

*На правах рукописи*



**Гашимова Нилуфар Рамиль кызы**

**Особенности системы гемостаза и иммунорегуляции в системе мать-плод-новорожденный  
после перенесенного COVID-19 различной степени тяжести**

3.1.4. Акушерство и гинекология

3.1.21. Педиатрия

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва — 2023

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, профессор РАН  
доктор медицинских наук, профессор

**Бицадзе Виктория Омаровна**  
**Панкратьева Людмила Леонидовна**

**Официальные оппоненты:**

**Зайнулина Марина Сабировна** – доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства гинекологии и репродуктологии, профессор кафедры; Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Родильный дом №6 имени профессора В.Ф. Снегирева», главный врач

**Ильенко Лидия Ивановна** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, педиатрический факультет, кафедра Госпитальной педиатрии № 2, заведующий кафедрой

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «30» октября 2023г. в 14:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.28 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России(Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2023 г.

**Учёный секретарь**

диссертационного совета ДСУ 208.001.28  
доктор медицинских наук, профессор



**Семиков Василий Иванович**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

COVID-19 (англ. Coronavirus Disease 2019 — коронавирусная инфекция 2019 года) потенциально тяжелая острая респираторно-вирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome related Corona Virus 2), которая впервые была зарегистрирована в Ухань (Китай) в декабре 2019 года и с тех пор распространилась по всему миру. А уже в январе 2020 года Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) была объявлена вспышка эпидемии, связанная с SARS-CoV-2, как чрезвычайная ситуация в области здравоохранения международного значения, а 11 марта 2020 года охарактеризована, принявшее мировой масштаб распространения болезни, как пандемия. По состоянию на январь 2023 года общее число случаев превысило 600 миллионов и привело практически к 7 миллионам смертей.

Более частыми осложнениями у пациентов с коронавирусной инфекцией являются тромбозы глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболия легочных артерий (ТЭЛА). При этом в отделении интенсивной терапии встречаемость тромбоэмболических осложнений у таких пациентов составляет 36–46 %. Более того, у 1–5 % пациентов с COVID-19 имеются артериальные тромбозы: инфаркт миокарда, головного мозга, острая ишемия брыжейки и нижних конечностей.

Данные проведенных исследований, посвященных влиянию SARS-CoV-2 на частоту осложнений беременности, гемодинамику, на распространённость перинатальных осложнений, влияние на плод и новорождённого весьма противоречивы.

COVID-19 во время беременности характеризуется различными клиническими проявлениями, от бессимптомного течения до острого респираторного дистресс синдрома (ОРДС) с присоединением тяжелых тромботических осложнений. Инфекция SARS-CoV-2 играет триггерную роль как в иммунной системе, так и в системе гемостаза, поэтому беременные женщины представляют особый интерес из-за уникальных иммунологических и гемостазиологических изменений во время гестации. Как известно, беременность – это физиологическое гиперкоагуляционное состояние, при котором происходят существенные изменения в про- и антикоагулянтных звеньях гемостаза, а присоединение COVID-19 может стать дополнительным триггером тяжелого тромботического осложнения. Патогенез гиперкоагуляции при инфицировании SARS-CoV-2 обширный и включает ряд факторов, а именно выработку провоспалительных цитокинов, внеклеточных ловушек нейтрофилов (NETs), высвобождение эндотелияцитов, а также активацию тромбоцитов. У пациентов с тяжелой формой COVID-19 в лабораторных показателях значительно повышены плазменные концентрации Д-димера, фибриногена, провоспалительных цитокинов, маркеров активации NETs (миелопероксидаза), маркеров активации тромбоцитов, высокие концентрации vWF с низкими концентрациями металлопротеиназы ADAMTS-13 и естественных антикоагулянтов.

Таким образом, пандемия COVID-19 поставила перед миром много проблем, но одной из главных является влияние на здоровье беременной женщины, плода и новорожденного. До настоящего времени не были изучены взаимосвязи нарушений системы гемостаза и иммунитета в системе мать-плод-новорожденный после перенесенного COVID-19. Учитывая влияние SARS-CoV-2 как на беременную женщину, так и на плод, проведение данного исследования является научно обоснованным и актуальным.

### **Цель исследования**

Определить взаимосвязь нарушений системы гемостаза и клеточного иммунитета в системе мать-плод-новорожденный после перенесенного COVID-19 различной степени тяжести.

### **Задачи исследования**

1. Изучить эффекты COVID-19 на течение гестационного процесса и особенности тромбовоспаления у беременных в острый период COVID-19.
2. Изучить эффекты COVID-19 на течение гестационного процесса и особенности тромбовоспаления у беременных, перенесших COVID-19.
3. Изучить содержание маркера нейтрофильных ловушек - миелопероксидазы (MPO), антигена фактора фон Виллебранда (vWF), антигена металлопротеиназы ADAMTS-13 и его ингибитора, а также активность ADAMTS-13 в пуповинной крови новорожденных, матери которых перенесли COVID-19 во время беременности.
4. Сравнить содержание цитокинов и хемокинов (CXCL-10, GM-CSF, IFN $\gamma$ , IL-1 $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL-10, MIP-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) у матерей, перенесших COVID-19 во время беременности и у их плодов, а также изучить взаимосвязь уровней цитокинов с маркерами активации иммунных клеток.
5. Изучить особенности клеточного регуляторного звена иммунной системы матери и новорожденного на уровне Т-регуляторных лимфоцитов после COVID-19, перенесенного матерью во время беременности.
6. Изучить особенности формирования специфического Т-клеточного ответа у беременных, перенесших COVID-19, и их плодов.
7. Определить диагностическое и прогностическое значение клеточных маркеров иммунной системы матери, перенесшей COVID-19 во время беременности, и плода в постнатальной дизадаптации и развитии осложнений раннего неонатального периода.

### **Научная новизна**

1. Проведено исследование, в основе которого лежит изучение особенностей системы гемостаза и клеточного иммунитета в системе мать-плод-новорожденный у пациентов, перенесших COVID-19.

2. Определены уровни маркеров тромбовоспаления - содержание в крови антигенов МРО, vWF, антигена ADAMTS-13 и его ингибитора, а также активность ADAMTS-13 у беременных в острый период COVID-19 и после перенесенной инфекции.

3. Определены уровни антигенов МРО, vWF, антигена ADAMTS-13 и его ингибитора, а также активность ADAMTS-13 в пуповинной крови новорожденных, матери которых перенесли COVID-19 во время беременности.

4. Проведен сравнительный анализ концентрации цитокинов и хемокинов у матерей и плодов, после COVID-19, а также изучена взаимосвязь уровней циркулирующих цитокинов с маркерами активации иммунокомпетентных клеток.

5. Продемонстрирована особенность клеточного регуляторного звена иммунной системы на уровне Т-регуляторных лимфоцитов в периферической крови беременных и пуповиной крови новорожденных, от матерей после COVID-19.

6. Изучены особенности формирования специфического Т-клеточного ответа у беременных, перенесших COVID-19, и их плодов.

#### **Теоретическая и практическая значимость работы**

В диссертационной работе изучено влияние тромбовоспаления на систему «мать-плод-новорожденный», определены диагностические и прогностические роли молекулярных маркеров тромбовоспаления, более того изучены особенности функционирования Т-клеточного иммунитета у матерей, перенесших COVID-19, и у плодов.

Полученные результаты позволят выделять группы риска развития перинатальных и неонатальных осложнений на основании оценки маркеров воспаления и дисрегуляции Т-клеточного иммунитета у матерей и плодов, независимо от тяжести заболевания COVID-19.

#### **Методология и методы исследования**

В работе всем беременным проводились гемостазиологические, иммунологические, инструментальные и стандартные клинические методы исследования. Диссертационная работа проводилась в дизайне проспективного рандомизированного сравнительного исследования. Объектом исследования явились беременные после перенесенной коронавирусной инфекции и их новорожденные, беременные в острый период инфицированная, беременные с физиологически протекающей беременностью и их новорожденные. Предметом исследования явились полученные результаты лабораторного и инструментального обследования данных пациенток.

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. COVID-19 у беременных вызывает тромботическую форму диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, тромбовоспаление с высокими концентрациями: маркера нейтрофильных ловушек - МРО, vWF, Д-димера, фибриногена, а также нарушение в оси

ADAMTS-13/vWF, гиперагрегацию тромбоцитов и снижение концентрации естественных антикоагулянтов.

2. У плодов, матери которых перенесли COVID-19 во время беременности, развивается синдром системного воспалительного ответа.

3. У беременных, после перенесенного COVID-19 во время беременности, к моменту родов восстанавливаются иммунологические показатели и цитокиновый профиль, в то же время у плодов происходит дисрегуляция иммунной системы с развитием воспалительного статуса и активации иммунной системы.

4. Иммунная система плода обеспечивает поддержание иммунологической регуляции в системе «мать-плод». На фоне COVID-19 происходит иммунологическая компрометация, что является фактором риска нарушения толерантности матери и плода и развития перинатальных осложнений (преждевременные роды, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, преэклампсия, фетальный синдром системного воспалительного ответа).

#### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Содержание и научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, областям исследования специальности: пункты 2, 4, 5. Специальности 3.1.21. Педиатрия, в частности п.1.

#### **Степень достоверности и апробация результатов**

Диссертационное исследование выполнено с соблюдением этических норм и принципов доказательной медицины. Для проверки достоверности результатов использовалась статистическая обработка систематизированных данных, проверка различия между статистическими величинами использовалась путем расчета точного критерия Фишера.

Результаты собственных исследований и материалы диссертации доложены и обсуждены на XXIV Конгрессе педиатров России с международным участием "Актуальные проблемы педиатрии" (Москва, 2023г); на конгрессе «Право на жизнь» (Москва, 2023 г).

Апробация диссертации состоялась на заседании кафедры акушерства, гинекологии и пренатальной медицины КИДЗ им. Н. Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) протокол №2 от 15.09.2023 г.

#### **Личный вклад**

Автор диссертационной принимал активное участие в выборе направления исследования, самостоятельно анализировал и систематизировал отечественную и зарубежную литературу. Вклад автора также заключается в непосредственном участии во всех этапах исследования: при постановке задач, их реализации, сборе материала, обработке и интерпретации статистических показателей. Автор самостоятельно набирал материал, получал его у участников исследования, с

применением необходимого оборудования проводил центрифугирование, а также дальнейшую транспортировку.

### **Внедрение результатов работы в практику**

Результаты настоящего исследования успешно внедрены и используются в лекционном курсе и семинарских занятиях студентов, ординаторов и аспирантов кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья им. Н. Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет).

Результаты и практические рекомендации диссертационного исследования внедрены в клиническую практику перинатального центра ГБУЗ «ГКБ №67 имени Л. А. Ворохобова» ДЗМ и Медицинского женского центра г. Москвы.

### **Публикации по теме диссертации**

По результатам исследования автором опубликовано 9 научных работ по теме диссертационного исследования в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа оформлена по ГОСТу. Включает разделы: оглавление, введение, состоит из 4 глав: «обзор литературы», «материалы и методы», «результаты собственных исследований», «обсуждение полученных результатов», а также включает выводы, практические рекомендации, список сокращений и список литературы. Диссертация изложена на 112 страницах машинописного текста, проиллюстрирована 28 рисунками, 7 таблицами. Библиографический указатель содержит 161 работу из них 12 работ на русском языке и 149 работ на английском языке.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Диссертационная работа была выполнена в период с 2021 по 2023 гг. Набор пациентов осуществлялся в перинатальном центре «ГБУЗ ГКБ № 67 им. Л. А. Ворохобова ДЗМ», в родильном доме № 4 при «ГБУЗ ГКБ имени В. В. Виноградова ДЗМ», беременных с острым COVID-19 в ГАУЗ РКИБ имени профессора А. Ф. Агафонова Минздрава Республики Татарстан. Лабораторные исследования системы гемостаза проводились в лаборатории ООО «Медицинский женский центр», иммунологические исследования проводились в лаборатории «ГБУЗ ГКБ № 67 имени Л. А. Ворохобова ДЗМ».

Диссертационное исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол № 04–22 от 16.02.2022.

Для достижения поставленной цели и решения задач исследования, было проведено комплексное обследование 152 беременных, которые были разделены на три группы. Основную группу (группа I) составили 62 пациентки с перенесенной коронавирусной инфекцией во время беременности, группу II – 45 беременных с коронавирусной инфекцией в острый период болезни. В контрольную группу вошли 45 здоровых беременных женщин (рисунок 1).

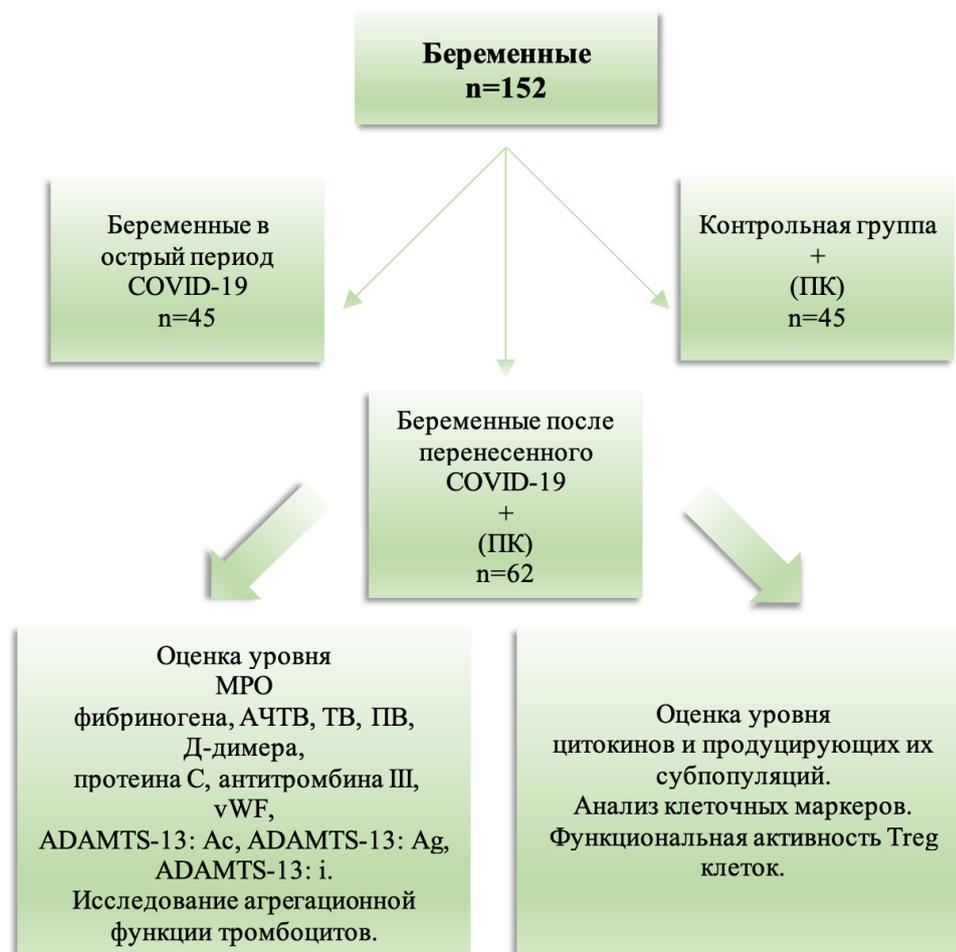


Рисунок 1 – Дизайн исследования

**Критерии включения:** возраст старше 18 лет; беременные с диагностированной коронавирусной инфекцией во время беременности (SARS-CoV-2 положительный ПЦР-тест); беременность одним плодом; письменное информированное согласие на участие в научно-исследовательской работе.

**Критерии включения в контрольную группу:** возраст старше 18 лет; беременность одним плодом; физиологическое течение беременности; письменное информированное согласие на участие в научно-исследовательской работе.

**Критерии исключения:** возраст меньше 18 лет; наличие инфекционного и/или воспалительного процесса; наличие в анализах антител к ВИЧ; маркерам вирусных гепатитов,

сифилиса; женщины, перенесшие ОРЗ, поствакцинированные; наличие тромботических или геморрагических проявлений на момент обследования; отказ от участия в научно-исследовательской работе.

У всех беременных женщин (n=152) были оценены показатели уровня антигена МРО методом иммуноферментного анализа с помощью набора Hbt human MPO ELISA (Hycult Biotech, Нидерланды); Д-димера методом латекс-теста TECHNOLEIA® D-Dimer Latex Kit (набор Technoclone, Austria); агрегации тромбоцитов с помощью агрегометра АРАСТ 4004 (LABiТес®, Германия) по методу Born, со стимуляторами агрегации (АДФ, коллаген, ристоцетин, адреналин); антитромбина колориметрическим методом с помощью набора TECHNOCHROM® AT III (набор Technoclone, Austria); протеина С иммуноферментным методом с помощью набора TECHNOCHROM® Protein C (набор Technoclone, Austria); vWF методом ИФА; уровня и активности металлопротеиназы ADAMTS-13 методом иммунофлуоресцентного анализа TECHNOZYM®; определены показатели ингибитора ADAMTS-13 TECHNOZYM® (набор Technoclone, Austria).

В пуповинной крови (ПК) новорожденных группы I и контрольной группы были оценены уровни МРО, vWF, концентрации ADAMTS-13, его активности и ингибитора.

Исследования иммунологического профиля (уровень цитокинов, цитокин продуцирующей способности клеток, анализ клеточных маркеров, функциональная активность Трег клеток) системы мать-плод, проводились в периферической крови беременных и ПК их новорожденных группы I и контрольной группы.

Всем новорождённым выполнялось УЗИ вилочковой железы, которое проводилось одним и тем же специалистом на ультразвуковом аппарате Logiq 500 (General Electric Medical Systems, США) с использованием линейных датчиков с частотой 5-10 МГц.

Беременным женщинам при поступлении в родильный дом проводились специальные методы обследования: сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания, течения настоящей беременности, гинекологического анамнеза, антропометрических данных, проводился общий осмотр, наружное акушерское и влагалищное исследование, оценивался риск ВТЭО, проводились УЗИ и КТГ плода, лабораторные исследования: клинический анализ крови, общеоценочные гемостазиологические показатели (АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген).

Систематизация и хранение полученных данных выполнялась с помощью электронных таблиц Microsoft Office Excel (2021). Для статистической обработки данных применяли пакет программы Jamovi (The jamovi project, Австралия, версия 2.3.22). Для расчета описательных статистик использовались средние величины (M) и среднеквадратические отклонения (SD), медианы (Me) и интерквартильного интервала ( $Q_1-Q_3$ ), в % частоты встречаемости и в абсолютных значениях (n). При ненормальном распределении данных определялись медианы с

интерквартильным размахом, для оценки различий в группах применялся метод непараметрической статистики (тест Манна-Уитни). Проверка различия между статистическими величинами использовалась путем расчета точного критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при значении достоверности  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$ .

### Клиническая характеристика обследованных больных

При поступлении в родильный дом, всем беременным проводилось комплексное исследование. Особое внимание уделялось изучению течения и исхода предыдущих беременностей, паритета родов, а также выявлению в анамнезе случаев тромбоза и/или тромботических осложнений, течение настоящей беременности, прием лекарственных препаратов, случаев госпитализаций. Особое внимание уделялось семейному тромботическому и акушерскому анамнезу.

Клинико-анамнестические данные обследованных женщин представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Клинико-анамнестическая характеристика обследованных участниц исследования

Показатель	Группа I n = 62	Группа II n = 45	Контрольная группа n = 45
Возраст, лет, M Min–max	32 (19–40)	27,7 (18–38)	29 (19–39)
ИМТ, до беременности, кг/м <sup>2</sup> , M	27,5	25,8	25,5
<i>Группа крови, n (%):</i>			
• группа крови 0	19 (30,7)	14 (31,2)	13 (28,9)
• группа крови А	28 (45,1)	20 (44,4)	17 (37,8)
• группа крови В	12 (19,4)	9 (20,0)	11 (24,4)
• группа крови АВ	3 (4,8)	2 (4,4)	4 (8,9)
<i>Предыдущие беременности, n (%):</i>			
• нерожавшие	28 (45)	20 (44,4)	23 (51,1)
• своевременные роды	20 (32,3)	34 (75,5)	29 (64,4)
• преждевременные роды	5 (8)	3 (6,7)	-
• потери беременности	23 (37,1)	21 (46,7)	6 (13,3)
Артериальная гипертензия, n (%)	6 (9,7)	3 (6,7)	-
Преэклампсия, n (%)	4 (6,5)	2 (4,4)	-
<i>Степень тяжести COVID-19, n (%):</i>			
• легкая	34 (54,8)	37 (82,2)	-
• средняя	15 (24,1)	6 (13,3)	-
• тяжёлая	13 (21)	2 (4,4)	-
<i>Триместр беременности (+ COVID-19), n (%):</i>			
• I триместр	11 (17,8)	5 (11,2)	-
• II триместр	21 (33,8)	11 (24,4)	-
• III триместр	30 (48,4)	29 (64,4)	-

При анализе соматического анамнеза было установлено, что в структуре экстрагенитальных заболеваний преобладали заболевания желудочно-кишечного тракта (гастрит, дискинезия желчевыводящих путей). У 6/62 (9,7) пациенток из I группы и 3/45 (6,7) пациенток из II группы зафиксирована артериальная гипертензия.

Среднее и тяжелое течение коронавирусной инфекции у беременных женщин сопровождалось стационарным лечением. В острый период болезни низкомолекулярные гепарины получали 22 (35,5%) беременные из группы исследования и 12 (26,6%) из группы сравнения. При тщательном опросе реконвалесцентов у 6/62 (9,6%) были выявлены симптомы Long COVID, которые не были интерпретированы с беременностью.

Таблица 2 – Перинатальные исходы обследованных участниц исследования

Перинатальные исходы	Группа I n = 62	Контрольная группа n = 45
Преждевременный разрыв плодных оболочек, n (%)	11 (17,7)	7 (15,6)
Преждевременные роды, n (%)	7 (11,3)	1 (2,2)
ПОНРП, n (%)	2 (3,2)	0
Роды через естественные родовые пути, n (%)	51 (82,3)	44 (97,8)
Роды путем операции кесарева сечения, n (%)	11 (17,7)	1 (2,2)
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте менее 7 баллов, n (%)	3 (4,8)	0
Масса тела, г, M (Min-max)	3106 (1580-4100)	3356 (2970 - 3980)

Операция КС была: в плановом порядке у 4/62 (6,4%) пациенток; в экстренном порядке у 7/62 (11,3%). Экстренное родоразрешение в следствии: хориоамнионита у 1/62 (1,6%); преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (ПОНРП) у 2/62 (3,2%); дистресса плода у 3/62 (4,8%).

При анализе течения настоящей беременности, было отмечено, что помимо COVID-19 в обследуемых группах также отмечались: угроза прерывания беременности – у 29/62 (46,8%) в I группе и у 18/45 (29%) беременных во II группе; ПЭ – у 4 (6,5%) в I группе и 2/45 (4,4%) во II группе; ранний токсикоз – у 11/62 (17,7%) в I группе и у 6/45 (13,3%) во II группе; анемия беременных – у 26/62 (41,9%) беременных в I и 10/45 (22,2%) исследуемых беременных во II группе. В целом у 19/62 (30,6%) беременных из I группы развились плацента-ассоциированные осложнения

Гестационный возраст новорожденных из I группы варьировал от 34 до 42 недель, масса тела при рождении от 1580 до 4100 г. Удовлетворительное состояние при рождении было у 59/62 (95%) новорожденных, а средней тяжести у 3 (4,8%).

### Результаты собственных исследований и их обсуждение

#### Результаты маркеров тромбовоспаления беременных

С целью определения маркеров тромбовоспаления в острый период COVID-19 и после выздоровления проведено комплексное лабораторное исследование беременных. Данные показателей представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Данные изученных лабораторных показателей

Показатель	Группа I n = 62	Группа II n = 45	Контрольная группа n = 45	P, U-test
Фибриноген, г/л	6,11 [5,72-6,43]	7,41 [6,2-8,98]	4,01 [3,81-4,72]	<0,001* <0,001**
АЧТВ, сек	28,6 [26,7-31,0]	29,1 [26,9-31,7]	27,8 [25,8-30,8]	0,314* 0,457**
ПВ, сек	10,4 [10,0-11,0]	10,8 [10,0-11,3]	11,2 [10,0-11,9]	0,514* 0,673**
ТВ, сек	13,2 [11,3-14,6]	13,7 [11,8-15,1]	14,1 [11,2-15,7]	0,514* 0,498**
Д-димер, нг/мл	1567 [1194-1919]	2058 [1665-3198]	1467 [1167-1812]	0,238* <0,001**
Агрегация с:				
АДФ, %	73 [64-81]	98 [74-103]	63 [57-71]	<0,001* <0,001**
Ристомицином, %	81 [59-98]	89 [77-107]	65 [53-78]	<0,001* <0,001**
Коллагеном, %	75 [66-87]	94 [76-102]	66 [57-72]	<0,001* <0,001**
Адреналином, %	89 [63-98]	97 [68-113]	72 [62-81]	<0,001* <0,001**
vWF:Ag, Ед/мл	2,29 [1,78-3,22]	2,31 [2,17-2,61]	1,78 [1,57-1,9]	< 0,001* <0,001**
ADAMTS-13:Ac, Ед/мл	0,758 [0,487-0,814]	0,514 [0,41-0,68]	0,696 [0,538-0,859]	0,003* 0,843**
ADAMTS-13:Ag, Ед/мл	0,752 [0,587-0,82]	0,39 [0,26-0,45]	0,788 [0,684-0,894]	0,613* <0,001**
ADAMTS-13:i, Ед/мл	4,7 [3,7-6,4]	6,21 [2,78-10,1]	2,8 [1,2-4,3]	< 0,001* <0,001**
ADAMTS13:Ag/vWF:Ag	0,347 [0,21-0,49]	0,15 [0,11-0,21]	0,49 [0,43-0,59]	0,001* <0,001**
vWF:Ag/ADAMTS13:Ag	2,87 [2,03-4,76]	6,51 [4,74-9,22]	2,03 [1,7-2,3]	< 0,001* <0,001**
Антитромбин III, %	90,2 [80,2-100,5]	71,3 [66,4-90,5]	92,8 [86,3-104,5]	0,374* <0,001**

Продолжение Таблицы 3

Протеин С, %	96,0 [78-113,1]	67,2 [56,2-87,4]	98,6 [84-121,1]	0,396* <0,001**
МРО, нг/мл	11,84 [6,63-26,12]	21,2 [13,7-34]	12,78 [7,92-18,38]	0,837* 0,002**

Примечание: Данные представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным интервалом [Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>]; \*значимость различий между группой 1 и контрольной группой; \*\*значимость различий между группой 2 и контрольной группой

При оценке рутинных коагуляционных тестов (АЧТВ, ПВ, ТВ) у беременных после перенесенной коронавирусной инфекции не было достоверной разницы по сравнению с беременными здоровой группы, также не было разницы и у беременных в острый период COVID-19 по сравнению со здоровыми. Таким образом у обследованных женщин не было выявлено тяжелой формы ДВС-синдрома с тромбогеморрагическим составляющим.

Однако выявлены значительные различия между беременными с перенесенной коронавирусной инфекцией и контрольной группой при оценке концентрации фибриногена. Так у беременных группы I концентрация фибриногена была выше по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,001$ ), аналогично и у беременных в острый период COVID-19 уровень фибриногена гораздо отличался и был выше по сравнению со здоровыми беременными ( $p < 0,001$ ) (рисунок 2). Мы считаем, что высокие уровни фибриногена, по-видимому, связаны с воспалительными реакциями, обусловленными COVID-19.

Также с целью оценки тромбогенного потенциала всем беременным женщинам было назначено измерение уровня Д-димера. Медиана Д-димера у беременных женщин в острый период COVID-19 достоверно выше показателей беременных без COVID-19 в анамнезе ( $p < 0,001$ ) (рисунок 3). Высокие значения Д-димера показывают серьезные риски развития тромботических осложнений у этих беременных на фоне COVID-19. Однако после выздоровления уровень Д-димера снижается и статистически не отличается по сравнению с контрольной группой.

В рамках нашего исследования была изучена динамика концентрации vWF, концентрации, активности и ингибитора ADAMTS-13, соотношения антигенов ADAMTS13/vWF у всех беременных. Так нами были выявлены достоверно высокие уровни vWF у беременных женщин как в острый период COVID-19, так и после COVID-19 по сравнению с контрольной группой. Более того у реконвалесцентов межиндивидуальные различия в концентрации vWF были в диапазоне от 1,063 до 6,074 ЕД/мл, а у 80,6% (50/62) пациенток концентрации были выше верхней границы нормы, тогда как у беременных контрольной группы только 48,9% беременных уровни vWF были выше нормы. И наконец у 95,5 % беременных в острый период COVID-19 концентрации vWF были выше верхней границы нормы.

*vWF* является стойким маркером воспаления и повышенного риска тромбообразования в сосудах микроциркуляторного русла. Из вышесказанного следует, что высокие цифры антигена *vWF* в плазме беременных реконвалесцентов COVID-19 демонстрирует продолжающуюся активацию как тромбоцитов, так и эндотелиоцитов, даже после выздоровления.

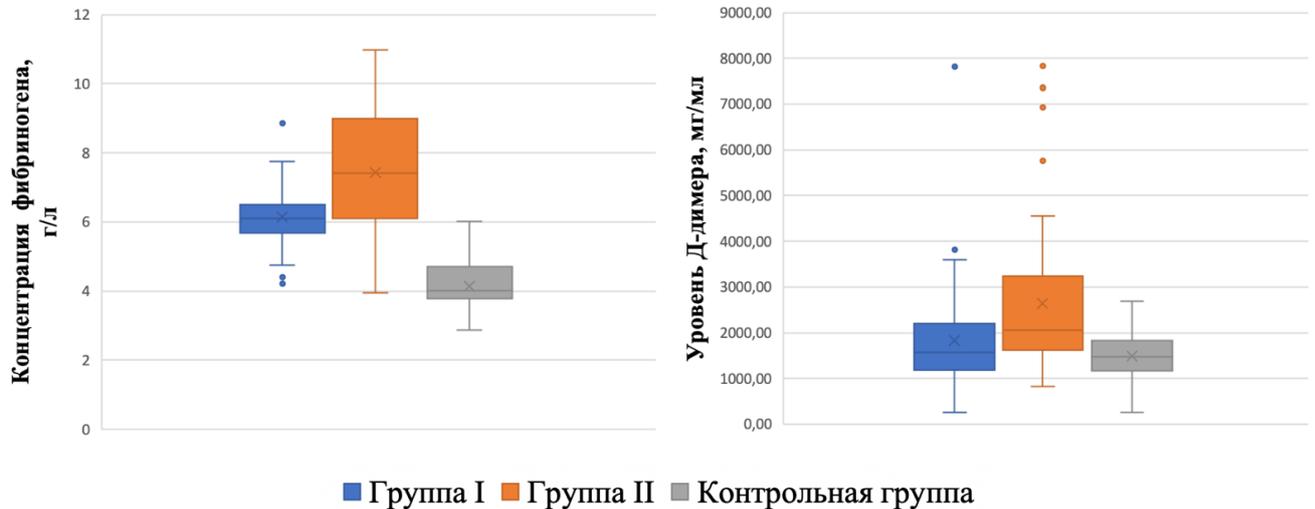


Рисунок 2 – Концентрация фибриногена у беременных пациенток после коронавирусной инфекции (I), в острый период болезни (II) и здоровых беременных

Рисунок 3 – Концентрация Д-димера у беременных пациенток после коронавирусной инфекции (I), в острый период болезни (II) и здоровых беременных (контрольная группа)

А вот тенденция к изменению активности и концентрации ADAMTS-13 в группах сравнения не была столь заметна. Так в группе II медиана концентрации и активности металлопротеиназы была статистически ниже, чем соответствующие результаты здоровых беременных ( $p < 0,001$ ). Однако достоверных различий концентрации ADAMTS-13 в группе I и в контрольной группе не было выявлено.

Наиболее выраженная динамика соотношения концентраций ADAMTS-13/*vWF* была продемонстрирована в группе беременных в острый период болезни, а именно в более чем в половине случаев в острый период COVID-19 (55,6%; 25/45) был выявлен рост концентрации *vWF* с параллельным снижением концентрации ADAMTS-13, а соотношение концентраций ADAMTS-13/*vWF* было значительно ниже, чем в контрольной группе (рисунок 4). Однако у беременных в постковидном состоянии только у 5/62 (8%) пациенток было повышение значений *vWF*:Ag с одновременным снижением концентрации ADAMTS-13.

*Таким образом, можно точно сказать, что регуляторная функция оси ADAMTS-13/*vWF* остается неповрежденной у значительно большего числа пациенток, после коронавирусной инфекции.*

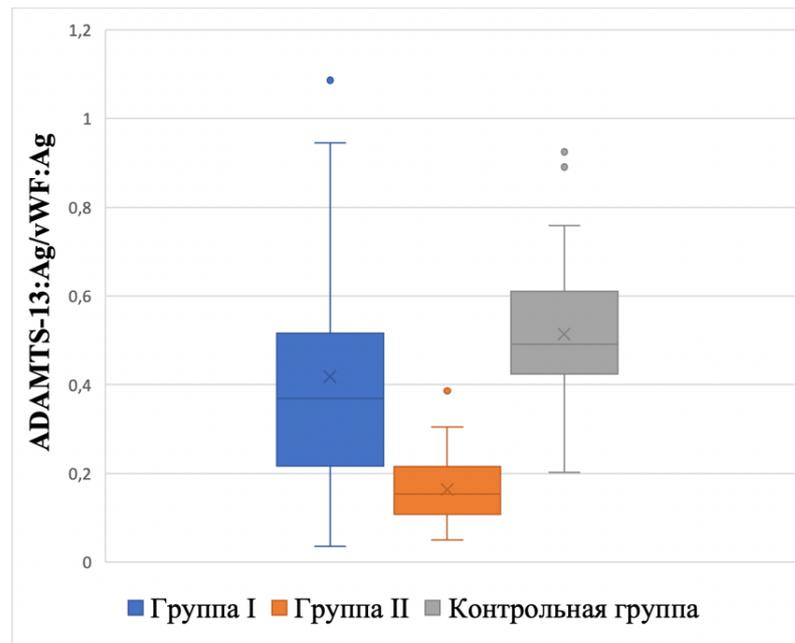


Рисунок 4 – Отношение ADAMTS-13:Ag/vWF:Ag у беременных пациенток после коронавирусной инфекции (I), в острый период болезни (II) и здоровых беременных

Оценка уровня естественных антикоагулянтов у беременных женщин группы I показало снижение АТ – у 24% (15/62) пациенток (рисунок 5 А), РС – у 13% (8/62) (рисунок 5 Б), что статистически не отличалась от контрольной группы. Однако у беременных в острый период COVID-19 АТ был ниже у 53% (24/45) пациенток, РС у 55,5% (25/45) и обнаружено статистически значимое снижение активности естественных антикоагулянтов по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,001$ ).

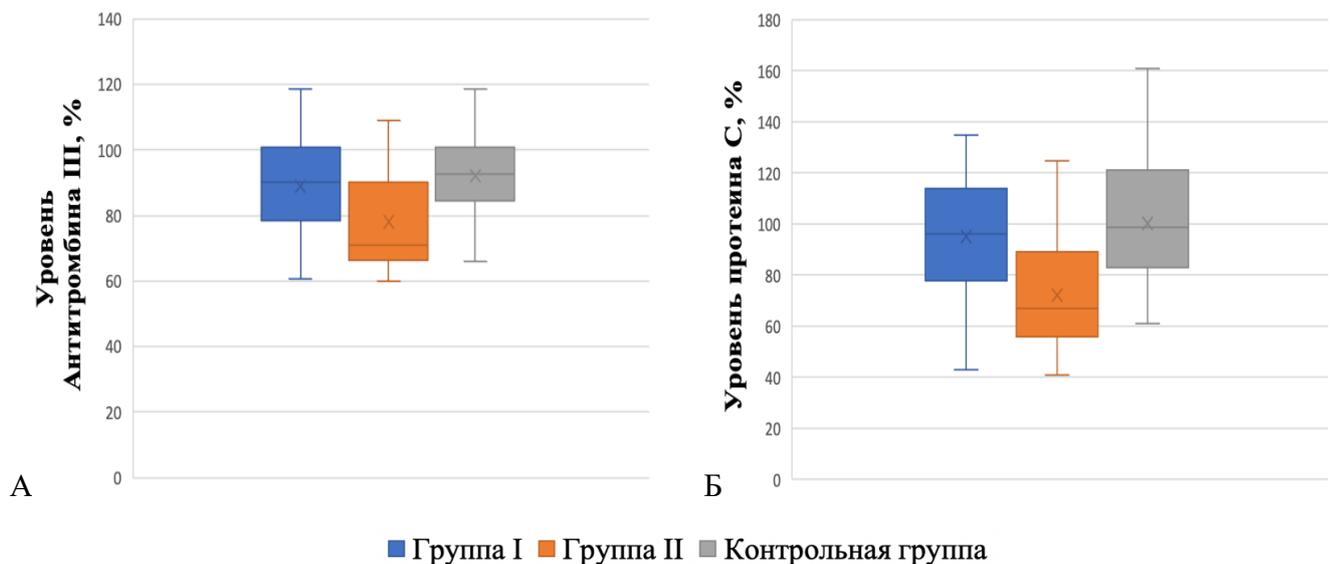


Рисунок 5 – Уровни Антитромбина III (А) и Протеина С (Б) у беременных пациенток после коронавирусной инфекции (I), в острый период болезни (II) и здоровых беременных

Для оценки функции тромбоцитов проводился анализ на агрегацию тромбоцитов. Так у беременных как в острый период COVID-19, так и у реконвалесцентов была значительна увеличена агрегация тромбоцитов со стимуляторами агрегации: АДФ ( $p < 0,001$ ), ристомицином ( $p < 0,001$ ), коллагеном ( $p < 0,001$ ), адреналином ( $p < 0,001$ ). Мы можем предположить, что *повышенная гиперагрегация указывает на продолжающуюся активацию тромбоцитов после выздоровления.*

При определении уровня миелопероксидазы (МРО) у беременных женщин, были выявлены значимые различия между пациентами II и контрольной группой. Так у беременных в острый период COVID-19 медиана уровня МРО достоверно ниже ( $p = 0,002$ ). Однако при оценке уровня МРО у беременных после перенесенного заболевания медиана достоверно не отличалась от контрольной группы.

### **Результаты маркеров тромбовоспаления в пуповинной крови**

В таблице 4 представлены результаты лабораторных показателей в ПК новорожденных в исследуемых группах.

Таблица 4 – Результаты изученных лабораторных показателей в пуповинной крови новорожденных

Показатель	Группа I n = 62	Контрольная группа n = 45	P, U-test
МРО, нг/мл	12,3 [4,6-24,8]	7,1 [2,8-17,4]	0,048
vWF:Ag, Ед/мл	1,42 [1,12-2,07]	1,55 [1,05-2,17]	0,723
ADAMTS-13:Ac, Ед/мл	0,75 [0,64-0,89]	0,79 [0,65-0,91]	0,927
ADAMTS-13:Ag, Ед/мл	0,78 [0,64-0,93]	0,76 [0,63-1,01]	0,583
ADAMTS-13:i, Ед/мл	5,86 [2,97-11,4]	3,99 [1,9-7,77]	0,016
ADAMTS-13:Ac/vWF:Ag	0,48 [0,34-0,73]	0,56 [0,35-0,75]	0,513
ADAMTS-13:Ag/vWF:Ag	0,48 [0,31-0,72]	0,54 [0,32-0,89]	0,507

Значимых различий при оценке vWF, ADAMTS-13:Ag (рисунок 6 А) и ADAMTS-13:Ac (рисунок 6 Б) среди новорожденных от матерей группы I по сравнению с контрольной выявлено не было, при этом у 3/62 (5%) новорожденных из I группы концентрации ADAMTS-13 были ниже референсных значений. В месте с тем исследование соотношения антигенов ADAMTS-13 к vWF не выявило достоверной разницы в основной и контрастной группах ( $p = 0,507$ ).

При оценке уровня МРО пуповинной крови новорожденных от матерей перенесших COVID-19 (группа I) было выявлено значительное повышение показателей по сравнению с контрольной группой ( $p=0,048$ ) (рисунок 7).

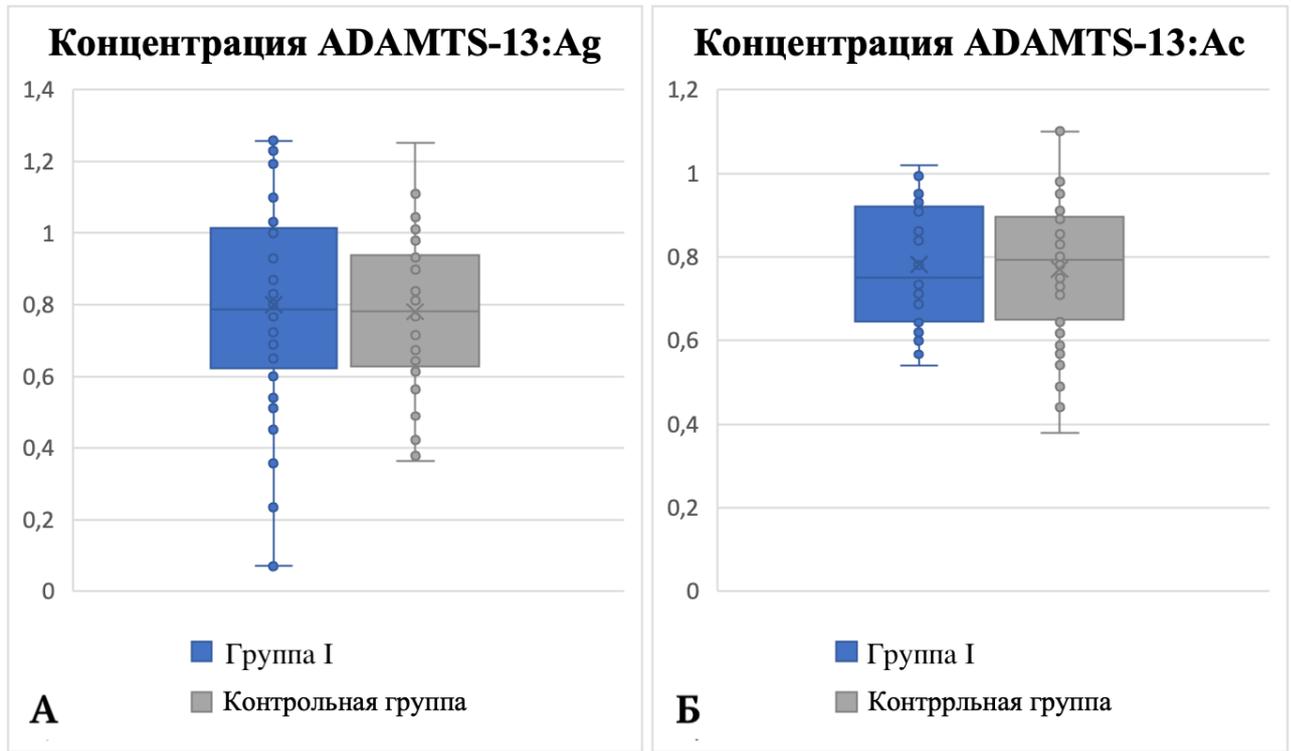


Рисунок 6 – Концентрация ADAMTS-13:Ag (А) и ADAMTS-13:Ac (Б) в ПК новорожденных, матери которых перенесли COVID-19 во время беременности (группа I) и контрольной группы

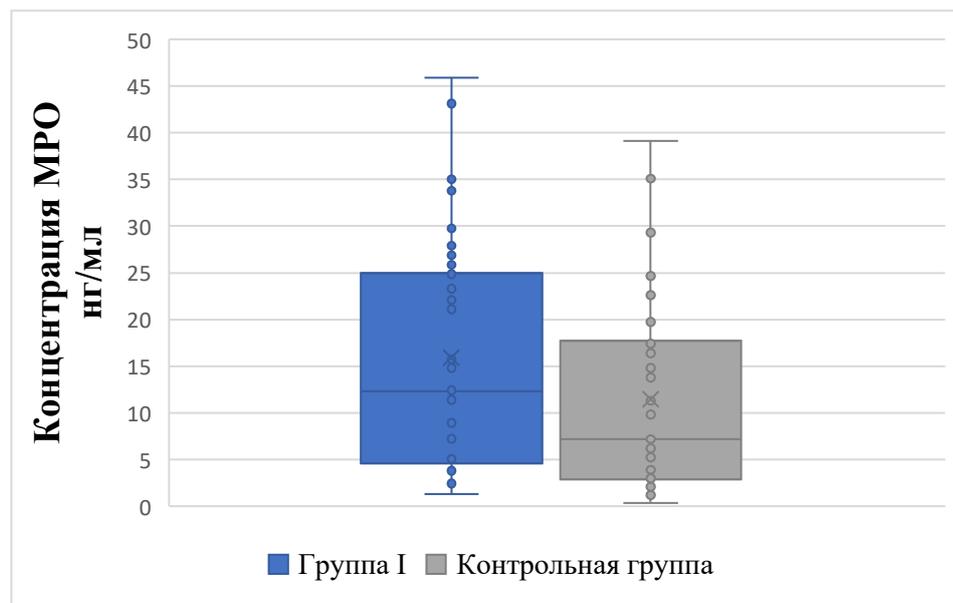


Рисунок 7 – Концентрация МРО ПК в новорожденных, матери которых перенесли COVID-19 во время беременности (группа I) и контрольной группы

**Сравнительный анализ концентрации цитокинов и корреляции с маркерами активации иммунокомпетентных клеток**

В таблице 5 и 6 представлен сравнительный анализ концентрации цитокинов и хемокинов в периферической крови матерей и пуповинной крови их новорожденных.

Таблица 5 – Концентрация цитокинов и хемокинов в периферической крови беременных

Показатель	Группа I n=62		Контрольная группа n = 45		P, U-test
	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	
CXCL 10	38,3	18,3-41,9	26,7	9,4-29,1	0,087
GM-CSF	23,8	8,7-33,9	28,3	11,6-41,7	0,473
IFN- $\gamma$	6,7	3,2-17,2	6,8	3,5-12,9	0,636
IL-1 $\alpha$	3,9	1,9-8,3	1,7	1,2-5,3	0,523
IL-6	9,1	3,3-22,6	5,1	1,7-10,7	0,104
IL-8	2,9	1,7-9,3	2,4	1,7-8,2	0,874
IL-10	7,8	3,1-14,7	5,2	1,8-9,7	0,372
MIP-1 $\beta$	144,3	117,3-187,5	125,3	84,8-178,3	0,658
TNF $\alpha$	8,4	6,9-15,6	9,6	4,3-17,9	0,875

Примечание: Данные представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным интервалом [Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>]

При определении содержания цитокинов и хемокинов в периферической крови беременных женщин на момент родоразрешения статистически значимой разницы между перенесенными коронавирусную инфекцию и здоровыми не было обнаружено.

Таблица 6 – Содержание цитокинов и хемокинов обследуемых новорожденных

Показатель	Группа I n=62		Контрольная группа n = 45		P, U-test
	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	
CXCL 10	68,4	37,1-92,6	25,1	9,8-32,1	<0,001
GM-CSF	23,3	15,4-47,1	19,2	14,6-28,7	0,582
IFN- $\gamma$	6,3	3,2-11,9	4,4	3,5-6,9	0,436
IL-1 $\alpha$	6,5	1,8-21,3	1,8	1,2-5,3	0,018
IL-6	13,8	6,1-38,4	2,9	1,3-10,1	0,032
IL-8	52,7	23,1-418,3	21,9	6,7-116	0,061
IL-10	12,5	7,7-49,1	5,4	2,1-13	0,003
MIP-1 $\beta$	501,2	247,6-1648,1	154,8	136,1-287,7	<0,001
TNF $\alpha$	25,2	16,9-28,7	12,1	9,1-18,3	<0,001

Примечание: Данные представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным интервалом [Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>]

Однако при исследовании пуповинной крови новорожденных было обнаружено, что в случае перенесенной коронавирусной инфекции концентрации провоспалительных цитокинов и

хемокинов были значительно выше по сравнению с новорожденными контрольной группы. Таким образом, синдром фетального системного воспалительного ответа имеет место при COVID-19 и характеризуется активацией фетальной иммунной системы и повышенной продукцией провоспалительных цитокинов.

Как видно из рисунка 8 у новорождённых от матерей, перенесших COVID-19, обнаружено заметное повышение экспрессии CD80 и CD86 по сравнению с новорожденными от здоровых матерей ( $p < 0,001$ ); MFI (медиана интенсивности флуоресценции) маркера активации ДК CD86 у новорожденных группы I была выше и статистически отличалось по сравнению с показателями контрольной группы ( $p < 0,001$ ). Интересен тот факт, что при анализе MFI CD80 и CD86, экспрессируемых на ДК венозной крови беременных в группах обследования значимых различий выявлено не было.

В образцах пуповинной крови новорожденных, от матерей переболевших коронавирусной инфекцией во время беременности, при исследовании экспрессии CD45RA в подмножествах CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, была обнаружена повышенная доля центральных CD4<sup>+</sup>CCR7<sup>+</sup>CD45RA<sup>-</sup> Т-клеток с одновременным снижением доли наивных CD4<sup>+</sup>CCR7<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup> Т-клеток, по сравнению с новорожденными от матерей контрольной группы ( $p = 0,018$ ). При этом, у беременных перед родоразрешением были получены однородные результаты, которые достоверно не различались в исследуемых группах (рисунок 9).

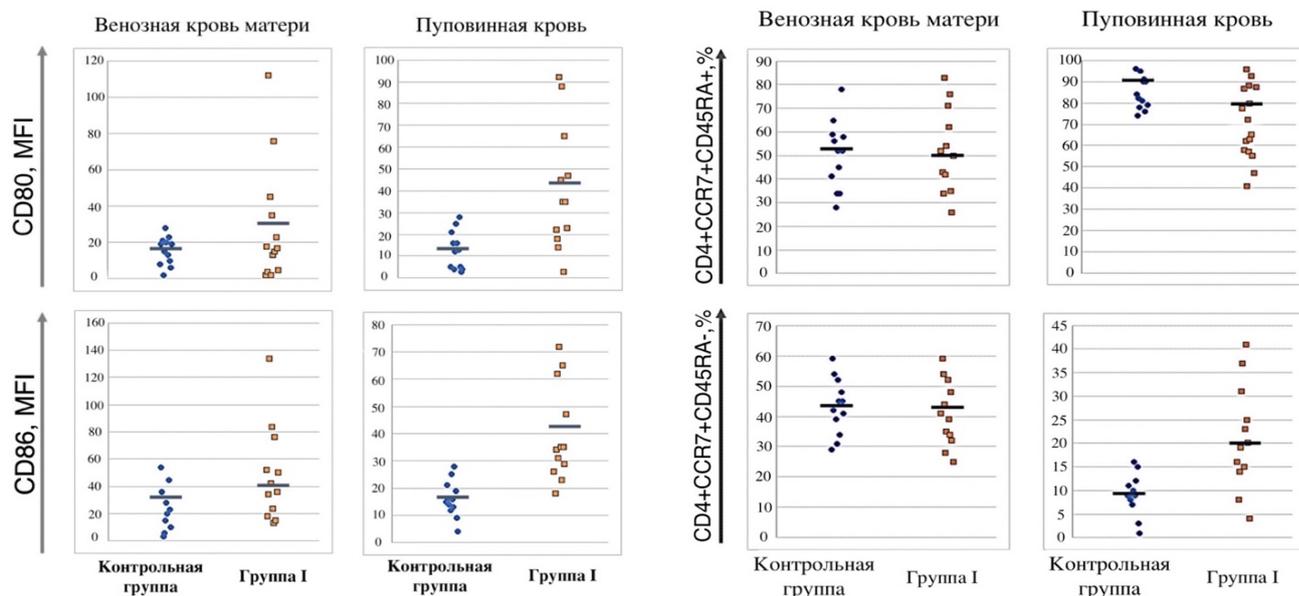


Рисунок 8 – Значения MFI маркеров активации CD80 и CD86 в периферической крови матери и ПК в исследуемых группах

Рисунок 9 – Содержание CD4<sup>+</sup>CCR7<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup>CCR7<sup>+</sup>CD45RA<sup>-</sup> Т-клеток в группах исследования

При анализе относительного количества CD3<sup>+</sup>CD45RO лимфоцитов в пуповинной крови новорожденных, было обнаружено достоверно высокие значения этого показателя в группе

матеря, которых переболели коронавирусной инфекцией (43 [31; 57]%) по сравнению с новорожденными контрольной группы (14 [8; 21]%), ( $p < 0,001$ ). Однако в венозной крови у матерей значимой разницы не было выявлено.

На основании того, что Treg клетки играют ведущую роль в регуляции Т-клеточного ответа, была выполнена оценка функциональной характеристики и количества Treg клеток у матерей и у их новорожденных. У беременных женщин функциональная характеристика и количество Treg клеток в группах исследования достоверно не отличалось ( $p = 0,248$ ).

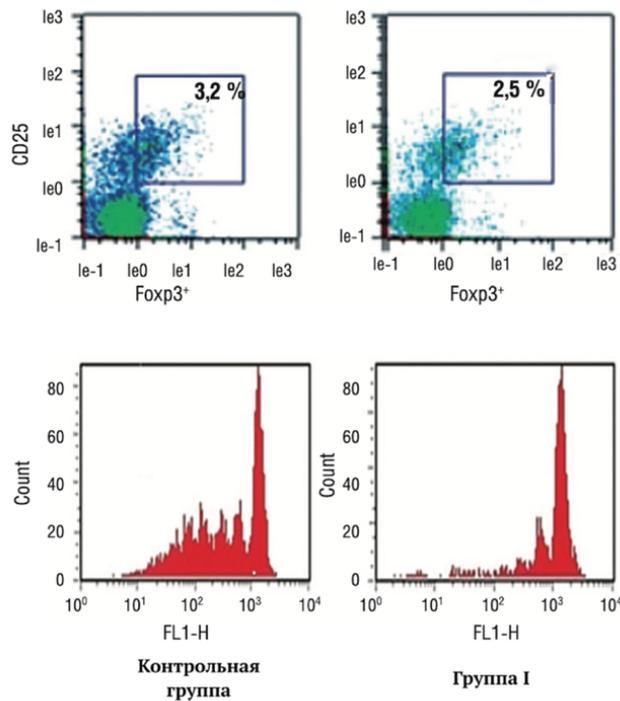


Рисунок 10 – Количественная и функциональная характеристика Treg в пуповинной крови новорожденных в исследуемых группах

Как показано на рисунке 10 функциональная активность Treg ( $CD4^+CD25^{high}Foxp3^+$ ) у новорожденных, от матерей перенёсших COVID-19 во время беременности была значительно ниже ( $s\% = 43,8 [29,4; 58,6]$ ), по сравнению с новорожденными от матерей контрольной группы ( $71,2 [53,1; 78,6]$ ), ( $p < 0,001$ ).

На рисунке 11 представлена специфическая Т-клеточная память к возбудителю коронавирусной инфекции. Так у беременных, переболевших коронавирусной инфекцией, мы видим сильный SARS-CoV-2 специфический Т-клеточный ответ. Более того у 22/62 (35,5%) всех новорожденных в группе реконвалесцентов COVID-19 в образцах пуповинной крови были выявлены специфические Т-клетки памяти. Однако среди образцов ПК новорожденных, от матерей перенёсших COVID-19 в тяжелой форме, клетки памяти выявлены не были, более того слабый специфичный Т-клеточный ответ был и у матерей с тяжелой формой COVID-19. *Можно*

предположить, что материнские клетки могут ускорить созревание иммунных клеток плода, обеспечивая существенные факторы роста и дифференцировки.

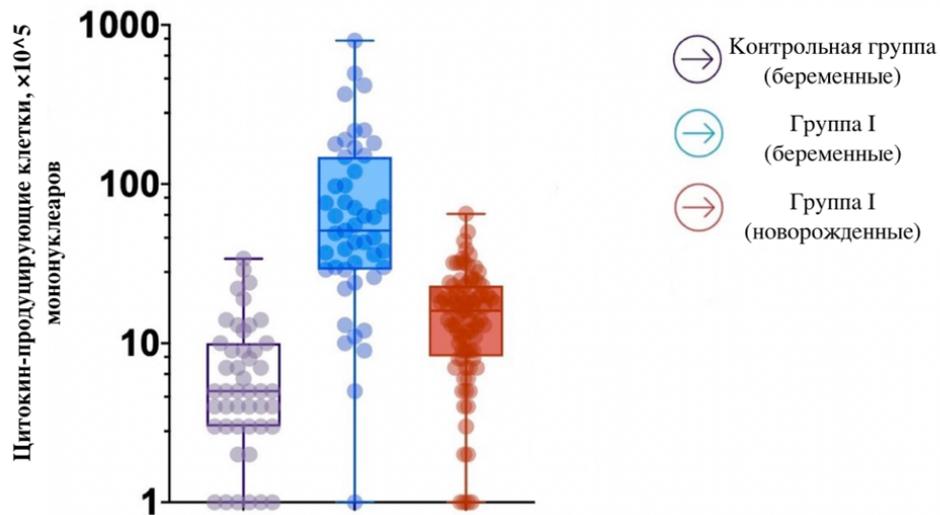


Рисунок 11– Специфичная к SARS-CoV-2 Т-клеточная память

### Оценка размеров вилочковой железы

На рисунке 12 представлены данные УЗИ вилочковой железы новорожденных исследуемых групп. В результате исследования отмечено достоверно меньшие размеры тимуса у новорожденных матери, которых переболели коронавирусной инфекцией по сравнению с контрольной группой ( $p=0,0056$ ). Таким образом, мы можем говорить о том, что тимус плода активно реагирует на системное материнское воспаление в течение гестационного периода.

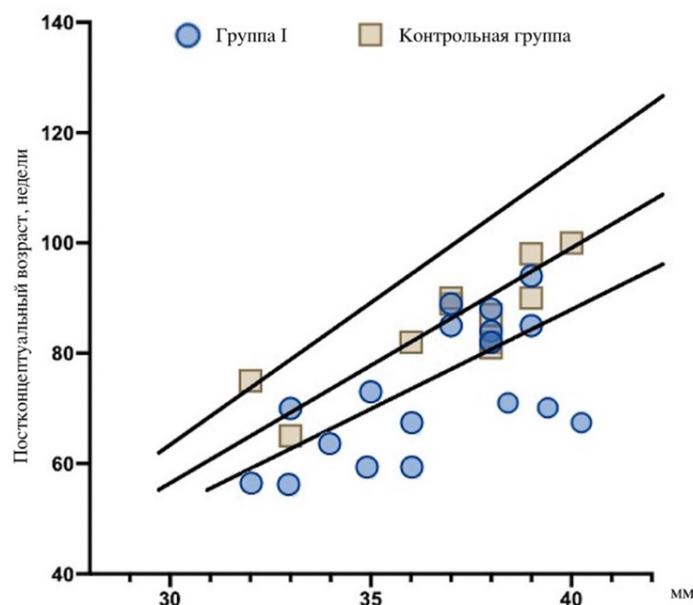


Рисунок 12 – Размеры вилочковой железы у новорожденных от SARS-CoV-2 положительных матерей (группа I) и матерей контрольной группы

## ВЫВОДЫ

1. COVID-19 у беременных вызывает развитие тромбовоспаления в системе «мать-плод». В остром периоде COVID-19 развивается тромботическая форма диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, особенностью которого является гиперфибриногемия ( $p < 0,001$ ), резкое снижение уровня естественных антикоагулянтов (антитромбин III ( $p < 0,001$ ), протеин С ( $p < 0,001$ )), значительное повышение уровня Д-димера ( $p < 0,001$ ), а также существенные нарушения в оси ADAMTS-13/vWF ( $p < 0,001$ ), что сочетается с повышением уровня маркера нейтрофильных ловушек - миелопероксидазы (МРО) ( $p = 0,002$ ).

2. У 30,6% пациенток, перенесших COVID-19 во время беременности, развились плацента-ассоциированные осложнения: преждевременный разрыв плодных оболочек у 17,7%, преждевременные роды у 11%, преэклампсия у 6,5%, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты - у 3,2%.

3. У беременных, после перенесенного COVID-19, несмотря на выздоровление, сохраняются признаки умеренной гиперфибриногемии ( $p < 0,001$ ) и высокие концентрации антигена фактора фон Виллебранда ( $p < 0,001$ ), что свидетельствует о сохранении гипервоспалительного процесса, а также отмечается нарушения в оси ADAMTS-13/vWF ( $p = 0,001$ ).

4. У беременных как в острый период COVID-19, так и у реконвалесцентов значительно увеличена агрегация тромбоцитов со стимуляторами агрегации: АДФ ( $p < 0,001$ ), ристомицином ( $p < 0,001$ ), коллагеном ( $p < 0,001$ ), адреналином ( $p < 0,001$ ).

5. Уровни провоспалительных цитокинов и хемокинов (Интерлейкина IL-1a ( $p = 0,018$ ), IL-6 ( $p = 0,032$ ), IL-10 ( $p = 0,003$ ), MIP-1 $\beta$  ( $p < 0,001$ ), TNF-a ( $p < 0,001$ ), CXCL10 ( $p < 0,001$ )), а также маркера нейтрофильных ловушек — МРО в пуповинной крови плодов, матери которых перенесли COVID-19 во время беременности, достоверно повышены, при этом не отмечается достоверных различий в уровне антигенов ADAMTS-13 и фактора фон Виллебранда.

6. У плодов, матери которых перенесли COVID-19 во время беременности, повышена экспрессия CD80 ( $p < 0,001$ ) и CD86 ( $p < 0,001$ ) на дендритных клетках, а также доля центральных CD4<sup>+</sup>CCR7<sup>+</sup> Т-клеток с сопутствующим снижением доли наивных CD4<sup>+</sup> Т-клеток ( $p = 0,018$ ) по сравнению с плодами контрольной группы, что подтверждает наличие синдрома фетального воспалительного ответа.

7. Функциональная активность Т-регуляторных клеток у новорожденных, матери которых перенесли COVID-19 во время беременности, достоверно снижена ( $p < 0,001$ ) по сравнению с контрольной группой, в то время как у беременных, перенесших COVID-19,

активность Т-регуляторных клеток в периферической крови достоверно не отличается от таковой у беременных контрольной группы ( $p=0,248$ ).

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Учитывая, что COVID-19 может сопровождаться тромботической формой диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (гиперфибриногенемия, высокие концентрации Д-димера, фактора фон Виллебранда, нарушение в оси ADAMTS-13/vWF), что является маркером микроциркуляторных нарушений, независимо от тяжести заболевания, беременные женщины требуют особого внимания с индивидуальным введением и наблюдением, с точки зрения плацента-ассоциированных осложнений: преждевременный разрыв плодных оболочек; преждевременные роды; преэклампсия; преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты.

2. При оценке рисков плацента-ассоциированных и неонатальных осложнений, рекомендовано определение не только показателей системы гемостаза, но и маркеров воспаления как в периферической крови беременных, так и пуповинной крови.

3. Развитие тромботической формы ДВС-синдрома и тромбозов у беременных с COVID-19 может усугубиться при наличии: антифосфолипидного синдрома; мутации FV Leiden; мутации протромбина G20210A; дефицит протеина С и др.

4. Определение специфических Т-клеток в пуповинной крови является доказательством перенесенной коронавирусной инфекции у матери, что является лабораторной верификацией диагноза.

5. Несмотря на нормализацию иммунологических показателей и цитокинового профиля у беременных, перенесших COVID-19, к моменту родов, у плодов происходит дисрегуляция иммунной системы с развитием воспалительного статуса и активацией иммунной системы. Размеры тимуса у таких новорожденных также меньше, чем в контрольной группе. Соответственно риск развития тяжелого синдрома системного воспалительного ответа, включая развитие сепсиса и септического шока, особенно у недоношенных и маловесных новорожденных, выше. Эта группа новорожденных требует повышенного внимания неонатологов и своевременной профилактики полиорганной недостаточности.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Клиническое значение определения ADAMTS-13 и фактора фон Виллебранда у беременных после перенесенного COVID-19 / **Гашимова Н.Р.**, Григорьева К.Н., Бицадзе В.О. [и др.] // **Акушерство, Гинекология и Репродукция.** – 2023. – Т.17. – №1. – С.8-17. [**Scopus**]

2. Внутриутробная активация иммунной системы плода в ответ на COVID-19 у матери / **Гашимова Н.Р.**, Панкратьева Л.Л., Бицадзе В.О. [и др.] // **Акушерство, Гинекология и Репродукция.** – 2023. – Т.17. – №2. – С.252-265. [Scopus]
3. Дисрегуляция функции тромбоцитов у больных COVID-19 / Гашимова Н. Р., Бицадзе В. О., Панкратьева Л. с. [и др.] // **Акушерство, Гинекология и Репродукция.** – 2020. – Т.16. – №6.– С.692-705. [Scopus]
4. Металлопротеиназы как биохимические маркеры патологии беременности / Григорьева К.Н., Бицадзе В.О., **Гашимова** [и др.] // **Акушерство, Гинекология и Репродукция.** – 2022. – Т.16–№1.– С.38-47. [Scopus]
5. Прогностическое значение фактора фон Виллебранда в клинической практике / К.Н. Григорьева, В.О. Бицадзе, **Н.Р. Гашимова** [и др.] // **Акушерство, Гинекология и Репродукция.** – 2022. – Т. 16. – № 5. – С. 588-599. [Scopus]
6. Функционирование оси ADAMTS-13/vWF и её клиническое значение / Григорьева К.Н., **Гашимова Н.Р.**, Бицадзе В.О. [и др.] // **Акушерство, Гинекология и Репродукция.** – 2023. – Т.17. – №1. – С.127-137. [Scopus]
7. COVID-19, тромбовоспаление и дисрегуляция гемостаза у беременных / Бицадзе В.О., **Гашимова Н.Р.**, Григорьева К.Н. // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.**– 2023. – Т.22. – №3. – С.86–94. [Scopus]
8. Inflammation and Immune Reactions in the Fetus as a Response to COVID-19 in the Mother / **Gashimova N.R.**, Pankratyeva L.L., Bitsadze V.O. [et al.] // **J. Clin. Med.** – 2023. – Vol. 12. – №13:4256. [Scopus]
9. The Hemostatic System in Newborns and the Risk of Neonatal Thrombosis / Khizroeva, J.; Makatsariya, A.; **Gashimova, N.R.** [et al.] // **Int. J. Mol. Sci.** – 2023. – Vol. 24. – №18:13864. [Scopus]

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ПК	пуповинная кровь
СХСL	хемокины
GM-CSF	гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
IFN $\gamma$	интерферон гамма
MFI	медиана интенсивности флуоресценции
MPO	миелопероксидаза
NETs	нейтрофильные внеклеточные ловушки
TNF- $\alpha$	фактор некроза опухоли-альфа
vWF	фактора фон Виллебранда