

Эндотелиальная дисфункция в I триместре беременности

А.В. Миронов^{✉1,2}, М.М. Умаханова², А.В. Жукоцкий³¹ГБУЗ «Городская клиническая больница №13» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;³ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» ФМБА России, Москва, Россия

✉Mironov75av@gmail.com

Аннотация

Актуальность. Патология эндотелия является важным фактором риска развития акушерских осложнений. Эндотелиальная дисфункция означает нарушение сосудистого гомеостаза и приводит к критическим изменениям в микроциркуляторном русле. Данные изменения в ранние сроки беременности нарушают процессы инвазии трофобласта, определяя развитие акушерских осложнений.**Цель.** Совершенствование диагностики нарушений фетоплацентарной системы с помощью исследования функции эндотелия в I триместре беременности.**Материалы и методы.** В исследование включены 180 женщин: контрольную группу составили 90 здоровых беременных, у которых был проведен медицинский аборт, в основную группу вошли 90 беременных с несостоявшимся выкидышем на сроке до 7–10 нед. В группах осуществлена диагностика эндотелиальной дисфункции: определена концентрация С-реактивного белка, фактора фон Виллебранда и белка апоптоза p53 в сыворотке крови, альбумина в моче, выполнен подсчет десквамированных эндотелиоцитов в периферической крови. После проведенного инструментального удаления плодного яйца у всех исследуемых беременных выполнена морфометрия сосудов хориона плода. Полученные результаты подвергались статистическому анализу.**Результаты.** В группе беременных с несостоявшимся выкидышем обнаружено статистически достоверное повышение показателей маркеров эндотелиальной дисфункции. Микроскопическое исследование сосудов хориона также продемонстрировало достоверные изменения в группе с неразвивающейся беременностью. В работе зарегистрировано увеличение индекса апоптоза эндотелиоцитов сосудов хориона, а также концентрации сывороточного белка p53 в группе с несостоявшимся выкидышем, что актуализирует исследование активности апоптоза при изучении сосудистой патологии.**Выводы.** Исследование функции эндотелия в I триместре беременности может применяться в качестве теста для обнаружения сосудистых нарушений у беременных, являясь важным критерием ранней диагностики акушерских осложнений.**Ключевые слова:** беременность, эндотелий, апоптоз.**Для цитирования:** Миронов А.В., Умаханова М.М., Жукоцкий А.В. Эндотелиальная дисфункция в I триместре беременности. Гинекология. 2020; 22 (3): 59–64. DOI: 10.26442/20795696.2020.3.200147

Original article

Endothelial dysfunction in the first trimester of pregnancy

Alexey V. Mironov^{✉1,2}, Madina M. Umakhanova², Alexandr V. Zhukocky³¹City Clinical Hospital №13, Moscow, Russia;²Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;³Federal Research and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies, Moscow, Russia

✉Mironov75av@gmail.com

Abstract

Relevance. Endothelial pathology is an important factor in the development of obstetric complications. Endothelial dysfunction means a violation of vascular homeostasis and leads to critical changes in the microcirculatory system. These changes in early pregnancy disrupt the processes of trophoblast invasion, determining obstetric complications.**Aim.** To improve the diagnosis of fetoplacental system disorders by examining endothelial function in the first trimester of pregnancy.**Materials and methods.** 180 pregnant women in the first trimester were examined: 90 women who were diagnosed with a failed miscarriage and had an instrumental removal of the fetal egg, as well as 90 somatically healthy pregnant women who had an instrumental abortion at will. Endothelial status was diagnosed in the groups: concentrations of C-reactive protein, von Willebrand factor and apoptosis protein p53 in serum, albumin in urine were determined, and desquamated endothelial cells were counted in peripheral blood. After instrumental removal of the fetal egg in all pregnant women studied, morphometry of fetal chorion vessels was performed: the average wall thickness of the primary vessel, the average diameter of the vessel lumen, the average area of the vessel lumen, and the Kernohan index were determined. The obtained results were subjected to statistical analysis.**Conclusions.** The study of endothelial function in the first trimester of pregnancy can be used as a test for detecting vascular disorders in pregnant women, being an important criterion for early diagnosis of obstetric complications.**Key words:** pregnancy, endothelium, apoptosis.**For citation:** Mironov A.V., Umakhanova M.M., Zhukocky A.V. Endothelial dysfunction in the first trimester of pregnancy. Gynecology. 2020; 22 (3): 59–64. DOI: 10.26442/20795696.2020.3.200147

Введение

В последнее время дисфункции эндотелия отводят важную роль в развитии акушерской и перинатальной патологии. В физиологических условиях организм беременной адаптирует сосудистый статус путем изменения продукции вазодилаторов и вазоконстрикторов, про- и антикоагулянтов, факторов роста и медиаторов воспаления, что связывают со стимуляцией эндотелия формирующимся фетоплацентарным комплексом [1]. Эмбрион, имплантируясь, повреждает стенку маточных сосудов, изменяя кровоток [2]. Отмечается рост выработки вазодилатирующих субстанций – простаглицлина и оксида азота (NO) [3]. Так, про-

дукция основного вазодилатора NO возрастает с первых недель гестации: максимальная концентрация в плазме крови отмечается в 28 нед беременности и достигает 29 ммоль/л, в III триместре – снижается до 25 ммоль/л [1]. Уровень вазоконстриктора эндотелина-1 претерпевает схожие изменения во время беременности: его показатель в I триместре беременности 3,6 пг/мл, во II триместре достигает максимальной концентрации 8,7 пг/мл, а к родам снижается и составляет 6,6 пг/мл [4]. При гестации отмечается изменение концентрации в плазме крови сосудистых факторов роста – фактора роста эндотелия (VEGF) и плацентарного фактора роста (PlGF), источником которых яв-

ляется цитотрофобласт. В I триместре беременности увеличивается концентрация VEGF, тогда как в III триместре наблюдается повышение содержания в плазме PlGF [5].

При физиологически протекающей беременности отмечается рост тромботических факторов, синтезируемых эндотелиоцитами. Еще до имплантации в эндометрии повышается концентрация ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) и тканевого фактора, снижается концентрация активаторов плазминогена. Во II триместре отмечается рост тромбогенных факторов эндотелиальной системы – фактора фон Виллебранда (vWf) и тромбоксана. К концу II триместра в сыворотке крови матери возрастает содержание тромбомодулина и фибронектина [1]. Умеренный гипофибринолиз при беременности важен для снижения кровоизлияний при вращении ворсин хориона в материнские сосуды. Цитопротективные свойства антикоагулянта протеина С облегчают инвазию трофобласта [6]. Эти данные позволяют предположить, что даже при физиологическом течении беременности изменение концентрации в сосудистом русле вазоактивных веществ создает предпосылки для развития эндотелиальной дисфункции.

Во время беременности состояние сосудистой системы проходит несколько стадий: в зависимости от уровня продукции эндотелиальных факторов различают стадию стимуляции, стадию активации и непосредственно эндотелиальную дисфункцию – фазу декомпенсации, сопровождающуюся функциональным угасанием, гибелью и десквамацией эндотелиальных клеток [7]. Состояние стимуляции и активации можно отнести к физиологическому проявлению работы эндотелиального аппарата в ходе становления фетоплацентарного комплекса. Развитие эндотелиальной дисфункции сигнализирует о декомпенсации эндотелия [8], что приводит в дальнейшем к развитию системных нарушений. Дефект имплантации плодного яйца в I триместре беременности ведет впоследствии к ишемии плаценты, определяет развитие фетоплацентарной недостаточности, которая инициирует большинство гестационных осложнений (невывашивание, преэклампсия, синдром задержки роста плода и др.), так как в их основе лежит единый патогенетический фактор – аномальный плацентарный ангио- и васкулогенез [9].

Известно большое количество методов диагностики эндотелиальной дисфункции. Как правило, состояние сосудистого эндотелия оценивается по количеству циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов (ДЭК), уровню метаболитов NO, концентрации С-реактивного белка (СРБ) или vWf в плазме крови, уровню альбумина в моче и т.п., либо с помощью выявления нарушений вазомоторной функции эндотелия инструментальными методами исследования. Следует констатировать, что применение классических методов диагностики эндотелиальной дисфункции в акушерстве имеет некоторые ограничения: сосудистая система во время беременности перестраивается, что необходимо учитывать при интерпретации полученных результатов, кроме того, введение вазоактивных препаратов функциональных проб не всегда допустимо у беременных, так как связано с возможностью негативного влияния на плод. Биохимическая диагностика эндотелиальной дисфункции также имеет ограничения. Состояние эндотелиоцитов теоретически может оцениваться по снижению синтеза NO – прямого показателя функции эндотелия, что, однако, лимитировано нестабильностью и коротким периодом жизни молекулы NO. Остальные же биохимические маркеры дают косвенную оценку функции эндотелия, так как сопровождают течение множества других сосудистых заболеваний или коагулопатий, а при беременности изменяют свою концентрацию и в физиологических условиях. Для выявления эндотелиальной дисфункции используют также цитологическую диагностику, заключающуюся в определении количества ДЭК в периферической крови. Метод малоинвазивен и не имеет ограничений для применения в акушерской практике. ДЭК – это циркулирующие в кровотоке эндотелиальные клетки, отделившиеся от стенки сосуда и являющиеся морфологическим параметром состояния микро-

Рис. 1. ДЭК в камере Горяева. Окраска: метиленовый синий. Увеличение 600х.
Fig. 1. Circulating endotheliocytes in a cytometric chamber. Color: methylene blue. Magnification 600x.

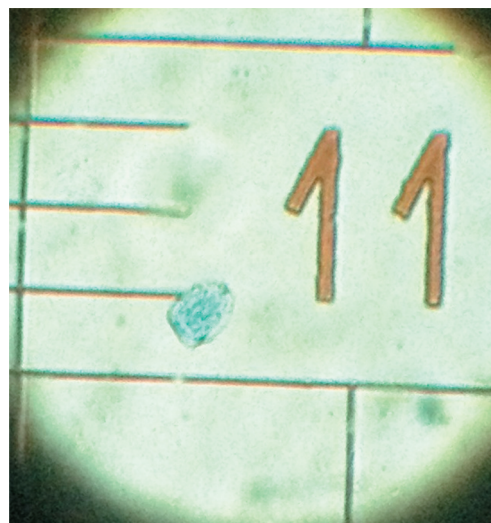
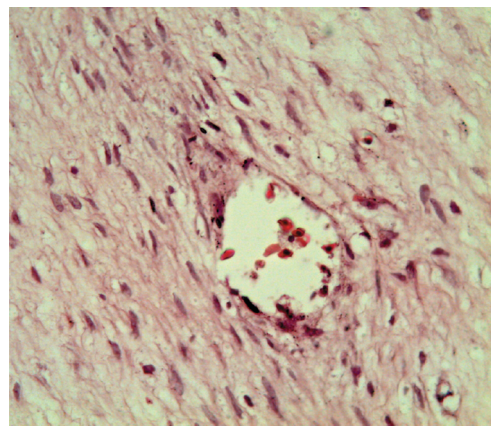


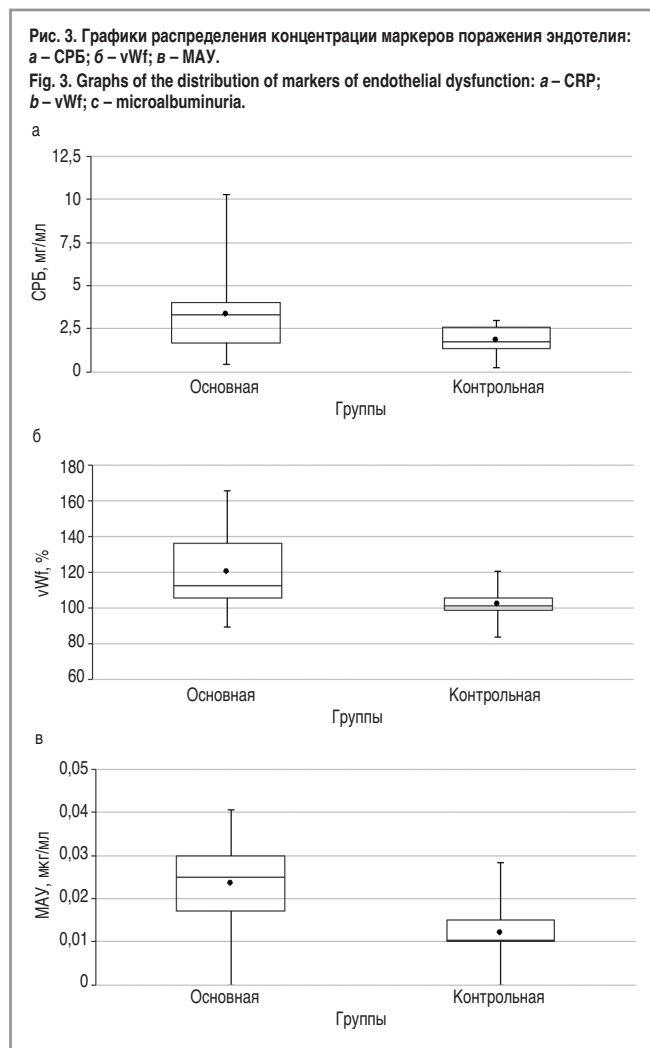
Рис. 2. Сосуд хориона (10 нед). Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение 600х.
Fig. 2. Vessel of chorion (10 weeks). Color: hematoxylin-eosin. Magnification 600x.



судистого русла [10]. Количество циркулирующих ДЭК в периферической крови в норме очень мало, так как процесс самообновления интимы сосудов проходит медленно, а десквамированные клетки интенсивно разрушаются ретикулоэндотелиальной системой. Повышение концентрации ДЭК в периферическом кровотоке отмечается при заболеваниях, сопровождающихся сосудистыми нарушениями (сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, нарушение мозгового кровообращения, васкулиты и т.п.) [11]. Цитологическая диагностика эндотелиальной дисфункции базируется на регистрации морфологических изменений исследуемой ткани, что является объективным критерием диагностики сосудистой патологии, определяя вероятность развития системных нарушений в организме.

Материалы и методы

В работе изучено состояние эндотелия у матери и плода в I триместре беременности. В исследование включены 180 женщин: контрольную группу составили 90 здоровых беременных, у которых был проведен медицинский аборт, в основную группу вошли 90 беременных с несостоявшимся выкидышем на сроке до 7–10 нед. Неразвивающуюся беременность можно охарактеризовать как финальную стадию нарушения маточно-плодных отношений. Критические изменения в микрососудистом русле при несостоявшемся выкидыше определили выбор данной нозо-



логии для эффективного моделирования нарушений функции эндотелия во время гестации.

У всех беременных проведена цитологическая диагностика дисфункции эндотелия. Подсчет циркулирующих ДЭК в периферической крови осуществляли по методу J. Hladovec и соавт. (1978 г.) [12]; проводят забор крови и ее центрифугирование в течение 10 мин с последующим добавлением 0,1% раствора АДФ, пробирку встряхивают в течение 10 мин и повторно центрифугируют в течение 10 мин, из полученного супернатанта отбирают 0,2 мл. Для лучшей визуализации исследуемых клеток к раствору добавляют 20 мкл 0,1% раствора метиленового синего [13]. Через 5 мин проводят микроскопию полученного материала для выявления циркулирующих ДЭК в цитометрической камере (рис. 1). Подсчет проводят во всем объеме камеры Горяева (10 мкл). У одного пациента считают 10 проб по 10 мкл плазмы, суммируют полученные данные и устанавливают общее количество ДЭК, которое выражается в единицах на 100 мкл плазмы. Цитологические препараты мы исследовали с помощью микроскопа Leika DM 1000 и компьютерной видеоприспособки Leika Application Suite LAZ EZ Version 2.1.0. (2012 г.).

В исследуемых группах были изучены биохимические маркеры поражения эндотелия:

1. Высокочувствительный СРБ сыворотки крови, определяемый методом иммунотурбидиметрии. СРБ отражает острую фазу воспаления, регулируется цитокинами и в последнее время ассоциируется в литературе с поражением сосудистой стенки [14].
2. vWf сыворотки крови, выявляемый методом иммуноферментного анализа. Изменение концентрации vWf в плазме крови отмечается при стимуляции или повреждении сосудистой стенки.

3. Альбумин мочи, определяемый высокочувствительным методом иммунотурбидиметрии. Микроальбуминурия (МАУ) – это выделение почками альбумина в минимальных количествах. Констрикция выносящей артериолы нефрона, одной из причин которой является эндотелиальная дисфункция, усиливает фильтрацию и увеличивает поступление альбуминов в первичную мочу. МАУ рассматривается как один из достоверных маркеров поражения эндотелия [15].

4. Белок апоптоза p53 в сыворотке крови, определяемый методом иммуноферментного анализа, – единственный показатель в нашем исследовании, который не относится к традиционным маркерам эндотелиальной дисфункции, нам был необходим для понимания патогенеза дисфункции эндотелия. Основным механизмом разрушения эндотелиоцитов является апоптоз. Белок p53 реагирует на поломки в молекуле ДНК клетки. При отсутствии поврежденный белок p53 неактивен, а при возникновении дефектов ДНК переходит в активную форму, и его концентрация в плазме возрастает. Уровень белка p53 характеризует активность процессов апоптоза в организме, что может быть актуально в свете изучения патологии, сопряженной с деструкцией клеток сосудистой стенки.

Всего было проведено исследование биохимических маркеров поражения эндотелия у 51 пациентки: у 33 беременных в основной группе и у 18 беременных в контрольной группе.

Для оценки состояния эндотелия у плода проведено морфометрическое исследование сосудов хориона, полученного при инструментальном удалении плодного яйца. Исследовано 180 препаратов ворсинчатого хориона. Критерий включения гестационного срока определялся данными о состоянии эндотелия капилляров третичных ворсин, которые формируются к 7-й неделе беременности и до 10-й недели не содержат в составе своей стенки перицитов, что позволяет аутентифицировать толщину стенки фетального капилляра и толщину эндотелиоцита в третичных ворсинах хориона плода. Морфологический материал фиксировали в 10% нейтральном формалине и проводили отбор блоков, из которых на ротационном микротоме готовили срезы толщиной 4–5 мкм, наклеивали их на химически чистые предметные стекла. После депарафинирования препаратов проводились окраска гематоксилином и эозином и обезвоживание. Исследование проводилось с использованием микроскопа Leika DM 1000 и компьютерной видеоприспособки для обработки и анализа изображений Leika Application Suite LAZ EZ Version 2.1.0. (2012 г.). Измерялись только сосуды с четким поперечным срезом без перицитов в своем составе (рис. 2).

В ходе работы определялись следующие морфометрические параметры сосудов хориона плода:

1. Средняя толщина стенки сосуда.
2. Средний диаметр просвета сосуда.
3. Средняя площадь просвета сосуда.
4. Индекс Керногана – отношение толщины стенки сосуда к диаметру просвета сосуда.
5. Индекс апоптоза эндотелиоцитов – соотношение клеток с морфологическими признаками апоптоза к общему количеству исследуемых клеток. Апоптоз в эндотелиоцитах определялся путем сегментации при морфоденситометрии: фиксация порогового уровня сигнала в зоне плотности ядерного материала позволяла выделять участки компактизации, маргинации и фрагментации хроматина с формированием хроматомеров – денситометрический признак апоптоза клетки.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакетов прикладных программ Statistica 10 и Excel (Microsoft Office Excel 2003). Для описания количественных показателей использовались среднее значение и стандартное отклонение. Для сравнения параметрических величин, рассчитанных на основе полученных выборок, проводилось вычисление коэффициента Стьюдента (t). Сравнение непараметрических величин осуществлялось с помощью критерия Манна–Уитни. Статистическая значи-



мость фиксировалась на уровне вероятности ошибки $p < 0,05$.

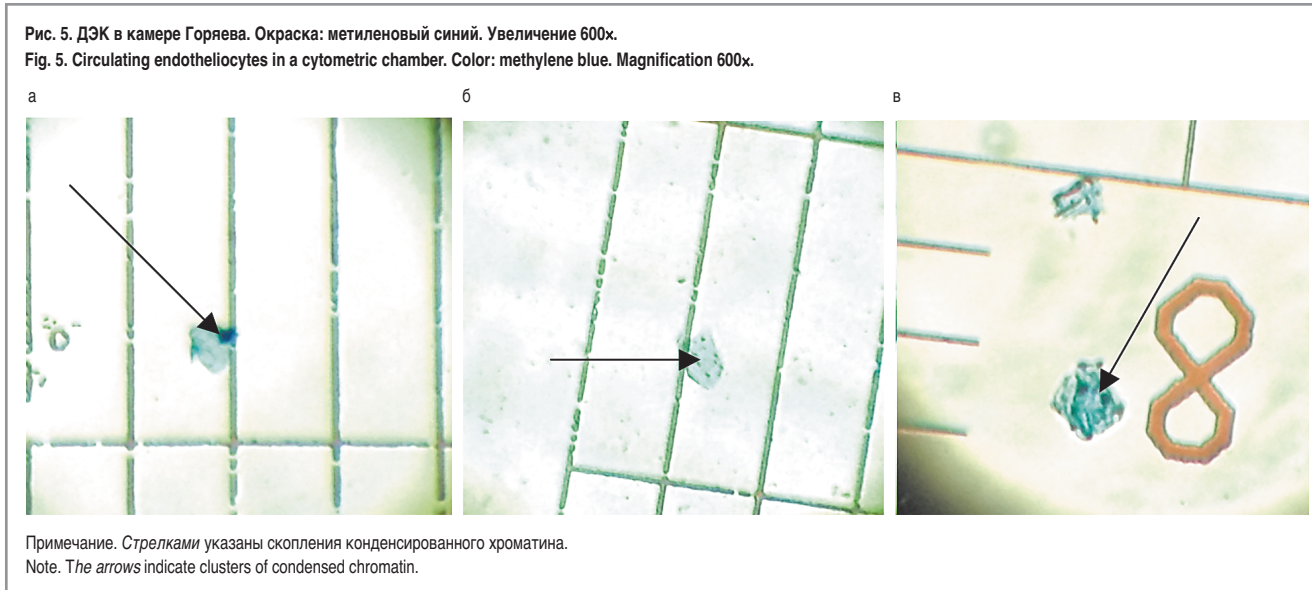
Результаты и обсуждение

Средний возраст у женщин в основной группе составил $30,9 \pm 2,62$ года, в контрольной группе – $31,4 \pm 2,12$ года. По показателям антропометрии группы были статистически сопоставимы. Следует отметить, что в группе с несостоявшимся выкидышем чаще встречались беременные с ожирением 2-й степени (6 человек, 6,7%). В контрольной группе ожирение 2-й степени выявлено только у 3 (3,3%)

женщин. Гиподинамия в основной группе выявлена у 47 (51,1%) женщин, в контрольной группе малоподвижный образ жизни обнаружен только у 4 (4,4%) человек ($p < 0,001$; $t = 8,6$). Изучение частоты никотиновой зависимости показало достоверное отличие в исследуемых группах. В контрольной группе курили 37 (41,1%) человек, в группе с неразвивающейся беременностью – 13 (14,4%) человек ($p < 0,001$; $t = 4,26$). Курение, ожирение и гиподинамия сопряжены с поражением сосудистой системы, и изучение данных факторов актуально при изучении эндотелиальной дисфункции. Статистически значимых отличий при исследовании соматических заболеваний в группах не обнаружено. Артериальная гипертензия и сахарный диабет являются независимыми предикторами поражения эндотелия и были критериями исключения в программе нашего исследования.

При исследовании биохимических маркеров поражения эндотелия в исследуемых группах получены следующие результаты (рис. 3). Средний показатель высокочувствительного СРБ составил $3,3 \pm 2,12$ мг/мл в группе с несостоявшимся выкидышем, и $1,8 \pm 0,84$ мг/мл – у беременных контрольной группы ($p = 0,0056$). Средняя концентрация vWf также превышала в группе с неразвивающейся беременностью соответствующий результат контрольной группы: $120,0 \pm 20,18\%$ в основной и $101,6 \pm 9,47\%$ – в контрольной группе ($p = 0,0005$). Показатель МАУ оказался почти в 2 раза выше в группе с несостоявшимся выкидышем: в основной группе этот показатель составил $0,02 \pm 0,011$ мкг/мл, и $0,01 \pm 0,006$ мкг/мл – в контрольной ($p = 0,003$). Концентрация маркера апоптоза белка p53 у беременных основной группы составила $0,01 \pm 0,011$ Ед/мл, и $0,003 \pm 0,0013$ Ед/мл у женщин контрольной группы ($p = 0,009$).

При цитологическом исследовании дисфункции эндотелия также получено достоверное отличие в группах (рис. 4). Среднее количество ДЭК у беременных контрольной группы составило $5,5 \pm 2,12 \times 10^4$ клеток/100 мл. В группе



Сравнительная характеристика морфометрических параметров сосудов ворсинчатого хориона на сроке 7–10 нед (n=180) Comparative characteristics of morphometric parameters of chorionic vessels (n=180)			
Показатель	Группы		Уровень значимости p
	основная (n=90)	контрольная (n=90)	
Средняя толщина сосуда, мкм	$0,7 \pm 0,11$	$0,9 \pm 0,12$	$< 0,0001$
Средний диаметр сосуда, мкм	$6,7 \pm 0,38$	$6,9 \pm 0,93$	$< 0,05$
Средняя площадь сосуда, мкм ²	$36,1 \pm 4,62$	$39,8 \pm 10,96$	$< 0,05$
Индекс Керногана	$0,05 \pm 0,008$	$0,06 \pm 0,017$	$< 0,0001$
Индекс апоптоза эндотелиоцитов, %	$7,1 \pm 2,49$	$3,9 \pm 1,49$	$< 0,0001$

с несостоявшимся выкидышем этот показатель был в 2 раза выше и составил $12,6 \pm 5,89 \times 10^4$ клеток/100 мл ($p < 0,0001$).

При проведении морфометрического исследования сосудов хориона в исследуемых группах получены следующие результаты (см. таблицу).

Толщина стенки капилляра, представленной только клетками эндотелия, а также индекс Керногана были достоверно выше в контрольной группе ($p < 0,0001$). При этом показатели диаметра просвета и площади просвета сосудов были практически одинаковы в исследуемых группах, что говорит об унификации подбора калибра сосудов в исследовании с целью стандартизации определяемых морфометрических показателей. Индекс апоптоза эндотелиоцитов в группе невынашивания превысил показатель контрольной группы почти в 2 раза ($p < 0,0001$). Достоверное отличие большинства изученных параметров позволяет утверждать, что морфометрические показатели сосудов ворсинчатого хориона могут являться маркером критических изменений в эндотелии первичных капилляров, характеризующая вероятность развития осложнений, сопряженных с патологией формирующегося фетоплацентарного комплекса.

Таким образом, полученные результаты продемонстрировали статистическую достоверность изменений исследованных параметров в группе с несостоявшимся выкидышем, что не противоречит литературным данным о роли дисфункции эндотелия в патогенезе невынашивания [2, 16, 17], а также актуализирует исследование состояния эндотелия в качестве важного теста ранней диагностики гестационных осложнений.

Достоверное увеличение индекса апоптоза эндотелиоцитов сосудов хориона, а также концентрации сывороточного белка p53 в группе с несостоявшимся выкидышем подтверждает роль апоптоза в патогенезе рассматриваемой патологии. Необходимо подчеркнуть, что при микроскопическом исследовании препаратов ДЭК нами были обнаружены изменения ядер клеток: фрагментация, маргинация и компактизация хроматина (рис. 5), что свидетельствует об участии апоптоза в патогенезе дисфункции эндотелия и открывает перспективы исследования данного заболевания на молекулярном уровне.

Именно апоптоз эндотелиоцитов представляет форму повреждения, при которой происходит увеличение проницаемости сосудистой стенки для провоспалительных цитокинов и факторов роста, активируется система коагуляции, повышается адгезия лейкоцитов [18]. Индукция апоптоза часто сопровождается патологией гестации. Патоморфологическая картина спонтанного выкидыша характеризуется нарушением процессов кровообращения, наличием кровоизлияний, возникающих на фоне резко выраженной дезорганизации процессов апоптоза [19]. Формирование цитотрофобласта, васкулогенез в строме ворсин требуют адекватного снабжения кислородом и питательными веществами. Гипоксия тканей является индуктором апоптоза, определяя патогенез дисфункции эндотелия. Активизация апоптоза приводит к повреждению эндотелиальной выстилки, что влечет за собой нарушение формирования фетоплацентарного комплекса и развитие гестационных осложнений. Исследование апоптоза как маркера повреждения эндотелиоцитов открывает новые возможности диагностики сосудистой патологии, что в акушерстве расширяет перспективы снижения материнской и перинатальной заболеваемости.

Заключение

Эндотелиальная дисфункция означает нарушение сосудистого гомеостаза и приводит к критическим изменениям в микроциркуляторном русле, что на ранних сроках беременности нарушает процессы имплантации и инвазии трофобласта. Проведенный анализ актуализирует диагностику эндотелиальной дисфункции в качестве прогностического теста для обнаружения сосудистых нарушений у беременных. Исследование состояния эндотелия в I триместре бе-

ременности открывает новые возможности ранней малоинвазивной диагностики нарушений в системе мать–плацента–плод. Совершенствование методов своевременного выявления патологии фетоплацентарного комплекса представляет важнейшую задачу в акушерстве, определяя пути снижения материнской и перинатальной заболеваемости.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература/References

- George EM, Granger JP. Endothelin: Key mediator of hypertension in preeclampsia. *Am J Hypertens* 2011; 24 (29): 964–69.
- Бицадзе В.О., Макацария А.Д., Хизроева Д.Х. и др. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложненной беременности. *Практ. медицина*. 2012; 5 (60): 22–9. [Bitsadze V.O., Makatsaria A.D., Khizroeva D.Kh. et al. Trombophilia kak vazhnishee zveno patogeneza oslozhennoi beremennosti. *Prakt. meditsina*. 2012; 5 (60): 22–9 (in Russian).]
- Комилова М.С., Пахомова, Ж.Е. Оценка маточно-плацентарно-плодового кровотока и морфологических особенностей плаценты при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты. *Акушерство и гинекология*. 2015; 5: 43–7. [Komilova M.S., Pakhomova, Zh.E. Otsenka matochno-platsentarno-plodovogo krovotoka i morfologicheskikh osobennostey platsenty pri prezhdevremennoi otsloike normal'no raspolozhennoi platsenty. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2015; 5: 43–7 (in Russian).]
- Капустин Р.В., Аржанова О.Н., Шляхтенко Т.Н. и др. Состояние системы гемостаза у беременных с гестационным сахарным диабетом. *Журн. акушерства и женских болезней*. 2013; LX (2): 101–9. [Kapustin R.V., Arzhanova O.N., Shliakhtenko T.N. et al. Sostoianie sistemy gemostaza u beremennykh s gestatsionnym sakharnym diabetom. *Zhurn. akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2013; LX (2): 101–9 (in Russian).]
- Дивакова Т.С., Фомина М.П. Особенности влияния дидрогестерона и ацетилсалициловой кислоты на плацентарный ангиогенез при осложненной беременности. *Медицинские новости*. 2014; 2: 67–72. [Divakova T.S., Fomina M.P. Osobennosti vlianiia didrogesterona i atsetilsalitsilovoi kisloty na platsentarnyi angiogenez pri oslozhennoi beremennosti. *Meditsinskie novosti*. 2014; 2: 67–72 (in Russian).]
- Александрова Н.В., Баев О.Р. Ранние этапы становления системы мать–плацента–плод. *Акушерство и гинекология*. 2011; 8: 4–10. [Aleksandrova N.V., Baev O.R. Rannie etapy stanovleniia sistemy mat'-platsenta-plod. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2011; 8: 4–10 (in Russian).]
- Макаров О.В., Волкова Е.Н., Джохадзе Л.С. Перспективы диагностики и прогнозирования преэклампсии. *Рос. вестн. акушерства-гинекологии*. 2012; 2 (1): 35–42. [Makarov O.V., Volkova E.N., Dzhokhadze L.S. Perspektivy diagnostiki i prognozirovaniia preeklampsii. *Ros. vestn. akusherstva-ginekologii*. 2012; 2 (1): 35–42 (in Russian).]
- Волкова Е.В., Копылова Ю.В. Роль сосудистых факторов роста в патогенезе плацентарной недостаточности. *Акушерство, гинекология и репродуктология*. 2013; 7 (2): 29–33. [Volkova E.V., Kopylova Yu.V. Rol' sosudistykh faktorov rosta v patogeneze platsentarnoi nedostatocnosti. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktologiya*. 2013; 7 (2): 29–33 (in Russian).]
- Оразмуратов А.А., Апресян С.В., В.Е. Радзинский. Плацентарная недостаточность: реалии и перспективы. М.: Status Praesens, 2009. [Orazmuradov A.A., Apresian S.V., Radzinskii V.E. Platsentarnaiia nedostatochnost': realii i perspektivy. Moscow: Status Praesens, 2009 (in Russian).]
- Феоктистова В.С., Вавилова Т.В., Сироткина О.В. и др. Новый подход к оценке дисфункции эндотелия: определение количества циркулирующих эндотелиальных клеток методом проточной цитометрии. *Клин. лабораторная диагностика*. 2015; 60 (4): 23–7. [Feoktistova V.S., Vavilova T.V., Sirotkina O.V. et al. Novyi podkhod k otsenke disfunktsii endoteliia: opredelenie kolichestva tsirkuliruiushchikh endotelial'nykh kletok metodom protochnoi tsitometrii. *Klin. laboratornaia diagnostika*. 2015; 60 (4): 23–7 (in Russian).]

11. Li C, Chen R, Deng C. An effective treatment for penile strangulation. *Mol Med Report* 2013; 8 (1): 201–4.
12. Hladovec J, Prerovsky I, Stanek V et al. Circulating endothelial cells in acute myocardial infarction and angina pectoris. *Klin Wochenschr* 1978; 56 (20): 1033–6.
13. Овсяник Д.М., Фомин А.В. Аспекты патоморфогенеза и диагностики инфицированного панкреонекроза (обзор литературы). *Вестн. Витебского государственного медицинского университета*. 2014; 13 (3): 92–102. [Ovsianik D.M., Fomin A.V. Aspekty patomorfogeneza i diagnostiki infitsirovannogo pankreonekroza (obzor literatury). *Vestn. Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2014; 13 (3): 92–102 (in Russian).]
14. Савельев В.С., Петухов В.А. Перитонит и эндотоксिनотическая агрессия. М.: Медицина, 2012. [Savel'ev V.S., Petukhov V.A. *Peritonit i endotoksinoza i agressiia*. Moscow: Meditsina, 2012 (in Russian).]
15. Кошухов Р.Х., Волкова Е.В., Макаров О.В. и др. Диагностическое и прогностическое значение микроальбуминурии у беременных группы риска по преэклампсии. *Вестн. РГМУ*. 2009; 4: 51–6. [Koshukhov R.Kh., Volkova, E.V., Makarov O.V. et al. *Diagnostiche-skoe i prognosticheskoe znachenie mikroal'buminurii u beremennykh* gruppy riska po preeklampsii. *Vestn. RGMU*. 2009; 4: 51–6 (in Russian).]
16. Banek CT, Bauer AJ, Gingery A. Timing of ischemic insult alters fetal growth trajectory, maternal angiogenic balance, and markers of renal oxidative stress in the pregnant rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2012; 303 (6): 658–64.
17. Lamarca B. Endothelial dysfunction. An important mediator in the pathophysiology of hypertension during preeclampsia. *J Minerva Ginecol* 2012; 64 (4): 309–20.
18. Левкович М.А., Неведова Д.Д., Плахотия Т.Г. Иммунологические предикторы невынашивания беременности в I триместре. *Журн. акушерства и женских болезней*. 2017 (66): 38–9. [Levkovich M.A., Nefedova D.D., Plakhotia T.G. *Immunologicheskie prediktory nevynashivaniia beremennosti v I trimestre*. *Zhurn. akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2017 (66): 38–9 (in Russian).]
19. Трохимович О.В. Иммуногистохимические особенности хориона и эндометрия у женщин с ранними потерями беременности. *Morphologia*. 2015; 9 (1): 58–64. [Trokhimovich O.V. *Immunogistokhimicheskie osobennosti khoriona i endometriia u zhenshchin s rannimi poteriami beremennosti*. *Morphologia*. 2015; 9 (1): 58–64 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Миронов Алексей Валентинович – канд. мед. наук, ГБУЗ «ГКБ №13», ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: Mironov75av@gmail.com; ORCID: 0000-0002-1490-7004

Умаханова Мадина Мусаевна – д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-5204-4780.

Жукоцкий Александр Васильевич – д-р мед. наук, проф., Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России

Alexey V. Mironov – Cand. Sci. (Med.), City Clinical Hospital №13, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: 0000-0002-1490-7004.

Madina M. Umakhanova – D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: 0000-0002-5204-4780

Alexandr V. Zhukocky – D. Sci. (Med.), Prof., Federal Research and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.04.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 29.06.2020