а сам процесс – нетозом.

Процесс формирования ДНК-ловушек начинается в ответ на действие стимулирующих



агентов, к которым в первую очередь причисляют микроорганизмы (грамположительные, грамотрицательные бактерии и грибы). Биологическая целесообразность образования NETs обусловлена ситуациями, когда инфекционный агент имеет размеры, превосходящие размеры клетки, и не может подвергнуться фагоцитозу. Следовательно, в качестве стимулов и регуляторов образования NETs могут выступать как размеры микроорганизмов, так и факторы их вирулентности, а также провоспалительные молекулы. Кроме того, в процессе регуляции NETs участвуют и другие стимулирующие агенты, например, различные аутоантитела, иммунные комплексы, компоненты комплемента, кристаллы уратов, мочевой кислоты, холестерина, провоспалительные цитокины (IL-1, 6, 8, TNF- α) [16–18]. Важную роль в иницировании образования ДНК-ловушек играют межклеточные взаимодействия нейтрофилов с эндотелиоцитами и активированными тромбоцитами [19].

Установлено, что морфологические сетевые структуры NETs представлены сложным комплексом, состоящим из деконденсированных нитей хроматина, толщина которых варьирует от 15 до 17 нм, с иммобилизованными разнообразными цитозольными белковыми глобулами диаметром 25–30 нм, включающими молекулы нейтрофильной эластазы (NE), миелопероксидазы (MPO), матриксных металлопротеиназ, лизоцима, лактоферрина, желатиназы, коллагеназы, катапсина G и др. [20, 21]. В составе NETs могут присутствовать также остатки разрушенных в процессе нетоза структур цитоскелета клетки, включая филаменты актина и миозина. Однако при всем разнообразии состава ловушки более 70% составляют гистоны с преобладанием NE и MPO [22, 23]. Площадь сетеподобной внеклеточной структуры нейтрофила с комплексом вышеуказанных компонентов, выбрасываемой во внеклеточное пространство, обычно может превышать размер нейтрофила до 10–15 раз; данные особенности строения и размеров ловушки позволяют ей взаимодействовать с достаточно крупными патогенами, способными уклоняться от фагоцитоза и избегать уничтожения [24, 25]. Именно поэтому выявленную способность нейтрофильных лейкоцитов формировать NETs, выбрасывая во внеклеточное пространство свое содержимое, включая хроматин ДНК, гистоны и гранулированные белки, можно рассматривать как избирательный адаптационный механизм функционирования неспецифического иммунитета и считать началом новой эры в исследовании функций нейтрофильных гранулоцитов [26, 27].

Механизмы и пути нетоза

ДНК-ловушка появляется как следствие фундаментальной реорганизации и дезинтеграции субклеточных структур нейтрофила, связанных с процессами деконденсации хроматина и его гомогенизации с цитозольными компонентами. При последующем их выбросе в межклеточное пространство могут происходить три различных варианта событий:

- выделение ДНК-ловушки (собственно нетоз (англ. NETosis)), которое наблюдается при разрушении цитоплазматической мембраны, деконденсации ядерного хроматина, высвобождении ловушки и сопровождается гибелью клетки, – классическое суицидальное образование NETs (суицидальный нетоз, англ. suicide NETosis) [27, 28];
- формирование ДНК-ловушки по механизму экзоцитоза, то есть при образовании комплекса клеточных ферментов, гистонов и волокон ДНК не нарушается целостность цитоплазматической мембраны и внутриклеточная структура нейтрофила (витальный нетоз, англ. vital NETosis) [28, 29];
- образование ДНК-ловушки из митохондриальной, а не ядерной ДНК (митохондриальный нетоз, англ. mitochondrial NETosis) [28, 30, 31].

Надо отметить, что в варианте несмертельного витального нетоза клетка остается живой и даже функционально активной, но при этом в составе ловушки будут отсутствовать белки цитоскелета и цитоплазматические компоненты. При развитии суицидального нетоза различают Nox-2-зависимый и Nox-2-независимый пути [32].

Инициация нетоза по Nox-2-зависимому пути связана с активацией нейтрофила форабол-12-миристал-13-ацетатом (PMA) через сигнальный каскад с участием протеинкиназы C (PKC) и NADPH-оксидазы 2 (Nox-2), индуцирующий синтез АФК. Повышенное содержание АФК способствует освобождению MPO и NE из азурофильных гранул и их выходу в цитозоль. Под влиянием MPO перекись водорода претерпевает ряд превращений до хлорноватистой кислоты, которая стимулирует NE, вызывает разрушение цитоскелета, плазматической и ядерной оболочек, деконденсацию ядерной ДНК [2, 33].

Для Nox-2-независимого пути основным является повышение уровня внутриклеточного кальция, индуцируемого после стимуляции клеток иономицином или ионофорами кальция. Механизм не до конца расшифрован, но предполагают, что реализуется он без участия АФК через активацию PAD4 (пептидиларгининдеиминазы 4), которая



запускает каскад внутриклеточных реакций и катализирует цитруллинирование гистонов, в результате чего происходит деконденсация хроматинового скелета, разрыв ядерной мембраны, высвобождение ядерной ДНК, комплексирование в цитоплазме нитей ДНК с ядерными гистонами, молекулами белков и содержимым гранул нейтрофилов. После разрушения клеточной мембраны генетический материал вместе со смесью белков поступает во внеклеточное пространство [25, 34].

Участие NETs в процессах гемостаза

Исследования последних лет показали, что механизм нетоза тесно связан с процессами коагуляции [35]. При этом участие ловушек в процессах гемостаза может происходить при непосредственном контакте паутиных структур NETs с тромбоцитами и клетками эндотелия по типу «лиганд – рецептор». Взаимодействие между эндотелиоцитами, лейкоцитами и тромбоцитами осуществляется непосредственно через трансмембранные гликопротеины, реализующие реакции клеточной адгезии, путем образования сложного комплекса селективных P и E с высокоаффинным лигандом PSGL-1 на мембране нейтрофила или при опосредованном участии цитокиновых молекул.

Однако не исключен иной вариант событий, при котором основные компоненты NETs (нити ДНК и гистоны) сами способствуют активации тромбоцитов и эндотелиоцитов, осуществляя межклеточные взаимодействия посредством молекул адгезии и клеточного мембранного аппарата [22, 36]. Возможно возникновение и так называемой петли положительной обратной связи, когда гистоны, входящие в состав NETs, активируют тромбоциты, а активированные тромбоциты стимулируют повышенное образование нейтрофильных внеклеточных ловушек.

Кроме этого, в локализованные на поверхности эндотелия NETs могут попадать, задерживаться и накапливаться, помимо тромбоцитов, и другие клетки периферической крови, включая эритроциты и лимфоциты, что способствует образованию некоего «каркаса», усиленного волокнами фибрина и фибронектина, на основе которого происходит повышенное тромбообразование [37, 38].

Определенную роль в активации коагуляционного гемостаза играют электростатические взаимодействия. Точный механизм их реализации пока неизвестен, но высказывается мнение, что отрицательно заряженные NETs могут инициировать внешний путь свертывания посредством селективной экспрессии на сетчатых структурах фактора

III и непосредственно активировать участников внутреннего пути свертывания – факторы XI и XII [39, 40].

Роль NETs в процессе гестации и родов

Является установленным факт, что при беременности и в родах, которые сопровождаются развитием стерильного воспалительного процесса, регистрируется периферическая нейтрофилия, связанная с увеличением числа циркулирующих нейтрофилов как нормальной, так и низкой плотности [41]. Увеличение доли нейтрофильных лейкоцитов в периферии может происходить вследствие повышенной при беременности продукции костного мозга, нарушения апоптоза клеток и/или системной воспалительной реакции, опосредованной растворимыми продуктами плаценты [42].

В процессе гестации различные триггеры беременности (цитокины, гормоны, колониестимулирующие факторы и др.) способствуют повышенной активности факторов врожденного иммунитета на фоне подавления клеточно-опосредованного иммунного ответа. Наблюдается динамичная миграция лейкоцитов в ткани плацентарного комплекса для осуществления антимикробных функций, а также удаления возможного клеточного мусора [43]. Повышенный активационный статус нейтрофилов периферической крови беременных подтвержден в целом ряде исследований их фенотипа [44, 45].

Во время родов происходит нейтрофильная инфильтрация миометрия на фоне биохимических изменений, связанных со снижением синтеза коллагена, повышением активности коллагеназы, увеличением концентрации провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 β , IL-6, IL-8, матриксных металлопротеиназ 8 и 9, которые содержатся в гранулах нейтрофилов, и ряда медиаторов, включая COX-2 и синтазу PGEB [42, 46].

При преждевременных родах, произошедших до 37 недель беременности, важным аспектом представляется учет их возможных причин, включая инфекции и/или развитие воспаления, что также непосредственным образом связаны с активацией нейтрофильного звена врожденного иммунитета, а именно усилением миграции, адгезии, дегрануляции, фагоцитарной активности клеток. Нейтрофилы активно инфильтрируют шейку матки, матку и плодные оболочки, усиленно продуцируя NETs. По данным проточной цитометрии, гранулоциты в этой ситуации начинают экспрессировать достаточно высокие уровни CD11b, CD15 и CD66 [47–49].



Плацентарные нарушения и NETs

Плацента – уникальный по своему строению и функциям орган плодово-материнского происхождения, необходимый для длительного внутриутробного развития ребенка, который функционирует как сложная транспортная система, направляя питательные вещества для поддержки растущего плода, создавая физический барьер между кровообращением матери и плода, обеспечивая не только питательную, но и дыхательную, выделительную, защитную функции. Поэтому плацентарные нарушения рассматривают как поликаузальный синдром, развивающийся в результате сочетанной реакции плода и плаценты при нарушении молекулярных, клеточных, тканевых и органных адаптационно-гомеостатических реакций фетоплацентарной системы. Считается, что присутствие aberrantных NETs, а также их продуктов, включая АФК, в тканях и сосудах плаценты может оказывать цитотоксический эффект на клетки и ткани, неблагоприятное влияние на плод, способствовать повреждению плаценты, вызывая сосудистые изменения, и провоцировать прерывание беременности [50, 51].

Патофизиология плацентарных нарушений связана с неадекватной инвазией маточных артерий клетками трофобласта и возникновением дефектного потока в межворсинчатом пространстве, что ухудшает усвоение питательных веществ и кислородный обмен, вызывая недостаточность питания и хроническую гипоксию плода [52].

В отличие от здоровой плаценты при прогрессировании плацентарных нарушений патологическая активация эндотелиоцитов вызывает повышенное высвобождение молекул Р-селектина и фактора Виллебранда, обуславливающих привлечение и тесное взаимодействие тромбоцитов и нейтрофилов, формирующих каркас построения тромба. Последующая aberrantная продукция NETs может вызывать повреждение спиральных артерий и прогрессирование плацентарных нарушений [53]. При этом не исключено, что высокое содержание внеклеточных нейтрофильных ловушек будет источником провоспалительных и антиангиогенных факторов, передающихся плоду, последствия чего пока неизвестны.

Роль NETs в развитии преэклампсии

Одно из грозных плацентарно-опосредованных осложнений беременности – преэклампсия, в патофизиологии которой основное значение придается процессам воспаления, гипертонии и почечной недостаточности. Несмотря на распространенность заболевания (до 8% беременностей), высокую угрозу

потери беременности, материнской и неонатальной смертности, понимание особенностей патогенеза преэклампсии и выбор наиболее эффективной терапевтической тактики остаются одними из основополагающих проблем акушерства и гинекологии.

Именно преэклампсия оказалась первым осложнением беременности, при котором были описаны патофизиологические механизмы активации врожденного иммунитета и образования NETs (таблица).

Суммируя полученные авторами результаты, можно констатировать, что на фоне гормонального дисбаланса индуцированная плацентарными микрочастицами патологическая активация нейтрофильных лейкоцитов через IL-8-зависимый механизм в условиях усиления воспалительных явлений приводит к повышенному высвобождению внеклеточных ловушек, компоненты которых обладают прокоагулянтной и протромботической активностью, что увеличивает риск развития венозной тромбоэмболии у беременной [31, 59–62].

Кроме того, неадекватная иммунная активация в системе «мать – плацента – плод» может способствовать иммуногенным процессам с участием гуморальных и клеточных факторов адаптивного иммунитета, выработке антител против плацентарных и фетальных эпитопов и развитию иммунотромбоза [54, 56, 62]. Имуноопосредованное повреждение эндотелия вызывает активацию компонентов комплемента, внутреннего и внешнего путей свертывания крови. Нейтрофилы мигрируют к очагам повреждения эндотелия, и через различные (суицидальные/витальные) механизмы нетоза происходит неконтролируемое образование внеклеточных ловушек. В свою очередь, NETs экспрессируют PAD4, способствуя через каскад реакций активации тромбоцитов. Посредством электростатического взаимодействия отрицательно заряженных внеклеточных структур NETs и положительно заряженных гистонов формируется каркас-матрица для прикрепления эритроцитов и тромбоцитов с выстраиванием внутрисосудистого тромба. Образование оси «NETs – тромбоциты – тромбин» индуцирует внутрисосудистое свертывание крови, прогрессирование микрососудистой дисфункции и ишемических изменений в плаценте [63].

Детальные сведения об основных звеньях патогенеза преэклампсии с учетом новых данных по активации и нарушению регуляции NETs могут оказаться полезными для ранней диагностики осложнений беременности и своевременного предотвращения развития нежелательных последствий.



Основные достижения в изучении патофизиологии нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs) при преэклампсии

Автор [источник]	Год публикации	Страна	Результаты
S. Hahn и соавт. [54]	2014	Швейцария	Обнаружили NETs при преэклампсии, установили их связь с тромбозами и риском инфаркта плаценты
K. Egan и соавт. [55]	2015	Ирландия	Описали механизмы, лежащие в основе протромботического фенотипа при преэклампсии с участием NETs
W. Marder и соавт. [56]	2016	США	При гистопатологическом анализе плаценты при преэклампсии количественно определили нейтрофилы и NETs в межворсинчатом пространстве. Показали, что aberrantное образование NETs оказывает токсическое «проапоптотическое» воздействие на трофобласты, нарушает структуру спиральных артерий и процесс плацентации
C. Sur Chowdhury и соавт. [57]	2016	Швейцария	Установили, что комплексы бесклеточной ДНК/миелопероксидазы NETs постепенно увеличиваются на протяжении всей беременности, но наиболее выражены при преэклампсии
V. Konečná и соавт. [58]	2018	Словакия	Показали, что NETs запускают повышенную продукцию провоспалительных цитокинов, что может приводить к аномальным реакциям клеточного и гуморального иммунного ответа и развитию осложнений беременности, в том числе преэклампсии
L. Vokalova и соавт. [59]	2018	Швейцария, Словакия, Венгрия	Установили, что к факторам, способствующим нарушению регуляции активности нейтрофилов и повышенному образованию NETs, относятся гипергликемия и взаимодействие между повышенными уровнями TNFα с сопутствующим снижением его потенциального регулятора A1AT
M. Moodley и соавт. [60, 61]	2020	Южная Африка	Показали избыточное присутствие NETs в межворсинчатом пространстве, окружающем обменные и проводящие ворсинки плацентарной ткани. Предположили, что NETs могут выступать в качестве ранних биомаркеров патологии синцитиотрофобласта плаценты при преэклампсии
M.M. Islam, N. Takeyama [62]	2023	Япония, Бангладеш	Описали возможность повышенного формирования NETs при преэклампсии через IL-8-зависимый механизм. Компоненты NETs в межворсинчатом пространстве плаценты обнаруживали методом иммунофлюоресцентного окрашивания и показали, что обострение нетоза приводит к повреждению плацентарной ткани
F. Guillotin и соавт. [31]	2023	Франция	Описали различные метаболические пути нетоза, связанные с нормальной беременностью и преэклампсией. Доказали, что основным механизмом при преэклампсии служит суицидальный нетоз

Заключение

С момента открытия NETs получили признание научным сообществом как один из центральных механизмов иммунной регуляции и полноценный участник многообразных физиологических и патологических процессов. Особое внимание, наряду с неоспоримыми защитными антимикробными свойствами внеклеточных нейтрофильных ловушек, привлекает противоречивый аспект их aberrantной активации и неконтролируемой чрезмерной генерации.

Постоянно обновляемые к настоящему времени знания о морфологических и функциональных

особенностях клеточного звена врожденного иммунитета диктуют их детальный и закономерный пересмотр, необходимость дальнейшего углубленного исследования с учетом функционального потенциала и условий формирования NETs, уточнения и определения патогенетического значения при течении нормальной и осложненной беременности. Такой подход, несомненно, имеет перспективы в плане разработки многообещающей стратегии для диагностики и прогнозирования течения целого ряда заболеваний, а также новых предложений по эффективному достижению терапевтических целей с использованием таргетной терапии. ☺

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц в рамках диссертационных исследований.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

С.А. Гаспарян – концепция и дизайн статьи, редактирование и утверждение итогового варианта текста рукописи; А.Г. Топузов – анализ литературы, написание и редактирование текста; И.А. Орфанова и С.М. Ахмедова – поиск и анализ литературы, обработка исходного материала, написание текста. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.



Список литературы / References

- Malech HL, DeLeo FR, Quinn MT. The Role of Neutrophils in the Immune System: An Overview. *Methods Mol Biol.* 2020;2087:3–10. doi: 10.1007/978-1-0716-0154-9_1.
- Poli V, Zanoni I. Neutrophil intrinsic and extrinsic regulation of NETosis in health and disease. *Trends Microbiol.* 2023;31(3):280–293. doi: 10.1016/j.tim.2022.10.002.
- Долгушин ИИ, Мезенцева ЕА, Савочкина АЮ, Кузнецова ЕК. Нейтрофил как «многофункциональное устройство» иммунной системы. *Инфекция и иммунитет.* 2019;9(1):9–38. doi: 10.15789/2220-7619-2019-1-9-38. [Dolgushin II, Mezentseva EA, Savochkina AY, Kuznetsova EK. [Neutrophil as a multifunctional relay in immune system]. *Russian Journal of Infection and Immunity.* 2019;9(1):9–38. Russian. doi: 10.15789/2220-7619-2019-1-9-38.]
- Воробьева НВ. Нейтрофилы – атипичные антигенпрезентирующие клетки. *Вестник Московского университета. Серия 16. Биология.* 2023;78(2):55–63. doi: 10.55959/MSU0137-0952-16-78-2-8. [Vorobjeva NV. [Neutrophils are atypical antigen-presenting cells]. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 16. Biologiya [Herald of Moscow University. Series 16. Biology].* 2023;78(2):55–63. Russian. doi: 10.55959/MSU0137-0952-16-78-2-8.]
- Kubes P. The enigmatic neutrophil: what we do not know. *Cell Tissue Res.* 2018;371(3):399–406. doi: 10.1007/s00441-018-2790-5.
- Liew PX, Kubes P. The Neutrophil's Role During Health and Disease. *Physiol Rev.* 2019;99(2):1223–1248. doi: 10.1152/physrev.00012.2018.
- Rosales C. Neutrophils at the crossroads of innate and adaptive immunity. *J Leukoc Biol.* 2020;108(1):377–396. doi: 10.1002/JLB.4MIR0220-574RR.
- Андрюков БГ, Богданова ВД, Ляпун ИН. Фенотипическая гетерогенность нейтрофилов: новые антимикробные характеристики и диагностические технологии. *Гематология и трансфузиология.* 2019;64(2):211–221. doi: 10.35754/0234-5730-2019-64-2-211-221. [Andryukov BG, Bogdanova VD, Lyapun IN. [Phenotypic heterogeneity of neutrophils: new antimicrobial characteristics and diagnostic technologies]. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology.* 2019;64(2):211–221. Russian. doi: 10.35754/0234-5730-2019-64-2-211-221.]
- Паршина АА, Цыбиков НН. Нейтрофильные внеклеточные ловушки. *Успехи современной биологии.* 2018;138(5):488–502. doi: 10.7868/S004213241805006X. [Parshina AA, Tsybikov NN. [Neutrophil extracellular traps]. *The Successes of Modern Biology.* 2018;138(5):488–502. Russian. doi: 10.7868/S004213241805006X.]
- Cloke T, Munder M, Taylor G, Müller I, Kropf P. Characterization of a novel population of low-density granulocytes associated with disease severity in HIV-1 infection. *PLoS One.* 2012;7(11):e48939. doi: 10.1371/journal.pone.0048939.
- Deng Y, Ye J, Luo Q, Huang Z, Peng Y, Xiong G, Guo Y, Jiang H, Li J. Low-Density Granulocytes Are Elevated in Mycobacterial Infection and Associated with the Severity of Tuberculosis. *PLoS One.* 2016;11(4):e0153567. doi: 10.1371/journal.pone.0153567.
- Takele Y, Adem E, Mulaw T, Müller I, Cotton JA, Kropf P. Following successful anti-leishmanial treatment, neutrophil counts, CD10 expression and phagocytic capacity remain reduced in visceral leishmaniasis patients co-infected with HIV. *PLoS Negl Trop Dis.* 2022;16(8):e0010681. doi: 10.1371/journal.pntd.0010681.
- Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, Weinrauch Y, Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science.* 2004;303(5663):1532–1535. doi: 10.1126/science.1092385.
- Castanheira FVS, Kubes P. Neutrophils and NETs in modulating acute and chronic inflammation. *Blood.* 2019;133(20):2178–2185. doi: 10.1182/blood-2018-11-844530.
- Mutua V, Gershwin LJ. A Review of Neutrophil Extracellular Traps (NETs) in Disease: Potential Anti-NETs Therapeutics. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021;61(2):194–211. doi: 10.1007/s12016-020-08804-7.
- Chen T, Li Y, Sun R, Hu H, Liu Y, Herrmann M, Zhao Y, Muñoz LE. Receptor-Mediated NETosis on Neutrophils. *Front Immunol.* 2021;12:775267. doi: 10.3389/fimmu.2021.775267.
- D'Cruz AA, Ericsson M, Croker BA. Non-apoptotic Cell Death Control of Neutrophil Extracellular Trap Formation. *Methods Mol Biol.* 2022;2523:253–263. doi: 10.1007/978-1-0716-2449-4_16.
- Hidalgo A, Libby P, Soehnlein O, Aramburu IV, Papayannopoulos V, Silvestre-Roig C. Neutrophil extracellular traps: from physiology to pathology. *Cardiovasc Res.* 2022;118(13):2737–2753. doi: 10.1093/cvr/cvab329.
- NaveenKumar SK, Hemshekhar M, Sharathbabu BN, Kemparaju K, Muges G, Girish KS. Platelet activation and ferroptosis mediated NETosis drives heme induced pulmonary thrombosis. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2023;1869(5):166688. doi: 10.1016/j.bbadis.2023.166688.
- Delgado-Rizo V, Martínez-Guzmán MA, Iñiguez-Gutierrez L, García-Orozco A, Alvarado-Navarro A, Fafutis-Morris M. Neutrophil Extracellular Traps and Its Implications in Inflammation: An Overview. *Front Immunol.* 2017;8:81. doi: 10.3389/fimmu.2017.00081.
- Кассина ДВ, Василенко ИА, Гурьев АС, Волков АЮ, Метелин ВБ. Нейтрофильные внеклеточные ловушки: значение для диагностики и прогноза COVID-19. *Альманах клинической медицины.* 2020;48:43–50. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-029. [Kassina DV, Vasilenko IA, Gur'ev AS, Volkov AY, Metelin VB. [Neutrophil extracellular traps: diagnostic and prognostic value in COVID-19]. *Almanac of Clinical Medicine.* 2020;48:43–50. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-029.]
- Noubouossie DF, Whelihan MF, Yu YB, Sparkenbaugh E, Pawlinski R, Monroe DM, Key NS. In vitro activation of coagulation by human neutrophil DNA and histone proteins but not neutrophil extracellular traps. *Blood.* 2017;129(8):1021–1029. doi: 10.1182/blood-2016-06-722298.
- Плескова СН, Крюков ПН. Провоспалительные механизмы гибели нейтрофильных гранулоцитов. *Цитология.* 2019;61(5):357–369. doi: 10.1134/S0041377119050031. [Pleskova SN, Kriukov RN. [Proinflammatory mechanisms of neutrophil granulocyte death]. *Tsitologiya [Cytology].* 2019;61(5):357–369. Russian. doi: 10.1134/S0041377119050031.]
- Zhu CL, Wang Y, Liu Q, Li HR, Yu CM, Li P, Deng XM, Wang JF. Dysregulation of neutrophil death in sepsis. *Front Immunol.* 2022;13:963955. doi: 10.3389/fimmu.2022.963955.
- Masuda S, Kato K, Ishibashi M, Nishibata Y, Sugimoto A, Nakazawa D, Tanaka S, Tomaru U, Tsujino I, Ishizu A. Phorbol 12-myristate 13-acetate stimulation under hypoxia induces nuclear swelling with DNA outflow but not extracellular trap formation of neutrophils. *Exp Mol Pathol.* 2022;125:104754. doi: 10.1016/j.yexmp.2022.104754.
- Воробьева НВ, Черняк БВ. НЕТоз: Молекулярные механизмы, роль в физиологии и патологии. *Биохимия.* 2020;85(10):1383–1397. doi: 10.31857/S0320972520100061. [Vorobjeva NV, Chernyak BV. [NETosis: molecular mechanisms, role in physiology and pathology]. *Biochemistry.* 2020;85(10):1383–1397. Russian. doi: 10.31857/S0320972520100061.]
- Monteith AJ, Miller JM, Maxwell CN, Chazin WJ, Skaar EP. Neutrophil extracellular traps enhance macrophage killing of bacterial pathogens. *Sci Adv.* 2021;7(37):eabj2101. doi: 10.1126/sciadv.abj2101.
- Zhu S, Yu Y, Ren Y, Xu L, Wang H, Ling X, Jin L, Hu Y, Zhang H, Miao C, Guo K. The emerging roles of neutrophil extracellular traps in wound healing. *Cell Death Dis.* 2021;12(11):984. doi: 10.1038/s41419-021-04294-3.
- Singhal A, Kumar S. Neutrophil and remnant clearance in immunity and inflammation. *Immunology.* 2022;165(1):22–43. doi: 10.1111/imm.13423.
- Воробьева НВ, Черняк БВ, Пинегин БВ. Роль митохондриальной поры в НЕТозе нейтрофилов человека. *Медицинская иммунология.* 2021;23(4):991. [Vorob'eva NV, Chernyak BV, Pinegin BV. [The role of mitochondrial pore in NETosis of human neutrophils]. *Medical Immunology.* 2021;23(4):991. Russian.]
- Guillot F, Fortier M, Portes M, Demattei C, Mousty E, Nouvellon E, Mercier E, Chea M, Letouzey V,



- Gris JC, Bouvier S. Vital NETosis vs. suicidal NETosis during normal pregnancy and preeclampsia. *Front Cell Dev Biol.* 2023;10:1099038. doi: 10.3389/fcell.2022.1099038.
32. Demkow U. Molecular Mechanisms of Neutrophil Extracellular Trap (NETs) Degradation. *Int J Mol Sci.* 2023;24(5):4896. doi: 10.3390/ijms24054896.
33. Thiam HR, Wong SL, Wagner DD, Waterman CM. Cellular Mechanisms of NETosis. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2020;36:191–218. doi: 10.1146/annurev-cellbio-020520-111016.
34. Damascena HL, Silveira WAA, Castro MS, Fontes W. Neutrophil Activated by the Famous and Potent PMA (Phorbol Myristate Acetate). *Cells.* 2022;11(18):2889. doi: 10.3390/cells11182889.
35. de Bont CM, Boelens WC, Pruijn GJM. NETosis, complement, and coagulation: a triangular relationship. *Cell Mol Immunol.* 2019;16(1):19–27. doi: 10.1038/s41423-018-0024-0.
36. McDonald B, Davis RP, Kim SJ, Tse M, Esmon CT, Kolaczowska E, Jenne CN. Platelets and neutrophil extracellular traps collaborate to promote intravascular coagulation during sepsis in mice. *Blood.* 2017;129(10):1357–1367. doi: 10.1182/blood-2016-09-741298.
37. Бицадзе ВО, Слуханчук ЕВ, Хизроева ДХ, Третьякова МВ, Шкода АС, Радецкая ЛС, Макацария АД, Элалами И, Грис Ж, Грандоне Э. Внеклеточные ловушки нейтрофилов (NETs) в патогенезе тромбоза и тромбовоспалительных заболеваний. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2021;76(1):75–85. doi: 10.15690/vramn1395. [Bitsadze VO, Slukhanchuk EV, Khizroeva JH, Tretyakova MV, Shkoda AS, Radetskaya LS, Makatsariya AD, Elalamy I, Gris J, Grandone E. [Extracellular neutrophil traps (NETs) in the pathogenesis of thrombosis and thromboinflammation]. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2021;76(1):75–85. Russian. doi: 10.15690/vramn1395.]
38. Макацария АД, Слуханчук ЕВ, Бицадзе ВО, Хизроева ДХ, Третьякова МВ, Макацария НА, Акиншина СВ, Шкода АС, Панкратьева ЛЛ, Ди Ренцо ДК, Риццо Д, Григорьева КН, Цибилова ВИ, Гри Ж, Элалами И. Внеклеточные ловушки нейтрофилов: участие в процессах воспаления и дисрегуляции гемостаза, в том числе у пациентов с COVID-19 и тяжелой акушерской патологией. *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2021;15(4):335–350. doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.238. [Makatsariya AD, Slukhanchuk EV, Bitsadze VO, Khizroeva JKH, Tretyakova MV, Makatsariya NA, Akinshina SV, Shkoda AS, Pankratyeva LL, Di Renzo GC, Rizzo G, Grigorieva KN, Tsibizova VI, Gris J, Elalamy I. Neutrophil extracellular traps: a role in inflammation and dysregulated hemostasis as well as in patients with COVID-19 and severe obstetric pathology. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2021;15(4):335–350. doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.238.]
39. Wang Y, Luo L, Braun OÖ, Westman J, Madhi R, Herwald H, Mörgelin M, Thorlacius H. Neutrophil extracellular trap – microparticle complexes enhance thrombin generation via the intrinsic pathway of coagulation in mice. *Sci Rep.* 2018;8(1):4020. doi: 10.1038/s41598-018-22156-5.
40. Perdomo J, Leung HHL. Immune Thrombosis: Exploring the Significance of Immune Complexes and NETosis. *Biology (Basel).* 2023;12(10):1332. doi: 10.3390/biology12101332.
41. Zhang J, Shynlova O, Sabra S, Bang A, Briollais L, Lye SJ. Immunophenotyping and activation status of maternal peripheral blood leukocytes during pregnancy and labour, both term and preterm. *J Cell Mol Med.* 2017;21(10):2386–2402. doi: 10.1111/jcmm.13160.
42. Gimeno-Molina B, Muller I, Kropf P, Sykes L. The Role of Neutrophils in Pregnancy, Term and Preterm Labour. *Life (Basel).* 2022;12(10):1512. doi: 10.3390/life12101512.
43. Farias-Jofre M, Romero R, Galaz J, Xu Y, Tao L, Demery-Poulos C, Arenas-Hernandez M, Bhatti G, Liu Z, Kawahara N, Kanninen T, Shaffer Z, Chaiworapongsa T, Theis KR, Tarca AL, Gomez-Lopez N. Pregnancy tailors endotoxin-induced monocyte and neutrophil responses in the maternal circulation. *Inflamm Res.* 2022;71(5–6):653–668. doi: 10.1007/s00011-022-01569-z.
44. Савочкина АЮ, Абрамовских ОС, Мякишева ЭН, Абрамовских КА. Участие плазмы беременных женщин в процессе формирования внеклеточных сетей нейтрофильными гранулоцитами. *Российский иммунологический журнал.* 2019;22(3):1249–1253. doi: 10.31857/S102872210007263-4. [Savochkina AY, Abramovskikh OS, Myakisheva EN, Abramovskikh KA. [Participation of plasma of pregnant women during formation of extracellular traps neutrophil]. *Russian Journal of Immunology.* 2019;22(3):1249–1253. doi: 10.31857/S102872210007263-4.]
45. Alqurashi M, Thurairajah S, Adan M, Chan D, Teoh TG, Bennett PR, Muller I, Kropf P, Sykes L. Characterisation of Normal and Low Density Granulocytes in Pregnancy, Term Labour, and Women at High Risk of Preterm Labour. *Reproductive Sciences.* 2019;26(1 Suppl):122A–123A.
46. Herrera E, Ortega-Senovilla H. Dietary Implications of Polyunsaturated Fatty Acids during Pregnancy and in Neonates. *Life (Basel).* 2023;13(8):1656. doi: 10.3390/life13081656.
47. Абрамовских ОС, Логинова ЮВ. Состояние локального иммунного статуса у женщин с невынашиванием беременности. *Российский иммунологический журнал.* 2022;25(4):363–368. doi: 10.46235/1028-7221-1200-LIS. [Abramovskikh OS, Loginova YV. [Local immune state in the women with miscarriage]. *Russian Journal of Immunology.* 2022;25(4):363–368. doi: 10.46235/1028-7221-1200-LIS.]
48. Кузина НБ, Плахотина ЕН, Кузовлев АН, Белоусова ТН, Брянцев ЕВ, Касина ДВ. Дифференциально-диагностические возможности подсчета уровня нейтрофильных внеклеточных ловушек в венозной крови беременных: сравнительное проспективное исследование. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова.* 2022;4(4):79–87. doi: 10.21320/1818-474X-2021-4-79-87. [Kuzina NB, Plakhotina EN, Kuzovlev AN, Belousova TN, Bryantsev EV, Kasina DV. Differential diagnostic capabilities of calculating the level of neutrophil extracellular traps in the venous blood of pregnant women: a comparative prospective study. *Annals of Critical Care.* 2021;4:79–87. doi: 10.21320/1818-474X-2021-4-79-87.]
49. Vakili S, Torabinavid P, Tabrizi R, Shojazadeh A, Asadi N, Hessami K. The Association of Inflammatory Biomarker of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio with Spontaneous Preterm Delivery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mediators Inflamm.* 2021;2021:6668381. doi: 10.1155/2021/6668381.
50. Элалами И. Венозные тромбозы у беременных женщин: генетические и эпигенетические факторы риска. *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2019;13(3):245–254. doi: 10.17749/2313-7347.2019.13.3.245-254. [Elalamy I. Venous thrombosis in pregnant women: genetic and epigenetic risk factors. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2019;13(3):245–254. doi: 10.17749/2313-7347.2019.13.3.245-254.]
51. Giaglis S, Stoikou M, Grimolizzi F, Subramanian BY, van Breda SV, Hoesli I, Lapaire O, Hasler P, Than NG, Hahn S. Neutrophil migration into the placenta: Good, bad or deadly? *Cell Adh Migr.* 2016;10(1–2):208–225. doi: 10.1080/19336918.2016.1148866.
52. Castellanos Gutierrez AS, Figueras F, Morales-Prieto DM, Schleußner E, Espinosa G, Baños N. Placental damage in pregnancies with systemic lupus erythematosus: A narrative review. *Front Immunol.* 2022;13:941586. doi: 10.3389/fimmu.2022.941586.
53. Jiang M, Shen N, Zhou H, Wang Y, Lin S, Wu J, Di W. The enrichment of neutrophil extracellular traps impair the placentas of systemic lupus erythematosus through accumulating decidual NK cells. *Sci Rep.* 2021;11(1):6870. doi: 10.1038/s41598-021-86390-0.
54. Hahn S, Giaglis S, Buser A, Hoesli I, Lapaire O, Hasler P. Cell-free nucleic acids in (maternal) blood: any relevance to (reproductive) immunologists? *J Reprod Immunol.* 2014;104–105:26–31. doi: 10.1016/j.jri.2014.03.007.
55. Egan K, Kevane B, Ni Áinle F. Elevated venous thromboembolism risk in preeclampsia: molecular mechanisms and clinical impact. *Biochem Soc Trans.* 2015;43(4):696–701. doi: 10.1042/BST20140310.
56. Marder W, Knight JS, Kaplan MJ, Somers EC, Zhang X, O'Dell AA, Padmanabhan V, Lieberman RW. Placental histology and neutrophil extracellular traps in lupus and pre-eclampsia pregnancies. *Lupus Sci Med.* 2016;3(1):e000134. doi: 10.1136/lupus-2015-000134.
57. Sur Chowdhury C, Hahn S, Hasler P, Hoesli I, Lapaire O, Giaglis S. Elevated Levels of Total



- Cell-Free DNA in Maternal Serum Samples Arise from the Generation of Neutrophil Extracellular Traps. *Fetal Diagn Ther.* 2016;40(4):263–267. doi: 10.1159/000444853.
58. Konečná B, Lauková L, Vlková B. Immune activation by nucleic acids: A role in pregnancy complications. *Scand J Immunol.* 2018;87(4):e12651. doi: 10.1111/sji.12651.
59. Vokalova L, van Breda SV, Ye XL, Huhn EA, Than NG, Hasler P, Lapaire O, Hoesli I, Rossi SW, Hahn S. Excessive Neutrophil Activity in Gestational Diabetes Mellitus: Could It Contribute to the Development of Preeclampsia? *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:542. doi: 10.3389/fendo.2018.00542.
60. Moodley M, Moodley J, Naicker T. Neutrophil extracellular traps: The synergy source in the placenta of HIV infected women with pre-eclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2020;20:69–74. doi: 10.1016/j.preghy.2020.03.007.
61. Moodley M, Moodley J, Naicker T. The Role of Neutrophils and Their Extracellular Traps in the Synergy of Pre-eclampsia and HIV Infection. *Curr Hypertens Rep.* 2020;22(6):41. doi: 10.1007/s11906-020-01047-z.
62. Islam MM, Takeyama N. Role of Neutrophil Extracellular Traps in Health and Disease Pathophysiology: Recent Insights and Advances. *Int J Mol Sci.* 2023;24(21):15805. doi: 10.3390/ijms242115805.
63. Martinod K, Deppermann C. Immunothrombosis and thromboinflammation in host defense and disease. *Platelets.* 2021;32(3):314–324. doi: 10.1080/09537104.2020.1817360.

Neutrophil extracellular traps: molecular and cellular mechanisms of formation, role in the development of placental disorders and preeclampsia

S.A. Gasparyan¹ • A.G. Topuzov² • I.A. Orfanova¹ • S.M. Akhmedova¹

The review summarizes current understanding of neutrophil extracellular traps (NETs) and their role in the development of inflammation and thrombus formation during physiological and complicated pregnancy. The main initiation factors and molecular and cellular reactions leading to the generation of NETs are described. During gestation, various pregnancy-associated triggers (cytokines, hormones, colony-stimulating factors, etc.) contribute to increased activity of innate immune factors associated with the processes of neutrophil migration into gestational tissues, adhesion, degranulation, phagocytosis and release of extracellular neutrophil traps. It has been established that the uncontrolled aberrant generation of NETs, as well as their products, including reactive oxygen species, can exert a cytotoxic effect on maternal cells and tissues, adverse fetal effects and contribute to placental damage, resulting in such pregnancy complications as placental disorders, immunothrombosis and preeclampsia. The emergence of new data on the morphological and functional characteristics of the cellular component of innate immunity necessitates

their advanced research with consideration of the functional potential and conditions for NETs formation, clarification and determination of their pathophysiological significance in normal and complicated pregnancy. It seems promising to study the possibility of assessment of the DNA traps levels for early diagnosis and prognosis of gestational complications, as well as for the development of new treatment strategies including targeted therapy.

Key words: neutrophil extracellular traps (NETs), innate immunity, pregnancy, placental disorders, preeclampsia

For citation: Gasparyan SA, Topuzov AG, Orfanova IA, Akhmedova SM. Neutrophil extracellular traps: molecular and cellular mechanisms of formation, role in the development of placental disorders and preeclampsia. *Almanac of Clinical Medicine.* 2023;51(8):469–477. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-050.

Received 19 April 2023; revised 4 September 2023; accepted 16 October 2023

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contributions

S.A. Gasparyan, the paper concept and design, text editing, approval of the final version of the manuscript; A.G. Topuzov, the literature analysis, text writing and editing; I.A. Orfanova and S.M. Akhmedova, the literature search and analysis, data management, text writing. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Susanna A. Gasparyan – MD, PhD, Professor, Chair of Obstetrics and Gynecology¹; <https://orcid.org/0000-0001-8284-8117>
✉ Ul. Mira 310, Stavropol, 355017, Russian Federation. E-mail: prof-gasp55@yandex.ru

Alexandr G. Topuzov – Chief Physician²; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-8613-1548>. E-mail: topuzov42@mail.ru

Idilia A. Orfanova – Postgraduate Student, Chair of Obstetrics and Gynecology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7871-7218>. E-mail: idiliya24@yandex.ru

Sabiyat M. Akhmedova – Postgraduate Student, Chair of Obstetrics and Gynecology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3683-0316>. E-mail: sabiyat.ahmedova@mail.ru

¹ Stavropol State Medical University; ul. Mira 310, Stavropol, 355017, Russian Federation

² Mineralovodsky Inter-Area Maternity Hospital; 21 Fevral'skiy per., Mineralnye Vody, 357209, Russian Federation