

# Роль внеклеточных везикул в развитии эндотелиальной дисфункции при преэклампсии

А.А. Моргоева, С.Г. Цахилова, д.м.н., проф., Н.Ю. Сакварелидзе, к.м.н.,  
А.С. Зыкова, И.В. Олисаева

Адрес для переписки: Алана Азраиловна Моргоева, morgoeva.a@mail.ru

Для цитирования: Моргоева А.А., Цахилова С.Г., Сакварелидзе Н.Ю. и др. Роль внеклеточных везикул в развитии эндотелиальной дисфункции при преэклампсии // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 32. С. 8–12.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-32-8-12

*Преэклампсия является наиболее тяжелым и опасным осложнением беременности и может приводить к системным нарушениям в организме матери. Заболевание, в основе развития которого лежит множество механизмов, остается сложным для диагностики из-за отсутствия надежных диагностических тестов.*

*Плацентарная недостаточность указывает на дефект ремоделирования спиральных артерий, что в конечном итоге приводит к системной эндотелиальной дисфункции и воспалительной реакции.*

*Существует гипотеза, что перекрестные взаимодействия плацентарных и материнских клеток опосредованы внеклеточными везикулами. Результаты современных исследований подтверждают, что экзосомы плаценты могут играть важную роль в межклеточных коммуникациях, которые, вероятно, способствуют плацентации и развитию материнско-плодного сосудистого обмена.*

*Роль экзосом в этиологии и развитии осложнений беременности не до конца изучена. Имеющиеся данные указывают на то, что состав, свойства и биологическая активность экзосом могут изменяться на фоне осложнений беременности. Экзосомы плаценты можно рассматривать как биомаркеры патологического течения беременности на ранних сроках у пациенток без симптомов. Для уточнения их роли в развитии патологий беременности необходимо использовать единый, но корректный стандарт выделения. Изучение состава плацентарных экзосом из крови женщин с патологией беременности и сравнение их с таковыми здоровых женщин могли бы способствовать разработке методов ранней диагностики патологии беременности.*

*Несмотря на множество исследований, этиология преэклампсии изучена недостаточно. Необходимо дальнейшее изучение особенностей влияния внеклеточных везикул производных синцитиотрофобластов на материнские макрофаги, а также определение механизмов, с помощью которых регулируется активность макрофагов между матерью и плодом.*

*Необходимо использовать современные достижения медицины для определения точных клеточных или молекулярных путей, стимулирующих выработку плацентарных внеклеточных везикул, которые могут способствовать развитию преэклампсии, искать способы предотвращения заболевания на начальных этапах.*

**Ключевые слова:** преэклампсия, внеклеточные везикулы, экзосомы, синцитиотрофобласт

**П**реэклампсия (ПЭ) остается наиболее тяжелым и опасным осложнением беременности и может приводить к системным нарушениям [1–3]. ПЭ является одним из ведущих факторов перинатальной заболеваемости во всем мире и на протяжении последнего десятилетия стабильно занимает 3–4-е место в структуре причин материнской заболеваемости и смертности [4, 5].

В развитии ПЭ задействовано множество различных механизмов. Кроме того, в настоящее время отсутствуют надежные диагностические тесты. Не случайно ПЭ, представляющая собой гетерогенное состояние, остается сложной для диагностики [6–8].

Традиционно считается, что ПЭ – заболевание, разрешающееся после рождения плаценты. Однако в ряде исследований показано, что эндотелиальная дисфункция продолжается в течение многих лет после эпизода ПЭ [9, 10]. У женщин, перенесших это заболевание, риск развития сердечно-сосудистых, цереброваскулярных, периферических сосудистых заболеваний увеличивается в два раза [11].

К распространенным осложнениям ПЭ относят маловодие, антенатальную гибель плода. У трети пациенток отмечается задержка роста плода, в два раза чаще регистрируются преждевременные роды [12, 13]. Дети, родившиеся от беременности, осложненной ПЭ, подвержены высокому риску развития сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний и артериальной гипертензии в младенческом и раннем детском возрасте [14, 15].

Чаще ПЭ встречается у впервые беременных, риск ее развития повышается при многоплодной беременности. Факторами риска развития ПЭ также считаются ожирение, гестационный сахарный диабет, артериальная гипертензия, системная красная волчанка, юный и пожилой возраст матери [16–18].

Согласно результатам исследований этиологии ПЭ, выделяют две формы развития данного синдрома – плацентарную и материнскую [19]. При плацентарной форме ПЭ происходит дефект ремоделирования спиральных артерий, питающих плаценту, что в конечном итоге приводит к ишемии плаценты, ишемической реперфузии [20]. В результате высвобождаются плацентарные факторы, вызывающие системную эндотелиальную дисфункцию и воспалительную реакцию, а также формирование толерантности к фетальным аллоантигенам в организме матери. Дисбаланс в прооксидантно-оксидантной системе обуславливает развитие окислительного стресса у беременных. Ведущим фактором развития ПЭ считается артериальная гипертензия, контролируемая ренин-ангиотензин-альдостероновой системой [21, 22].

Как показывает анализ литературы, в последнее время интенсивно изучается активность экзосом плацентарного происхождения. Можно предположить, что перекрестные взаимодействия плацентарных и материнских клеток, опосредованные внеклеточными везикулами, способствуют возникновению и прогрессированию ПЭ. Не исключено, что у жен-

щин, для которых основным источником заболевания являются внеклеточные везикулы, секретиромые плацентой, симптомы ПЭ могут проявляться на более ранних сроках беременности [23–26].

Экзосомы являются разновидностью внеклеточных везикул, дифференцируют их по происхождению и биогенезу, размерам и функциям. Внеклеточные везикулы (от 50 нм до 2 мм) секретируются различными видами клеток, включая человеческую плаценту, которая продуцирует широкий спектр везикул (экзосомы и микровезикулы) [27, 28].

Экзосомы и микровезикулы отличаются по размеру и способам формирования. Экзосомы меньше микровезикул (30–120 и 40–1000 нм соответственно), образуются в результате эндоцитоза мультивезикулярных тел и высвобождаются из клеток в результате экзоцитоза. Напротив, микровезикулы являются мембраносвязанными везикулами, которые выделяются из плазматической мембраны [29–31].

Поскольку роль внеклеточных везикул в патофизиологии ПЭ представляет новую область знаний, в литературе содержатся противоречивые данные.

Изменения, происходящие в циркулирующих внеклеточных везикулах, дают уникальную возможность изучения их как факторов риска ПЭ и влияния на функции материнских клеток и тканей до и во время беременности. Факторы риска развития ПЭ способны влиять на функционирование различных типов материнских клеток до беременности, о чем свидетельствуют изменения концентраций и биологически активного молекулярного содержимого циркулирующих микровезикул [32, 33]. Исследования микровезикул у небеременных позволяют предположить, что факторы риска развития ПЭ связаны с изменениями микровезикул, происходящих из эндотелиальных клеток сосудов, лейкоцитов и тромбоцитов [34, 35].

Анализ исследований показал, что эффекты факторов риска, связанных с ПЭ, аналогичны эффектам ПЭ в отношении эндотелиальных внеклеточных везикул. У женщин с факторами риска, обусловленными ПЭ, отмечаются повышенные концентрации внеклеточных везикул, происходящих из эндотелия, по сравнению с небеременными без этих факторов риска и/или женщинами с физиологически протекающей беременностью [36–40].

Плацента играет критическую роль в патофизиологии ПЭ [41]. Плацентарные трофобласты участвуют в ремоделировании спиральной артерии и дифференцируются в трофобласты и ворсинчатые трофобласты. Ворсинчатые трофобласты сливаются с образованием синцитиотрофобластов. Ворсины трофобласта проникают в дистальные части спиральных артерий, вытесняя эндотелиальные и гладкомышечные клетки материнских сосудов. Этот процесс превращает дистальные части спиральных артерий из узких сосудов в широкие каналы [42]. Кислородный градиент на ранних сроках беременности способствует проникновению ворсин трофобласта в спиральные артерии матки и ремоделиро-

ванию спиральной артерии [43]. Предполагается, что плацентарные трофобластные внеклеточные везикулы (40–300 нм) также могут играть роль в ремоделировании спиральной артерии [44, 45]. Плацентарные экзосомы содержат сериновые протеазы и металлопротеазы [26]. Предполагается, что металлопротеазы, секретируемые трофобластами, могут способствовать инвазии трофобластов и ремоделированию внеклеточного матрикса в стенке сосудов [46, 47].

Аномальная плацентация у женщин с ПЭ способна увеличивать количество циркулирующих в крови плацентарных микровезикул. Исследования показали более высокие концентрации внеклеточных везикул синцитиотрофобластов с измененным содержанием липидов и белков у женщин с ранним началом или тяжелой ПЭ по сравнению с женщинами с физиологически протекающей беременностью [48, 49]. Кроме того, если при нормальной беременности частота апоптоза синцитиотрофобласта составляет 2–3%, на фоне ПЭ она возрастает до 5–6% [50]. Исходя из этого, исследователи пришли к заключению о более высоких концентрациях циркулирующих синцитиотрофобластных внеклеточных везикул у женщин с ПЭ по сравнению со здоровыми беременными [51]. Кроме того, у женщин с ранним началом ПЭ наблюдаются более высокие концент-

рации внеклеточных везикул, продуцируемых синцитиотрофобластом, чем у женщин с поздним началом ПЭ [52, 53].

Приходится констатировать, что состав и свойства плацентарных экзосом изучены недостаточно, поскольку в большинстве исследований использовали смесь всех внеклеточных везикул, а также выделяемых белков [54].

Изучение влияния внеклеточных везикул производных синцитиотрофобластов на материнские макрофаги позволит установить механизмы, с помощью которых регулируется активность макрофагов между матерью и плодом. Изучив роль материнских внеклеточных везикул в регуляции обмена трофобластов и иммунной активности на границе с плодом, можно будет назвать факторы, регулирующие динамику взаимодействия между матерью и плодом. Это в свою очередь определит роль взаимодействия внеклеточных везикул материнского и плацентарного происхождения для инициации и прогрессирования ПЭ. Необходимы дальнейшие исследования для определения точных клеточных или молекулярных путей, стимулирующих выработку плацентарных внеклеточных везикул, которые могут способствовать развитию ПЭ. ❀

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## Литература

1. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy // *Obstet. Gynecol.* 2013. Vol. 122. № 5. P. 1122–1131.
2. Roberts J.M., Hubel C.A. The two stage model of preeclampsia: variations on the theme // *Placenta.* 2009. Vol. 30. Suppl. A. P. S32–S37.
3. Торчинов А.М., Кузнецов В.М., Акуленко Л.В., Сакварелидзе Н.Ю. Способ персонализированного прогнозирования развития преэклампсии на основе анамнестических, фенотипических и генотипических предикторов // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2018. Т. 17. № 1. С. 22–26.
4. Сюндюкова Е.Г., Медведев Б.И., Сащенко С.Л. и др. Клинико-лабораторные показатели крови как вероятные предикторы преэклампсии с ранней и поздней манифестацией // *Человек, спорт, медицина.* 2013. Т. 17. № 1. С. 57–66.
5. Yanez-Mo M., Siljander P.R., Andreu Z. et al. Biological properties of extracellular vesicles and their physiological functions // *J. Extracell. Vesicles.* 2015. Vol. 4. ID 27066.
6. Myatt L., Redman C.W., Staff A.C. et al. Strategy for standardization of preeclampsia research study design // *Hypertension.* 2014. Vol. 63. № 6. P. 1293–1301.
7. Торчинов А.М., Кузнецов В.П., Цахилова С.Г. и др. Актуальные вопросы современного акушерства: гестоз беременных – проблема и решения // *Лечащий врач.* 2010. № 11. С. 16–23.
8. Сухих Г.Т., Мурашко Л.Е., Ванько Л.В. и др. Преэклампсия. Руководство / под ред. Г.Т. Сухих, Л.Е. Мурашко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
9. Воднева Д.Н., Шмаков Р.Г., Щеголев А.И. Роль маркеров инвазии трофобластов в развитии преэклампсии и опухолевой прогрессии // *Акушерство и гинекология.* 2013. № 11. С. 9–12.
10. Трифонова Е.А., Габидулина И.Ю., Бухарина И.Ю., Степанов В.А. Роль факторов наследственной предрасположенности в развитии преэклампсии: обзор данных метаанализов // *Молекулярная медицина.* 2016. № 1. С. 8–14.
11. Mongraw-Chaffin M.L., Cirillo P.M., Cohn B.A. Preeclampsia and cardiovascular disease death: prospective evidence from the child health and development studies cohort // *Hypertension.* 2010. Vol. 56. № 1. P. 166–171.
12. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia // *Semin. Perinatol.* 2009. Vol. 33. № 3. P. 130–137.
13. Ходжаева З.С., Холин А.М., Вихляева Е.М. Ранняя и поздняя преэклампсия: парадигмы патобиологии и клиническая практика // *Акушерство и гинекология.* 2013. № 10. С. 4–11.
14. Davis E.F., Lazdam M., Lewandowski A.J. et al. Cardiovascular risk factors in children and young adults born to preeclamptic pregnancies: a systematic review // *Pediatrics.* 2012. Vol. 129. № 6. P. e1552–e1561.

15. Lawlor D.A., Macdonald-Wallis C., Fraser A. et al. Cardiovascular biomarkers and vascular function during childhood in the offspring of mothers with hypertensive disorders of pregnancy: findings from the avon longitudinal study of parents and children // *Eur. Heart J.* 2012. Vol. 33. № 3. P. 335–345.
16. Barton J.R., Sibai B.M. Prediction and prevention of recurrent preeclampsia // *Obstet. Gynecol.* 2008. Vol. 112. № 2. Pt. 1. P. 359–372.
17. Акуленко Л.В., Дзансолова А.В., Мугадова З.В. Персонализированный подход к прогнозированию преэклампсии // *Проблемы репродукции.* 2017. Т. 23. № 2. С. 84–87.
18. Кан Н.Е., Беднягин Л.А., Долгушина Н.В. и др. Клинико-анамнестические факторы риска развития преэклампсии у беременных // *Акушерство и гинекология.* 2016. № 6. С. 39–44.
19. Salomon C., Ryan J., Sobrevia L. et al. Exosomal signaling during hypoxia mediates microvascular endothelial cell migration and vasculogenesis // *PLoS One.* 2013. Vol. 8. № 7. P. e68451.
20. Roberts J.M., Lain K.Y. Recent insights into the pathogenesis of pre-eclampsia // *Placenta.* 2002. Vol. 23. № 5. P. 359–372.
21. Кирсанов Т.В., Виноградова М.А., Колыванова А.И., Шмаков Р.Г. HELLP-синдром: клинико-лабораторные особенности и дисбаланс плацентарных факторов ангиогенеза // *Акушерство и гинекология.* 2018. № 7. С. 46–55.
22. Ходжаева З.С., Шмаков Р.Г., Коган Е.А. и др. Клинико-анамнестические особенности, плацента и плацентарная площадка при ранней и поздней преэклампсии // *Акушерство и гинекология.* 2015. № 4. С. 25–31.
23. Бобров М.Ю. Внеклеточные везикулы и микроРНК: перспективные объекты исследования для понимания патогенеза преэклампсии // *MEDICA MENTE. Лечим с умом.* 2016. № 2. С. 3–8.
24. Taylor D.D., Akyol S., Gercel-Taylor C. Pregnancy associated exosomes and their modulation of T cell signaling // *J. Immunol.* 2006. Vol. 176. № 3. P. 1534–1542.
25. Salomon C., Yee S., Scholz-Romero K. et al. Extravillous trophoblast cells-derived exosomes promote vascular smooth muscle cell migration // *Front. Pharmacol.* 2014. Vol. 5. ID 175.
26. Ouyang Y., Bayer A., Chu T. et al. Isolation of human trophoblastic extracellular vesicles and characterization of their cargo and antiviral activity // *Placenta.* 2016. Vol. 47. P. 86–95.
27. Anderson H.C., Mulhall D., Garimella R. Role of extracellular membrane vesicles in the pathogenesis of various diseases, including cancer, renal diseases, atherosclerosis, and arthritis // *Lab. Invest.* 2010. Vol. 90. № 11. P. 1549–1557.
28. Zhou Y., Damsky C.H., Fisher S.J. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? // *J. Clin. Invest.* 1997. Vol. 99. № 9. P. 2152–2164.
29. Colombo M., Raposo G., Théry C. Biogenesis, secretion, and intercellular interactions of exosomes and other extracellular vesicles // *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2014. Vol. 30. P. 255–289.
30. Sukreet S., Silva E., Adamec J. et al. Galactose and sialo-galactose modifications in glycoproteins on the surface of bovine milk exosome are essential for exosome uptake in non-bovine species // *Curr. Dev. Nutr.* 2019. Vol. 3. № 1. P. 506–509.
31. Escrevente C., Keller S., Altevogt P., Costa J. Interaction and uptake of exosomes by ovarian cancer cells // *BMC Cancer.* 2011. Vol. 11. ID 108.
32. Huotari J., Helenius A. Endosome maturation // *EMBO J.* 2011. Vol. 30. № 17. P. 3481–3500.
33. Bobrie A., Colomb M., Raposo G., Théry C. Exosome secretion: molecular mechanisms and roles in immune responses // *Traffic.* 2011. Vol. 12. № 12. P. 1659–1668.
34. Nielsen C.T., Østergaard O., Johnsen C. et al. Distinct features of circulating microparticles and their relationship to clinical manifestations in systemic lupus erythematosus // *Arthritis Rheum.* 2011. Vol. 63. № 10. P. 3067–3077.
35. Stepanian A., Bourguignat L., Sennou S. et al. Microparticle increase in severe obesity: not related to metabolic syndrome and unchanged after massive weight loss // *Obesity.* 2013. Vol. 21. № 11. P. 2236–2243.
36. Lacroix R., Plawinski L., Robert S. et al. Leukocyte- and endothelial-derived microparticles: a circulating source for fibrinolysis // *Haematologica.* 2012. Vol. 97. № 12. P. 1864–1872.
37. Tramontano A.F., Lyubarova R., Tsiakos J. et al. Circulating endothelial microparticles in diabetes mellitus // *Mediators Inflamm.* 2010.
38. Kambe S., Yoshitake H., Yuge K. et al. Human exosomal placenta-associated miR-517a-3p modulates the expression of PRKG1 mRNA in Jurkat cells // *Biol. Reprod.* 2014. Vol. 91. № 5. P. 129.
39. Komaki M., Numata Y., Morioka C. et al. Exosomes of human placenta-derived mesenchymal stem cells stimulate angiogenesis // *Stem Cell Res. Ther.* 2017. Vol. 8. № 1. P. 219.
40. Mouillet J.F., Ouyang Y., Bayer A. et al. The role of trophoblastic microRNAs in placental viral infection // *Int. J. Dev. Biol.* 2014. Vol. 58. № 2–4. P. 281–289.
41. Roberts J.M., Escudero C. The placenta in preeclampsia // *Pregnancy Hypertens.* 2012. Vol. 2. № 2. P. 72–83.
42. Zhou Y., Gormley M.J., Hunkapiller N.M. et al. Reversal of gene dysregulation in cultured cytotrophoblasts reveals possible causes of preeclampsia // *J. Clin. Invest.* 2013. Vol. 123. № 7. P. 2862–2872.
43. Caniggia I., Winter J., Lye S.J., Post M. Oxygen and placental development during the first trimester: implications for the pathophysiology of pre-eclampsia // *Placenta.* 2000. Vol. 21. Suppl. A. P. S25–S30.

44. Redman C.W., Tannetta D.S., Dragovic R.A. et al. Review: does size matter? Placental debris and the pathophysiology of pre-eclampsia // *Placenta*. 2012. Suppl. 33. P. S48–S54.
45. Elfeky O., Longo S., Lai A. et al. Influence of maternal BMI on the exosomal profile during gestation and their role on maternal systemic inflammation // *Placenta*. 2017. Vol. 50. P. 60–69.
46. Harris L.K., Smith S.D., Keogh R.J. et al. Trophoblast- and vascular smooth muscle cell-derived MMP-12 mediates elastolysis during uterine spiral artery remodeling // *Am. J. Pathol.* 2010. Vol. 177. № 4. P. 2103–2105.
47. Chim S.S., Shing T.K., Hung E.C. et al. Detection and characterization of placental micro-RNAs in maternal plasma // *Clin. Chem.* 2008. Vol. 54. № 3. P. 482–490.
48. Baig S., Lim J.Y., Fernandis A.Z. et al. Lipidomic analysis of human placental syncytiotrophoblast microvesicles in adverse pregnancy outcomes // *Placenta*. 2013. Vol. 34. № 5. P. 436–442.
49. Marques F.K., Campos F.M.F., Filho O.A.M. et al. Circulating microparticles in severe preeclampsia // *Clin. Chim. Acta.* 2012. Vol. 414. P. 253–258.
50. Pillay P., Maharaj N., Moodley J., Mackraj I. Placental exosomes and pre-eclampsia: Maternal circulating levels in normal pregnancies and, early and late onset pre-eclamptic pregnancies // *Placenta*. 2016. Vol. 46. ID 18.
51. Salomon C., Scholz-Romero K., Sarker S. et al. Gestational diabetes mellitus is associated with changes in the concentration and bioactivity of placenta-derived exosomes in maternal circulation across gestation // *Diabetes*. 2016. Vol. 65. № 3. P. 598–609.
52. Chen Y., Huang Y., Jiang R. et al. Syncytiotrophoblast – derived microparticle shedding in early-onset and late-onset severe pre-eclampsia // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2012. Vol. 119. № 3. P. 234–238.
53. Biró O., Föthi Á., Alasztics B. et al. Circulating exosomal and Argonaute-bound microRNAs in preeclampsia // *Gene*. 2019. Vol. 692. P. 138–144.
54. Shen L., Li Y., Li R. et al. Placenta-associated serum exosomal miR-155 derived from patients with preeclampsia inhibits eNOS expression in human umbilical vein endothelial cells // *Int. J. Mol. Med.* 2018. Vol. 41. № 3. P. 1731–1739.

### The Role of Extracellular Vesicles in the Development of Endothelial Dysfunction in Preeclampsia

A.A. Morgoyeva, S.G. Tsakhilova, PhD, Prof., N.Yu. Sakvarelidze, PhD, A.S. Zikova, I.V. Olisayeva

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Contact person: Alana A. Morgoyeva, morgoyeva.a@mail.ru

*Preeclampsia is the most severe and dangerous complication of pregnancy, which can lead to systemic disorders in the mother's body. This disease has many different developmental mechanisms and, given the lack of reliable diagnostic system to this day, it remains difficult to diagnose.*

*As an etiology, the placental form indicates a defect in the remodeling of spiral arteries, which ultimately leads to systemic endothelial dysfunction and inflammatory response.*

*There is a hypothesis that cross-interactions of placental and maternal cells are mediated by extracellular vesicles. Current research provides evidence that placental exosomes can play an important role in intercellular communications, which, in turn, can contribute to placenta and the development of maternal-fetal vascular metabolism.*

*Today, the role of exosomes in the etiology and development of pregnancy complications has not been sufficiently studied. Available data indicate that the composition, properties and biological activity of exosomes may change due to complications of pregnancy. Placental exosomes can be seen as biomarkers of the pathological course of early pregnancy in symptom-free patients.*

*In order to determine their exact role in the development of pregnancy pathologies, it is necessary to use a unified, but correct standard for their isolation. Studying the composition of placental exosomes from the blood of pregnant women with pregnancy pathologies and comparing it with healthy women could lead to the development of methods for early diagnosis of pregnancy pathologies.*

*Despite many studies, the etiology of preeclampsia has not been studied enough. It is necessary to study in depth the features of the influence of extracellular vesicles of syncytiotrophoblasts derivatives on maternal macrophages in order to find out the mechanisms by which the activity of macrophages is regulated at the border between mother and fetus.*

*It is necessary to use the most modern medical advances in order to determine the exact cellular or molecular pathways that stimulate the production of placental extracellular vesicles, which can contribute to the development of preeclampsia, and which will also help seek and find ways to prevent disease in the initial stages.*

**Key words:** preeclampsia, extracellular vesicles, exosomes, syncytiotrophoblast