

## Нейтрофилы периферической крови и abortивного материала при неразвивающейся беременности

Т.А. Гусарова<sup>1</sup>, Н.В. Низяева<sup>2</sup>, Т.В. Фокина<sup>2</sup>, А.А. Ахметшина<sup>2</sup>,  
А.П. Алексанкин<sup>2</sup>, Р.Р. Баязитов<sup>2</sup>, Л.М. Михалева<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Университетский клинический центр имени В.В. Виноградова (филиал) ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия

**Резюме. Введение.** Согласно клиническим рекомендациям, для выявления неразвивающейся беременности применяются ультразвуковое исследование и оценка плацентарных гормонов. На малых сроках диагностика требует экспертной оценки, а уровень гормонов может колебаться. В сомнительных случаях удаление плодного яйца откладывают на 1–2 недели. Необходимы более чувствительные маркеры для прогнозирования невынашивания беременности и оценки жизнеспособности эмбриона. Цель исследования – молекулярно-морфологическое исследование abortивного материала и периферической крови при неразвивающейся беременности.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 103 женщины (18–42 года) на сроке беременности 5–14 недель: 45 пациенток с неразвивающейся беременностью, 20 пациенток с самопроизвольным выкидышем и 38 здоровых женщин (аборт по желанию) – группа сравнения. Проведены гистологическое исследование и иммуногистохимия с антителами к нейтрофильной эластазе, протеиназе 3. Методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови определяли уровни протеиназы 3, миелопероксидазы.

**Результаты.** Наибольшая инфильтрация нейтрофилами децидуальной пластинки наблюдалась при неразвивающейся беременности – 60,25, при самопроизвольном выкидыше – 2,50, в группе сравнения – 7,60. Уровни миелопероксидазы и протеиназы 3 были значительно выше у женщин с невынашиванием ( $p < 0,001$ ).

**Заключение.** Маркеры нейтрофилов в сыворотке крови могут являться потенциальными индикаторами невынашивания беременности. Новое понимание функциональной роли нейтрофилов в патофизиологии невынашивания может привести к обновлению прогностических инструментов и терапевтических стратегий.

**Ключевые слова:** неразвивающаяся беременность, спонтанный выкидыш, нейтрофилы, нетоз, плацента, децидуальная пластинка

**Для корреспонденции:** Татьяна Анатольевна Гусарова. E-mail: tatianagusarova73@mail.ru

**Для цитирования:** Гусарова Т.А., Низяева Н.В., Фокина Т.В., Ахметшина А.А., Алексанкин А.П., Баязитов Р.Р., Михалева Л.М. Нейтрофилы периферической крови и abortивного материала при неразвивающейся беременности. Клини. эксп. морфология. 2026;15(2):22–32. DOI: 10.31088/CEM2026.15.2.22-32.

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках государственного задания НИИ морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» № 125021302125-6 (№ FGFZ-2025-0005).

Статья поступила 11.12.2025. Получена после рецензирования 12.01.2026. Принята в печать 16.02.2026.

## Neutrophils of peripheral blood and products of conception in non-viable pregnancy

Т.А. Gusarova<sup>1</sup>, N.V. Nizyaeva<sup>2</sup>, T.V. Fokina<sup>2</sup>, A.A. Akhmetshina<sup>2</sup>,  
A.P. Aleksankin<sup>2</sup>, R.R. Baiazitov<sup>2</sup>, L.M. Mikhaleva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> V.V. Vinogradov University Clinical Center (branch), Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI "Petrovsky National Research Center of Surgery", Moscow, Russia

**Abstract. Introduction.** According to clinical guidelines, the diagnosis of non-viable pregnancy relies on ultrasound and the assessment of placental hormone levels. In early pregnancy, diagnosis requires expert

evaluation. Hormone levels fluctuate, which is why it is challenging to diagnose non-viable pregnancy at early stages, which requires repeated examination in a 1–2-week time. Therefore, more sensitive biomarkers are needed to predict miscarriage and assess embryo viability. The study aimed to conduct a molecular morphological analysis of the products of conception and peripheral blood in missed abortion.

*Materials and methods.* The study included 103 women (18–42 years) at 5–14 weeks of gestation: 45 patients had missed abortion; 20 patients, spontaneous miscarriage; and 38, elective abortion in healthy women (the comparison group). Histological examination and immunohistochemistry with antibodies to neutrophil elastase and proteinase 3 were performed. Serum proteinase 3 and myeloperoxidase levels were determined using enzyme-linked immunosorbent assay.

*Results.* The neutrophil infiltration of the decidual plate was 60.25 in missed abortion, 2.50 in spontaneous abortion, and 7.60 in elective abortion. Myeloperoxidase and proteinase 3 levels were significantly higher in women with miscarriage ( $p < 0.001$ ).

*Conclusion.* Serum neutrophil markers may serve as potential indicators of miscarriage. A better understanding of the functional role of neutrophils in the pathophysiology of miscarriage may contribute to the development of novel prognostic tools and therapeutic strategies.

**Keywords:** missed abortion, spontaneous miscarriage, neutrophils, netosis, placenta, decidual plate

**Corresponding author:** Tatyana A. Gusarova. E-mail: tatianagusarova73@mail. ru

**For citation:** Gusarova T.A., Nizyaeva N.V., Fokina T.V., Akhmetshina A.A., Aleksankin A.P., Baiazitov R.R., Mikhaleva L.M. Neutrophils of peripheral blood and products of conception in non-viable pregnancy. Clin. exp. morphology. 2026;15(2)22–32 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2026.15.2.22-32.

**Funding.** The study was carried out within the framework of State Assignment to Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery” No. 125021302125-6 (No. FGFZ-2025-0005).

**Received** 11.12.2025. **Received in revised form** 12.01.2026. **Accepted** 16.02.2026.

## Введение

Нейтрофильные лейкоциты являются важнейшими клетками первой линии защиты. Для этого они используют фагоцитоз, генерируют активные формы кислорода, провоспалительные цитокины и хемокины, а также для инактивации патогенов могут формировать внеклеточные ловушки путем выброса нитей ДНК и гистоновых белков, связанных ферментами из азурофильных гранул: нейтрофильной эластазой, миелопероксидазой, протеиназой 3 [1–4]. При этом нейтрофилы содержат простагландины, способствующие активации родовой деятельности, что важно для нормального течения беременности и родов [5]. Показано, что во время беременности уровень нейтрофилов повышается начиная с I триместра, нарастая к концу беременности [5, 6].

Известно, что невынашивание беременности наблюдается в 10–15,3% случаев [7–9], причем в I триместре чаще всего диагностируется неразвивающаяся беременность, при одноплодной гестации она встречается примерно в 2% случаев, при многоплодной – до 4% [10]. Согласно клиническим рекомендациям, разработанным Российским обществом акушеров-гинекологов, выкидыш (самопроизвольный аборт) представляет самопроизвольное изгнание или экстракцию эмбриона/плода до 22 недель [10–12]. Неразвивающаяся беременность (несостоявшийся выкидыш, замершая беременность) определяется как аномальная остановка в развитии (отсутствие сердцебиения) эмбриона/плода при невыведении его из полости матки с сохранением продуктов зачатия до 22 недель [10]. Выделяют также анэмбрионию, при которой на фоне гибели эмбриона/

плода возможно продолжение роста и развития экстраэмбриональных структур [10].

Децидуальная пластинка играет важную роль в имплантации и развитии плодного яйца, являясь границей матери и плода. В ней присутствуют популяции децидуальных клеток, иммунных клеток, клеток вневорсинчатого трофобласта, сосудов и соединительной ткани.

В литературе недостаточно информации о морфологических изменениях децидуальной пластинки при неразвивающейся беременности, в частности нет данных о том, что происходит в соскобах полости матки на разных сроках после остановки роста эмбриона при неразвивающейся беременности.

Цель исследования – провести молекулярно-морфологическое исследование abortивного материала и периферической крови при неразвивающейся беременности.

## Материалы и методы

В исследование были включены 103 женщины в возрасте от 18 до 42 лет, срок беременности 5–14 недель. Первую группу составили 45 пациенток с неразвивающейся беременностью (НБ). Расхождение между календарным сроком гестации и данными ультразвукового исследования при НБ (с сохранением продуктов зачатия в полости матки) составило от 1 до 5 недель. Во вторую группу были включены 20 пациенток с самопроизвольным выкидышем (СВ). Группу сравнения составили здоровые женщины (аборт по желанию) ( $n=38$ ). Материал соскоба полости матки был получен во время эвакуации плодного яйца, фиксирован в 10% формалине и залит в парафин с последующим вы-

полнением гистологических срезов толщиной 4 мкм. Проведено гистологическое исследование с окрашиванием гематоксилином и эозином и морфометрией с подсчетом клеток воспалительного ряда в 10 полях зрения при  $\times 200$  (на площади  $1 \text{ мм}^2$ ) на базе светового микроскопа Nexcope NE600 (NEXSCOPE, КНР), соединенного с камерой. Осуществлено иммуногистохимическое исследование с первичными антителами к нейтрофильной эластазе, протеиназе 3 (антитела созданы в НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского) [13]. Для проявления результата реакции применяли систему детекции («ПраймБиоМед», Россия) с последующим докрасиванием 3,3'-диаминобензидином. По окончании инкубации срезы докрасивали гематоксилином Майера.

Методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови пациенток определяли уровни протеиназы 3 (ПР3), миелопероксидазы (МПО) (Blue Gene, КНР), а также трофобластический  $\beta 1$ -гликопротеин беременности (ТБГ) («Диатех-ЭМ», Россия). Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.8.5 (STATTECH, Россия). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова–Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, выборочное распределение которых соответствовало нормальному, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В качестве меры репрезентативности для средних значений указывались границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1; Q3). Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого в каждой из групп соответствовало нормальному, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна–Уитни. Для оценки дискриминационной способности количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Добровольное информированное согласие подписано всеми женщинами, включенными в исследование. Работа проведена в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации 1964 года и одобрена локальным этическим комитетом НИИ морфологии человека имени академика А.П. Авцына (протокол № 35 (11) от 23.03.2022).

## Результаты

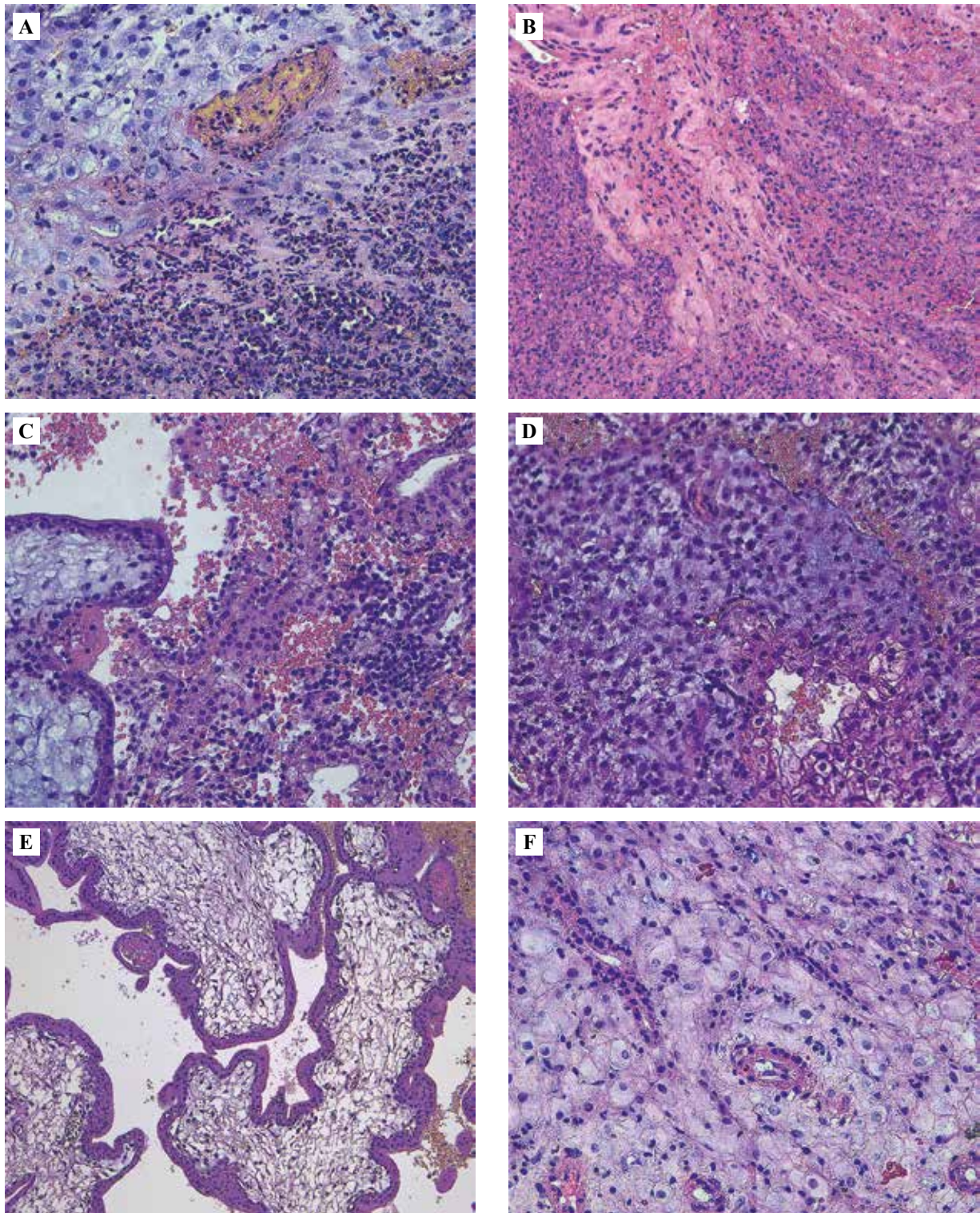
При гистологическом исследовании с окрашиванием гематоксилином и эозином соскобов полости матки в группе НБ имело место преобладание инфильтрации децидуальной пластинки нейтрофильными лейкоцитами (Нл) по сравнению с другими группами (табл. 1). Отмечались множественные микроабсцессы и васкулиты, а также сочетание париетального и базального децидуита. При этом наиболее высокая инфильтрация нейтрофилами наблюдалась при НБ, количество нейтрофилов в этих случаях составляло 60,25 (24,17; 139,28), при СВ – 2,50 (0,00; 35,80), в группе сравнения – 7,60 (1,85; 18,50) (табл. 1). Количество плазмочитов было выше при НБ, чем при СВ (табл. 1). Значимые отличия в количестве лимфоцитов между группами НБ и СВ не отмечены (табл. 1, рис. 1 А–F). В группе сравнения в децидуальной пластинке присутствовала незначительная лимфомакрофагальная инфильтрация.

При иммуногистохимическом исследовании с первичными антителами к нейтрофильной эластазе, МПО, ПР3 выявлялось позитивное окрашивание цитоплазмы Нл, большинство Нл с позитивным окрашиванием имело контур в виде венчика или короны либо было звездчатой формы, которая, вероятно, сформировалась за счет выброса содержимого из азурофильных гранул и образования внеклеточных нейтрофильных ловушек (ВНЛ). Наряду с этим в группе НБ, особенно после 2–3-й недели остановки роста эмбриона, по ультразвуковому исследованию отмечался высокий процент разрушенных Нл без признаков иммуногистохимического окрашивания к маркерам Нл, их присутствовало более 50%, в отдельных наблюдениях достигая 75–90% (рис. 2 А–К, табл. 1). Начиная со 2–3-й недели при НБ определялись плазмочиты (рис. 3 А–D).

Отмечено значимое повышение МПО и ПР3 в сыворотке крови при НБ и СВ по сравнению с показателями группы здоровых женщин ( $p < 0,05$ ). Так, концентрация миелопероксидазы составила при НБ 729,65 нг/мл (478; 866), при СВ – 752 нг/мл (517; 825), в группе сравнения – 6,40 нг/мл (4; 128), а протеиназы 3 – 100 нг/мл (51; 133), 98,73 нг/мл (72; 124), 22 нг/мл (17; 29), соответственно.

Хотя концентрация МПО и ПР3 при НБ была сопоставима в крови у пациенток с самопроизвольным выкидышем и НБ (табл. 2), уровень воспалительной инфильтрации в соскобе был значимо выше при НБ.

По нашему мнению, высокие уровни ПР3, МПО в сыворотке крови свидетельствуют об активации нейтрофилов и могут служить потенциальными индикаторами невынашивания беременности (заявка на патент № Вх. W25025178 рег. № 2025110092 от 21.04.2025) и угрозы выкидыша. Чувствительность для МПО 92%, специфичность 100%; AUC 0,97  $p = 0,0000097$  ( $< 0,00001$ ); оптимальный порог (Cut off) = 239,8 нг/мл. Для ПР3 чувствительность составила 87%, специфичность 100%;

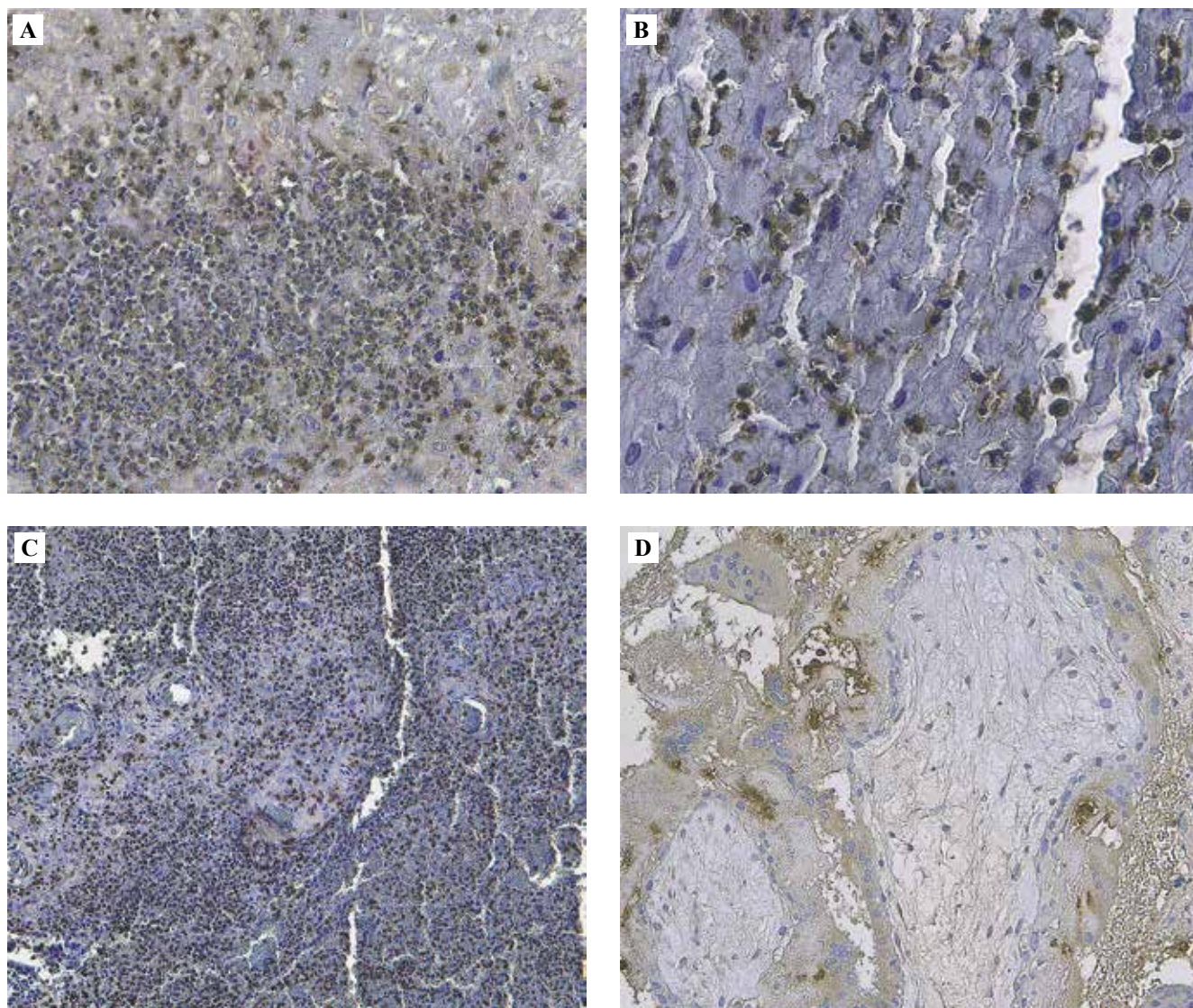


*Рис. 1.* Гистологическое исследование соскобов полости матки при неразвивающейся беременности (А, В), самопроизвольном выкидыше (С, D) и аборте по желанию (группа сравнения) (Е, F).

А, В – высокий уровень инфильтрации нейтрофилами при неразвивающейся беременности (А), присутствие фрагментированных Нл (В). С, D – присутствие очаговой и рассеянной лимфомакрофагальной инфильтрации в децидуальной оболочке с примесью единичных нейтрофилов. Е, F – присутствие очаговой лимфомакрофагальной инфильтрации в децидуальной оболочке (группа сравнения – аборт по желанию), децидуальная оболочка, ворсины плаценты. Окраска гематоксилином и эозином. А, С, D, F –  $\times 200$ , В, Е –  $\times 100$

*Fig. 1.* Histological examination of the uterine cavity.

А, В – high level of neutrophil infiltration in missed abortion. С, D – focal and scattered lymphocyte and macrophage infiltration in the decidua, with single neutrophils, in spontaneous abortion. Е, F – presence of focal lymphocyte and macrophage infiltration in the decidua, decidua, and placental villi in elective abortion. H&E stain. А, С, D, F –  $\times 200$ , В, Е –  $\times 100$



**Рис. 2.** Иммуногистохимическое исследование соскобов полости матки с первичными антителами к нейтрофильной эластазе (А–Е, Н–К) и протеиназе 3 (F, G). Анализ воспалительной инфильтрации децидуальной оболочки при неразвивающейся беременности на разных сроках остановки развития эмбриона и при персистенции остатков плодного яйца в полости матки.

А–С – неразвивающаяся беременность. Выраженная инфильтрация нейтрофилами децидуальной пластинки, цитоплазма Нл окрашена в коричневый (1–2 недели задержки) (А, В). D – инфильтрация Нл ворсин плаценты (2 недели задержки). Е – присутствие множественных сливающихся Нл в децидуальной пластинке, образующих скопления (отмечены как активированные, так и разрушенные Нл (2–3 недели задержки). F – наличие единичных активированных Нл (звездчатой формы) в децидуальной пластинке при самопроизвольном выкидыше. G, H – дегранулированные, лишенные окрашивания Нл (3–4 недели остановки роста эмбриона). При неразвивающейся беременности в зависимости от срока задержки остатков плодного яйца отмечаются дегрануляция и разрушение нейтрофилов, потеря их цитоплазматического окрашивания. J – группа сравнения, Нл отсутствуют. K – миндалина (позитивный контроль для нейтрофильной эластазы). А, F, H, J –  $\times 200$ , B, D –  $\times 400$ , C, E, G, K –  $\times 100$

**Fig. 2.** Immunohistochemical study of uterine cavity curettage with primary antibodies to neutrophil elastase (A–E, H–K) and proteinase 3 (F, G) in missed abortion (A–E, G, H), spontaneous abortion (F), and elective abortion (J). Analysis of inflammatory infiltration in missed abortion at different stages of embryonic development arrest and persistence of remnants of extraembryonic structures in the uterine cavity.

A–C – pronounced neutrophil infiltration of the decidua, the cytoplasm of neutrophils stained brown [1–2-week delay] (A, B). D – neutrophil infiltration of placental villi (2-week delay). E – multiple merging neutrophils in the decidua, forming clusters [both activated and destroyed neutrophils] (2–3-week delay). F – single activated star-shaped neutrophils in the decidua. G, H – degranulated, without staining neutrophils (3–4-week delay); depending on the duration of retained products of conception, neutrophils show degranulation and destruction, with loss of cytoplasmic staining. J – no neutrophils observed. K – tonsil (positive control for neutrophil elastase). A, F, H, J –  $\times 200$ , B, D –  $\times 400$ , C, E, G, K –  $\times 100$

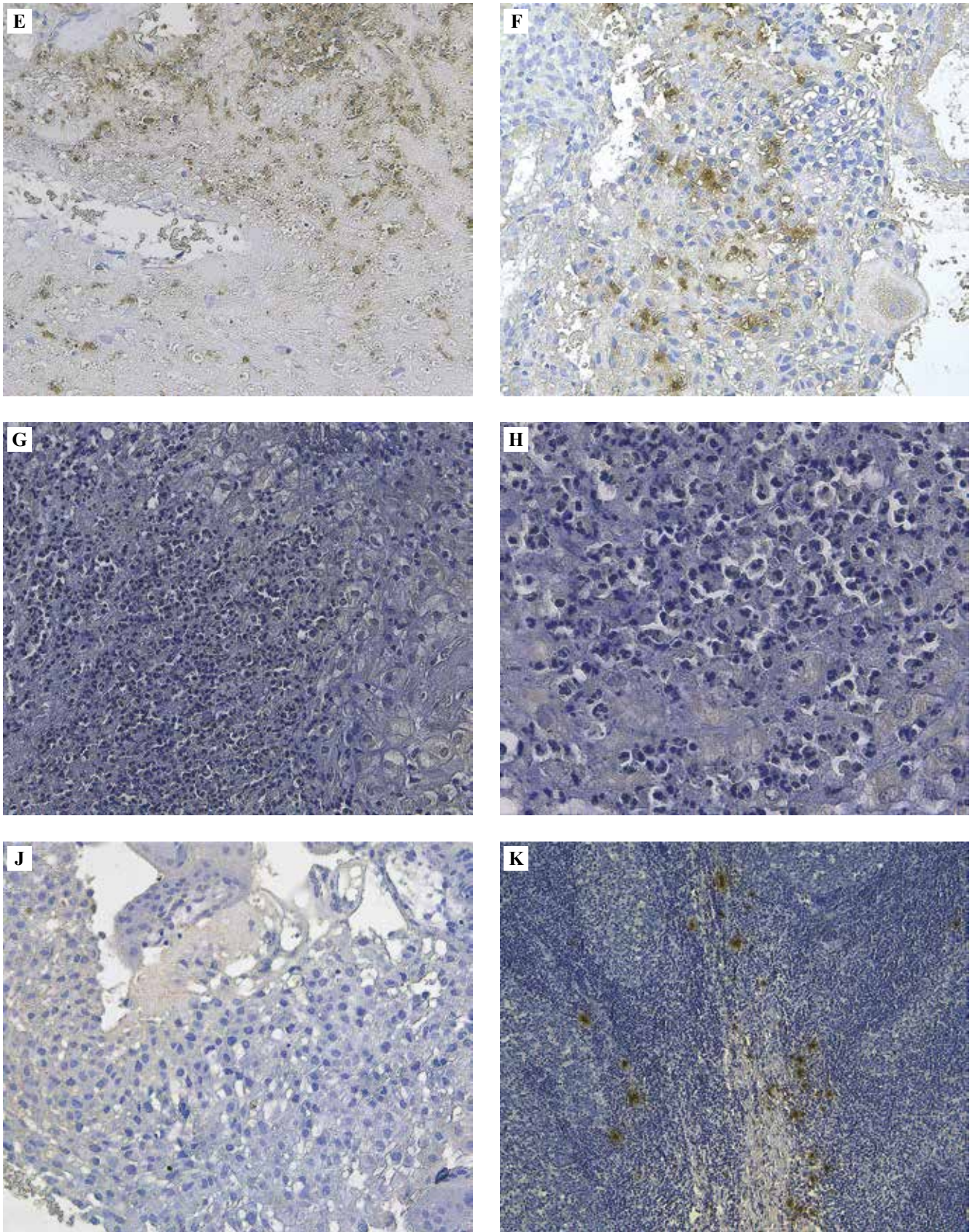


Рис. 2. Окончание  
Fig. 2. Continued

Анализ воспалительной инфильтрации децидуальной пластинки соскобов полости матки при невынашивании беременности | Analysis of inflammatory infiltration of decidua uterine curettage specimens

Воспалительная инфильтрация   Inflammatory infiltration	Группа   Group	Показатели   Indicators		P
		Me	Q1; Q3	
Нейтрофильные лейкоциты   Neutrophilic leukocytes	СВ   Spontaneous miscarriage (SM)	2,50	0,00–35,80	0,001 $P_{\text{НБ-СВ}}=0,009$   $P_{\text{МА-СМ}}=0,009$ $P_{\text{НБ-группа сравнения}}=0,009$   $P_{\text{МА-СГ}}=0,009$
	Группа сравнения   Comparison group (CG)	7,60	1,85–18,50	
	НБ   Missed abortion (MA)	60,25	24,17–139,28	
Лимфоциты   Lymphocytes	СВ   SM	19,70	0,00–47,70	0,079 $P_{\text{НБ-СВ}}=0,273$   $P_{\text{МА-СМ}}=0,273$
	Группа сравнения   CG	27,90	12,55–35,80	
	НБ   МА	40,60	25,27–56,10	
Плазмоциты   Plasmocytes	СВ   SM	0,30	0,00–0,90	0,001 $P_{\text{НБ-СВ}}=0,045$   $P_{\text{МА-СМ}}=0,045$ $P_{\text{НБ-группа сравнения}}=0,003$   $P_{\text{МА-СГ}}=0,003$
	Группа сравнения   CG	0,00	0,00–0,60	
	НБ   МА	1,15	0,70–3,40	
Дегранулированные и фрагментированные нейтрофильные лейкоциты   Degranulated and fragmented neutrophilic leukocytes	СВ   SM	0,00	0,00–25%	0,001 $P_{\text{НБ-СВ}}=0,017$   $P_{\text{МА-СМ}}=0,017$ $P_{\text{НБ-группа сравнения}}=0,005$   $P_{\text{МА-СГ}}=0,005$
	Группа сравнения   CG	0,00	0,00–25%	
	НБ   МА	25%	25%–75%	

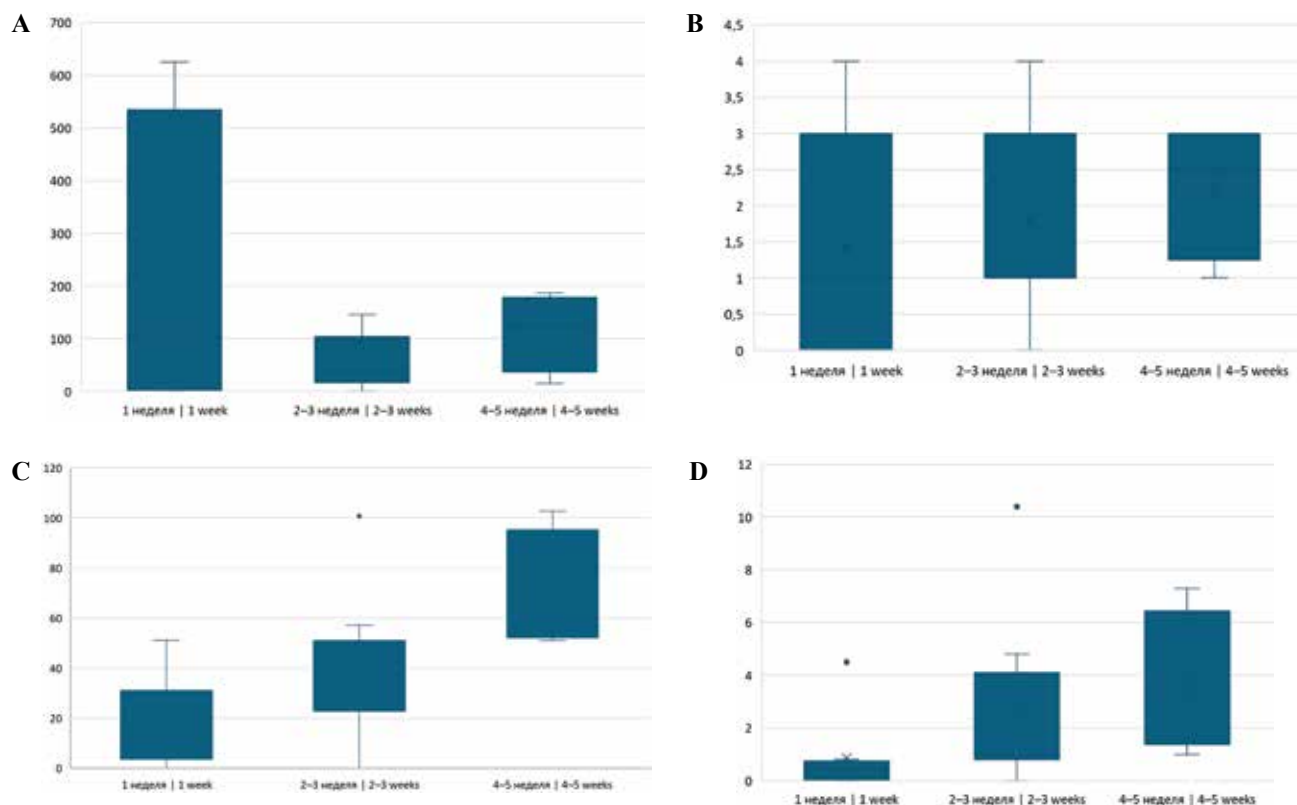


Рис. 3. Анализ воспалительной инфильтрации в соскобах полости матки при неразвивающейся беременности на разных сроках остановки развития эмбриона.

А – нейтрофильные лейкоциты. В – фрагментированные и дегранулированные нейтрофильные лейкоциты.

С – лимфоциты. Д – плазмоциты

Fig. 3. Analysis of inflammatory infiltration in uterine cavity curettage in missed abortion at different stages of embryonic development arrest.

А – neutrophils. В – fragmented and degranulated neutrophils. С – lymphocytes. Д – plasmocytes

Таблица 2 | Table 2

Анализ МПО и ПРЗ в периферической крови при невынашивании беременности |  
Analysis of MPO and PR3 in peripheral blood

Ферменты нейтрофилов   Neutrophil enzymes	Группа   Group	Показатели   Indicators		P
		Me	Q1; Q3	
PR3, нг/мл   PR3, ng/mL	СВ   SM	100,09	50,97–133,42	<0,001* P <sub>группа сравнения-СВ</sub> <0,001   P <sub>CG-SM</sub> <0.001 P <sub>НБ-группа сравнения</sub> <0,001   P <sub>МА-CG</sub> <0.001
	Группа сравнения   CG	22,04	16,82–28,65	
	НБ   MA	98,73	71,90–123,87	
МПО, нг/мл   MPO, ng/ mL	СВ   SM	752,15	517,17– 824,60	<0,001* P <sub>группа сравнения-СВ</sub> <0,001   P <sub>CG-SM</sub> <0.001 P <sub>НБ-группа сравнения</sub> <0,001   P <sub>МА-CG</sub> <0.001
	Группа сравнения   CG	6,40	4,07–127,72	
	НБ   MA	729,65	478,20–866,42	

\* – различия показателей статистически значимы <0,001 | \* – differences are statistically significant at <0.001

AUC 0,94; p=0,0000506 (<0,0001); оптимальный порог (Cut off) = 40,67.

При оценке у пациенток с НБ на разных сроках остановки роста эмбриона концентрация МПО, ПРЗ в сыворотке крови сохранялась на высоком уровне (рис. 4 А, В) и была ассоциирована с инфильтрацией инфильтрации Нл в соскобе.

При оценке плацентарного белка ТБГ в сыворотке крови при СВ показатели составили 650 нг/мл (0,000–1615,75), в то же время при НБ они были значимо выше – 2844,00 нг/мл (1196,00–6451) (p<0,001). У женщин из группы сравнения показатели ТБГ соответствовали физиологической норме, медиана составила 17 067 нг/мл (12 399,00–36 275,00).

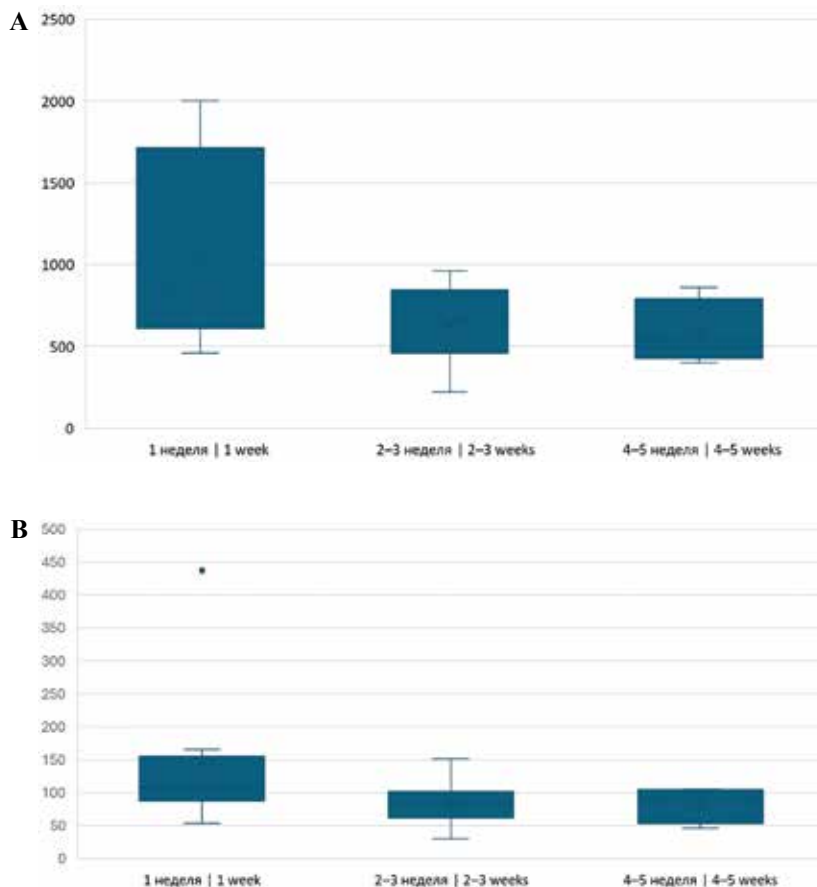


Рис. 4. Уровень маркеров нейтрофилов: миелопероксидазы (А) и протеиназы 3 (В) в сыворотке крови при неразвивающейся беременности на разных сроках остановки развития эмбриона

Fig. 4. Levels of neutrophil markers: myeloperoxidase (A) and proteinase 3 (B) in the blood serum in missed abortion at different gestation weeks

## Обсуждение

Согласно клиническим рекомендациям [10], для выявления неразвивающейся беременности применяются ультразвуковое исследование и оценка плацентарных белков ( $\beta$ -хорионического гонадотропина,  $\beta$ -ХГЧ). Оценка жизнеспособности эмбриона на малых сроках требует экспертизы, а уровень  $\beta$ -ХГЧ может значительно колебаться [12]. В сомнительных случаях жизнеспособности эмбриона манипуляция по удалению плодного яйца может быть отложена на срок до 1–2 недель [14]. Однако оставление остатков плодного яйца несет риск развития воспалительных осложнений матки и органов малого таза. С учетом этого необходим поиск новых, более чувствительных и специфичных маркеров для прогнозирования невынашивания беременности и оценки состояния эмбриона и плода.

По последним данным литературы, выделяют классические нейтрофилы (N1), так называемые провоспалительные, участвующие в острых воспалительных реакциях, и регуляторные нейтрофилы (N2), которые продуцируют противовоспалительные цитокины, а также способствуют тканевой регенерации [15–17].

Нейтрофильные лейкоциты (N1) (провоспалительные) способствуют увеличению цитотоксичности, участвуют в активации иммунного ответа путем продукции провоспалительных хемокинов и цитокинов, генерируют активные формы кислорода, а также могут выбрасывать ВНЛ [15–17].

Начиная с I триместра беременности может возникать повышение числа нейтрофилов [5, 6]. Количество нейтрофилов выше  $11,5 \times 10^9/\text{л}$ , даже до  $14 \times 10^9/\text{л}$  или  $17 \times 10^9/\text{л}$ , нередко относят к референсным значениям и рассматривают как границу нормы [6]. Однако нельзя исключить, что в этом механизме участвуют нейтрофилы двух разных популяций: при физиологической беременности нейтрофилез обусловлен преобладанием нейтрофилов типа N2 (противовоспалительных), поддерживающих беременность, в то время как при патологии беременности, наоборот, преобладают провоспалительные нейтрофилы – типа N1. При этом МПО и ПРЗ содержатся значительно меньше в азурофильных гранулах по сравнению с нейтрофильной эластазой, но они могут являться более специфичными маркерами при дегрануляции и выбросе ВНЛ [18].

Считается, что уровень активированных нейтрофилов ассоциирован с началом родовой деятельности, как физиологической, так и преждевременной [5]. Нейтрофилы содержат простагландины E2 и F2, способствующие ее активации [5]. Физиологические роды связаны с асептическим воспалением, тогда как одной из наиболее частых причин преждевременных родов является инфекционно-воспалительный фактор [5]. Есть данные, что уровень ВНЛ в крови нарастает к моменту родов и ассоциирован с невынашиванием и преждевременными родами [5]. Помимо активации провоспалительного иммунного ответа ВНЛ способ-

ствуют изменению локального гемостаза (формирование гематом и кровоизлияний), а также нарушению системного гемостаза [1–4, 18] и активации компонента [5, 18]. Активация нейтрофилов может явиться также триггером развития аутоиммунных заболеваний [19]. Таким образом, новые данные о роли нейтрофилов и ВНЛ во время беременности позволяют иначе взглянуть на их значение.

Несмотря на то, что при гемохориальном типе плацентации основным компонентом гематоплацентарного барьера являются структуры ворсин хориона, а не децидуальная пластинка, именно в децидуальной ткани, как правило, выявляется наибольшее количество клеток воспалительного ряда.

В результате проведенного исследования обнаружено, что выраженная нейтрофильная инфильтрация децидуальной пластинки преобладала во всех наблюдениях НБ независимо от срока остановки роста эмбриона. Начиная с 3-й недели этого процесса отмечено появление плазмоцитов в воспалительном инфильтрате, что свидетельствует о признаках перехода острого воспаления в подострое и хроническое. И хотя причина НБ более чем в половине случаев связана с генетическими нарушениями [7, 8], присоединение воспаления может стать дополнительным негативным фактором для привычного невынашивания за счет поражения эндометрия [9, 20].

При анализе уровня ферментов Нл при невынашивании беременности (как при НБ, так и при СВ) нами отмечены высокие показатели ПРЗ и МПО в сыворотке крови. Определение циркулирующей в крови МПО и ПРЗ может явиться важным показателем, позволяющим оценить лечебную тактику у беременной женщины.

Наряду с этим высокий уровень ТБГ в сыворотке крови при НБ сохранялся даже через 3–4 недели остановки роста эмбриона. Сохранение уровня плацентарных белков при этом свидетельствует о наличии трофобласта и продукции плацентарных белков ворсинами хориона на протяжении длительного времени [21]. В литературе описаны случаи персистенции плацентарной ткани в полости матки в течение нескольких лет [22].

## Заключение

В результате исследования при анализе уровня ферментов нейтрофильных лейкоцитов при невынашивании беременности нами отмечены высокие показатели протеиназы 3 и миелопероксидазы в сыворотке крови. По нашему мнению, определение маркеров ферментов нейтрофилов в сыворотке крови женщины будет являться дополнительным методом к существующим и может помочь врачу с выбором врачебной тактики. Новое понимание функциональной роли нейтрофилов в патофизиологии невынашивания может привести к обновлению прогностических инструментов и терапевтических стратегий.

**Вклад авторов**

Концепция и дизайн исследования – Т.А. Гусарова, Н.В. Низяева.  
Сбор и обработка материала – Т.А. Гусарова, А.А. Ахметшина,  
А.П. Алексанкин, Т.В. Фокина, Р.Р. Баязитов.  
Написание текста – Т.А. Гусарова, Н.В. Низяева.  
Редактирование – Л.М. Михалева.

**Author contribution**

Conceived the study and designed the experiment – T.A. Gusarova,  
N.V. Nizyaeva.  
Collected the data and performed the analysis – T.A. Gusarova,  
A.A. Akhmetshina, A.P. Aleksankin, T.V. Fokina, R.R. Baiazitov.  
Wrote the paper – T.A. Gusarova, N.V. Nizyaeva.  
Edited the manuscript – L.M. Mikhaleva.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Disclosure.** The authors declare no conflict of interest.

**Литература/References**

1. *Vorobjeva NV, Chernyak BV.* NETosis: molecular mechanisms, role in physiology and pathology. *Biochemistry (Mosc)*. 2020;85(10):1178–1190. DOI: 10.1134/S0006297920100065.
2. *de Bont CM, Boelens WC, Pruijn GJM.* NETosis, complement, and coagulation: a triangular relationship. *Cell Mol Immunol*. 2019;16(1):19–27. DOI: 10.1038/s41423-018-0024-0.
3. *Богданова И.М., Артемьева К.А., Болтовская М.Н., Низяева Н.В.* Потенциальная роль нейтрофильных внеклеточных ловушек в патогенезе преэклампсии. *Проблемы репродукции*. 2023;29(1):63–72. DOI: 10.17116/repro20232901163.  
*Bogdanova IM, Artemyeva KA, Boltovskaya MN, Nizyaeva NV.* The potential role of neutrophil extracellular traps in the pathogenesis of preeclampsia. *Problemy Reproduktsii = Russian Journal of Human Reproduction*. 2023;29(1):63–72 (In Russ.). DOI: 10.17116/repro20232901163.
4. *Parayannopoulos V.* Neutrophil extracellular traps in immunity and disease. *Nat Rev Immunol*. 2018;18(2):134–47. DOI: 10.1038/nri.2017.105.
5. *Li W, Wang Z, Su C, Liao Z, Pei Y, Wang J et al.* The effect of neutrophil extracellular traps in venous thrombosis. *Thromb J*. 2023;21(1):67. DOI: 10.1186/s12959-023-00512-4.
6. *Gimeno-Molina B, Muller I, Kropf P, Sykes L.* The role of neutrophils in pregnancy, term and preterm labour. *Life (Basel)*. 2022;12(10):1512. DOI: 10.3390/life12101512.
7. *Иванец Т.Ю., Кесслер Ю.В., Колодько В.Г.* Референсные интервалы для основных параметров клинического анализа крови в динамике физиологической беременности. Сравнительный анализ с беременностью после ЭКО и ПЭ. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2017;62(1):18–24. DOI: 10.18821/0869-2084-2017-62-1-18-24.  
*Ivanetz TYu, Kessler YuV, Kolodko VG.* The reference ranges for min parameters of clinical blood analysis in dynamics of physiological pregnancy. A comparative analysis with pregnancy after extra corporal fertilization and embryo transfer into uterine cavity. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2017;62(1):18–24 (In Russ.) DOI: 10.18821/0869-2084-2017-62-1-18-24.
8. *Quenby S, Gallos ID, Dhillon-Smith RK, Podesek M, Stephenson MD, Fisher J et al.* Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. *Lancet*. 2021;397(10285):1658–1667. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00682-6.
9. *Li X, Kang H, Yin H, Liu T, Hou Q, Yu X et al.* How many missed abortions are caused by embryonic chromosomal abnormalities and what are their risk factors? *Front Genet*. 2023;13:1058261. DOI: 10.3389/fgene.2022.1058261.
10. *Лебедево Е.Ю., Милованов А.П., Саблина Н.В., Фокина Т.В., Гайда О.В.* Морфологическая верификация причин первой неразвивающейся беременности. *Медицинский вестник Юга России*. 2021;12(1):62–67. DOI: 10.21886/2219-8075-2021-12-1-62-67.  
*Lebedenko EY, Milovanov AP, Sablina NV, Fokina TV, Gaida OV.* Morphological verification of the first missed abortion. *Medical Herald of the South of Russia*. 2021;12(1):62–67 (In Russ.). DOI: 10.21886/2219-8075-2021-12-1-62-67.
11. Выкидыш (самопроизвольный аборт). Клинические рекомендации. Российское общество акушеров-гинекологов. 2024. Доступно по адресу: <https://base.garant.ru/409455259> (получено 12.11.2025)  
Miscarriage (spontaneous abortion). Clinical guidelines. Russian Society of Obstetricians and Gynaecologists. 2024. Available from: <https://base.garant.ru/409455259> (accessed 12.11.2025).
12. *Посисеева Л.В.* Неразвивающаяся беременность в анамнезе супружеской пары: факторы риска и реабилитация. *Акушерство и гинекология*. 2022;10:170–176. DOI: 10.18565/aig.2022.10.170-176.  
*Posiseeva LV.* Non-developing pregnancy in the history of a married couple: risk factors and rehabilitation. *Obstetrics and Gynecology*. 2022;10:170–176 (In Russ.). DOI: 10.18565/aig.2022.10.170-176.
13. *Степанова И.И., Артемьева К.А., Степанов А.А., Богданова И.М., Болтовская М.Н., Пономаренко Е.А.* Применение клеточного иммуноферментного анализа для скрининга гибридом и получения перспективных продуцентов моноклональных антител. *Ученые записки Казанского университета. Серия «Естественные науки»*. 2022;164(4):535–550. DOI: 10.26907/2542-064X.2022.4.535-550.  
*Stepanova II, Artemyeva KA, Stepanov AA, Bogdanova IM, Ponomarenko EA, Boltovskaya MN.* Application of In-Cell ELISA assay for hybridoma screening and selection of promising producers of monoclonal antibodies. *Uchenye Zapiski Kazanskogo Universiteta. Seriya “Estestvennye Nauki” = Proceedings of Kazan University. Natural Sciences Series*. 2022;164(4):535–550 (In Russ.). DOI: 10.26907/2542-064X.2022.4.535-550.
14. В.Е. Радзинский (ред.). *Неразвивающаяся беременность*. 3-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 184 с.  
VE Radzinsky (ed.). *Anembryonic pregnancy*. 3rd ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2019. 184 p. (In Russ.).
15. Неразвивающаяся беременность в анамнезе: реабилитация и подготовка к следующей гестации. Клинический протокол Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС). Версия 3.0: Информационное письмо / [Коллектив авторов]. Москва: Редакция журнала StatusPraesens, 2024. 56 с.  
History of missed miscarriage in medical history: rehabilitation for the next gestation. Clinical protocol of the Interdisciplinary Association Reproductive Medicine Specialists (MARS). Ver-

- sion 3.0: Information letter / [Team of authors]. Moscow: Editorial Office of the journal StatusPraesens, 2024. 56 p. (In Russ.).
16. *Obeagu EI*. The balance between N1 and N2 neutrophils implications for breast cancer immunotherapy: a narrative review. *Ann Med Surg (Lond)*. 2025;87(6):3682–90. DOI: 10.1097/MS9.0000000000003361.
  17. *Obeagu EI, Obeagu GU*. Neutrophil phenotypes in prolonged labor: implications for therapeutic strategies. *Medicine (Baltimore)*. 2024;103(46):e40611. DOI: 10.1097/MD.00000000000040611.
  18. *Lu F, Verleg SMNE, Groven RVM, Poeze M, van Griensven M, Blokhuis TJ*. Is there a role for N1-N2 neutrophil phenotypes in bone regeneration? A systematic review. *Bone*. 2024;181:117021. DOI: 10.1016/j.bone.2024.117021.
  19. *Ghanbari EP, Jakobs K, Puccini M, Reinshagen L, Friebe J, Haghikia K et al*. The role of NETosis and complement activation in COVID-19-associated coagulopathies. *Biomedicines*. 2023;11(5):1371. DOI: 10.3390/biomedicines11051371.
  20. *Monsalve DM, Acosta-Ampudia Y, Acosta NG, Celis-Andrade M, Şahin A, Yilmaz AM et al*. NETosis: a key player in autoimmunity, COVID-19, and long COVID. *J Transl Autoimmun*. 2025;10:100280. DOI: 10.1016/j.jtauto.2025.100280.
  21. *Траль Т.Г., Толибова Г.Х.* Морфологические варианты гравидарной трансформации эндометрия при неразвивающейся беременности после экстракорпорального оплодотворения. *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2022;10(S4):42–51. DOI: 10.31088/CEM2021.10.S4.42-51.
  21. *Траль Т.Г., Толибова Г.Х.* Morphological variants of decidual endometrial transformation in missed abortion after in vitro fertilization. *Clinical and experimental morphology*. 2022;10(S4):42–51 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2021.10.S4.42-51.
  22. *Torres-Cepeda D, Rondón-Tapia M, Reyna-Villasmil E*. Postpartum hypervascular placental polyp. *Rev Peru Ginecol Obstet*. 2022;68(2):4120029. DOI: 10.31403/rpgo.v68i2419.

### Информация об авторах

Татьяна Анатольевна Гусарова – заведующая патологоанатомическим отделением Университетского клинического центра имени В.В. Виноградова (филиал) Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы.

Наталья Викторовна Низяева – доктор медицинских наук, заведующая лабораторией патологии репродукции НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Татьяна Васильевна Фокина – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории патологии репродукции НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Алина Алексеевна Ахметшина – младший научный сотрудник лаборатории патологии репродукции НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Андрей Павлович Алексанкин – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории патологии репродукции НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Римир Радикович Баязитов – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории патологии репродукции НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Людмила Михайловна Михалева – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, научный руководитель по патологической анатомии, заведующая лабораторией клинической морфологии НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского

### Author information

Tatyana A. Gusarova – Head of the Pathology Department, V.V. Vinogradov University Clinical Center (branch), Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia.

<https://orcid.org/0000-0003-1827-2197>

Natalia V. Nizyaeva – Dr. Sci. (Med.), Head of the Reproductive Pathology Laboratory, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.

<https://orcid.org/0000-0001-5592-5690>

Tatjana V. Fokina – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Reproductive Pathology Laboratory, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.

<https://orcid.org/0000-0002-2467-7660>

Alina A. Akhmetshina – Junior Researcher, Reproductive Pathology Laboratory, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.

<https://orcid.org/0009-0005-6366-6031>

Andrey P. Aleksankin – Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Reproductive Pathology Laboratory, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.

<https://orcid.org/0000-0001-6686-0896>

Rimir R. Baiazitov – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Reproductive Pathology Laboratory, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.

<https://orcid.org/0000-0002-2809-1894>

Liudmila M. Mikhaleva – Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director in Anatomic Pathology, Head of the Laboratory of Clinical Morphology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.

<https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>