

На правах рукописи

ХИЗРИЕВА
Заира Сайпутдиновна

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ В-ЛИМФОЦИТОВ И МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ
ДИСФУНКЦИИ У ЖЕНЩИН С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук

Иваново – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Панова Ирина Александровна

Официальные оппоненты:

Кан Наталья Енкиновна – доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Минздрава России, заместитель генерального директора по научной работе.

Никитина Наталья Александровна – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), институт клинической медицины им. Н.В.Склифосовского, кафедра акушерства и гинекологии №1, доцент.

Ведущая организация – федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2025 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.010.01, созданного при федеральном государственном бюджетном учреждении «Ивановский научно - исследовательский институт материнства и детства имени В. Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 153045, г. Иваново, ул. Победы, д. 20.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В. Н. Городкова» Минздрава России, www.niimid.ru.

Автореферат разослан «_____» _____ 2025 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета, доктор
медицинских наук, профессор

Панова Ирина Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Преэклампсия (ПЭ) остается одной из наиболее значимых медико-социальных проблем современного акушерства, занимая ведущие позиции в структуре материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [Шкуренко Ю.В. и соавт., 2024; Сидорова И.С. и соавт., 2025; Cresswell J.A et al., 2025]. Несмотря на многочисленные исследования, патогенез ПЭ остается не до конца ясным, что ограничивает возможности прогнозирования, ранней диагностики и разработки эффективных патогенетических методов терапии данного осложнения беременности. В последние годы внимание исследователей все больше привлекает роль системной иммуновоспалительной реакции и митохондриальной дисфункции в развитии ПЭ [Щербаков В.И. и соавт., 2021; Кан Н.Е. и соавт., 2021, Галкина Д.Е. и соавт., 2022; Zhou L. et al., 2023; Dimitriadis E. et al., 2023; Torres-Torres J. et al., 2024]. Однако большинство существующих исследований носят изолированный характер, анализируя либо иммунологические, либо метаболические аспекты, в то время как комплексный анализ взаимосвязи между дисрегуляцией В-клеточного звена иммунитета и нарушениями митохондриальной функции в трофобласте до настоящего времени не проводился. Особую актуальность приобретает поиск новых прогностических и дифференциально-диагностических маркеров, позволяющих объективно оценивать тяжесть состояния, прогнозировать эффективность проводимой терапии и риск развития осложнений [Сидорова И.С., Никитина Н.А., 2024., 2025]. В этой связи углубленное изучение молекулярных и клеточных механизмов, лежащих в основе патогенеза ПЭ, представляется актуальным.

Степень разработанности темы исследования

Проблема преэклампсии широко и разносторонне представлена в современной отечественной и зарубежной литературе. Достаточно хорошо изучены общие патофизиологические аспекты ПЭ, включая роль системного воспалительного ответа, эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса, плацентарных факторов а также генетические и эпигенетические факторы в развитии заболевания [Ходжаева З.С. и соавт., 2021; Терехина В.Ю. и соавт., 2021; Николаева М.Г., 2023, Никитина Н.А., 2024, Кан Н.Е. 2023, Dimitriadis E. et al., 2023; Deer E. et al., 2023; Torres-Torres J, et al., 2024]. В последние годы активно разрабатываются иммунологические аспекты ПЭ, в частности, роль дисрегуляции В-клеточного звена иммунитета [Панова И.А.и соавт., 2022, Галкина Д.Е. и соавт., 2022; Mulla M.J. et al., 2021; Deer E. et al., 2023], значение митохондриальной дисфункции в патогенезе нарушения инвазии трофобласта и плацентации [Микаелян А.Г. и соавт., 2022; Аксенова М.Г. и соавт., 2024; Zhou

L. et al., 2023; Chen Y. et al., 2022], а также участие аутоиммунных механизмов в развитии системной воспалительной реакции [Thompson K. et al., 2021; Nieves C. et al., 2024].

Однако, несмотря на значительный объем накопленных данных, остаются недостаточно изученными ключевые аспекты патогенеза ПЭ. В частности, практически не исследована взаимосвязь между особенностями экспрессии В-лимфоцитами Toll-подобного рецептора 9 типа (TLR9) и развитием митохондриальной дисфункции в цитотрофобласте (ЦТБ), не раскрыто значение экспрессии В-лимфоцитами BAFFR (B-cell activating factor receptor) в прогрессировании заболевания, отсутствуют комплексные работы, посвященные сравнительному анализу ультраструктурных изменений митохондрий в зависимости от тяжести ПЭ, и не определена прогностическая ценность сочетанного использования иммунологических и морфологических маркеров для стратификации риска и индивидуального прогнозирования течения данного осложнения беременности.

Цель исследования

Оптимизировать тактику ведения беременных с преэклампсией на основании оценки экспрессии рецепторов активации периферическими В-лимфоцитами, характера дифференцировки децидуальных В-клеток и митохондриальной дисфункции в ткани плаценты у женщин с преэклампсией.

Задачи исследования

1. Провести комплексную оценку анамнестических данных, особенностей течения и исходов беременности у пациенток с преэклампсией различной степени тяжести для определения наиболее значимых факторов риска данной патологии.
2. Определить экспрессию рецепторов активации периферических В-лимфоцитов (sTLR9 и BAFFR), характер дифференцировки популяций децидуальных В-клеток (В1а- клеток, наивных, плазматических клеток, клеток памяти, регуляторных В - клеток) у женщин с преэклампсией.
3. Оценить патоморфологические изменения, иммуногистохимические (по показателям экспрессии митохондриального транскрипционного фактора А (TFAM), изоцитратдегидрогеназы (NADH+) и цитохрома С (Cyt C)) и ультраструктурные параметры митохондриальной дисфункции в плацентах от женщин с преэклампсией.
4. Разработать дифференциально-диагностические критерии для оценки степени тяжести преэклампсии, эффективности проводимой терапии и прогноза патологии у новорожденных, оптимизировать алгоритм ведения женщин с ПЭ на основании выявленных маркеров для улучшения перинатальных исходов.

Научная новизна

Впервые на системном уровне установлена ассоциация между экспрессией маркеров активации В-лимфоцитов и степенью тяжести заболевания: повышенная экспрессия sTLR9 характерна для умеренных форм преэклампсии, тогда как усиление BAFFR-экспрессии является маркером тяжелого течения заболевания.

Впервые показано, что в децидуальной оболочке плаценты при преэклампсии усилен процесс созревания наивных В-лимфоцитов и истощается пул непереключенных В-клеток памяти при тяжелой преэклампсии.

На основании проведенного комплексного сравнительного морфологического исследования цитотрофобласта базальной пластинки плацент при разной степени тяжести преэклампсии с применением трансмиссионной электронной микроскопии (ТЭМ) и иммуногистохимических маркеров (TFAM, NADH+, цитохром С) установлены новые морфофункциональные механизмы формирования митохондриальной дисфункции, заключающиеся в снижении экспрессии TFAM, NADH+ и цитохрома С в сочетании с топографическими морфометрическими, ультраструктурными и деструктивными изменениями митохондрий.

Впервые установлено, что показатель относительного содержания периферических sTLR9+ В-лимфоцитов является прогностическим критерием церебральной ишемии (ЦИ) у новорожденных от матерей с преэклампсией.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные результаты имеют важное теоретическое значение, раскрывая новые аспекты иммунной дисрегуляции при преэклампсии, и могут служить основой для разработки более точных методов диагностики и прогнозирования течения заболевания.

Предложены дополнительные дифференциально-диагностические критерии степени тяжести преэклампсии, эффективности проводимой антигипертензивной терапии.

Для акушерства, гинекологии и неонатологии предложен новый способ прогнозирования церебральной ишемии у новорожденных, родившихся от матерей с преэклампсией, основанный на определении уровня sTLR9+ В-лимфоцитов в периферической крови беременных (патент № 2819655 от 12.12.2023).

Клинической практике предложен оптимизированный алгоритм ведения пациенток с преэклампсией.

Положения, выносимые на защиту

1. Наиболее значимыми предикторами развития преэклампсии являются комплекс факторов, включающий возраст матери 36 лет и старше, отягощенный

семейный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям и сахарному диабету, преждевременные роды и преэклампсию в анамнезе, соматическую патологию в форме хронической артериальной гипертензии, инфекций мочевыводящих путей, осложнения настоящей беременности – бессимптомная бактериурия, угроза прерывания в первом триместре, табакокурение.

2. При всех степенях тяжести преэклампсии у беременных имеет место изменение характера дифференцировки В-лимфоцитов, проявляющееся увеличением уровня CD20+ клеток, В1а-клеток и зрелых наивных клеток в децидуальной оболочке плаценты.

3. Особенности умеренной преэклампсии является рост уровня периферических В-лимфоцитов, поверхностно экспрессирующих TLR9; тяжелой преэклампсии – повышение содержания периферических В-лимфоцитов, экспрессирующих рецептор к фактору BAFF и снижение уровня непереключенных клеток памяти в популяции децидуальных В-клеток.

4. Преэклампсия ассоциируется со снижением экспрессии TFAM, NADH+, наиболее выраженным при тяжелой преэклампсии, и цитохрома С, а также особенностями структурных повреждений митохондрий в клетках цитотрофобласта базальной пластинки плаценты.

5. Показатель относительного содержания BAFFR+ периферических В-лимфоцитов служит дополнительным дифференциально-диагностическим критерием тяжести преэклампсии; уровень периферических sTLR9+ В-лимфоцитов – критерием эффективности антигипертензивной терапии при умеренной преэклампсии и прогностическим критерием развития церебральной ишемии у новорожденных. Уровни экспрессии TFAM и NADH+ в децидуальной оболочке плаценты могут служить в качестве критериев подтверждения степени тяжести преэклампсии.

Степень достоверности полученных результатов

Достоверность полученных результатов подтверждается количеством пациентов, включенных в исследование, использованием современных высокочувствительных, объективных и специфических методик, современного диагностического оборудования и современными методами статистической обработки полученных данных.

Личное участие автора

Автор лично участвовала на всех этапах диссертационного исследования: при планировании научной работы, формулировании цели и задач, определении методологии исследования. Диссертант осуществляла сбор анамнеза, сбор биологического материала, анализ отечественной и зарубежной литературы, статистическую обработку, участвовала в интерпретации и обсуждении

полученных результатов, принимала личное участие в обследовании, лечении больных.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования указанной специальности, конкретно пунктам 2, 4 паспорта специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Апробация работы

Основные результаты диссертационной работы доложены на научно-практической конференции молодых ученых "Актуальные вопросы здоровья матери и ребенка" (Иваново, 2023); IX Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека» (Иваново, 2023); VII Научно-практической интернет-конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные вопросы здоровья матери и ребенка» (Иваново, 2023); X Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека» (Иваново, 2024); VIII Научно-практической интернет-конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные вопросы здоровья матери и ребенка» (Иваново, 2024); Научно-практической конференция молодых ученых "Актуальные вопросы здоровья матери и ребенка" (Иваново, 2025); XI Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека» (Иваново, 2025); IX Научно-практической интернет-конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные вопросы здоровья матери и ребенка» (Иваново, 2025).

Внедрение результатов работы в практику

Разработанный способ прогнозирования церебральной ишемии у новорожденных от матерей с преэклампсией успешно прошел предрегистрационные испытания на базе акушерской клиники Федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Полученные в ходе диссертационного исследования результаты используются в

учебном процессе кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии данного института.

Публикации результатов исследования

По теме диссертации опубликованы 19 печатных работ, из них 6 статей в журналах, включенных в перечень изданий, рекомендуемых ВАК РФ для публикаций основных результатов диссертационных исследований.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержащего 213 источников, из них: 71 отечественных и 142 зарубежных. Работа изложена на 191 страницах машинописного текста, иллюстрирована 21 таблицей, 32 рисунками и 1 приложением.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Методология и методы исследования

Диссертационная работа выполнена в период с 2022 по 2025 гг. на базе ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В.Н. Городкова» Минздрава России (директор – д.м.н., профессор А.И.Малышкина). Иммунологический анализ проведен в лаборатории клинической иммунологии (заведующий – д.м.н., проф. Н. Ю. Сотникова). Морфологические методы исследования проводились в лаборатории патоморфологии и электронной микроскопии (заведующий – д.м.н. Е. В. Проценко).

В соответствии с поставленными задачами было проведено клинико-лабораторное обследование 165 беременных женщин на сроке гестации 24–40 недель. Контрольную группу составили 67 пациенток без гипертензивных нарушений на момент обследования. Основную группу образовали 98 женщин с преэклампсией (ПЭ) различной степени тяжести, включая случаи, ассоциированные с хронической артериальной гипертензией (ХАГ). Согласно степени тяжести ПЭ пациентки были распределены на следующие клинические подгруппы: 1-я группа (n=55) – ПЭ умеренной степени тяжести (УПЭ) (включая ПЭ на фоне ХАГ; код О14.0); 2-я группа (n=43) – ПЭ тяжелой степени (ТПЭ) (включая ПЭ на фоне ХАГ; код О14.1). Дополнительно проведена стратификация по сроку манифестации ПЭ: подгруппа с ранним началом ПЭ (n=35) – дебют симптоматики до 34 недель гестации; подгруппа с поздним началом ПЭ (n=63) – развитие заболевания после 34 недель беременности.

Критериями включения в основную группу явились репродуктивный возраст пациенток, наличие преэклампсии разной степени тяжести, в том числе

на фоне хронической артериальной гипертензии. Критерии невключения: иные формы гипертензивных расстройств во время беременности, многоплодная беременность и беременность, наступившей вследствие применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

При поступлении в стационар все пациентки обследованы согласно клиническим рекомендациям «Нормальная беременность» (2021 г.), «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде» (2021 г.). Материалом для исследования служили периферическая кровь из локтевой вены и децидуальная ткань плаценты.

Иммунологическое исследование. Забор периферической крови осуществляли натошак из локтевой вены в пробирки с раствором этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) (3 мл крови на 1 мл антикоагулянта). Иммунофенотипирование проводили в цельной крови с использованием моноклональных антител и последующим лизисом эритроцитов специализированным раствором (Becton Dickinson, США). Плацентарную ткань доставляли в лабораторию в стерильных пакетах с охлажденным физиологическим раствором в течение 15-20 минут после родоразрешения.

Фенотипирование клеток осуществляли методом проточной цитометрии с помощью моноклональных антител, меченных FITC, PE или APC (Becton Dickinson и eBioscience, США), на проточном цитофлуориметре на приборе FACSCantoII (Becton Dickinson, США) в программе FACSDiva. В децидуальной ткани плаценты уровень наивных клеток (CD27-IgD+), клеток памяти (общие - CD27-IgD±, непереключенные - CD27-IgD+, переключенные CD27-IgD-) и плазматических клеток (CD20-CD38+) оценивали в популяции CD19+ В-лимфоцитов; уровень CD5+ B1 клеток, IL-10+ Breg в популяции CD20+ В-лимфоцитов. В периферической крови уровень В-клеток, поверхностно экспрессирующих толл-лайн рецептор 9 типа (sTLR9) (CD289+) оценивали в популяции CD20+ лимфоцитов, а В-клеток, экспрессирующих BAFF-рецептор (CD268+) в популяции CD19+ В-лимфоцитов.

Морфологическое исследование. Комплексное морфологическое исследование образцов плацент включало стандартные методики, иммуногистохимию и ТЭМ. Иммуногистохимическое исследование проводили по стандартному протоколу с использованием биотинилированных вторичных антител с последующей окраской DAB-хромогеном и гематоксилином Майера. Применяли первичные антитела к TFAM, NADH+ и цитохрому С (Santa Cruz, США) в рабочем разведении 1:200. Оценку экспрессии проводили с помощью системы HistoScore по формуле: $ИЭ = \sum P(i)/100$, где i – интенсивность

окрашивания (0-3 балла), $P(i)$ – процент клеток с соответствующей интенсивностью. Результаты интерпретировали как: 0-10 – отрицательные, 10-100 – слабоположительные, 100-300 – положительные.

Для изучения ультраструктуры митохондрий проводили трансмиссионную электронную микроскопию. Образцы плаценты фиксировали в растворах Караганова и Миллонинга с последующей постфиксацией в четырёхокиси осмия. После обезвоживания в спиртах возрастающей концентрации и абсолютном ацетоне, изготовленные ультратонкие срезы анализировали с помощью электронного микроскопа ЭВМ-100 АК.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакетов Statistica 13.0 и MedCalc 7.4.4.1. Количественные данные представлены в виде $M \pm m$ при нормальном распределении или $Me [Q25\%-Q75\%]$ при его отсутствии. Нормальность распределения оценивали с помощью критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Для сравнения групп применяли: U-критерий Манна-Уитни, критерий Колмогорова-Смирнова для количественных показателей, критерий χ^2 Пирсона и точный критерий Фишера для качественных показателей. Статистическую значимость определяли при $p < 0,05$. Оценку относительного риска проводили с расчетом ОР и 95% ДИ в системе Open Epi. Диагностическую ценность параметров оценивали методом ROC-анализа с определением AUC, чувствительности и специфичности. Интерпретацию AUC проводили согласно стандартной шкале.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведенный анализ выявил значимые различия между группами по ряду клинико-анамнестических показателей. Средний возраст пациенток с ПЭ значимо превышал показатели контрольной группы ($p=0,000$), с преобладанием женщин старшего репродуктивного возраста (36 лет и более). Среди вредных привычек значимо чаще отмечалось табакокурение во всех группах ПЭ ($p < 0,002$). В структуре экстрагенитальных заболеваний сердечно-сосудистая патология была представлена хронической артериальной гипертензией, которая регистрировалась у 34,7% пациенток с ПЭ, что значимо чаще по сравнению с контролем ($p=0,000$). Наследственная отягощенность по сердечно-сосудистым заболеваниям также достоверно чаще отмечалась в группе ПЭ ($p=0,000$). При анализе заболеваний мочевыделительной системы выявлено значимое преобладание хронического цистита ($p=0,01$) и пиелонефрита ($p=0,03$) среди пациенток с ПЭ. Ожирение различной степени значимо чаще диагностировалось во всех группах ПЭ по сравнению с контролем ($p=0,007-0,000$). Анализ акушерского анамнеза показал отсутствие значимых различий по характеру менструальной функции, возрасту начала половой жизни и гинекологической патологии ($p > 0,05$). Однако преждевременные роды в

анамнезе достоверно чаще отмечались при ПЭ ($p=0,02-0,003$), как и гипертензивные расстройства при предыдущих беременностях ($p=0,001-0,000$), особенно в группе с тяжелой ПЭ.

При первой явке в ЖК у пациенток с преэклампсией выявлено значимое повышение систолического (УПЭ: $p=0,006$; ТПЭ: $p=0,002$), диастолического ($p=0,000$) и среднего ($p=0,000$) АД по сравнению с контролем. Установлена значимо более высокая частота бессимптомной бактериурии в I триместре при ПЭ ($p=0,005$), особенно при ТПЭ ($p=0,002$). Угроза прерывания беременности достоверно чаще регистрировалась при ПЭ ($p=0,001$), включая УПЭ ($p=0,004$) и ТПЭ ($p=0,001$). Плацентарные нарушения и задержка роста плода значимо чаще выявлялись при ПЭ по сравнению с контролем ($p<0,05$). Ранняя ПЭ (до 34 недель) преобладала при ТПЭ ($p=0,04$), поздняя ПЭ (после 34 недель) – при УПЭ ($p=0,04$). Средний срок родоразрешения при ПЭ был значимо ниже контроля ($p=0,000$), при ТПЭ – меньше чем при УПЭ ($p=0,000$). Преждевременные роды достоверно чаще отмечались при ПЭ ($p=0,000$), особенно при тяжелой.

Перинатальные исходы у новорожденных от матерей с преэклампсией характеризовались значительным увеличением частоты осложнений. Установлено более частое рождение в состоянии асфиксии различной степени тяжести ($p<0,05$), перинатальная патология регистрировалась в 72,44% случаев против 10,44% в контрольной группе ($p=0,000$). Необходимость реанимационного наблюдения требовалась 58,16% новорожденных в группе ПЭ против 8,95% в контроле ($p=0,000$). Маловесность к сроку гестации отмечалась у 32,65% новорожденных против 2,98% в контрольной группе ($p<0,05$). Респираторный дистресс-синдром диагностирован у 20,4% новорожденных против 1,49% в контроле ($p<0,05$), врожденная пневмония - у 47,95% против 4,47% ($p=0,000$). Все показатели демонстрировали выраженную зависимость от тяжести ПЭ, достигая максимальных значений при тяжелой форме. Нейросонография выявила гипоксически-ишемические поражения центральной нервной системы (ЦНС) у 55,1% новорожденных от матерей с ПЭ против 2,98% в контроле ($p=0,000$) с возрастанием частоты от 40% при УПЭ до 74,41% при ТПЭ. Гипоксически-геморрагические поражения ЦНС диагностированы исключительно в группе ПЭ (14,28%), достигая 23,25% при ТПЭ против 7,27% при УПЭ ($p<0,05$).

Проведенное исследование позволило идентифицировать значимые предикторы развития преэклампсии и демонстрирует выраженную взаимосвязь преэклампсии с повышенным риском неблагоприятных перинатальных исходов. Результаты исследования показали, что у женщин с ПЭ наблюдается значимое повышение уровня В-лимфоцитов, экспрессирующих sTLR9+ ($p=0,009$), которое в большей степени определялось подгруппой с умеренной преэклампсией ($p=0,01$) по сравнению с контрольной группой. При этом

содержание sTLR9+ В-лимфоцитов в подгруппе с ТПЭ достоверно не отличалось от показателей контрольной группы, также между подгруппами УПЭ и ТПЭ различий выявлено не было ($p>0,05$ во всех случаях) (Таблица 1). Выявленное значимое увеличение содержания sTLR9+ В-лимфоцитов при ПЭ согласуется с концепцией активации врожденного иммунитета через распознавание молекул опасности (DAMPs) при данной патологии. По данным литературы повреждение плаценты при ПЭ приводит к высвобождению митохондриальной ДНК, которая является естественным лигандом TLR9 и запускает провоспалительные каскады, способствуя развитию системного эндотелиоза [Вишнякова П.А. и соавт., 2017, Григорьев Е.В. и соавт., 2019; Zhang R et al., 2022].

Таблица 1. Содержание sTLR9+ и BAFFR+ В-лимфоцитов в периферической крови у женщин с преэклампсией

Показатель %	Контроль n=44	ПЭ n=61	УПЭ n=39	ТПЭ n=22	p
sTLR-9+	11,60 (6,80;14,90)	18,20 (7,60;37,80)	19,80 (9,40;33,50)	15,80 (7,30;43,60)	$p_1=0,009$ $p_2=0,01$
BAFFR+	91,60 (82,00;96,10)	95,65 (90,75;97,35)	93,80 (90,00;96,40)	97,00 (94,70;98,10)	$p_1=0,02$ $p_3=0,006$ $p_4=0,03$

Примечание для таблицы 1: p_1 – уровень значимости различий между группой контроля и группы преэклампсии; p_2 – уровень значимости различий между группой контроля и группы с умеренной преэклампсией; p_3 – уровень значимости различий между группой контроля и группы с тяжелой преэклампсией; p_4 – уровень значимости различий между группой с умеренной преэклампсией и группы с тяжелой преэклампсией.

Средний уровень периферических BAFFR+ В-лимфоцитов был также значимо выше в общей группе с ПЭ, в основном за счет подгруппы ТПЭ (по сравнению с контролем $p=0,02$ и $p=0,006$, соответственно). Уровень BAFFR+ В-лимфоцитов при УПЭ был сопоставим с контрольной группой ($p>0,05$), при ТПЭ их содержание было достоверно выше, чем при УПЭ ($p=0,03$) (Таблица 1). Повышение BAFFR+ В-клеток, особенно при тяжелой форме ПЭ, соответствует современным данным о нарушении регуляции выживания и созревания В-лимфоцитов при этом осложнении беременности. Показано, что избыточная экспрессия BAFFR способствует сохранению потенциально аутореактивных клонов В-клеток и продукции провоспалительных аутоантител, усугубляющих эндотелиальную дисфункцию [Eslami M, et al., 2021].

Статистически значимых различий в содержании sTLR9+ и BAFFR+ В-лимфоцитов между подгруппами с ранней и поздней ПЭ обнаружено не было ($p > 0,05$ во всех случаях). Тактика ведения беременных с преэклампсией определяется ее степенью тяжести: при развитии ТПЭ показано родоразрешение после стабилизации состояния матери, в то время как при УПЭ возможно пролонгирование беременности при условии тщательного мониторинга состояния матери и плода и проведения антигипертензивной терапии. Проведенный анализ иммунологических показателей у пациенток с УПЭ в зависимости от эффективности терапии выявил достоверный прогностический маркер - содержание sTLR9+ В-лимфоцитов. У женщин с неэффективностью антигипертензивной терапии и прогрессированием симптомов ПЭ уровень sTLR9+ В-лимфоцитов был значимо ниже по сравнению с группой с положительным ответом на лечение ($p < 0,05$).

Анализ содержания периферических TLR9- и BAFFR- позитивных В-лимфоцитов у женщин с ПЭ в зависимости от вида перинатальной патологии показал значимое повышение среднего содержания периферических BAFFR+ В-лимфоцитов у матерей с ПЭ, родивших малых/маловесных к сроку гестации детей ($p = 0,05$) и снижение содержания sTLR9+ клеток в популяции CD20+ лимфоцитов в периферической крови женщин с ПЭ, родивших новорожденных с ЦИ ($p = 0,000$).

Проведенный иммунофенотипический анализ показал значимые изменения в распределении субпопуляций В-лимфоцитов в плацентарной ткани у пациенток с ПЭ (рисунок 1). Было отмечено значимое увеличение содержания CD20+ клеток в общем пуле лимфоцитов при всех формах ПЭ ($p < 0,05$), в то время как уровень CD19+ клеток значимо не отличался от контроля ($p > 0,05$). В субпопуляциях CD19+ В-лимфоцитов выявлено значимое повышение уровня наивных В-клеток (CD27-IgD+) как в общей группе ПЭ ($p < 0,001$), так и в подгруппах с умеренной ($p = 0,04$) и тяжелой ($p < 0,001$) формами заболевания. Одновременно обнаружено снижение общего пула В-клеток памяти (CD27+IgD±) в общей группе ПЭ ($p < 0,001$), преимущественно за счет тяжелой формы ($p < 0,001$), при отсутствии значимых различий в группе с умеренной ПЭ ($p > 0,05$). Непереключенные В-клетки памяти (CD27+IgD+) также были значимо снижены в общей группе ПЭ и при тяжелой форме ($p < 0,001$ в обоих случаях), причем их уровень при ТПЭ был значимо ниже, чем при УПЭ ($p = 0,05$). Статистически значимых различий в содержании переключенных В-клеток памяти (CD27+IgD-) по сравнению с контрольной группой не выявлено ($p > 0,05$ во всех случаях). Выявленный дисбаланс субпопуляций В-лимфоцитов — увеличение наивных (CD27-IgD+) клеток при одновременном снижении пула В-клеток памяти (CD27+) — находит подтверждение в современных исследованиях, указывающих на блок дифференцировки и нарушение

формирования иммунологической памяти, что приводит к неадекватному иммунному ответу при ПЭ [Taylor J., et al., 2012].

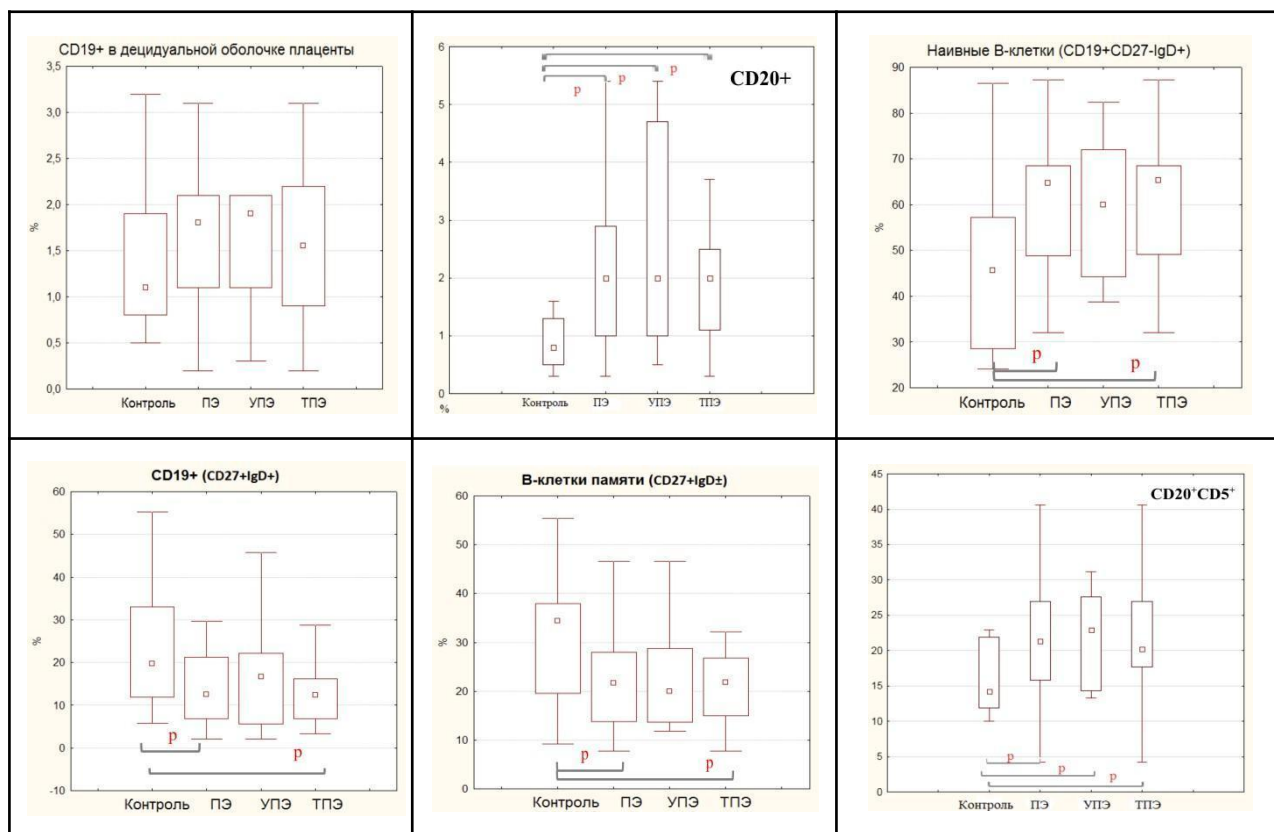


Рисунок 1. Относительное содержание субпопуляций В-лимфоцитов в децидуальной оболочке плаценты у пациенток с преэклампсией ($p < 0,05$)

В популяции децидуальных CD20+ В-лимфоцитов было выявлено значимое увеличение содержания CD5+CD20+ клеток как в общей группе с ПЭ ($p = 0,03$), так и в подгруппах с умеренной ($p = 0,04$) и тяжелой ($p = 0,05$) формами заболевания, при отсутствии статистически значимых различий между формами ПЭ ($p > 0,05$). Уровень IL-10-продуцирующих регуляторных В-клеток не имел значимых отличий по сравнению с контрольной группой, а также между подгруппами с УПЭ и ТПЭ ($p > 0,05$). Отсутствие значимых изменений в уровне IL-10-продуцирующих регуляторных В-клеток при общем снижении пула клеток памяти согласуется с концепцией о функциональной недостаточности противовоспалительного звена В-иммунитета при преэклампсии, что лишает организм важного механизма контроля над системным воспалением [Magatti M. et al., 2023]. Сравнительный анализ исследованных показателей в зависимости от срока манифестации заболевания и наличия перинатальной патологии у новорожденных статистически значимых различий не выявил ($p > 0,05$).

Наблюдаемая активация иммунной системы при ПЭ может быть следствием плацентарной митохондриальной дисфункции. Иммуногистохимический анализ экспрессии ключевых митохондриальных маркеров выявил существенные нарушения в клетках ЦТБ при ПЭ. Показано

статистически значимое снижение экспрессии фактора транскрипции TFAM ($p=0,000$), максимальное при тяжелой форме ПЭ, где значения были достоверно ниже не только по сравнению с контролем, но и с группой умеренной ПЭ (Таблица 2). Работы группы Сковородиной Т.В. и соавт. а (2017) показали, что снижение экспрессии TFAM приводит к уменьшению копийности мтДНК и нарушению электрон-транспортной цепи в трофобласте.

Таблица 2. Индекс экспрессии иммуногистохимических маркеров митохондриальной дисфункции (TFAM, NADH+, Цитохром С) клеток цитотрофобласта базальной пластинки плацент у женщин с преэклампсией разной степени тяжести.

Индекс экспрессии Me (Q25%–Q75%)	Контроль n=30	ПЭ (n=60)	УПЭ n=30	ТПЭ n=30	p
Белок транскрипции мтДНК (TFAM)	2,22 (1,60-2,80)	0,44 (0,35;0,77)	0,66 (0,43-0,89)	0,50 (0,32-0,46)	$p_1=0,000$ $p_2=0,000$ $p_3=0,000$ $p_4=0,000$
I комплекс дыхательной цепи (NADH+)	2,05 (1,41-2,60)	0,46 (0,38;0,84)	0,71 (0,45-0,86)	0,58 (0,34-0,64)	$p_1=0,000$ $p_2=0,000$ $p_3=0,000$ $p_4=0,000$
Цитохром С	3,07 (2,26-3,36)	0,65 (0,42;0,81)	0,75 (0,47-0,96)	0,61 (0,35-0,74)	$p_1=0,000$ $p_2=0,000$ $p_3=0,000$ $p_4=0,07$

Примечание для таблицы 2: p_1 – уровень значимости различий между группой контроля и группы преэклампсии; p_2 – уровень значимости различий между группой контроля и группы с умеренной преэклампсией; p_3 – уровень значимости различий между группой контроля и группы с тяжелой преэклампсией; p_4 – уровень значимости различий между группой с умеренной преэклампсией и группы с тяжелой преэклампсией.

Экспрессия NADH+ - дегидрогеназы (Комплекс I) также была значимо снижена ($p=0,000$) с прогрессирующим уменьшением от умеренной к тяжелой форме ПЭ. Значимое снижение экспрессии NADH+ - дегидрогеназы Комплекса I согласуется с результатами F. Jahan et al. (2024), которые выявили нарушение активности дыхательных комплексов и усиление окислительного стресса в плацентах при ПЭ. Прогрессирующее снижение экспрессии от умеренной к тяжелой форме ПЭ подтверждает концепцию о нарастании митохондриальной недостаточности по мере прогрессирования заболевания.

Выявлено достоверное снижение экспрессии цитохрома С ($p<0,05$) при всех формах ПЭ по сравнению с контролем, однако статистически значимых различий между группами умеренной и тяжелой ПЭ по этому показателю не

обнаружено ($p=0,07$). Обнаруженное снижение экспрессии цитохрома С соответствует данным исследований, демонстрирующих нарушение апоптотической регуляции в трофобласте. Работы XQ Hu et al. (2022) показали, что дисрегуляция цитохрома С приводит к нарушению баланса между апоптозом и некроптозом в плацентарной ткани.

Проведенное ультраструктурное исследование выявило значительные нарушения морфофункционального состояния митохондриального аппарата вневорсинчатого цитотрофобласта при ПЭ, прогрессирующие в зависимости от тяжести заболевания. В контрольной группе митохондрии характеризовались сохранной тубулярной архитектурой крист и тесными топографическими связями с гранулярным эндоплазматическим ретикуломом, что отражает их высокую функциональную активность. При умеренной ПЭ отмечались компенсаторно-адаптивные изменения, проявляющиеся статистически значимым увеличением средней площади митохондрий, что связано с их набуханием вследствие нарушения мембранной проницаемости. Выявленные компенсаторно-адаптивные изменения при умеренной ПЭ соответствуют данным Lokeswara AW et al. (2021), которые связывают набухание органелл с нарушением мембранной проницаемости под воздействием гипоксии и окислительного стресса. Одновременно наблюдалось прогрессирующее уменьшение количества органелл и нарушение их контактов с эндоплазматическим ретикуломом, свидетельствующее о начальной декомпенсации энергетического метаболизма.

При тяжелой ПЭ выявлены критические нарушения: значимое уменьшение площади митохондрий, полная утрата мембранных контактов с эндоплазматическим ретикуломом, массивная деструкция крист и накопление лизосом с некротизированными органеллами, что согласуются с данными литературы, демонстрирующими ключевую роль нарушения синтеза аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) и усиления апоптоза в патогенезе тяжелых форм ПЭ [Lokeswara A.W. et al., 2021]. Образование псевдовакуолей как маркера необратимого повреждения клеток может рассматриваться как морфологический эквивалент терминальной стадии митохондриальной дисфункции.

Проведенный анализ не выявил статистически значимых различий в ультраструктурной организации митохондрий и показателях экспрессии маркеров, ассоциированных с митохондриальной дисфункцией, между группами пациенток с ПЭ, дифференцированными по времени манифестации заболевания.

Таким образом, проведенное исследование не только подтверждает существующие в литературе данные о митохондриальной дисфункции при ПЭ, но и вносит новый вклад в понимание молекулярных механизмов этого процесса, выявляя специфические изменения в экспрессии ключевых

митохондриальных белков и глубокие нарушения митохондриального аппарата в зависимости от тяжести заболевания.

Проведенный ROC-анализ полученных данных (таблица 3) выявил дополнительные прогностические и дифференциально-диагностические критерии при ПЭ. Установлена высокая прогностическая значимость уровня sTLR9+ В-лимфоцитов в периферической крови для оценки эффективности антигипертензивной терапии при умеренной ПЭ. При одномерном математическом анализе с помощью построения ROC кривой выделен пограничный критерий содержания sTLR9+ В-лимфоцитов для прогнозирования развития ЦИ у новорожденных от матерей с ПЭ (AUC = 0,970). Разработан объект интеллектуальной собственности «Способ прогнозирования церебральной ишемии у новорожденных, рожденных от женщин с преэклампсией» (патент № 2819655 (12.12.2023г.) Наибольшую ценность в качестве дифференциально-диагностических критериев степени тяжести ПЭ показали уровень BAFFR+ В-лимфоцитов в периферической крови и показатели экспрессии TFAM и NADH+ в плацентарной ткани по данным иммуногистохимического исследования.

Таблица 3. Прогностические и дифференциально-диагностические критерии при преэклампсии

Показатель	Пограничное значение показателя	Площадь под кривой (AUC)	Уровень чувствительности	Уровень специфичности
Критерий прогнозирования эффективности антигипертензивной терапии УПЭ				
sTLR9+ В-лимфоциты	≥ 25,4% - положительный эффект от терапии < 25,4% – отсутствие эффекта.	0,725	85,7%	100%
Критерий прогнозирования развития церебральной ишемии у новорожденных				
sTLR9+ В-лимфоциты	≥ 24,1%-отсутствие церебральной ишемии < 24,1%-наличие церебральной ишемии	0,970	100%	90%
Дифференциально-диагностический критерий степени тяжести ПЭ				
BAFFR+ В-лимфоциты	≤ 96,5% - умеренная преэклампсия > 96,5% - тяжелая преэклампсия	0,719	89,5%	61,5%
TFAM	≥ 0,35% - умеренная преэклампсия < 0,35% - тяжелая преэклампсия	0,766	50%	100%
NADH+	≥ 0,44% - умеренная преэклампсия < 0,44% - тяжелая преэклампсия	0,696	63,3%	76,7%

Полученные данные свидетельствуют о клинической значимости определения изученных иммунологических и морфологических маркеров для стратификации риска и прогнозирования течения ПЭ.

Таким образом, проведенное исследование позволило уточнить ключевые механизмы патогенеза преэклампсии, предположив, что в его основе лежит митохондриальная дисфункция клеток ЦТБ. Данное нарушение индуцирует дефицит АТФ, развитие окислительного стресса и активацию клеточной гибели. Высвобождаемые при этом продукты деградации клеток, включая молекулы, ассоциированные с повреждением (DAMPs), опосредуют развитие системного воспалительного ответа и аутоиммунных реакций. Попадая в системный кровоток, DAMPs вызывают гиперактивацию В-лимфоцитов. При этом высокий уровень поверхностной экспрессии TLR9 блокирует поступление активирующего сигнала, противодействуя чрезмерной активации эндосомальной формы данного рецептора и ограничивая активацию аутореактивных В-клеток. Развитие тяжелой формы заболевания может реализовываться и в результате усиления рецепции фактора активирующего В-клетки BAFF, и при недостаточной поверхностной экспрессии TLR9, что приводит к развитию аутоиммунных реакций и утяжелению состояния женщины, поражению плодово-плацентарных тканей. На локальном уровне в плацентарной ткани высвобождение DAMPs потенцирует дифференцировку наивных В-клеток в сторону увеличения пула В1а-клеток, что инициирует развитие аутоиммунных реакций непосредственно в плаценте. Это приводит к плацентарной недостаточности и отрицательно влияет на состояние плода. Важно, что запуск аутоиммунных реакций сопровождается дальнейшим разрушением клеток и высвобождением новых DAMPs, замыкая порочный круг развития преэклампсии.

Проведенное исследование позволило разработать алгоритм ведения пациенток с преэклампсией, основанный на интеграции клинических, иммунологических и иммуногистохимических маркеров позволяет оптимизировать диагностику и тактику ведения женщин с преэклампсией разной степени тяжести, прогнозировать перинатальные осложнения (Приложение 1).

ВЫВОДЫ

1. Наиболее значимые предикторы преэклампсии: демографические и анамнестические факторы (возраст ≥ 35 лет (ОШ=2,69); отягощенный семейный анамнез (сердечно-сосудистые заболевания (ОШ=13,3), сахарный диабет (ОШ=2,92); акушерский анамнез (преждевременные роды (ОШ=3,52), преэклампсия в предыдущие беременности (ОШ=13,71); соматическая патология (хроническая артериальная гипертензия (ОШ=35,09), ожирение

(ОШ=4,41); хронические инфекции мочевыводящих путей (хронический цистит (ОШ=3,82), хронический пиелонефрит (ОШ=3,58); осложнения при настоящей беременности (бессимптомная бактериурия в I триместре (ОШ=3,56), угрожающий выкидыш (ОШ=4,44) в I триместре (табакокурение (ОШ=4,36).

2. Преэклампсия ассоциирована с высоким риском развития перинатальной патологии: гипоксически-ишемических (ОШ=39,11) и гипоксически - геморрагических (ОШ=11,06) поражений центральной нервной системы, малой массы тела относительно гестационного возраста (ОШ=15,56), респираторного дистресс-синдрома (ОШ=16,74), врожденной пневмонии (ОШ=19,35), что требует лечения в отделении детской реанимации (ОШ=13,9).

3. В популяции периферических В-лимфоцитов при умеренной преэклампсии повышен уровень sTLR9 –позитивных клеток по сравнению с контролем, при тяжелой преэклампсии – содержание клеток, экспрессирующих BAFFR, по сравнению с группой женщин без гипертензивных расстройств и умеренной преэклампсией.

4. В популяции децидуальных В-лимфоцитов независимо от степени тяжести ПЭ повышен уровень CD20+ лимфоцитов, В1а и зрелых наивных клеток по сравнению с группой женщин без гипертензивных расстройств, при тяжелой преэклампсии - снижено содержание непереключенных клеток памяти по сравнению с группами женщин без гипертензивных расстройств и УПЭ.

5. При преэклампсии в цитотрофобласте базальной пластинки плаценты выявляется митохондриальная дисфункция, которая характеризуется снижением внутриклеточной экспрессии TFAM, NADH+, особенно выраженном при тяжелой преэклампсии, и цитохрома С по сравнению с контрольной группой. Трансмиссионная электронная микроскопия позволила выявить специфичные ультраструктурные изменения митохондрий: для умеренной преэклампсии - патологическое округление формы, увеличение средней площади, очаговые изменения в виде деструкции внутренних мембран и просветления матрикса, снижение количества контактов митохондрий с гранулярным эндоплазматическим ретикулумом; для тяжелой преэклампсии - уменьшение средней площади митохондрий, полная утрата контактов митохондрий с гранулярным эндоплазматическим ретикулумом, субтотальная псевдовакуолизация цитоплазмы вневорсинчатого цитоплазмы вневорсинчатого цитотро-фобласта по сравнению с группой контроля.

6. Показатель относительного содержания в периферической крови В-лимфоцитов, экспрессирующих BAFFR, является дополнительными дифференциально-диагностическими критерием степени тяжести преэклампсии; содержание периферических В-лимфоцитов, экспрессирующих sTLR-9 – критерием эффективности антигипертензивной терапии и прогнозирования церебральной ишемии у новорожденных. Уровни экспрессии TFAM, NADH+ в децидуальной оболочке плаценты является дополнительными

дифференциально-диагностическими критерием степени тяжести преэклампсии.

Практические рекомендации

1. На основании проведенного исследования в клинической практике врачам акушерам-гинекологам рекомендуется использовать комплексный алгоритм ведения женщин с преэклампсией, включающий оценку иммунологических маркеров для ранней стратификации степени тяжести преэклампсии (периферических В-лимфоцитов, экспрессирующих BAFRR); динамический контроль эффективности антигипертензивной терапии с использованием не только клинических (АД, протеинурия), но и иммуно-молекулярных критериев (периферических В-лимфоцитов, экспрессирующих sTLR9), что позволит улучшить диагностику степени тяжести преэклампсии, своевременно корректировать терапию и тактику ведения пациенток.

2. Врачам неонатологам рекомендуется учитывать результаты прогнозирования церебральной ишемии новорожденных у женщин с преэклампсией на основании определения уровня периферических В-лимфоцитов, экспрессирующих sTLR9 для оптимизации тактики ведения детей из группы высокого риска.

3. Врачам патоморфологам в экспертных целях для уточнения степени тяжести преэклампсии целесообразно проводить иммуногистохимическое исследование плацент, с определением индекса экспрессии маркеров митохондриальной дисфункции (TFAM, NADH+).

Перспективы дальнейшей разработки темы

Целесообразно продолжить поиск новых лабораторных маркеров преэклампсии. Исследования в данном направлении будут способствовать уточнению клинико-патогенетических особенностей развития преэклампсии и поиску новых подходов к лечению данного осложнения. Внедрение и адаптация разработанного алгоритма в родовспомогательных учреждениях позволит улучшить диагностику, а также повысить качество оказания медицинской помощи женщинам с преэклампсией.



Приложение 1. Оптимизированный алгоритм ведения пациенток с преэклампсией

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации научных результатов исследования :

1. Патоморфологические особенности плацент у женщин с ранней и поздней тяжелой преэклампсией / **З. С. Хизриева**, Л. В. Кулида, И. А. Панова [и др.] // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2024. – Т. 29, № 1. – С. 23–38.
2. Особенности дифференцировки В-лимфоцитов у беременных с преэклампсией в зависимости от индекса массы тела / **З. С. Хизриева**, А. В. Кудряшова, И. А. Панова [и др.] // Медицинский альманах. – 2024. – № 2(79). – С. 27–35.
3. Панова, И.А. Медико-биологические факторы риска развития преэклампсии разной степени тяжести у беременных с хронической артериальной гипертензией / И. А. Панова, Е. А. Рокотянская, **З. С. Хизриева** // Проблемы репродукции. – 2024. – Т. 30, № 3. – С. 77–84.
4. **Хизриева, З. С.** Морфологические маркеры митохондриальной дисфункции цитотрофобласта базальной пластинки плаценты при преэклампсии разной степени тяжести / **З. С. Хизриева**, Л. В. Кулида, И. А. Панова // Архив патологии. – 2025. – Т. 87, № 2. – С. 24–29.
5. Сравнительный анализ фенотипического профиля В-лимфоцитов периферической крови и децидуальной оболочки плаценты при неосложненной беременности и преэклампсии / Н. Ю. Сотникова, А. В. Кудряшова, И. А. Панова, А. И. Малышкина, **З. С. Хизриева**, К. Д. Рукавишников // Иммунология. – 2025. – Т. 46, № 1. – С. 30–37.
6. Пат. 2819655 Российская Федерация, МПК G01N 33/52. Способ прогнозирования церебральной ишемии у новорожденных, родившихся от матерей с преэклампсией / Кудряшова А.В., Панова И.А., **Хизриева З.С.**, Малышкина А.И., Сотникова Н.Ю., Харламова Н.В; заявитель и патентообладатель федеральное государственное бюджетное учреждение «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU). № 2819655, заяв. 20.09.2024; опубл. 22.05.2024, Бюл. № 15. PDF. Электрон. опт. диск (CD-ROM).

Публикации в журналах, сборниках, материалах конференций и тезисы докладов:

1. **Хизриева, З. С.** Анамнестические данные и особенности течения беременности у женщин с преэклампсией на фоне хронической артериальной гипертензии / **З. С. Хизриева**, И. А. Панова, Е. А. Рокотянская // Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека : материалы IX Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием, проведенная в рамках «Десятилетия науки и технологий» (Иваново, 4 апреля 2023 г.). – Иваново, 2023. – С. 10-12.
2. Патоморфологические особенности плацент у женщин с преэклампсией разной степени тяжести / Л. В. Кулида, **З. С. Хизриева**, И. А. Панова, А. В. Кудряшова // Мать и Дитя : сборник тезисов XVI регионального научно-образовательного форума и Пленума Правления РОАГ (Санкт-Петербург, 28-30 июня 2023 г.) / ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». – Москва, 2023. – С. 55-56.
3. **Хизриева, З. С.** Иммуногистохимические и ультраструктурные маркеры степени тяжести преэклампсии / **З. С. Хизриева**, Л. В. Кулида, И. А. Панова // Материалы XVIII Международного конгресса по репродуктивной медицине (Москва, 16-19 января 2024г.) / Министерство здравоохранения Российской Федерации [и др.]. – Москва, 2024. - С. 97-98.

4. **Хизриева, З. С.** Патоморфологические параметры плацентарной недостаточности у женщин с ранней и поздней тяжелой преэклампсией / З. С. Хизриева, Л. В. Кулида, И. А. Панова // Материалы XVIII Международного конгресса по репродуктивной медицине (Москва, 16-19 января 2024 г.) / Министерство здравоохранения Российской Федерации [и др.]. – Москва, 2024. - С. 99-100.

5. **Хизриева, З. С.** Прогнозирование церебральной ишемии у новорожденных, родившихся от матерей с преэклампсией / З. С. Хизриева, А. В. Кудряшова, И. А. Панова // Материалы XVIII Международного конгресса по репродуктивной медицине (Москва, 16-19 января 2024 г.) / Министерство здравоохранения Российской Федерации [и др.]. – Москва, 2024. - С. 236-237.

6. **Хизриева, З. С.** Факторы риска и особенности течения беременности у женщин с преэклампсией разной степени тяжести / З. С. Хизриева, И. А. Панова, А. В. Кудряшова // Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний : материалы XXXVII Международного конгресса с курсом эндоскопии (Москва, 4-7 июня 2024 г.). – Москва, 2024. - С. 39-40.

7. **Хизриева, З. С.** Дифференцировка В-лимфоцитов в децидуальной оболочке плаценты у женщин с преэклампсией разной степени тяжести / З. С. Хизриева, А. В. Кудряшова, И. А. Панова // Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний : материалы XXXVII Международного конгресса с курсом эндоскопии (Москва, 4-7 июня 2024 г.). – Москва, 2024. - С. 38-39.

8. **Хизриева, З. С.** Популяционный состав децидуальных в-лимфоцитов при преэклампсии в зависимости от течения раннего неонатального периода / З. С. Хизриева, А.В. Кудряшова, И. А. Панова // Материалы XIX Международного конгресса по репродуктивной медицине (Москва, 21-24 января 2025 г.) / Министерство здравоохранения Российской Федерации [и др.]. – Москва, 2025. – С. 103-104.

9. **Хизриева, З. С.** Преэклампсия как фактор риска перинатальной патологии / З. С. Хизриева, И. А. Панова А. В. Кудряшова // Материалы XIX Международного конгресса по репродуктивной медицине (Москва, 21-24 января 2025 г.) / Министерство здравоохранения Российской Федерации [и др.]. – Москва, 2025. – С. 211-212.

10. Особенности митохондриальной дисфункции клеток цитотрофобласта и децидуальных В-лимфоцитов у женщин с преэклампсией при остром и хроническом воспалении в плаценте / **З. С. Хизриева**, А.В. Кудряшова, Л. В. Кулида, И. А. Панова // Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы : сборник тезисов XXXI Всероссийского Конгресса (Москва, 4-6 марта 2025 г.). / Министерство здравоохранения Российской Федерации [и др.]. – Москва, 2025. – С. 212-213.

11. **Хизриева, З. С.** Использование показателей активации периферических В-лимфоцитов при оценке эффективности антигипертензивной терапии умеренной преэклампсии / З. С. Хизриева, И. А. Панова, А.В. Кудряшова // Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы : сборник тезисов XXXI Всероссийского Конгресса (Москва, 4-6 марта 2025 г.). / Министерство здравоохранения Российской Федерации [и др.]. – Москва, 2025. – С. 214-215.

12. **Хизриева, З. С.** Содержание периферических TLR9- и BAFFR- позитивных В-лимфоцитов у женщин с преэклампсией при перинатальной патологии новорожденных / З. С. Хизриева, А. В. Кудряшова, И. А. Панова // Мать и Дитя : сборник тезисов XVII Регионального научно-образовательного форума и Пленума Правления РОАГ (Санкт-Петербург, 2-4 июля 2025 г.) / . Санкт- Петербург, 2025. - С. 62-63.

13. **Хизриева, З. С.** Содержание периферических TLR9- и BAFFR- позитивных В-лимфоцитов у женщин с преэклампсией разной степени тяжести / З. С. Хизриева, А. В. Кудряшова, И. А. Панова // Мать и Дитя : сборник тезисов XVII Регионального научно-образовательного форума и Пленума Правления РОАГ (Санкт-Петербург, 2-4 июля 2025 г.). - Санкт- Петербург, 2025. - С. 63-64.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТФ – аденозинтрифосфорная кислота

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии

ПЭ – преэклампсия

ТПЭ – тяжелая преэклампсия

ТЭМ – трансмиссионная электронная микроскопия

УПЭ – умеренная преэклампсия

ХАГ – хроническая артериальная гипертензия

ЦИ – церебральная ишемия

ЦНС – центральная нервная система

ЦТБ – цитотрофобласт

ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота

BAFFR – Рецептор фактора активации В-клеток

Cyt C – цитохром C

NADH⁺ – изоцитратдегидрогеназа

TFAM – митохондриальный транскрипционный фактор A

TLR9 – Toll-подобный рецептор 9 типа