

Особенности этозной трансформации лейкоцитов у беременных с плацентарными нарушениями

С.А. Гаспарян^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-8284-8117>, prof-gasp55@yandex.ru

И.А. Орфанова², <https://orcid.org/0000-0002-7871-7218>, idiliya24@yandex.ru

И.А. Василенко³, <https://orcid.org/0000-0002-6374-9786>, vasilenko0604@gmail.com

¹ Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна; 123098, Россия, Москва, ул. Живописная, д. 46, стр. 8

² Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310

³ Российский государственный университет имени А.Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство); 117997, Россия, Москва, ул. Садовническая, д. 33, стр. 1

Резюме

Введение. Важным этапом в развитии теории нетотической трансформации лейкоцитов явилось появление фактов о способности к экструзии ДНК не только у нейтрофилов, но и у других клеток врожденного иммунитета.

Цель. Провести количественную оценку высвобождения внутриклеточной ДНК (внеклеточных ловушек) для нейтрофилов, эозинофилов и базофилов периферической крови на разных сроках гестации при нормальной беременности и у беременных с плацентарными нарушениями, ассоциированными с тромбофилией.

Материалы и методы. Исследование включало 85 беременных в возрасте от 19 до 42 лет (45 беременных с тромбофилией (дефицит протеина S и протеина C) и плацентарными нарушениями (группа 1), 40 женщин с нормально протекающей беременностью (группа 2). Группу 3 (контроль) составили 20 небеременных женщин. В динамике (I, II и III триместр) проводили анализ количественного и качественного состава популяции лейкоцитов периферической крови, оценивали уровень ДНК-ловушек для нейтрофилов (NETs), эозинофилов (EETs) и базофилов (BETs).

Результаты. У беременных в группе 1 на сроках второго и третьего триместра общее количество лейкоцитов увеличилось по отношению к исходным данным в 1,4 и 1,8 раза соответственно, преимущественно за счет увеличения популяции нейтрофилов. Абсолютное число эозинофилов ко второму триместру выросло на 25%, а к третьему – на 50%. Уровень базофилов в периферической крови ко второму триместру увеличился в 2 раза с сохранением этих значений и на 35–37-й нед.

Выводы. Получение новых данных способствует расширению патогенетических представлений о факторах риска развития возможных осложнений беременности, выявлению новых биомаркеров, имеющих диагностический потенциал, и обоснованию целесообразности внедрения в практическое здравоохранение новых современных исследовательских технологий, подтверждающих эффективность тактики ведения беременности с использованием низкомолекулярных гепаринов (надрупина кальция) начиная с прегравидарного этапа.

Ключевые слова: нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, внеклеточные ловушки, NETs, EETs, BETs, беременность, плацентарные нарушения, тромбофилия

Для цитирования: Гаспарян СА, Орфанова ИА, Василенко ИА. Особенности этозной трансформации лейкоцитов у беременных с плацентарными нарушениями. *Медицинский совет.* 2025;19(17):74–80. <https://doi.org/10.21518/ms2025-477>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of ethotic transformation of leukocytes in pregnant women with placental disorders

Susanna A. Gasparyan^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-8284-8117>, prof-gasp55@yandex.ru

Idiliya A. Orfanova², <https://orcid.org/0000-0002-7871-7218>, idiliya24@yandex.ru

Irina A. Vasilenko³, <https://orcid.org/0000-0002-6374-9786>, vasilenko0604@gmail.com

¹ State Scientific Center of the Russian Federation – Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan; 46, Bldg. 8, Zhivopisnaya St., Moscow, 123098, Russia

² Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia

³ Russian State University named after A.N. Kosygin (Technology. Design. Art); 33, Bldg. 1, Sadovnicheskaya St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Introduction. An important step in the development of the theory of netotic transformation of leukocytes was the emergence of facts about the ability to extrude DNA not only in neutrophils, but also in other cells of the innate immune system.

Aim. To quantitatively assess the release of intracellular DNA (extracellular traps) for neutrophils, eosinophils and basophils of peripheral blood at different stages of gestation during normal pregnancy and in pregnant women with placental disorders associated with thrombophilia.

Materials and methods. The study included 85 pregnant women aged 19 to 42 years (45 pregnant women with thrombophilia (protein S deficiency and protein C deficiency) and placental disorders (Group 1), 40 women with normal pregnancy (Group 2). Group 3

(control) consisted of 20 non-pregnant women. In dynamics (I, II and III trimesters), an analysis of the quantitative and qualitative composition of the peripheral blood leukocyte population was performed, the level of DNA traps for neutrophils (NETs), eosinophils (EETs) and basophils (BETs) was assessed. Results. In pregnant women in Group 1, during the second and third trimesters, the total number of leukocytes increased in relation to the initial data by 1.4 and 1.8 times, respectively, mainly due to an increase in the neutrophil population. The absolute number of eosinophils by the second trimester increased by 25%, and by the third – by 50%. The level of basophils in the peripheral blood by the second trimester increased 2-fold, maintaining these values at 35–37 weeks. **Conclusions.** Further studies of the features of the formation of NETs, EETs and BETs and the identification of correlations between the level of ethosis and the clinical picture are needed, which will contribute to understanding the mechanism of pathological tissue damage and the progression of immunothrombosis, and will determine potential therapeutic targets for the development of promising therapeutic strategies.

Keywords: neutrophils, eosinophils, basophils, extracellular traps, NETs, EETs, BETs, pregnancy, placental disorders, thrombophilia

For citation: Gasparyan SA, Orfanova IA, Vasilenko IA. Features of ethotic transformation of leukocytes in pregnant women with placental disorders. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(17):74–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-477>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Недавнее открытие новой защитной стратегии нейтрофилов в виде способности к формированию нейтрофильных внеклеточных ловушек (neutrophil extracellular traps, NETs) послужило основой для критического пересмотра роли и значения этих клеток в реализации многих физиологических и патологических реакций в организме. Процесс образования NETs, названный NETosis (нетоз), существенно расширил спектр классических антибактериальных механизмов нейтрофилов – фагоцитоза и дегрануляции, а полученные факты привлекли внимание специалистов различного профиля к изучению механизмов образования, функций и возможных эффектов NETs.

Установлено, что NETs представляют собой сетеподобные трехмерные паутиновые структуры, выбрасываемые активированными нейтрофилами и состоящие из нитей хроматина диаметром 15–17 нм с адсорбированными на них высокоактивными протеазами и многочисленными молекулами протеинов ядерного, цитозольного и гранулярного происхождения [1–3].

Несмотря на то что многие исследователи рассматривают механизм нетотической трансформации лейкоцитов как один из вариантов запрограммированной гибели клеток, реализация самого процесса отличается как от апоптоза, так и от некроза [4]. Контакт нейтрофила с различными индукторами (микроорганизмами, факторами, продуцируемыми эндотелиоцитами и тромбоцитами, компонентами комплемента, аутоантителами, интерлейкинами и др.) активирует многокомпонентный молекулярный каскад, который приводит к фундаментальной реорганизации и дезинтеграции субклеточных структур нейтрофила, деконденсации хроматина и его гомогенизации с цитозольными и гранулярными компонентами. Плазматическая мембрана разрушается или, сохраняя целостность, становится проницаемой, что позволяет NETs высвобождаться во внеклеточную среду [5]. При этом дальнейшее развитие событий может идти по трем возможным направлениям: suicide netosis (суицидальный нетоз, приводящий к гибели клетки), vital netosis (витальный нетоз по типу экзоцитоза с сохранением целостности мембраны и внутриклеточной структуры) и mitochondrial netosis (митохондриальный нетоз с образованием NETs только из митохондриальной ДНК) [6–8].

Бесспорной физиологической ролью NETs является их участие в обновлении тканей и устранении поврежденных клеток, т. е. в поддержании биологического гомеостаза [9]. Высокая локальная концентрация антимикробных веществ в ловушке способствует реализации защитных функций, приводящих к гибели микроорганизмов, инактивации факторов вирулентности бактерий и повышению эффективности фагоцитоза [10]. Кроме того, подтверждено участие нейтрофилов и NETs в регуляции многих реакций врожденного и адаптивного иммунного ответа посредством интра-, ауто- и паракринных взаимодействий между клетками иммунной системы [11, 12].

В последние годы получены новые данные о важном значении NETs в патогенезе целого ряда заболеваний, включая острые и хронические воспалительные процессы, атеросклероз, псориаз, диабет, рак, сердечно-сосудистые и аутоиммунные заболевания и т. д. [13]. Доказано, что NETs могут способствовать образованию аутоантигенов и неоантигенов, как, например, при системной красной волчанке, участвовать в процессах тканевого повреждения, реализовывать цитотоксические функции и проявлять протромботическую активность [14, 15].

В контексте этих сведений особую актуальность приобретают исследования участия NETs как в процессе гестации, так и в патофизиологии осложнений беременности. Значительные гематологические изменения на фоне перестройки организма будущей матери в условиях развития стерильного воспаления связаны с увеличением общего числа циркулирующих лейкоцитов, и в первую очередь с повышением уровня и активационного статуса нейтрофилов и моноцитов [16]. Под контролем гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора и/или половых гормонов происходит и соответствующий избыточный выброс NETs [13]. Точные механизмы повышенной активности нейтрофилов и NETs во время беременности остаются не до конца изученными. Однако многочисленные исследования, посвященные патогенезу невынашивания, преэклампсии, плацентарным нарушениям и другим осложнениям беременности, свидетельствуют о ключевом значении NETs в их развитии [15, 17–19]. Показано, что высокое содержание внеклеточных нейтрофильных ловушек, являющихся источником провоспалительных и антиангиогенных факторов, провоцирует активацию и повышенную

агрегацию тромбоцитов, стимулирует внешний и внутренний пути коагуляции, развитие микрососудистой дисфункции, служит внутрисосудистым каркасом для построения тромба, т. е. создает условия прогрессирования имунотромбоза – патофизиологического состояния, обусловленного эволюционно консервативной связью между коагуляцией и врожденным иммунитетом [20].

Важным этапом в развитии теории нетотической трансформации лейкоцитов явилось появление фактов о способности к избыточной продукции и высвобождению внеклеточных ловушек и другими типами клеток врожденного иммунитета, такими как эозинофилы, базофилы, тучные клетки и макрофаги. Это послужило введению нового термина ETosis (этоз), также обозначающего процесс активации внутриклеточных сигнальных путей, приводящих к конденсации ДНК и ее выбросу во внеклеточную среду, но имеющего более широкое значение [21, 22].

Несмотря на то что в основе этоза лежат общие механизмы высвобождения в окружающую среду паутиных структур внутриклеточной ДНК по модели нейтрофильной трансформации, оказалось, что для других клеток иммунной системы имеются и некоторые особенности. Кроме того, не определены многие детали участия внеклеточных ловушек иных клеток врожденного иммунитета в реализации целого ряда физиологических и патологических процессов, в т. ч. при беременности. Эти пробелы, несомненно, представляют критически важные области интереса, поскольку могут открывать специалистам потенциальные возможности для разработки новых лечебных стратегий.

Цель настоящего исследования – провести количественную оценку высвобождения внутриклеточной ДНК (внеклеточных ловушек) для нейтрофилов, эозинофилов и базофилов периферической крови на разных сроках гестации при нормальной беременности и у беременных с плацентарными нарушениями, ассоциированными с тромбофилией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное продольное контролируемое исследование были включены 85 беременных в возрасте от 19 до 42 лет (Me [Q1; Q3] 34,7 [20,9; 39,5]). Группу 1 составили 45 беременных с тромбофилией (дефицит протеина S и протеина C) и плацентарными нарушениями (изменения маточно-плодово-плацентарного кровотока IБ-II степени), ранней или поздней задержкой роста плода (ЗРП) (замедление прироста показателей предполагаемой массы плода (ПМП) и/или окружности живота (ОЖ) менее 10-го перцентил в сочетании с патологическими показателями кровотока по данным ультразвуковой доплерографии или значения ПМП и/или ОЖ менее 3-го перцентил) и маловодием (максимальная вертикальная глубина кармана (МВК) амниотической жидкости менее 2 см, индекс амниотической жидкости менее 5 см). Группу 2 – 40 женщин с нормально протекающей беременностью, группу 3 (контроль) – 20 небеременных женщин в возрасте от 18 до 43 лет.

Критериями включения были: возраст женщин от 18 до 45 лет; одноплодная беременность; отягощенный анамнез по венозным тромбоэмболическим осложнениям

(ВТЭО); отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (ОАГА); плацентарные нарушения (ранняя или поздняя ЗРП и/или нарушение маточно-плацентарного кровотока (НМПК) IБ-II степени); наличие информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения: возраст моложе 18 и старше 45 лет; тяжелые экстрагенитальные заболевания; сахарный диабет; многоплодная беременность; врожденные пороки развития женских половых органов; хромосомные аномалии и пороки развития плода; онкологические заболевания; аутоиммунные заболевания; отказ от участия в исследовании.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «СГМУ» Минздрава России (протокол №97 от 15 апреля 2021 г.).

Все пациентки были обследованы согласно клиническим рекомендациям «Нормальная беременность» (2021 г.), «Венозные осложнения во время беременности и послеродовом периоде. Акушерская тромбоэмболия» (2022 г.) и «Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода)» (2022 г.), «Признаки внутриутробной гипоксии плода, требующие предоставления медицинской помощи матери» (2023 г.).

Анализ количественного и качественного состава популяции лейкоцитов периферической крови осуществляли на гематологическом анализаторе LH-500 (Beckman Coulter, США), оценивали следующие абсолютные показатели: WBC – количество лейкоцитов ($10^9/\text{л}$), NEUT – количество нейтрофилов ($10^9/\text{л}$), BAS – количество базофилов ($10^9/\text{л}$), EOS – количество эозинофилов ($10^9/\text{л}$).

Для количественной оценки уровня ДНК-ловушек производили взятие крови из вены в вакуумные пробирки с ЭДТА К-3 объемом 3 мл. При приготовлении мазков крови по типу мазка использовали специальную платформу с металлическим валиком [23]. Мазок фиксировали по Май – Грюнвальду в течение 3,5 мин, а затем окрашивали по Романовскому – Гимзе. Микроскопию мазков проводили с помощью автоматической микроскопической системы МЕКОС-Ц2 с интеллектуальной системой обучения (ООО «Медицинские компьютерные системы», МЕКОС).

Процентное содержание ДНК-ловушек в мазке высчитывали по формуле:

$$\% \text{ этоз-трансформированных гранулоцитов (нейтрофилов/эозинофилов/базофилов)} = \frac{N \text{ этоз-трансформированных гранулоцитов (нейтрофилов/эозинофилов/базофилов)}}{(N \text{ нативных гранулоцитов (нейтрофилов/эозинофилов/базофилов)} + N \text{ этоз-трансформированных гранулоцитов (нейтрофилов/эозинофилов/базофилов)})} \times 100.$$

Лабораторные исследования проводили в динамике в сроки I (7–8 нед.), II (20–22 нед.) и III триместра (35–37 нед.).

На прегравидарном этапе, учитывая наличие подтвержденной тромбофилии (консультация гематологом) – дефицит протеина C/дефицит протеина S в сочетании с невынашиванием беременности, включая привычную, неразвивающуюся беременность, преждевременные роды, ЗРП, преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты (ПОНРП), высокую степень риска ВТЭО, в фертильном цикле с 11-го дня

назначался препарат низкомолекулярного гепарина в соответствии с рекомендациями Thromboembolic Disease in Pregnancy and the Puerperium: Acute Management. Green-top Guideline No. 37b. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG); April 2015.

НМГ вводили в подкожную клетчатку передней брюшной стенки 1 раз в сутки с соблюдением равных промежутков времени между инъекциями. Дозу подбирали индивидуально в зависимости от массы тела пациентки. При массе тела менее 50 кг – надропарин кальция – 2850 ЕД; 51–90 кг – 3800 ЕД; 91–130 кг – 5700 ЕД; 130–170 кг – 7600 ЕД; более 170 кг – 42 ЕД/кг/сут. В случае недостаточной эффективности при наличии осложненного течения беременности профилактические дозы надропарина кальция увеличивали до промежуточных.

Обработку результатов исследования проводили с использованием пакета прикладных программ SPSS Statistics 21.0. Рассчитывали медиану, 1 и 3 квартили Me [Q1; Q3]. Нормальность распределения данных определяли по критерию Шапиро – Уилка. Статистические различия между группами оценивали при помощи U-теста Манна – Уитни, точного критерия Фишера. Уровень статистической значимости принимали при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты анализа динамики гематологических количественных показателей состава лейкоцитарной популяции, проведенного на 7–8, 20–22 и 35–37-й нед. беременности у обследованных женщин, представлены в *табл. 1*.

У беременных с плацентарными нарушениями, ассоциированными с дефицитом протеинов S и C (группа 1), на сроках второго и третьего триместра общее количество лейкоцитов увеличилось по отношению к исходным данным в 1,4 и 1,8 раза соответственно. Причем это увеличение происходило преимущественно за счет популяции нейтрофилов ($8,5 \times 10^9/\text{л}$ и $9,2 \times 10^9/\text{л}$ vs $6,7 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$).

Абсолютное число эозинофилов ко второму триместру выросло на 25%, а к третьему – на 50%. Уровень базофилов в периферической крови ко второму триместру увеличился в 2 раза с сохранением этих значений и на 35–37-й нед. ($p < 0,05$).

В группе 2 (нормальная беременность) на протяжении всех триместров также отмечалась незначительная тенденция к увеличению общего количества лейкоцитов при сохранении значений WBC в пределах референтного интервала. Абсолютное количество нейтрофилов к третьему триместру увеличилось по сравнению с исходными значениями всего на 10%. Количество эозинофилов и базофилов оставалось в пределах референтного диапазона.

Полученный нами с помощью автоматизированной микроскопии массив сканов ДНК-ловушек использовали для создания банка обучающей выборки с целью объективной преклассификации и дискриминации различных видов этоз-трансформированных лейкоцитов (*рисунок*).

Для NETs характерно наличие мелких нейтрофильных гранул фиолетового цвета. В отличие от нейтрофильной ловушки у EETs визуализируются округлые эозинофильные гранулы оранжевого или розово-красного цвета. При идентификации BETs учитывали присутствие округлых базофильных гранул темно-фиолетового или синевато-черного цвета.

Соотношение различных типов этоз-трансформированных клеток в 1-й и 2-й группах в сроки беременности 7–8, 20–22 и 35–37 суммировано в *табл. 2*.

Как видно из данных, представленных в *табл. 2*, у беременных в обеих группах подавляющее большинство ДНК-ловушек было представлено именно нейтрофильными внеклеточными структурами (NETs). Так, в процентном отношении к общему числу подсчитанных внеклеточных образований количество NETs у беременных группы 1 на 7–8-й нед. гестации составляло 84,5%, на 20–22-й нед. – 83,2%, на 35–37-й нед. – 87,4%; в группе 2 – 83,0, 79,4 и 82,9%; в группе 3 (контрольной) – 88,6%. Причем разница между уровнем NETs у беременных в группах 1 и 2 была статистически значима ($p < 0,05$) вне зависимости от срока гестации.

Является очевидным плавное повышение уровня EETs с увеличением срока гестации в обеих группах беременных, но с явным преобладанием у пациенток с плацентарными нарушениями, ассоциированными с дефицитом протеина C и S 1,1 vs 0,8 в первом триместре ($p > 0,05$), 1,3 vs 1,1 – во втором ($p > 0,05$), 1,7 vs 1,1 – в третьем триместре ($p < 0,05$). Не исключено, что увеличение процента EETs может быть связано с наличием у пациенток инфекционного

● **Таблица 1.** Гематологические показатели популяции лейкоцитов периферической крови беременных в исследуемых группах (Me [Q1; Q3])

● **Table 1.** Hematological indices of the leukocyte population of the peripheral blood of pregnant women in the study groups (Me [Q1; Q3])

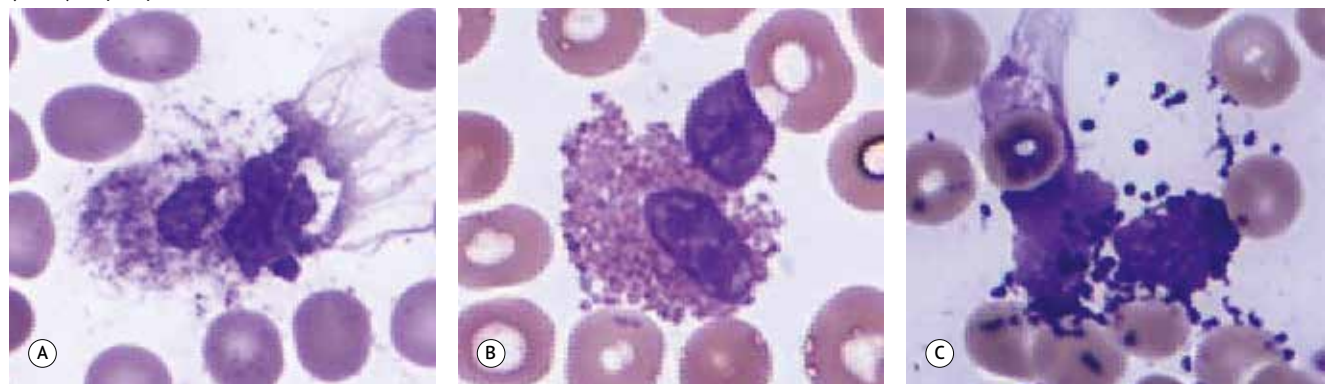
Показатель	Контроль (вне беременности)	Срок гестации								
		7–8 нед.			20–22 нед.			35–37 нед.		
		Группа 1	Группа 2	p	Группа 1	Группа 2	p	Группа 1	Группа 2	p
WBC	6,4 [4,6; 10,2]	7,6 [4,9; 12,1]	7,2 [4,8; 11,3]	0,982	10,9* [5,7; 16,4]	8,6 [4,9; 11,6]	0,067	13,8* [7,5; 17,1]	9,1 [5,1; 12,3]	0,046
NEUT	4,2 [2,9; 8,6]	6,7 [3,4; 10,2]	6,4 [2,9; 9,7]	0,793	8,5* [3,6; 13,5]	6,9 [3,5; 10,8]	0,681	9,2* [3,9; 14,1]	7,1 [3,4; 10,5]	0,662
EOS	0,2 [0,1; 0,4]	0,4 [0,1; 0,6]	0,3 [0,1; 0,4]	0,814	0,5 [0,1; 0,6]	0,3 [0,1; 0,5]	0,053	0,6* [0,2; 0,7]	0,2 [0,1; 0,4]	0,039
BAS	0,2 [0,0; 0,3]	0,2 [0,0; 0,4]	0,2 [0,0; 0,4]	1,231	0,4* [0,1; 0,5]	0,3 [0,1; 0,4]	0,874	0,4* [0,1; 0,7]	0,2 [0,1; 0,4]	0,691

Примечание. * $p < 0,05$ по отношению к исходным показателям группы.

WBC – количество лейкоцитов ($10^9/\text{л}$), NEUT – количество нейтрофилов ($10^9/\text{л}$), BAS – количество базофилов ($10^9/\text{л}$), EOS – количество эозинофилов ($10^9/\text{л}$).

● **Рисунок.** Автоматизированная микроскопия ДНК-ловушек

● **Figure.** Visualization of neutrophil DNA traps (NETs), eosinophil extracellular traps (EETs) and basophil extracellular traps (BETs) in peripheral blood



А – визуализация нейтрофильной ДНК-ловушки (NETs); В – эозинофильная внеклеточная ловушка (EETs); С – базофильная внеклеточная ловушка (BETs) в периферической крови. Мазок по типу мазка Романовского – Гимзе. Увеличение 50х

● **Таблица 2.** Уровни различных видов ДНК-ловушек в периферической крови беременных в исследуемых группах (Me [Q1; Q3])

● **Table 2.** Levels of various types of DNA traps in the peripheral blood of pregnant women in the study groups (Me [Q1; Q3])

Показатель	Контроль (вне беременности)	Срок гестации								
		7–8 нед.			20–22 нед.			35–37 нед.		
		Группа 1	Группа 2	p	Группа 1	Группа 2	p	Группа 1	Группа 2	p
NETs	3,9 [1,3; 8,7]	7,1 [5,8; 11,2]	4,9** [3,5; 8,4]	0,046	8,4 [5,6; 12,9]	5,4** [3,1; 8,5]	0,049	13,9* [5,1; 15,3]	6,3** [3,2; 9,7]	0,036
EETs	0,4 [0,0; 0,9]	1,1 [0,3; 1,9]	0,8 [0,3; 1,9]	0,741	1,3 [0,2; 1,5]	1,1 [0,3; 1,6]	0,942	1,7* [0,3; 1,9]	1,1** [0,3; 1,6]	0,051
BETs	0,1 [0,0; 0,3]	0,2 [0,0; 1,2]	0,2 [0,0; 1,1]	1,185	0,4 [0,1; 1,4]	0,3 [0,1; 1,2]	0,783	0,3 [0,1; 1,2]	0,2 [0,1; 0,8]	0,825

Примечание. * $p < 0,05$ по отношению к исходным показателям группы. ** $p < 0,05$ по отношению к показателям группы 1.

NETs – нейтрофильные внеклеточные ловушки, EETs – эозинофильные внеклеточные ловушки, BETs – базофильные внеклеточные ловушки.

и/или аутоиммунных факторов патогенеза ПН. Количество BETs на протяжении всего срока наблюдения изменялось незначительно, однако тенденция к повышению была более выражена у беременных группы 1 ($p > 0,05$).

Полученные результаты свидетельствуют, что NETs, безусловно, являются преобладающим видом этой трансформации лейкоцитов. В то же время не следует пренебрегать и особенностями изменения эозинофильных и базофильных ловушек, которые имеют явную тенденцию к увеличению и также могут играть определенную роль в патогенезе плацентарных нарушений.

ОБСУЖДЕНИЕ

Многокомпонентный патогенез плацентарных нарушений усугубляется изменениями сложных механизмов адапционно-гомеостатических реакций, происходящих в организме беременной на молекулярном, клеточно-тканевом и органном уровнях, связанных как с факторами иммунной, так и системы гемостаза. Дискордантность таких изменений способствует нарушению маточно-плацентарного кровообращения и развитию целого ряда акушерских осложнений.

Полученные нами результаты свидетельствуют о наличии провоспалительной активации не только циркулирующих нейтрофилов, но и эозинофилов, и базофилов с повышенным уровнем NETs, EETs и BETs у беременных с плацентарными нарушениями и дефицитами протеинов S и C.

Вопросы механизма образования и патогенетического значения нейтрофильных внеклеточных ловушек не

теряют актуальности и продолжают достаточно подробно освещаться в научной печати. В то же время в последние годы все больше внимания исследователей привлекает роль других типов лейкоцитов, также способных к генерации внеклеточных структур, обладающих высокой биологической активностью.

Так, эозинофилы, ранее традиционно воспринимаемые в качестве активных участников преимущественно противопаразитарных и аллергических реакций, стали позиционироваться как субпопуляция многофункциональных лейкоцитов, имеющих важное значение в регуляции гомеостаза, воспалении, иммуномодуляции, ремоделировании и восстановлении тканей, патоморфогенезе различных заболеваний [24]. Одна из интригующих ролей этих клеток – центральное участие в сложноподчиненной сигнальной сети, включающей компоненты врожденного и адаптивного иммунитета: Th2-и В-лимфоциты, плазматические и дендритные клетки [25]. Эозинофил рассматривают теперь как одну из наиболее агрессивных эффекторных клеток воспаления с высоким цитотоксическим потенциалом, реализуемым за счет продуцируемых белков: главного основного белка (MBP), пероксидазы эозинофилов (EPO), катионного белка эозинофилов (ECP), нейротоксина (EDN) и галактина (Galactin-10), а также многочисленных цитокинов [26, 27]. Предметом дискуссий остается способность эозинофилов к представлению антигена посредством экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости II класса и ко-стимулирующих белков CD40, CD80 и CD86 [28].

Установлено, что в большинстве случаев высвобождающаяся ДНК эозинофильных ловушек имеет преимущественно митохондриальное, а не ядерное происхождение и не приводит к гибели клетки. При этом образующиеся менее чем за секунду EETs превышают размеры эозинофила в два и более раза, обладают высокой токсичностью и способствуют образованию тромбов, хотя их значение в патогенезе иммунотромбоза изучено еще недостаточно [29].

Базофилы, с одной стороны, составляют совсем небольшую субпопуляцию лейкоцитов (не более 0,5–1,0%), но с другой – отвечают за многочисленные эффекторные функции: поддержание воспаления аллергической природы, повышение проницаемости и тонуса микрососудов, регуляция процесса свертывания крови, реализация фагоцитоза в иммунном ответе на многоклеточных паразитов [30]. Недавно был постулирован мощный иммунорегуляторный потенциал этих клеток: способность продуцировать цитокины (IL-4 и IL-13), координировать деятельность Т-лимфоцитов и контролировать силу вторичного иммунного ответа за счет привлечения в очаг воспаления Th2-лимфоцитов, эозинофилов и моноцитов [31]. Активированные различными индукторами базофилы выделяют BETs, которые содержат митохондриальную, но не ядерную ДНК. Считается, что циркулирующие BETs преимущественно выполняют антибактериальные задачи и противоопухолевые функции. Однако точная роль этих лейкоцитов, содержащих специфические гранулы, до сих пор не изучена и остается предметом дискуссий [5, 32].

Анализ современных знаний об экстрезии ДНК нейтрофилов, эозинофилов и базофилов позволяет заключить, что процесс этоза является критически важным механизмом защиты организма. В то же время массивный и неконтролируемый выброс ДНК-ловушек может приводить к прогрессированию патологических процессов тромбовоспаления с повреждением ткани плаценты, эндотелия сосудов, нарушением сосудистого кровотока,

гипоксии плода и в конечном итоге к развитию грозных гестационных осложнений.

Таким образом, заключая представленные результаты, подчеркиваем необходимость реализации комплексного подхода к анализу нарушений коагуляционного звена гемостаза. Получение новых данных способствует расширению патогенетических представлений о факторах риска развития возможных осложнений беременности, выявлению новых биомаркеров, имеющих диагностический потенциал, и обоснованию целесообразности внедрения в практическое здравоохранение новых современных исследовательских технологий, подтверждающих эффективность тактики ведения беременности с использованием надропарина кальция начиная с прегравидарного этапа.

ВЫВОДЫ

Несмотря на определенный прогресс в изучении патофизиологии этозной трансформации лейкоцитов, многие вопросы, касающиеся механизмов их стимуляции, активации, воспалительных свойств и патогенных реакций, имеющих критическое значение для развития гестационных осложнений, далеки от разрешения.

Необходимы дальнейшие исследования специфических молекулярных путей формирования NETs, EETs и BETs, оценки возможных эффектов, выявления корреляций между уровнем этоза и клинической картиной.

Изучение особенностей и закономерностей формирования внеклеточных ловушек в условиях нормальной и осложненной беременности будет способствовать пониманию механизма патологического повреждения тканей и прогрессирования иммунотромбоза, определит потенциальные терапевтические мишени для разработки перспективных терапевтических стратегий.



Поступила / Received 27.08.2025

Поступила после рецензирования / Revised 22.09.2025

Принята в печать / Accepted 24.09.2025

Список литературы / References

- 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. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab329>.
- 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(Suppl. 1):43–50. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2020-48-029>.
- Kassina DV, Vasilenko IA, Gurev AS, Volkov AY, Metelin VB. Neutrophil extracellular traps: diagnostic and prognostic value in COVID-19. *Almanac of Clinical Medicine*. 2020;48(Suppl. 1):43–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2020-48-029>.
- Кисина ТЕ, Воробьева НА. Внеклеточные ловушки – новая функция нейтрофилов и их роль в воспалении и гемостазе. *Вестник СурГУ. Медицина*. 2024;17(4):63–74. <https://doi.org/10.35266/2949-3447-2024-4-9>.
- Kisina TE, Vorobyeva NA. Extracellular traps: a new function of neutrophils and their role in inflammation and hemostasis. *Vestnik SurGU. Medicina*. 2024;17(4):63–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.35266/2949-3447-2024-4-9>.
- Park W, Wei S, Kim BS, Kim B, Bae SJ, Chae YC et al. Diversity and complexity of cell death: a historical review. *Exp Mol Med*. 2023;55(8):1573–1594. <https://doi.org/10.1038/s12276-023-01078-x>.
- Nija RJ, Sanju S, Sidharthan N, Mony U. Extracellular Trap by Blood Cells: Clinical Implications. *Tissue Eng Regen Med*. 2020;17(2):141–153. <https://doi.org/10.1007/s13770-020-00241-z>.
- Wang Y, Du C, Zhang Y, Zhu L. Composition and Function of Neutrophil Extracellular Traps. *Biomolecules*. 2024;14(4):416. <https://doi.org/10.3390/biom14040416>.
- Singhal A, Kumar S. Neutrophil and remnant clearance in immunity and inflammation. *Immunology*. 2022;165(1):22–43. <https://doi.org/10.1111/imm.13423>.
- Zhu S, Yu Y, Ren Y, Xu L, Wang H, Ling X et al. The emerging roles of neutrophil extracellular traps in wound healing. *Cell Death Dis*. 2021;12(11):984. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-04294-3>.
- Fernández-Lázaro D, Sanz B, Seco-Calvo J. The Mechanisms of Regulated Cell Death: Structural and Functional Proteomic Pathways Induced or Inhibited by a Specific Protein-A Narrative Review. *Proteomes*. 2024;12(1):3. <https://doi.org/10.3390/proteomes12010003>.
- Koh CC, Gollob KJ, Dutra WO. Balancing the functions of DNA extracellular traps in intracellular parasite infections: implications for host defense, disease pathology and therapy. *Cell Death Dis*. 2023;14(7):450. <https://doi.org/10.1038/s41419-023-05994-8>.
- Mankan AK, Czajka-Francuz P, Prendes M, Ramanan S, Koziej M, Vidal L, Saini KS. Intracellular DNA sensing by neutrophils and amplification of the innate immune response. *Front Immunol*. 2023;14:1208137. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1208137>.
- Navegantes KC, de Souza Gomes R, Pereira PAT, Czaikoski PG, Azevedo CHM, Monteiro MC. Immune modulation of some autoimmune diseases: the critical role of macrophages and neutrophils in the innate and adaptive immunity. *J Transl Med*. 2017;15(1):36. <https://doi.org/10.1186/s12967-017-1141-8>.
- Wang H, Kim SJ, Lei Y, Wang S, Wang H, Huang H et al. Neutrophil extracellular traps in homeostasis and disease. *Signal Transduct Target Ther*. 2024;9(1):235. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01933-x>.
- Kaplan MJ. Exploring the Role of Neutrophil Extracellular Traps in Systemic Lupus Erythematosus: A Clinical Case Study and Comprehensive Review. *Arthritis Rheumatol*. 2025;77(3):247–252. <https://doi.org/10.1002/art.43019>.
- Yao M, Ma J, Wu D, Fang C, Wang Z, Guo T, Mo J. Neutrophil extracellular traps mediate deep vein thrombosis: from mechanism to therapy.

- Front Immunol. 2023;14:1198952. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1198952>.
16. Gebere YF, Bimerew LG, Malko WA, Fenta DA. Hematological and CD4+ T-cell count reference interval for pregnant women attending antenatal care at Hawassa University Comprehensive Specialized Hospital, Hawassa Southern Ethiopia. *PLoS ONE*. 2021;16(4):e0249185. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249185>.
 17. Бицадзе ВО, Слуханчук ЕВ, Хизроева ДХ, Третьякова МВ, Шкода АС, Радецкая ЛС и др. Внеклеточные ловушки нейтрофилов (NETs) в патогенезе тромбоза и тромбовоспалительных заболеваний. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2021;76(1):75–85. <https://doi.org/10.15690/vramn1395>.
 18. Макацария АД, Слуханчук ЕВ, Бицадзе ВО, Хизроева ДХ, Третьякова МВ, Макацария НА и др. 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. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.238>.
 19. Gimeno-Molina B, Muller I, Kropf P, Sykes L. The Role of Neutrophils in Pregnancy, Term and Preterm Labour. *Life*. 2022;12(10):1512. <https://doi.org/10.3390/life12101512>.
 20. De Nardi AC, Coy-Canguçu A, Saito A, Florio MF, Marti G, Degasperis GR, Orsi FA. Immunothrombosis and its underlying biological mechanisms. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2024;46(1):49–57. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.05.008>.
 21. Guimarães-Costa AB, Nascimento MT, Wardini AB, Pinto-da-Silva LH, Saraiva EM. ETosis: A Microbicidal Mechanism beyond Cell Death. *J Parasitol Res*. 2012;2012:929743. <https://doi.org/10.1155/2012/929743>.
 22. Rasmussen KH, Hawkins CL. Role of macrophage extracellular traps in innate immunity and inflammatory disease. *Biochem Soc Trans*. 2022;50(1):21–32. <https://doi.org/10.1042/BST20210962>.
 23. Гурьев АС, Мосальская ДВ, Волков АЮ. Способ определения относительного количества этотически трансформированных фагоцитов. Патент RU №2712179: МПК G01N 33/48, G01N 33/49. 24.01.2020. Режим доступа: <https://patents.google.com/patent/RU2712179C1/ru>.
 24. Fettelet T, Gigon L, Karaulov A, Yousefi S, Simon HU. The Enigma of Eosinophil Degranulation. *Int J Mol Sci*. 2021;22(13):7091. <https://doi.org/10.3390/ijms22137091>.
 25. Kim HJ, Jung Y. The Emerging Role of Eosinophils as Multifunctional Leukocytes in Health and Disease. *Immune Netw*. 2020;20(3):e24. <https://doi.org/10.4110/in.2020.20.e24>.
 26. Tomizawa H, Yamada Y, Arima M, Miyabe Y, Fukuchi M, Hikichi H et al. Galectin-10 as a Potential Biomarker for Eosinophilic Diseases. *Biomolecules*. 2022;12(10):1385. <https://doi.org/10.3390/biom12101385>.
 27. Прилуцкий АС, Сорокина ОВ, Прилуцкая ОА, Баранова ОВ. Эозинофилы в норме и патологии. Структура, медиаторы, развитие. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2023;1(1):5–15. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-1-5-15>.
 28. Чернов ИП, Ененко НВ. Тканевые эозинофилы и их роль в патологии. В: Костюкевич СВ (ред.). *Вопросы морфологии XXI века*. Выпуск 7. СПб.: Издательство ДЕАН; 2023. С. 344–350. Режим доступа: <https://biomed.szgm.ru/morphology/v7/74%20Чернов.pdf>.
 29. Hashimoto T, Ueki S, Kamide Y, Miyabe Y, Fukuchi M, Yokoyama Y et al. Increased Circulating Cell-Free DNA in Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis: Implications for Eosinophil Extracellular Traps and Immunothrombosis. *Front Immunol*. 2022;12:801897. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.801897>.
 30. Бычкова НВ. Активация базофилов: теоретические аспекты и применение в диагностике аллергических заболеваний. *Медицинская иммунология*. 2021;23(3):469–482. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-BAT-2174>.
 31. Shah H, Eisenbarth S, Tormey CA, Siddon AJ. Behind the scenes with basophils: an emerging therapeutic target. *Immunother Adv*. 2021;1(1):tab008. <https://doi.org/10.1093/immadv/ltab008>.
 32. Mamtimin M, Pinarci A, Han C, Braun A, Anders HJ, Gudermann T, Mammadova-Bach E. Extracellular DNA Traps: Origin, Function and Implications for Anti-Cancer Therapies. *Front Oncol*. 2022;12:869706. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.869706>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – С.А. Гаспарян
 Написание текста – И.А. Орфанова
 Сбор и обработка материала – И.А. Орфанова, И.А. Василенко
 Анализ материала – И.А. Орфанова, И.А. Василенко
 Редактирование – С.А. Гаспарян, И.А. Василенко
 Утверждение окончательного варианта статьи – С.А. Гаспарян, И.А. Василенко

Contribution of authors:

Concept of the article – Susanna A. Gasparyan
 Text development – Idiliya A. Orfanova
 Collection and processing of material – Idiliya A. Orfanova, Irina A. Vasilenko
 Material analysis – Idiliya A. Orfanova, Irina A. Vasilenko
 Editing – Susanna A. Gasparyan
 Approval of the final version of the article – Susanna A. Gasparyan, Irina A. Vasilenko

Информация об авторах:

Гаспарян Сусанна Арташесовна, д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования, Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна; 123098, Россия, Москва, ул. Живописная, д. 46, стр. 8; prof-gasp55@yandex.ru
Орфанова Идилия Ашотовна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом дополнительного профессионального образования, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; idiliya24@yandex.ru
Василенко Ирина Анатольевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры неорганической и аналитической химии, Российский государственный университет имени А.Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство); 117997, Россия, Москва, ул. Садовническая, д. 33, стр. 1; vasilenko0604@gmail.com

Information about the authors:

Susanna A. Gasparyan, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Medical and Biological University of Innovations and Continuous Education, A State Scientific Center of the Russian Federation – Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan; 46, Bldg. 8, Zhivopisnaya St., Moscow, 123098, Russia; prof-gasp55@yandex.ru
Idiliya A. Orfanova, Postgraduate Student of the Departments of Obstetrics and Gynecology, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; idiliya24@yandex.ru
Irina A. Vasilenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Inorganic and Analytical Chemistry, Russian State University named after A.N. Kosygin (Technology. Design. Art); 33, Bldg. 1, Sadovnicheskaya St., Moscow, 117997, Russia; vasilenko0604@gmail.com