

DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ642505> EDN: SLZOIL

Роль плацентарных внеклеточных везикул в физиологии и патологии беременности

И.Г. Мустафин¹, Т.Е. Курманбаев², Е.Ю. Юпатов^{3,4}, Р.М. Набиуллина¹, З.Р. Мухаметзянова¹¹ Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия;² Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург, Россия;³ Казанская государственная медицинская академия — филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, г. Казань, Россия;⁴ Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, Россия

АННОТАЦИЯ

Внеклеточные везикулы — мембранные нановезикулы эндосомального или плазматического происхождения, присутствующие в большинстве жидкостей организма. Внеклеточные везикулы способны переносить различные вещества, и в последнее время рассматриваются как биомаркеры различных патологических состояний. Установлено, что при преэклампсии наблюдается увеличение уровня плацентарных внеклеточных везикул, содержащих антиангиогенные факторы. Кроме того, при преэклампсии плацентарные внеклеточные везикулы характеризуются низким содержанием факторов с выраженным противовоспалительным действием и высоким уровнем ядерных белков высокой мобильности, что отражает повреждение клеток. При развитии преэклампсии, как и при многих других патологических состояниях, наблюдается увеличение количества внеклеточных везикул, причём уже с 11-й недели гестации. Целью данного обзора является освещение роли внеклеточных везикул в процессе развития беременности, а также при присоединении преэклампсии. Проведён анализ опубликованных полнотекстовых научных обзорных и оригинальных статей на иностранном (английском) и русском языках с использованием баз данных eLibrary.Ru, Google Scholar и PubMed за период с 1989 по 2024 год. Для поиска были использованы следующие ключевые слова: «плацентарные внеклеточные везикулы», «внеклеточные везикулы во время беременности», «внеклеточные везикулы и преэклампсия». Установлено, что при тяжёлой преэклампсии наблюдается статистически значимое увеличение внеклеточных везикул различного происхождения. Ряд авторов показал, что плацентарные внеклеточные везикулы попадают в кровотоки плода, однако остаётся нерешённым вопрос, оказывают ли они повреждающее действие на организм плода или нет. Плацентарные внеклеточные везикулы имеют важное физиологическое значение во время беременности: они являются индикаторами течения процесса гестации, что обуславливает возможность определения их количества с целью прогнозирования различных осложнений беременности.

Ключевые слова: внеклеточные везикулы; беременность; имплантация; преэклампсия; прогнозирование.

Как цитировать:

Мустафин И.Г., Курманбаев Т.Е., Юпатов Е.Ю., Набиуллина Р.М., Мухаметзянова З.Р. Роль плацентарных внеклеточных везикул в физиологии и патологии беременности // Казанский медицинский журнал. 2025. Т. 106, № 4. С. 619–625. DOI: 10.17816/KMJ642505 EDN: SLZOIL

DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ642505> EDN: SLZOIL

Role of Placental Extracellular Vesicles in the Physiology and Pathology of Pregnancy

Ilshat G. Mustafin¹, Timur E. Kurmanbaev², Evgenii Y. Yupatov^{3,4},
Roza M. Nabiullina¹, Zarina R. Mukhametzyanova¹

¹ Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

² Kirov Military medical academy, Saint Petersburg, Russia;

³ Kazan State Medical Academy — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russia;

⁴ Kazan Federal University, Kazan, Russia

ABSTRACT

Extracellular vesicles are membrane-limited nanovesicles of endosomal or plasma membrane origin present in most biological fluids. They are capable of transporting various substances and are considered biomarkers of pathological conditions. In preeclampsia, increased levels of placental extracellular vesicles containing antiangiogenic factors have been observed. Moreover, placental extracellular vesicles in preeclampsia are characterized by low strongly anti-inflammatory factor levels and increased high-mobility group nuclear protein levels, indicating cellular damage. Similar to other pathological conditions, the onset of preeclampsia is accompanied by increased extracellular vesicle concentrations, which are detectable as early as 11 weeks of gestation. This review aimed to highlight the role of extracellular vesicles in the course of pregnancy and in the development of preeclampsia. Full-text review and original research articles published in Russian and English were comprehensively analyzed using the eLibrary.Ru, Google Scholar, and PubMed databases, covering the period from 1989 to 2024. The search employed the following keywords: *плацентарные внеклеточные везикулы* (placental extracellular vesicles), *внеклеточные везикулы во время беременности* (extracellular vesicles during pregnancy), and *внеклеточные везикулы и преэклампсия* (extracellular vesicles and preeclampsia). Severe preeclampsia has been associated with a significant increase in the number of extracellular vesicles of various origins. Several authors have demonstrated that placental extracellular vesicles can enter the fetal circulation; however, whether they induce a harmful effect on the fetus remains unclear. Placental extracellular vesicles play a crucial physiological role during pregnancy. They serve as indicators of gestational progression, which makes it possible to quantify them for the prediction of various pregnancy complications.

Keywords: extracellular vesicles; pregnancy; implantation; preeclampsia; prediction.

To cite this article:

Mustafin IG, Kurmanbaev TE, Yupatov EYu, Nabiullina RM, Mukhametzyanova ZR. Role of placental extracellular vesicles in the physiology and pathology of pregnancy. *Kazan Medical Journal*. 2025;106(4):619–625. DOI: 10.17816/KMJ642505 EDN: SLZOIL

Внеклеточные везикулы (ВВ) — мембранные нановезикулы эндосомального или плазматического происхождения, присутствующие в большинстве жидкостей организма. Они содержат фрагменты мембраны клетки-продуцента, включая поверхностные рецепторы/лиганды. Состав ВВ отличается в зависимости от продуцента. ВВ принято разделять на экзосомы (50–150 нм) и микровезикулы (МВ, 100–1000 нм). Экзосомы имеют эндоцитное происхождение и выделяются из клеток при слиянии мультивезикулярной эндосомы с внешней плазматической мембраной. Напротив, МВ отпочковываются непосредственно от поверхности клетки. Оба типа ВВ вызывают различные биологические эффекты [1, 2]. Международное общество по ВВ рекомендовало использовать термин «внеклеточные везикулы» из-за сложности выделения и различения подтипов везикул [3].

Основными компонентами мембран ВВ являются холестерин, сфингомиелины и фосфатидилхолины со значительным обогащением сфингомиелином, ганглиозидами, фосфатидилсерином [4, 5]. Благодаря наличию липидного бислоя ВВ обладают высокой стабильностью и защищены от деградации во внеклеточной среде [6, 7]. Кроме того, ВВ также могут содержать простагландины, лейкотриены, эндоканнабиноиды или лизофосфолипиды [8, 9]. ВВ способны переносить белки, которые ранее рассматривались как внутриклеточные, несекретируемые. В составе ВВ также обнаружены различные нуклеиновые кислоты, включая ДНК, мРНК, микроРНК и тРНК [10]. Установлено, что ВВ, содержащие мРНК, влияют на синтез белков, а ВВ с микроРНК, а также тРНК способны регулировать трансляцию белка посредством РНК-индуцированного сайленсинга [10]. Благодаря своей структуре ВВ могут рассматриваться как биомаркеры различных патологических состояний [7, 10].

Целью данного обзора является освещение роли ВВ в процессе развития беременности, а также при присоединении презкламписии. Мы провели анализ опубликованных полнотекстовых научных обзорных и оригинальных статей на иностранном (английском) и русском языках с использованием баз данных eLibrary.Ru, Google Scholar и PubMed за период с 1989 по 2024 год. Для поиска были использованы следующие ключевые слова: «плацентарные ВВ», «ВВ во время беременности», «ВВ и презкламписия».

РОЛЬ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ВЕЗИКУЛ В ПРОЦЕССЕ ИМПЛАНТАЦИИ

Процесс имплантации представляет собой многоэтапный процесс, включающий несколько стадий [5]. Так, в экспериментах на животных установлено, что эмбрион на стадии морулы попадает в матку на 6-й день, а затем образует бластоцисту с внутренней клеточной массой и бластоцелю, или центральной полостью, окруженной монослоем клеток трофобласта. После разрыва блестящей оболочки внутренняя клеточная масса (эмбрион

и связанные с ним внезародышевые оболочки) приобретает яйцевидную, а затем трубчатую форму и начинает удлиняться таким образом, что в конечном итоге занимает всю длину рога матки, расположенного ипсилатерально желтому телу [11]. Процесс удлинения имеет важное значение для распознавания организмом беременности. Ремоделирование и пролиферация клеток трофобласта [12] приводят к значительному увеличению длины зародыша во время удлинения [13]. Установлено, что за развитие хориона отвечает отцовский набор хромосом, а за развитие внутренних органов — женский [14]. Для успешного процесса имплантации, помимо гормональных факторов, важно наличие межклеточной коммуникации между эндометрием и плодным яйцом [2, 12, 13]. В последнее время всё больше данных, указывающих на роль ВВ в межклеточной коммуникации [2].

Биологические эффекты ВВ развиваются путём взаимодействия с поверхностными или внутриклеточными рецепторами клетки-реципиента, в результате чего происходит экспрессия определённых генов [15]. ВВ являются важным компонентом органов репродуктивной системы человека и животных [1, 2, 10, 15]. Эндометриальные ВВ участвуют в регуляции имплантации бластоцисты; их количество максимально в секреторную фазу, т. е. зависит от фазы менструального цикла, что необходимо для синхронизации развития эмбриона и эндометрия [16]. В экспериментах на крысах установлено, что эндометриальные ВВ, содержащие микроРНК-30d, увеличивали адгезивную способность трофобласта. Также обнаружено, что количество ВВ с микроРНК-30d увеличено у женщин во время «окна» имплантации [17]. При анализе ВВ, продуцируемых клетками эндометрия человека линии ECC1 (Endometrial cancer cell, линия клеток эндометриального рака), выделено более 200 фрагментов микроРНК, а также более 1000 различных белков [18]. Установлено, что ВВ увеличивали адгезивную способность клеток трофобласта посредством сигнализации фокальной адгезионной киназы и увеличения фибронектина [18, 19].

При контакте бластоцисты с эндометрием образуется гематома, задачами которой является, с одной стороны, фиксация плодного яйца, с другой — регуляция глубины инвазии хориона [20]. В процессе имплантации бластоцисты в трофобласте происходит дифференцировка на цитотрофобласт (внешний слой) и синцитиотрофобласт (внутренний слой). По мере роста бластоцисты в цитотрофобласте образуется слой синцитиальных клеток-синцитиотрофобласт. Клетки цитотрофобласта выделяют значительное количество протеолитических ферментов, способствующих лизису стромы эндометрия и стенок спиральных артерий, а клетки синцитиотрофобласта образуют пальцевидные выступы, из которых формируются ворсины. Кровь плода и матери не смешивается благодаря особенностям плацентарного кровотока: кровь плода из пупочных артерий поступает в капилляры ворсин, выступающих в межворсичатое пространство, которое

омывается материнской кровью. Кровоснабжение межворсинчатого пространства осуществляется за счёт спиральных артерий эндометрия, которые находятся в состоянии гравидарного ремоделирования, т. е. расширены и полнокровны. Процесс ремоделирования спиральных артерий контролируется натуральными киллерами, которые стимулируют синтез ангиогенных факторов: VEGF (Vascular endothelial growth factor, фактор роста эндотелия сосудов), ангиопоэтинов и матриксных металлопротеиназ MMP-2 (матриксная металлопротеиназа-2) и MMP-9 (матриксная металлопротеиназа-9) [21].

РОЛЬ ПЛАЦЕНТАРНЫХ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ВЕЗИКУЛ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

В 2006 году A. Sabapatha и соавт. изолировали плацентарные ВВ с помощью гель-хроматографии и идентифицировали их с помощью антител к плацентарной щелочной фосфатазе (PLAP). Позже ВВ были выделены из культуры клеток трофобласта, а также плацентарной ткани [22]. Установлено, что в плазме беременных женщин на ранних сроках гестации циркулирует порядка $1\text{--}2 \times 10^{11}$ ВВ, причём 10–20% приходится на PLAP-положительные плацентарные ВВ [22]. Количество ВВ постепенно повышается к III триместру и не зависит от пола плода и индекса массы тела матери [23, 24]. В кровотоке плода циркулирует сопоставимое количество ВВ, из которых около 45% имеют плацентарное происхождение [25].

Первоочередной и важной ролью ВВ является участие в формировании плодово-материнского кровотока за счёт участия в ремоделировании спиральных артерий [21].

Плацентарные ВВ участвуют в регуляции иммунологических реакций [1, 2, 9]. Плод по сути является аллотрансплантатом. Для успешного развития беременности необходимо формирование иммунологической толерантности, чаще за счёт ингибирования активации материнских Т-лимфоцитов (Т-клеток) и естественных клеток-киллеров (NK) [26]. Это достигается посредством экспрессии на ВВ белков, связывающих UL16 (ULBP1–5), а также белков, кодируемых генами, связанными с цепью I главного комплекса гистосовместимости (МНС) — МНС. Взаимодействие с этими лигандами вызывает селективное и дозозависимое снижение активности рецептора NKG_2D , который присутствует в NK-клетках, $\text{CD}8^+$ и $\gamma\delta$ -на Т-клетках [27, 28]. Также установлено, что плацентарные ВВ экспрессируют лиганды семейства B7, включая B7-H3, который вызывает подавление активации Т-клеток. Наличие изоформы HLA-G5 (человеческий лейкоцитарный антиген G5) в ВВ защищает фетальную ткань от атаки материнских иммунных клеток [27].

Экспрессия плацентарными ВВ синцитин-1 подавляет выработку фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) и интерферона гамма (ИФН- γ), важных провоспалительных агентов, связанных с ранней потерей беременности и преэклампсией [29]. А.Г. Микаелян и соавт. (2019) показано

снижение уровня митохондриальных белков в циркулирующих в материнском кровотоке микровезикулах при развитии синдрома задержки роста плода [30].

Помимо противовоспалительной активности, плацентарные ВВ обладают провоспалительными эффектами, проявляющимися в высвобождении цитокинов: TNF- α (фактор некроза опухоли- α), MIP-1 α (макрофагальный воспалительный белок-1 α), интерлейкин (IL)-1 α , IL-6, IL-8 и IL-1 β из эндотелиальных клеток, а также в активации макрофагов [31].

РОЛЬ ПЛАЦЕНТАРНЫХ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ВЕЗИКУЛ В ГЕНЕЗЕ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Преэклампсия (ПЭ) — мультисистемное осложнение беременности, характеризующееся наличием артериальной гипертензии после 20-й недели беременности, протеинурией и/или отёками, а также высокой частотой неблагоприятных исходов беременности для матери и плода. В патогенезе ПЭ большое значение имеют недостаточное ремоделирование спиральных артерий, оксидативный стресс, дисфункция эндотелия сосудов у матери и наличие системного воспаления [32–34].

При ПЭ наблюдается повышение уровня плацентарных ВВ, содержащих антиангиогенные факторы — растворимую fms-подобную тирозинкиназу-1 (sFlt-1) и эндоглин. Эти компоненты оказывают выраженное повреждающее действие на эндотелий, способствуют снижению активности эндотелиальной синтетазы оксида азота (eNOS) и влияют на функцию тромбоцитов [35, 36]. Также установлено, что плацентарные ВВ при ПЭ содержат низкие уровни микроРНК-548с-5р, обладающие выраженным противовоспалительным действием, и высокие уровни ядерных белков высокой мобильности, что отражает повреждения клеток [35–39]. Увеличенное содержание плацентарных ВВ при ПЭ обнаруживается уже с 11-й недели гестации, что, по мнению T.F. McElrath и соавт., может быть использовано с целью ранней диагностики ПЭ [40].

С. Nan и соавт. (2020) провели ряд экспериментов с плацентарными ВВ, полученными от беременных с ПЭ: после изоляции культуры ВВ последние вводились небеременным мышам, у которых развивалась гипертензия и протеинурия. Авторами было установлено, что плацентарные ВВ вызывали вазоконстрикцию, увеличивали приток ионов кальция к гладким миоцитам сосудов и способствовали снижению перфузии головного мозга [41].

Мы сообщали, что при тяжёлой ПЭ наблюдается статистически значимое увеличение эритроцитарных, плацентарных ВВ, а также ВВ с тканевым фактором и липополисахаридом грамотрицательных микроорганизмов; при умеренной ПЭ — увеличение ВВ с тканевым фактором и липополисахаридом грамотрицательных микроорганизмов [42].

Ряд авторов показал, что плацентарные ВВ попадают в кровотоки плода, однако остаётся нерешённым вопрос,

оказывают ли они повреждающее действие на организм плода или нет [25, 43].

Имеется большое количество публикаций, демонстрирующих возможность определения в кровотоке матери плодовых микровезикул с целью диагностики различных внутриутробных патологий [44–46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, плацентарные ВВ имеют важное физиологическое значение во время беременности: они являются индикаторами течения процесса гестации, что обуславливает возможность определения их количества с целью прогнозирования различных осложнений беременности.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. И.Г.М. — концептуализация, методология, редактирование рукописи; К.Т.Е. — методология, исследование, анализ, создание черновика; Ю.Е.Ю. — концептуализация, редактирование рукописи; Н.Р.М. — исследование, анализ, создание черновика; М.З.Р. — исследование, создание черновика. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом Казанского ГМУ (протокол № 8 от 29.10.2024). Все участники исследования добровольно подписали форму информированного согласия до включения в исследование.

Согласие на публикацию. Авторы получили письменное информированное добровольное согласие пациента на публикацию персональных данных в научном журнале, включая его электронную версию. Объём публикуемых данных с пациентом согласован.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

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

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Редакционная политика в отношении совместного использования данных к настоящей работе не применима, новые данные не собирали и не создавали.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовались.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали три внешних рецензента, член редакционной коллегии и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions: I.G.M.: conceptualization, methodology, writing—review & editing; K.T.E.: methodology, investigation, formal analysis, writing—original draft; Yu. E.Yu.: conceptualization, writing—review & editing; N.R.M.: investigation, formal analysis, writing—original draft; M.Z.R.: investigation, writing—original draft. All authors approved the version of the manuscript to be published and agree to be accountable for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Ethics approval: The study was approved by the Local Ethics Committee of Kazan State Medical University (Protocol No. 8, dated October 29, 2024). All participants provided written informed consent prior to inclusion in the study.

Informed consent: The authors obtained written informed consent from the patient for the publication of personal data in a scientific journal, including its online version. The scope of the published data was approved by the patient.

Funding sources: The authors declare no external funding was received for conducting the study or publishing the article.

Disclosure of interests: Authors have no explicit or potential conflicts of interests associated with the publication of this article.

Statement of originality: No previously published material (text, images, or data) was used in this work.

Data availability statement: The editorial policy regarding data sharing does not apply to this work, as no new data was collected or created.

Generative AI: No generative artificial intelligence technologies were used to prepare this paper.

Provenance and peer review: This paper was submitted unsolicited and reviewed following the standard procedure. The review process involved three external reviewers, a member of the editorial board, and the in-house scientific editor.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Raposo G, Stoorvogel W. Extracellular vesicles: exosomes, microvesicles, and friends. *J Cell Biol.* 2013;(200):373–83. doi: 10.1083/jcb.201211138
2. O'Neil EV, Burns GW, Spencer TE. Extracellular vesicles: Novel regulators of conceptus-uterine interactions? *Theriogenology.* 2020;(150):106–112. doi: 10.1016/j.theriogenology.2020.01.083 EDN: EROARI
3. Gould SJ, Raposo G. As we wait: coping with an imperfect nomenclature for extracellular vesicles. *J Extracell Vesicles.* 2013;2. doi: 10.3402/jev.v2i0.20389
4. Laulagnier K, Motta C, Hamdi S, et al. Mast cell- and dendritic cell-derived exosomes display a specific lipid composition and an unusual membrane organization. *Biochem J.* 2004;(380):161–171. doi: 10.1042/bj20031594
5. Skotland T, Hessvik NP, Sandvig K, et al. Exosomal lipid composition and the role of ether lipids and phosphoinositides in exosome biology. *J Lipid Res.* 2019;(60):9–18. doi: 10.1194/jlr.R084343
6. Simpson RJ, Jensen SS, Lim JW. Proteomic profiling of exosomes: current perspectives. *Proteomics.* 2008;(8):4083–4099. doi: 10.1002/pmic.200800109
7. Keller S, Ridinger J, Rupp AK, et al. Body fluid derived exosomes as a novel template for clinical diagnostics. *J Transl Med.* 2011;(9):86. doi: 10.1186/1479-5876-9-86 EDN: HRWNUY
8. Record M, Silvente-Poirot S, Poirot M, Wakelam MJO. Extracellular vesicles: lipids as key components of their biogenesis and functions. *J Lipid Res.* 2018;(59):1316–1324. doi: 10.1194/jlr.E086173
9. Subra C, Grand D, Laulagnier K, et al. Exosomes account for vesicle-mediated transcellular transport of activatable phospholipases and prostaglandins. *J Lipid Res.* 2010;(51):2105–2120. doi: 10.1194/jlr.M003657 EDN: NZVXHF
10. Kosaka N, Iguchi H, Yoshioka Y, et al. Secretory mechanisms and intercellular transfer of microRNAs in living cells. *J Biol Chem.* 2010;(285):17442–17452. doi: 10.1074/jbc.M110.107821
11. Lonergan P, Fair T, Forde N, Rizos D. Embryo development in dairy cattle. *Theriogenology.* 2016;(86):270–277. doi: 10.1016/j.theriogenology.2016.04.040
12. Wang J, Guillomot M, Hue I. Cellular organization of the trophoblastic epithelium in elongating conceptuses of ruminants. *C R Biol.* 2009;(332):986–997. doi: 10.1016/j.crv.2009.09.004
13. Wales RG, Cuneo CL. Morphology and chemical analysis of the sheep conceptus from the 13th to the 19th day of pregnancy. *Reprod Fertil Dev.* 1989;(1):31–39. doi: 10.1071/RD9890031

14. Giannubilo SR, Marzioni D, Tossetta G, et al. The "Bad Father": Paternal Role in Biology of Pregnancy and in Birth Outcome. *Biology*. 2024;(13):165. doi: 10.3390/biology13030165 EDN: UKBDPM
15. Mulcahy LA, Pink RC, Carter DR. Routes and mechanisms of extracellular vesicle uptake. *J Extracell Vesicles*. 2014;(3). doi: 10.3402/jev.v3.24641 EDN: YERXCY
16. Ng YH, Rome S, Jalabert A, et al. Endometrial exosomes/microvesicles in the uterine microenvironment: a new paradigm for embryo-endometrial cross talk at implantation. *PLoS One*. 2013;(8):e58502. doi: 10.1371/journal.pone.0058502
17. Vilella F, Moreno-Moya JM, Balaguer N, et al. Hsa-miR-30d, secreted by the human endometrium, is taken up by the pre-implantation embryo and might modify its transcriptome. *Development*. 2015;(142):3210–3221. doi: 10.1242/dev.124289
18. Greening DW, Nguyen HP, Elgass K, et al. Human endometrial exosomes contain hormone-specific cargo modulating trophoblast adhesive capacity: insights into endometrial-embryo interactions. *Biol Reprod*. 2016;(94):38. doi: 10.1095/biolreprod.115.134890
19. Evans J, Rai A, Nguyen HPT, et al. In vitro human implantation model reveals a role for endometrial extracellular vesicles in embryo implantation: reprogramming the cellular and secreted proteome landscapes for bidirectional fetal-maternal communication. *Proteomics*. 2019:e1800423. doi: 10.1002/pmic.201800423 EDN: PYHKS
20. Iupatov EYu, Mustafin IG, Kurmanbaev TE, et al. Local hemostasis disorders underlying endometrial pathology. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2020;(15(4)):430–440. doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.214 EDN: UNBIMF
21. Chen K, Liang J, Qin T, et al. The Role of Extracellular Vesicles in Embryo Implantation. *Front Endocrinol*. 2022;(13):809596. doi: 10.3389/fendo.2022.809596 EDN: HMFEEH
22. Sabapatha A, Gercel-Taylor C, Taylor DD. Specific isolation of placenta-derived exosomes from the circulation of pregnant women and their immunoregulatory consequences. *Am J Reprod Immunol*. 2006;(56):345–355. doi: 10.1111/j.1600-0897.2006.00435.x
23. Abolbaghaei A, Langlois MA, Murphy HR, et al. Circulating extracellular vesicles during pregnancy in women with type 1 diabetes: a secondary analysis of the CONCEPT trial. *Biomark Res*. 2021;(9):1–10. doi: 10.1186/s40364-021-00322-8 EDN: DYTIIWY
24. Bathla T, Abolbaghaei A, Reyes AB, Burger D. Extracellular vesicles in gestational diabetes mellitus: A scoping review. *Diab Vasc Dis Res*. 2022;(19(2)):14791641221093901. doi: 10.1177/14791641221093901 EDN: AEQNBA
25. Miranda J, Paules C, Nair S, et al. Placental exosomes profile in maternal and fetal circulation in intrauterine growth restriction – Liquid biopsies to monitoring fetal growth. *Placenta*. 2018;(64):34–43. doi: 10.1016/j.placenta.2018.02.006
26. Mincheva-Nilsson L, Baranov V. Placenta-derived exosomes and syncytiotrophoblast microparticles and their role in human reproduction: immune modulation for pregnancy success. *Am J Reprod Immunol*. 2014;(72(5)):440–457. doi: 10.1111/aji.12311
27. Kshirsagar SK, Alam SM, Jasti S, et al. Immunomodulatory molecules are released from the first trimester and term placenta via exosomes. *Placenta*. 2012;(33(12)):982–990. doi: 10.1016/j.placenta.2012.10.005
28. Hedlund M, Stenqvist AC, Nagaeva O, et al. Human placenta expresses and secretes NKG2D ligands via exosomes that down-modulate the cognate receptor expression: evidence for immunosuppressive function. *J Immunol*. 2009;181(1):340–351. doi: 10.4049/jimmunol.0803477
29. Than NG, Abdul Rahman O, Magenheimer R, et al. Placental protein 13 (galectin-13) has decreased placental expression but increased shedding and maternal serum concentrations in patients presenting with preterm pre-eclampsia and HELLP syndrome. *Virchows Arch*. 2008;453(4):387–400. doi: 10.1007/s00428-008-0658-x EDN: JPJLYR
30. Mikaelyan AG, Marey MV, Sukhanova YuA, et al. Characteristics of the microvesicle composition in physiological pregnancy and pregnancy complicated by the intrauterine growth restriction. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2019;7(4):25–31. doi: 10.24411/2303-9698-2019-14002 EDN: PCAQOV
31. Atay S, Gercel-Taylor C, Taylor DD. Human trophoblast-derived exosomal fibronectin induces pro-inflammatory IL-1 β production by macrophages. *Am J Reprod Immunol*. 2011;66(4):259–269. doi: 10.1111/j.1600-0897.2011.00995.x
32. Preeclampsia. Eclampsia. Edema, proteinuria and hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and the postpartum period. Clinical recommendations. Moscow, 2021. 79 p. (In Russ.)
33. Jung E, Romero R, Yeo L, et al. The etiology of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(2):S844–S866. doi: 10.1016/j.ajog.2021.11.1356 EDN: TABGLI
34. Chaemsaitong P, Sahota DS, Poon LC. First trimester preeclampsia screening and prediction. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(2):S1071–S1097. doi: 10.1016/j.ajog.2020.07.020 EDN: VHKXKU
35. Vargas A, Zhou S, Ethier-Chiasson M, et al. Syncytin proteins incorporated in placenta exosomes are important for cell uptake and show variation in abundance in serum exosomes from patients with preeclampsia. *FASEB J*. 2014;(28):3703–3719. doi: 10.1096/fj.13-239053
36. Salomon C, Guanzon D, Scholz-Romero K, et al. Placental Exosomes as Early Biomarker of Preeclampsia: Potential Role of Exosomal Micro-RNAs Across Gestation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;(102):3182–3194. doi: 10.1210/jc.2017-00672
37. Morgoyeva AA, Tsakhilova SG, Sakvarelidze NYu, et al. The role of extracellular vesicles in the development of endothelial dysfunction in preeclampsia. *Effective pharmacotherapy*. 2021;17(32):8–12. doi: 10.33978/2307-3586-2021-17-32-8-12 EDN: LMRRTF
38. Schuster J, Cheng SB, Padbury J, et al. Placental extracellular vesicles and preeclampsia. *Am J Reprod Immunol*. 2021;85(2):1–16. doi: 10.1111/aji.13297 EDN: BIAEQU
39. Gill M, Motta-Mejia C, Kandzija N, et al. Placental syncytiotrophoblast-derived extracellular vesicles carry active NEP (neprilysin) and are increased in preeclampsia. *Hypertension*. 2019;73(5):1112–1119. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12707
40. McElrath TF, Cantonwine DE, Gray KJ, et al. Late first trimester circulating microparticle proteins predict the risk of preeclampsia < 35 weeks and suggest phenotypic differences among affected cases. *Sci rep*. 2020;10(1):17353. doi: 10.1038/s41598-020-74078-w EDN: RFXAFE
41. Han C, Wang C, Chen Y, et al. Placenta-derived extracellular vesicles induce preeclampsia in mouse models. *Haematologica*. 2020;105(6):1686. doi: 10.3324/haematol.2019.226209 EDN: SZTTNK
42. Mustafin IG, Kurmanbaev TE, Yupatov EYu, et al. Clinical and pathophysiological aspects of microvesicular composition of peripheral blood in pregnant women with preeclampsia. *Bulletin of modern clinical medicine*. 2024;17(3):36–43. doi: 10.20969/VSKM.2024.17(3).36-43 EDN: HYXWMT
43. Condrat CE, Varlas VN, Duică F, et al. Pregnancy-related extracellular vesicles revisited. *Int J Mol Sci*. 2021;22(8):3904. doi: 10.3390/ijms22083904 EDN: CVPKKE
44. Adamova P, Lotto RR, Powell AK, Dykes IM. Are there foetal extracellular vesicles in maternal blood? Prospects for diagnostic biomarker discovery. *J Mol Med*. 2023;101(1):65–81. doi: 10.1007/s00109-022-02278-0 EDN: CQBYWH
45. Marell PS, Blohowiak SE, Evans MD, et al. Cord blood-derived exosomal CNTN2 and BDNF: potential molecular markers for brain health of neonates at risk for iron deficiency. *Nutrients*. 2019;11(10):1–11. doi: 10.3390/nu11102478
46. Goetzl L, Darbinian N, Merabova N. Noninvasive assessment of fetal central nervous system insult: potential application to prenatal diagnosis. *Prenat Diagn*. 2019;39(8):609–615. doi: 10.1002/pd.5474

ОБ АВТОРАХ

*** Мухаметзянова Зарина Рамисовна**, аспирант, каф. биохимии и клинической лабораторной диагностики; адрес: Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; ORCID: 0000-0002-7525-7455; eLibrary SPIN: 1117-8860; e-mail: zarinam75@gmail.com

Мустафин Ильшат Ганиевич, д-р мед. наук, профессор, зав. каф. биохимии и клинической лабораторной диагностики; ORCID: 0000-0001-9683-3012; eLibrary SPIN: 1588-6988; e-mail: ilshat64@mail.ru

Курманбаев Тимур Ерланович, канд. мед. наук, старший преподаватель, каф. акушерства и гинекологии; ORCID: 0000-0003-0644-5767; eLibrary SPIN: 7818-6181; e-mail: timka_rus@inbox.ru

Юпатов Евгений Юрьевич, д-р мед. наук, доцент, зав. каф. акушерства и гинекологии; ORCID: 0000-0001-8945-8912; eLibrary SPIN: 3094-6491; e-mail: e.yupatov@mcclinics.ru

Нابيуллина Роза Муллаяновна, канд. мед. наук, доцент, каф. биохимии и клинической лабораторной диагностики; ORCID: 0000-0001-5942-5335; eLibrary SPIN: 9596-0831; e-mail: nabiullina.rosa@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

*** Zarina R. Mukhametzyanova**, Postgraduate Student, Depart. of Biochemistry and Clinical Laboratory Diagnostics; address: 49 Butlerova st, Kazan, Russia, 420012; ORCID: 0000-0002-7525-7455; eLibrary SPIN: 1117-8860; e-mail: zarinam75@gmail.com

Ilshat G. Mustafin, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of Depart. of Biochemistry and Clinical Laboratory Diagnostics; ORCID: 0000-0001-9683-3012; eLibrary SPIN: 1588-6988; e-mail: ilshat64@mail.ru

Timur E. Kurmanbaev, MD, Cand. Sci. (Medicine), Senior Lecturer, Depart. of Obstetrics and Gynecology; ORCID: 0000-0003-0644-5767; eLibrary SPIN: 7818-6181; e-mail: timka_rus@inbox.ru

Evgenii Y. Yupatov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Assistant Professor, Head of Depart., Depart. of Obstetrics and Gynecology; ORCID: 0000-0001-8945-8912; eLibrary SPIN: 3094-6491; e-mail: e.yupatov@mcclinics.ru

Rosa M. Nabiullina, MD, Cand. Sci. (Medicine), Assistant Professor, Depart. of Biochemistry and Clinical Laboratory Diagnostics; ORCID: 0000-0001-5942-5335; eLibrary SPIN: 9596-0831; e-mail: nabiullina.rosa@yandex.ru