

© Коллектив авторов, 2018

Ю.С. БУЛАТОВА, Н.К. ТЕТРУАШВИЛИ, П.А. ВИШНЯКОВА,
М.Ю. ВЫСОКИХ, М.В. МАРЕЙ, М.Ю. БОБРОВ, С.В. ПЯТАЕВА

МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ БЕЛКИ МИКРОВЕЗИКУЛ ПЛАЗМЫ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ КАК ТРИГГЕРЫ АСЕПТИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ У ЖЕНЩИН С УГРОЖАЮЩИМ И ПРИВЫЧНЫМ ВЫКИДЫШЕМ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКИМ ТЕЧЕНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ

ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова
Минздрава России, Москва

Цель исследования. Определение уровней провоспалительных факторов митохондриального происхождения (миМАСП) в периферической крови пациенток с угрожающим и привычным выкидышем, беременность которых была пролонгирована при помощи лекарственной терапии в сравнении с аналогичными показателями женщин с физиологическим течением беременности и неразвивающейся беременностью в сроках 6–12 недель.

Материал и методы. В исследование были включены 37 беременных женщин, из них 15 – с привычным выкидышем, 10 – с угрожающим выкидышем и 12 – с физиологическим течением беременности. Для определения уровней миМАСП у пациенток исследуемых групп проводили фракционирование венозной крови, выделение микровезикул из полученной плазмы и методом Вестерн-блот анализировали содержание митохондриальных белков. Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи программы SPSS по методу ANOVA.

Результаты исследования. Сравнительный анализ показал, что у женщин с угрожающим и привычным выкидышем, чья беременность была успешно пролонгирована под действием терапии, наблюдается синхронное падение уровня белка внешней мембраны митохондрий VDAC1, присутствующего в периферической крови в составе микровезикул при увеличении срока гестации. В случаях неразвивающейся беременности, наблюдалось резкое нарастание содержания белка VDAC1 к сроку гестации 9–12 недель, достоверно отличающееся от случаев выношенной беременности. В группе угрожающего выкидыша наблюдалось аномально высокое значение содержания этого белка в первые 6 недель и нормализация его содержания к 9–12 неделям на фоне проводимой терапии до низких значений, свойственных физиологической беременности. Анализ распределения содержания белка TFAM показал, что между группами пациенток с выношенной беременностью нет достоверных различий для одинаковых сроков гестации, тогда как в случае неразвивающейся беременности происходит достоверное падение содержания TFAM, примерно в 2 раза, несмотря на проводимую терапию.

Заключение. Определение содержания миМАСП позволит на ранних сроках прогнозировать неблагоприятный исход беременности у женщин с привычным выкидышем и проводить оценку эффективности терапевтического воздействия при лечении данной патологии.

Ключевые слова: привычный выкидыш, угрожающий выкидыш, неразвивающаяся беременность, привычное невынашивание беременности, митохондриальные белки, провоспалительные факторы, микровезикулы плазмы, воспаление.

Работа поддержана грантом РФФИ ом_и_м (16-29-07436)

«Особенности биогенеза митохондрий при плацентарной недостаточности и системном окислительном стрессе, приводящем к формированию синдрома задержки развития плода и внутриутробному программированию постнатальных нарушений метаболического типа».

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Булатова Ю.С., Тетруашвили Н.К., Вишнякова П.А.,
Высоких М.Ю., Марей М.В., Бобров М.Ю., Пятаева С.В.

Митохондриальные белки микровезикул плазмы периферической крови как триггеры асептических воспалительных реакций у женщин с угрожающим и привычным выкидышем и физиологическим течением беременности.

Акушерство и гинекология. 2018; 4: 42–8.
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.4.42-48>

Yu.S. BULATOVA, N.K. TETRUASHVILI, P.A. VISHNYAKOVA, M.Yu. VYSOKIKH,
M.V. MAREI, M.Yu. BOBROV, S.V. PYATAEVA

MITOCHONDRIAL PROTEINS OF PERIPHERAL PLASMA MICROVESICLES AS TRIGGERS OF ASEPTIC INFLAMMATORY RESPONSES IN WOMEN WITH THREATENED, RECURRENT ABORTION AND PHYSIOLOGICAL PREGNANCY

Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia,
Moscow 117997, Ac. Oparina str. 4, Russia

The paper presents the results of a pilot study conducted to determine proinflammatory factors, such as mitochondrial damage-associated molecular patterns (mtDMAPs), in pregnant women with threatened, recurrent abortion and a physiological gestational process.

Objective. *To determine the peripheral blood levels of the proinflammatory factors mtDMAPs in patients with threatened and recurrent abortion, whose pregnancies were prolonged with drug therapy versus the similar indicators in women with physiological pregnancy and non-developing pregnancy at 6–12 weeks.*

Subjects and methods. *The investigation enrolled 37 pregnant women, including 15 with recurrent abortion, 10 with threatened abortion, and 12 with physiological pregnancy. To determine the levels of the proinflammatory factors mtDMAPs, the patients' venous blood was fractionated; microvesicles were isolated from the obtained plasma, and the content of mitochondrial proteins was analyzed by Western blot. An ANOVA was used to statistically process the findings in accordance with the SPSS Statistics.*

Results. *A comparative analysis showed that women with threatened and recurrent abortion, whose pregnancy was successfully prolonged with therapy, had a synchronous drop in the level of the mitochondrial outer membrane protein, voltage-dependent anion channel 1 (VDAC1), which was present in peripheral blood as part of microvesicles with a longer gestation period. In cases of non-developing pregnancy, there was a sharp increase in the levels of the protein VDAC1 at 9–12 weeks' gestation, which was significantly different from the cases of pregnancy at term. The threatened miscarriage group showed an abnormally high level of this protein within the first 6 weeks and therapy-induced normalization of its content at 9–12 weeks to low values inherent in physiological pregnancy. Analysis of the distribution of the protein TFAM showed no significant differences between the groups of patients with term pregnancy for the same gestation periods, whereas the non-developing pregnancy group displayed a significant (approximate double) drop in the amount of TFAM despite ongoing therapy.*

Conclusion. *The determination of the levels of mtDMAPs will be able to early predict adverse pregnancy outcome in women with recurrent abortion and to evaluate the efficiency of therapy for this disease.*

Keywords: *recurrent abortion, threatened abortion, non-developing pregnancy, recurrent miscarriage, mitochondrial proteins, proinflammatory factors, plasma microvesicles, inflammation.*

The work is supported by the RFFI grant Omi_m (16-29-07436)

«Peculiarities of the biogenesis of mitochondria in placental insufficiency and systemic oxidative stress leading to the formation of the fetal development delay syndrome and intrauterine programming of postnatal metabolic disorders».

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

For citations: Bulatova Yu.S., Tetrushvili N.K., Vishnyakova P.A., Vysokikh M.Yu., Marei M.V., Bobrov M.Yu., Pyataeva S.V. Mitochondrial proteins of peripheral plasma microvesicles as triggers of aseptic inflammatory responses in women with threatened, recurrent abortion and physiological pregnancy. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2018; (4): 42-8. (in Russian) <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.4.42-48>

Воспалительные реакции являются ключевым звеном в реализации успешной репродуктивной функции, начиная с регуляции менструального цикла, овуляции, ранних этапов беременности (имплантации, плацентации) и до родового процесса при своевременных родах [1–7].

Описана роль избыточного воспаления при таких нарушениях репродуктивной функции, как бесплодие, обусловленное эндометриозом, привычный выкидыш, задержка роста плода, преэклампсия, преждевременные роды [8, 9]. По-видимому, это обусловлено тем, что одной из значимых причин

нарушения инвазии трофобласта и ограниченной децидуализации является воспаление, как инфекционного, так и асептического характера [10]. Однако если воспаление инфекционного генеза и его последствия достаточно хорошо изучены, патогенез асептического воспаления остается неясным и представляет собой нерешенную проблему [11]. В качестве индукторов асептических воспалительных реакций исследователи описывают: внеклеточную фетальную ДНК, нуклеосомы, пурины, белки теплового шока, протеин S100, насыщенные жирные кислоты, антимикробные пептиды и другие факторы [1, 12–17].

Роль макромолекул, попадающих в периферический кровоток при повреждении клеток и тканей в генезе патологий, ассоциированных с окислительным стрессом, все чаще обсуждается в зарубежной литературе [18–20]. Особое внимание в последнее время уделяется так называемым МАСП (молекулам, ассоциированным с повреждением), называемым в иностранных источниках DAMP (Damage Associated Molecular Patterns) [21–23]. Среди последних, как наиболее активных в плане индукции воспаления, выделяют МАСП митохондриального происхождения, такие как митохондриальная ДНК (мтДНК), фактор инициации трансляции мтДНК белок TFAM, аденозинтрифосфат (АТФ), кислые липиды митохондриальных мембран и др. [24, 25]. Особую роль в каскаде реакций, приводящих к развитию воспаления неинфекционного генеза, играют протеолипиды и пептидные фрагменты митохондриальных мембранных белков, содержащие на N-конце остаток формилметионина, сходные по своей иммуностимулирующей активности с бактериальными белками [26, 27].

При этом прогностическая ценность определения митохондриальных МАСП (миМАСП) при беременности, осложненной на ранних сроках кровотоком, остается не исследованной [28]. В предыдущей публикации нами были изложены результаты изучения распределения одного из известных миМАСП (белка TFAM) и перспективного кандидата на эту роль – белка внешней мембраны митохондрий VDAC1 в плазме женщин в сроке 6 недель, беременность которых завершилась выкидышами (группа с привычным выкидышем) и своевременными родами (контрольная группа). Оказалось, что воспалительный ответ, вызываемый при участии этих белков, необходим для успешного пролонгирования беременности на ранних сроках [29]. Вероятно, жизнеспособное плодное яйцо способно индуцировать в эндометрии сбалансированный провоспалительный ответ, тогда как при угрожающем и привычном выкидыше имеет место нарушение данного взаимодействия, заканчивающееся гибелью плодного яйца. В то же время при пролонгировании беременности, осложненной кровотоком на ранних сроках, воспалительные реакции у данной группы женщин, возможно, отличаются от физиологических, что создает условия для развития поздних гестационных осложнений. Известно, что пациентки с угрожающим и привычным выкидышем являются группой риска по реализации плацентарной недостаточности, задержки роста плода, отслойкам плаценты и преждевременным родам.

Учитывая полученные ранее результаты, целью данного исследования стало определение уровней провоспалительных факторов митохондриального происхождения (миМАСП) в периферической крови пациенток с угрожающим и привычным выкидышем, беременность которых была пролонгирована при помощи лекарственной терапии в сравнении с аналогичными показателями женщин с физиологическим течением беременности и неразвивающейся беременностью в сроках 6–12 недель.

Материал и методы исследования

В исследование были включены 37 беременных, которые составили 3 группы. В I группу вошли 15 пациенток с привычным выкидышем, проходившие предгестационную подготовку и ведение беременности по принятому протоколу. Во II группу включены 10 пациенток с угрожающим выкидышем без отягощенного акушерского анамнеза. В состав III группы вошли 12 пациенток с физиологическим течением беременности. Из 15 женщин с привычным выкидышем в группу сравнения выделены 7 женщин, чья беременность остановилась в развитии в первом триместре, у 8 женщин беременность была пролонгирована до доношенного срока. Отбор образцов крови для исследования был проведен ретроспективно после того, как стал известен исход беременностей.

Пациентки трех групп были включены в исследование при сроке беременности 6–7 недель от первого дня последней менструации после подтверждения сердцебиения эмбриона по данным ультразвукового исследования. Критериями включения являлись: возраст женщин от 20 до 40 лет; самопроизвольное наступление беременностей (отсутствие бесплодия); отсутствие выраженных гормональных нарушений, регулярный менструальный цикл, отсутствие анатомических причин привычного выкидыша, подписанная пациенткой форма информированного согласия на проведение исследования.

Критерии включения в I группу: два и более самопроизвольных прерываний беременности от одного и того же партнера. Вне беременности проведено обследование для выявления причин привычного выкидыша, назначена терапия гестагенами с ранних сроков беременности.

У пациенток II группы на момент включения в исследование были проявления угрожающего выкидыша (кровяные выделения из половых путей, ретрохориальная гематома). Пациентки были госпитализированы в стационар, где проводилась терапия, направленная на пролонгирование беременности, включающая гестагенные (дидрогестерон 40 мг в сутки), спазмолитические и гемостатические препараты (антифибринолитик – транексамовая кислота).

Контрольную группу составили женщины с физиологическим течением беременности, неотягощенным акушерским анамнезом, подписавшие информированное согласие на проведение исследования.

Критериями исключения в трех группах были: многоплодная беременность, наличие онкологических, тяжелых экстрагенитальных, системных аутоиммунных заболеваний.

Как следует из представленных в таблице данных, женщины исследуемых групп не отличались по возрасту и индексу массы тела. Отличия в числе беременностей и родов обусловлены критериями включения в группы.

Забор крови для проведения исследования проведен в сроках 6, 9, 12 недель беременности.

Для определения уровня миМАСП белкового происхождения у пациенток исследуемых групп проводили фракционирование венозной крови, выделение микровезикул из полученной плазмы, и методом Вестерн-блот анализировали содержание митохондриальных белков. Забор крови проводился натощак из локтевой вены у беременных по стандартной методике в пробирку с ЭДТА. Плазму крови получали методом осаждения форменных элементов крови в течение 10 минут при 3000g, 4°C на центрифуге Eppendorf 5410R (США). Определение содержания белка в плазме крови проводили биуретовым методом. Микровезикулы плазмы крови получали при помощи дифференциального центрифугирования – 30 минут при 10000g, 4°C на центрифуге Beckman Airfuge (США). Осадок ресуспендировали в буфере нанесения для электрофореза.

Определение содержания белков VDAC1 и TFAM в осадке микровезикул плазмы крови проводили методом иммунодетекции после разделения белков электрофорезом в денатурирующих условиях по методу Лэммли в системе Biorad MiniProtean (США) и последующего переноса белков на нитроцеллюлозную мембрану методом Вестерн-блот. Первичные антитела, выработанные против изучаемых белков в мыши (Abcam, США) использовали в соответствии с рекомендациями производителя. Для проявления первичных антител использовали вторичные антитела к мышиным IgG, конъюгированные с пероксидазой хрена и биолюминесцентную систему визуализации ChemiDOC (Biorad, США). Количественное определение идентифицированных компонентов DAMP в полосе соответствующего молекулярного веса на нитроцеллюлозной мембране проводили при помощи системы Geldoc (США) с нормировкой на общий белок, нанесенный на дорожку. Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи программы SPSS по методу ANOVA.

Результаты исследования

На рис. 1 представлены данные количественного анализа интенсивности сигнала, соответствующего белку VDAC1 на мембране после иммунодетекции для выделенных микровезикул плазмы крови групп физиологической беременности, угрожающего и привычного выкидыша.

Сравнительный анализ относительного содержания VDAC1 в микровезикулах плазмы пери-

ферической крови показал, что для женщин с выношенной беременностью, входивших в группы физиологической беременности и привычного выкидыша содержание VDAC1 прогрессивно падало с 6 по 12 неделю гестации (до 2,5 раза) ($p < 0,05$), при этом между данными группами не наблюдалось статистических различий. В то же время, для группы угрожающего выкидыша наблюдалось аномально высокое значение содержания этого белка в первые 6 недель и нормализация его содержания к 9–12 неделям на фоне проводимой терапии до низких значений, статистически неотличимых от значений для групп физиологической беременности и привычного выкидыша. Однако, для случаев неразвивающейся беременности в группе привычного выкидыша наблюдалось резкое повышение уровня белка VDAC1 к сроку гестации 9–12 недель, достоверно отличающееся от случаев выношенной беременности (пунктирная линия на рис. 1, $p < 0,05$).

Анализ распределения содержания белка TFAM в микровезикулах плазмы периферической крови женщин с физиологической беременностью, привычным

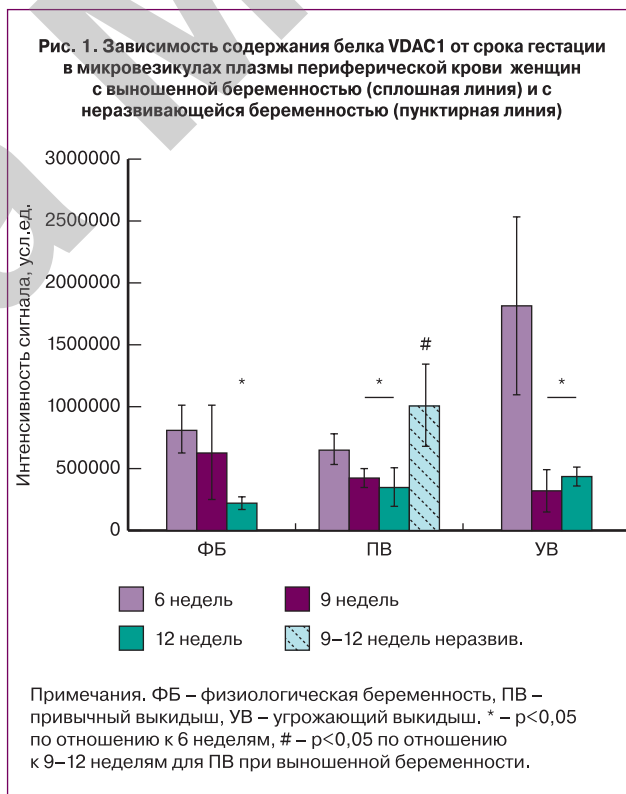


Таблица. Клинико-анамнестические данные пациенток исследуемых групп

Параметры	Привычный выкидыш (n=15)	Угрожающий выкидыш (n=10)	Физиологическая беременность (n=12)
Возраст	32,7±3,08	32,3±2,9	30,6±4,2
Индекс массы тела	27,1±2	25,6±1,5	24,5±1,25
Число беременностей	3,8±1,07	0,7±0,6	1,5±1,1
Число выкидышей	2,9±0,7	-	-
Число родов	0,6±0,5	1,08±0,9	0,5±0,6

выкидышем и угрожающим выкидышем показал, что между данными группами нет достоверных различий для одинаковых сроков гестации, наблюдается сходная динамика изменения содержания этого белка (рис. 2). В то же время, в случае неразвивающейся беременности в группе с привычным выкидышем происходит достоверное падение содержания TFAM, сниженного для срока гестации 9–12 недель примерно в 2 раза, несмотря на проводимую терапию.

Обсуждение

На фоне проводимой успешной терапии при привычном и угрожающем выкидыше наблюдается синхронное падение уровня белка внешней мембраны митохондрий VDAC1, присутствующего в периферической крови в составе микровезикул при увеличении срока гестации. В то же время, у ряда пациенток, для которых применение терапии не привело к успешному вынашиванию беременности при привычном выкидыше в анамнезе, наблюдалось резкое нарастание содержания данного белка в микровезикулах плазмы периферической крови. Следует отметить, что для VDAC1 ранее была показана ведущая роль в образовании мультибелковой структуры, ответственной в митохондриях за реализацию феномена неспецифической транзитной поры, приводящей к набуханию митохондрий, разрыву их внешней мембраны и выходу в цитозоль проапоптотических белков с последующей индукцией каскада реакций программированной клеточной гибели (апоптоза) [30].

В то же время, для данной группы пациенток наблюдается значимое падение TFAM — другого известного белка группы МАСП, провоспалительное действие которого было ранее показано, в том числе и в нашем исследовании [29]. Ранее было показано, что данный белок в составе микровезикул может

проходить гематоэнцефалический барьер, что делает его вероятным кандидатом на триггер эндотелиальной дисфункции не только при поражении мозга, но и при плацентарных нарушениях и гибели трофобласта [31]. Интересно, что TFAM представляет собой нестабильный белок, быстро разрушающийся при освобождении из состава комплекса с митохондриальной ДНК [32], для которой известно выраженное провоспалительное действие, проявляющееся в активации нейтрофилов и индукции мощных провоспалительных реакций в отсутствие инфекционного агента [33]. Можно предположить, что падение содержания TFAM в микровезикулах плазмы крови опосредовано диссоциацией комплекса этого белка с митохондриальной ДНК, его разрушением и нарастанием уровня свободной митохондриальной ДНК с ее дальнейшим действием в качестве мощного МАСП, активирующего неспецифический иммунный ответ и воспаление неинфекционного генеза, приводящее к завершению беременности.

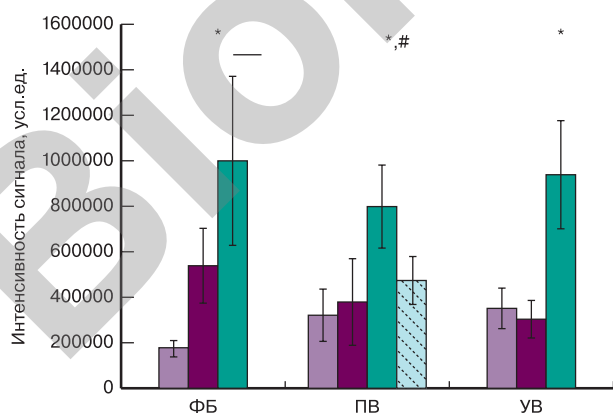
Известно, что микровезикулы плацентарного происхождения в своих мембранах содержат белковые компоненты, обладающие адресностью в отношении клеток стенки сосудов, что делает возможным активацию эндотелия и последующие провоспалительные реакции, индуцированные погибающими апоптозом клетками сосудистой стенки [20, 34]. Вероятно, в основе таких реакций лежит доставка к эндотелию сосудов матери микровезикул, содержащих проапоптотические комплексы митохондрий и митохондриальную ДНК.

Дальнейшие исследования состава микровезикул плазмы периферической крови беременных в норме и при патологии беременности, в том числе в отношении других митохондриальных белков, входящих в состав проапоптотического комплекса, а также в отношении митохондриальной ДНК и кислых фосфолипидов, несомненно, позволят еще больше приблизиться к пониманию молекулярных механизмов неразвивающейся беременности. Так, несмотря на то, что известны работы по исследованию состава экзосом плацентарного происхождения при терапии невынашивания беременности низкомолекулярными гепаринами, на данный момент не был выяснен молекулярный механизм благотворного действия таких микровезикул и данное исследование может пролить свет на эту проблему [35, 36]. Кроме того, определение содержания миМАСП при невынашивании беременности позволит разработать диагностические системы нового поколения, позволяющие на ранних сроках гестации детектировать появление патологических проявлений и провести коррекцию терапевтического воздействия при лечении данной патологии.

Заключение

Таким образом, определение содержания миМАСП позволит на ранних сроках прогнозировать неблагоприятный исход беременности у женщин с привычным выкидышем и проводить оценку эффективности терапевтического воздействия при лечении данной патологии.

Рис. 2. Зависимость содержания белка TFAM от срока гестации в микровезикулах плазмы периферической крови женщин с выношенной беременностью (сплошная линия) и с неразвивающейся беременностью (пунктирная линия)



Примечания. ФБ – физиологическая беременность, ПВ – привычный выкидыш, УВ – угрожающий выкидыш. * – $p < 0,05$ по отношению к 6 неделям, # – $p < 0,05$ по отношению к 9–12 неделям для ПВ при выношенной беременности. Сроки гестации обозначены как на рис. 1

Литература/References

- Nadeau-Vallée M., Obari D., Palacios J., Brien M.É., Duval C., Chemtob S., Girard S. Sterile inflammation and pregnancy complications: a review. *Reproduction*. 2016; 152(6): R277-92. doi: 10.1530/REP-16-0453.
- Gupta S., Goldberg J.M., Aziz N., Goldberg E., Krajcir N., Agarwal A. Pathogenic mechanisms in endometriosis-associated infertility. *Fertil. Steril.* 2008; 90(2): 247-57. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.02.093.
- Gomez-Lopez N., Romero R., Plazyo O., Panaitescu B., Furcron A.E., Miller D. et al. Intra-amniotic administration of HMGB1 induces spontaneous preterm labor and birth. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2016; 75(1): 3-7. doi: 10.1111/aji.12443.
- Blencowe H., Cousens S., Chou D., Oestergaard M., Say L., Moller A.B. et al. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod. Health*. 2013; 10(Suppl. 1): S2. doi: 10.1186/1742-4755-10-S1-S2.
- Romero R., Espinoza J., Goncalves L.F., Kusanovic J.P., Friel L.A., Nien J.K. Inflammation in preterm and term labour and delivery. *Semin. Fetal Neonatal Med.* 2006; 11(5): 317-26. doi: 10.1016/j.siny.2006.05.001.
- Christiaens I., Zaragoza D.B., Guilbert L., Robertson S.A., Mitchell B.F., Olson D.M. Inflammatory processes in preterm and term parturition. *J. Reprod. Immunol.* 2008; 79: 50-7. doi: 10.1016/j.jri.2008.04.00.
- Boivin J., Bunting L., Collins J.A., Nygren K.G. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Hum. Reprod.* 2007; 22(6): 1506-12. doi: 10.1093/humrep/dem046.
- Seong H.S., Lee S.E., Kang J.H., Romero R., Yoon B.H. The frequency of microbial invasion of the amniotic cavity and histologic chorioamnionitis in women at term with intact membranes in the presence or absence of labor. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008; 199(4): 375. e1-5.
- Park H.S., Romero R., Lee S.M., Park C.W., Jun J.K., Yoon B.H. Histologic chorioamnionitis is more common after spontaneous labor than after induced labor at term. *Placenta*. 2010; 31(9): 792-5.
- Щербаков В.И., Поздняков И.М., Ширинская А.В., Волков М.В. Уровень интерлейкина-6, растворимых рецепторов интерлейкина-6, сосудисто-эндотелиального фактора роста при срочных родах, угрозе преждевременных родов и преэклампсии. *Акушерство и гинекология*. 2017; 3: 50-4. <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.3.50-4> [Shcherbakov V.I., Pozdnyakov I.M., Shirinskaya A.V., Volkov M.V. The levels of interleukin-6, soluble interleukin-6 and vascular endothelial growth factor receptors during delivery at term, threatened preterm labor, and in preeclampsia. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2017; (3): 50-4. (in Russian) <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.3.50-4>]
- Кан Н.Е., Сироткина Е.А., Тотюнник В.Л., Высоких М.Ю., Курчакова Т.А., Володина М.А., Тарасова Н.В., Пятаева С.В. Особенности антиоксидантной защиты беременных в системе «мать-плацента-плод» при внутриутробной инфекции. *Акушерство и гинекология*. 2016; 1: 40-6. <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.1.40-46> [Kan N.E., Sirotkina E.A., Tyutyunnik, V.L., Vysokikh M.Yu., Kurchakova T.A., Volodina M.A., Tarasova N.V., Pyataeva S.V. Specific features of antioxidant defense in the mother-placenta-fetus system in intrauterine infection. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2016; (1): 40-46. (in Russian) <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.1.40-46>]
- Грачева М.И., Кан Н.Е., Красный А.М. Роль внеклеточной фетальной ДНК в ранней диагностике осложнений беременности. *Акушерство и гинекология*. 2016; 10: 5-10. <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.10.5-10> [Gracheva M.I., Kan N.E., Krasny A.M. Role of cell-free fetal DNA in the early diagnosis of pregnancy complications. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2016; (10): 5-10. (in Russian) <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.10.5-10>]
- Girard S., Heazell A.E.P., Derricott H., Allan S.M., Sibley C.P., Abrahams V.M., Jones R.L. Circulating cytokines and alarmins associated with placental inflammation in high-risk pregnancies. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2014; 72(4): 422-34.
- Phillippe M. Cell-free fetal DNA, telomeres, and the spontaneous onset of parturition. *Reprod. Sci.* 2015; 22(10): 1186-201. doi: 10.1177/1933719115592714.
- Wang X.W., Karki A., Zhao X.J., Xiang X.Y., Lu Z.Q. High plasma levels of high mobility group box 1 is associated with the risk of sepsis in severe blunt chest trauma patients: a prospective cohort study. *J. Cardiothorac. Surg.* 2014; 9: 133. doi: 10.1186/s13019-014-0133-5.
- Zhang Y.Y., Chen H., Sun C., Wang H.Z., Liu M.L., Li Y.Y. et al. Expression and functional characterization of NOD2 in decidual stromal cells isolated during the first trimester of pregnancy. *PLoS One*. 2014; 9(6): e99612. doi: 10.1371/journal.pone.0099612.
- Raoof M., Zhang Q., Itagaki K., Hauser C.J. Mitochondrial peptides are potent immune activators that activate human neutrophils via FPR-1. *J. Trauma*. 2010; 68(6): 1328-32; discussion 1332-4. doi: 10.1097/TA.0b013e3181dcd28d.
- Raj Rai. Debate: Should immunotherapy be used? No. In: Howard J. A. Carp, ed. *Recurrent pregnancy loss. Causes, controversies, and treatment*. 2nd ed. CRC Press; 2015: 265-9.
- Zhang Q., Raoof M., Chen Y., Sumi Y., Sursal T., Junger W. et al. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature*. 2010; 464(7285): 104-7.
- Rzepka R., Dolegowska B., Rajewska A., Kwiatkowski S. On the significance of new biochemical markers for the diagnosis of premature labour. *Mediators Inflamm*. 2014; 2014: 251451. doi: 10.1155/2014/251451.
- Wenceslau C.F., McCarthy C.G., Szasz T., Spittler K., Gouloupoulou S., Webb R.C.; Working Group on DAMPs in Cardiovascular Disease. Mitochondrial damage-associated molecular patterns and vascular function. *Eur. Heart J.* 2014; 35(18): 1172-7.
- Bianchi M.E. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *J. Leukoc. Biol.* 2007; 81(1): 1-5.
- Chen G.Y., Nuñez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nat. Rev. Immunol.* 2010; 10(12): 826-37. doi: 10.1038/nri2873.
- Burnstock G. Blood cells: an historical account of the roles of purinergic signaling. *Purinergic Signal*. 2015; 11(4): 411-34. doi: 10.1007/s11302-015-9462-7.
- Spaans F., de Vos P., Bakker W.W., van Goor H., Faas M.M. Danger signals from ATP and adenosine in pregnancy and preeclampsia. *Hypertension*. 2014; 63(6): 1154-60. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03240.
- Charnock-Jones D.S., Kaufmann P., Mayhew T.M. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. I. Molecular regulation. *Placenta*. 2004; 25(2-3): 103-13.
- Доброхотова Ю.Э., Ганковская Л.В., Бахарева И.В., Светич О.А., Малушенко С.В., Магомедова А.М. Роль иммунных механизмов в патогенезе невынашивания беременности. *Акушерство и гинекология*. 2016; 7: 5-10.
- Kohli S., Ranjan S., Hoffmann J., Kashif M. Maternal extracellular vesicles and platelets promote preeclampsia via inflammasome activation in trophoblasts. *Blood*. 2016; 128(17): 2153-64.
- Булатова Ю.С., Тетруашвили Н.К., Вишнякова П.А., Высоких М.Ю., Марей М.В., Пятаева С.В., Сухих Г.Т. Митохондриальные белки микровезикул плазмы периферической крови как биомаркеры ранних потерь беременности. М.: ФГБУ «Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И.Кулакова» Минздрава РФ; 2016.
- Vysokikh M.Y., Goncharova N.Y., Zhuravlyova A.V., Zorova L.D., Kirichenko V.V., Krasnikov B.F., Kuzminova A.E., Melikov K.C., Melik-Nubarov N.S., Samsonov A.V., Belousov V.V., Prischepova A.E., Zorov D.B. Proteinaceous complexes from mitochondrial contact sites. *Biochemistry (Moscow)*. 2011; 64(4): 390-8.
- Vysokikh M.Y., Zorova L., Zorov D., Heimlich G., Jürgensmeier J.J., Brdiczka D. Bax releases cytochrome c preferentially from a complex between porin and adenine nucleotide translocator. Hexokinase activity suppresses this effect. *Mol. Biol. Rep.* 2002; 29(1-2): 93-6.
- Little J.P., Simtchouk S., Schindler S.M., Villanueva E.B., Gill N.E., Walker D.G. et al. Mitochondrial transcription factor A (TFam) is a pro-inflammatory extracellular signaling molecule recognized by brain microglia. *Mol. Cell. Neurosci.* 2014; 60: 88-96.
- Kang D., Kim S.H., Hamasaki N. Mitochondrial transcription factor A (TFAM): roles in maintenance of mtDNA and cellular functions. *Mitochondrion*. 2007; 7(1-2): 39-44.

34. Redman C.W., Sargent I.L. Microparticles and immunomodulation in pregnancy and pre-eclampsia. *J. Reprod. Immunol.* 2007; 76(1-2): 61-7.
35. Salomon C., Ryan J., Sobrevia L., Kobayashi M., Ashman K., Mitchell M., Rice G.E. Exosomal signaling during hypoxia mediates microvascular endothelial cell migration and vasculogenesis. *PLoS One.* 2013; 8(7): e68451.
36. Shomer E., Katzenell S., Zipori Y., Rebibo-Sabbah A., Brenner B., Aharon A. Microvesicles of pregnant women receiving low molecular weight heparin improve trophoblast function. *Thromb. Res.* 2016; 137: 141-7.

Поступила 09.06.2017

Принята в печать 23.06.2017

Received 09.06.2017

Accepted 23.06.2017

Сведения об авторах:

Булатова Юлия Сергеевна, аспирант, 2-е отделение акушерское патологии беременности ФГБУ НЦАГиП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: 8 (495) 438-14-77. E-mail: yu.bulatova@mail.ru

Тетруашвили Нана Картлосовна, д.м.н., зав. 2-м отделением акушерским патологии беременности ФГБУ НЦАГиП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: 8 (495) 438-14-77. E-mail: tetrauly@mail.ru

Вишнякова Полина Александровна, научный сотрудник лаборатории митохондриальной медицины, ФГБУ НЦАГиП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: p_vishnyakova@oparina4.ru

Высоких Михаил Юрьевич, к.б.н., зав. лабораторией митохондриальной медицины ФГБУ НЦАГиП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: 8 (495) 438-76-33, доб. 1472. E-mail: m_vysokikh@oparina4.ru

Марей Мария Владимировна, к.б.н., научный сотрудник лаборатории митохондриальной медицины ФГБУ НЦАГиП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: m_marey@oparina4.ru

Бобров Михаил Юрьевич, к.б.н., зав. лаборатории молекулярной патофизиологии клеток ФГБУ НЦАГиП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: m_bobrov@oparina4.ru

Пятаева Софья Владимировна, к.б.н., научный сотрудник лаборатории митохондриальной медицины ФГБУ НЦАГиП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: biosonya@gmail.com

About the authors:

Bulatova Yulia S., Graduate student, Department of Pregnancy Loss Prevention and Therapy, Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str. 4. Tel.: +74954381477. E-mail: yu.bulatova@mail.ru

Tetruashvili Nana K., Doctor of Medicine, Head of the Department of Pregnancy Loss Prevention and Therapy, Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str. 4. Tel.: +74954381477. E-mail: tetrauly@mail.ru

Vishnyakova P.A., researcher at the Laboratory of mitochondrial medicine, Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of the Russia. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str. 4. E-mail: vpa2002@mail.ru

Vysokikh Mikhail Y., PhD, the head of mitochondrial medicine research group, Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str. 4. Tel.: +74954387633, ext. 1472. E-mail: m_vysokikh@oparina4.ru

Marey M.V., researcher at the Laboratory of mitochondrial medicine, Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of the Russia. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str. 4. E-mail: m_marey@oparina4.ru

Pyataeva S.V., PhD., researcher at mitochondrial medicine research group, Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str. 4. E-mail: biosonya@gmail.com