

АНТИАГРЕГАНТНАЯ ТЕРАПИЯ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ СИСТЕМА У БЕРЕМЕННЫХ

ANTIPLATELET THERAPY AND THE ENDOTHELIAL SYSTEM DURING PREGNANCY

A. Mironov
M. Umakhanova
A. Torchinov
N. Bogachyova

Summary. The analysis of effects on the endothelial system during pregnancy dipyridamole having the properties of operation and angioprotectors. The study included 140 pregnant women: the main group consisted of 74 patients, whose therapy included dipyridamole, the control group consisted of 66 respondents. All patients underwent hemostatic examination and cytological diagnosis of endothelial dysfunction. The results showed a favorable effect of dipyridamole therapy on the state of the endothelial system in pregnant women.

Keywords: pregnancy, endothelium, dipyridamol.

Миронов Алексей Валентинович

ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова (Москва); ГБУЗ
Городская клиническая больница № 13 ДЗ Москвы
Mironov75av@gmail.com

Умаханова Мадина Мусаевна

ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова (Москва)

Торчинов Амирхан Михайлович

ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова (Москва)

Богачева Наталья Сергеевна

ГБУЗ Городская клиническая больница № 13 ДЗ Москвы

Аннотация. Проведен анализ влияния на эндотелиальную систему у беременных дипиридамола, обладающего свойствами антиагреганта и ангиопротектора. В исследование включено 140 беременных: основную группу составили 74 пациентки, принимавшие дипиридамолом во время беременности, контрольную группу составили 66 респондентов. У всех беременных проведено общеклиническое обследование, в том числе оценено состояние гемостаза, а также осуществлена цитологическая диагностика эндотелиальной дисфункции. Результаты продемонстрировали благоприятное влияние терапии дипиридамолом на состояние эндотелиальной системы у беременных.

Ключевые слова: беременность, эндотелий, дипиридамолом.

Актуальность

Эндотелиальная дисфункция рассматривается сегодня как основное патогенетическое звено гемодинамических нарушений в фетоплацентарном комплексе. Успешное развитие беременности во многом зависит от адекватной имплантации и плацентации с установлением полноценного кровотока в системе мать-плацента-плод [1].

Учитывая сложный этиопатогенез, находящийся до сих пор на этапе исследования, алгоритм лечения эндотелиальной дисфункции окончательно не сформулирован. При эндотелиальной дисфункции повышается продукция цитокинов воспаления, вазоконстрикторов и протромботических медиаторов, снижается продукция вазодилататоров. Терапия эндотелиальной дисфункции имеет целью восстановление равновесия описанных выше факторов, ограничение действия одних эндотелиальных медиаторов, компенсацию дефицита других и восстановление их функционального баланса [2]. Особую сложность представляет коррекция нарушения функции эндотелия у беременных, требующая использования только тех средств, которые разрешены к применению во время гестации. Исследование в данном направлении систематизирует наши знания о тера-

пии эндотелиальной дисфункции, а также определяет новые пути профилактики акушерской и перинатальной патологии.

Одним из препаратов выбора во время беременности, обладающих антиагрегантными и ангиопротекторными свойствами является дипиридамолом. Важной особенностью антитромбоцитарного эффекта дипиридамола является его способность блокировать адгезию тромбоцитов к субэндотелию и коллагену и стимулировать образование эндотелием простаглицина. Кроме того, дипиридамолом обладает способностью ингибирования экспрессии провоспалительных цитокинов, участвующих в индукции процесса тромбогенеза [3], а также участвующих в патогенезе эндотелиальной дисфункции. Очень важно воздействие дипиридамола не только на тромбоциты, но и на сосудистую стенку: подавляя фосфодиэстеразу, дипиридамолом способствует накоплению цАМФ и цГМФ, что усиливает сосудорасширяющий эффект оксида азота и простаглицина [4]. Одним из антитромботических механизмов действия дипиридамола является увеличение выброса активатора плазминогена (tPA), который занимает ведущее место в патогенезе эндотелиальной дисфункции [4]. Дипиридамолом одновременно регулирует и опосредованную оксидом азота вазодилатацию, и выделение супероксида из эндотелия

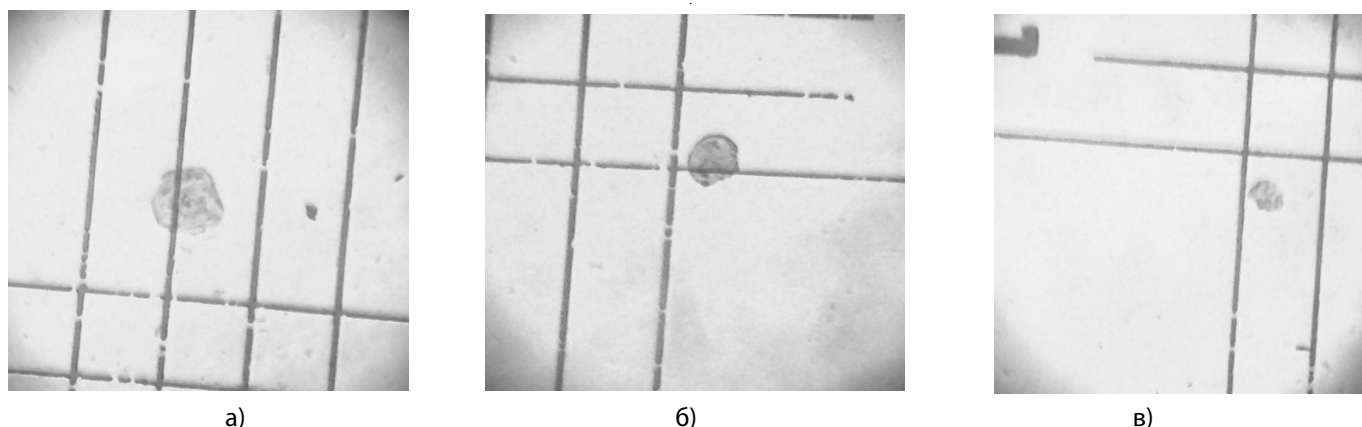


Рис. 1.(а, б, в) — Десквамированные эндотелиоциты в камере Горяева. Окраска метиленовый синий. Увеличение 600х.

[5]. Комбинированный антиагрегантный и вазодилаторный эффект дипиридамола способствует улучшению перфузии ткани за счет торможения образования свободных радикалов в тромбоцитах и эндотелиальных клетках [4]. Таким образом, сочетанное воздействие дипиридамола на тромбоцитарное звено гемостаза и сосудистую стенку позволяет рассматривать данный препарат как средство патогенетического лечения эндотелиальной дисфункции.

Пациенты и МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 140 беременных. Все пациентки были госпитализированы в гинекологическое отделение ГБУЗ ГКБ № 13 ДЗ г. Москвы с диагнозом угрожающего или начавшегося самопроизвольного выкидыша. Основную группу составили 74 пациентки, принимавшие дипиридамола во время беременности не менее 7 суток до начала исследования. Суточная дозировка препарата составила 75 мг/сутки. Средний срок беременности в этой группе составил $11 \pm 7,95$ недели. Диагноз угрожающего самопроизвольного выкидыша уставлен 22 беременным (29,7%), начавшийся самопроизвольный выкидыш диагностирован у 52 пациенток этой группы (70,3%). Всем беременным этой группы проводилась по показаниям гемостатическая, спазмолитическая, витаминотерапия.

Контрольную группу составили 66 пациенток. Средний срок беременности в этой группе составил $10,3 \pm 4,35$ недель. Диагноз угрожающего самопроизвольного выкидыша выявлен у 11 беременных контрольной группы (16,67%). Начавшийся самопроизвольный выкидыш диагностирован у 55 пациенток этой группы (83,33%). Всем женщинам этой группы проводилась по показаниям гормональная, гемостатическая, спазмолитическая, витаминотерапия.

У всех беременных проведено общеклиническое обследование, в том числе оценено состояние гемостаза. Исследовались следующие лабораторные показатели свертывающей системы: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс, фибриноген, международное нормализованное отношение (МНО), среднее количество тромбоцитов, средний объем тромбоцита.

В исследуемых группах проведена цитологическая диагностика эндотелиальной дисфункции. Согласно методике J. Hladovec (1978) [8] проведен подсчет десквамированных эндотелиальных клеток (ДЭК) периферической крови. Принцип метода основан на выделении эндотелиоцитов вместе с тромбоцитами центрифугированием с последующим осаждением тромбоцитов раствором АДФ. Определение количества циркулирующих ДЭК проводилось при помощи фазово-контрастного микроскопа Leika DM 1000 в камере Горяева (10 мкл). У каждой пациентки подсчитано десять проб по 10 мкл плазмы (всего 100 мкл), суммированы данные о количестве ДЭК во всех десяти пробах и установлено их общее количество, которое выражается в единицах на 100 мкл плазмы. Микроскопически ДЭК представляют собой плоские структуры толщиной 1–2 мкм и диаметром 10–50 мкм и обладают выраженной морфологической неоднородностью. При подготовке цитологических препаратов мы использовали окраску 0,1% раствором метиленового синего, что позволяло достигать наилучший цветовой контраст между цитоплазмой эндотелиоцитов и фоном, обеспечивая обработку в автоматическом режиме большого массива исследуемого материала. У всех беременных проводилась фотофиксация ДЭК и компьютерная обработка изображения с использованием компьютерной видеопроставки для обработки и анализа изображений Leika Application Suite LAZ EZ Version 2.1.0. (2012). У каждой пациентки в автоматическом режиме проведено морфометрическое исследование 100 де-

скамированных эндотелиоцитов и определен средний диаметр изучаемых клеток (рис. 1).

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакетов прикладных программ Statistica 10 и SAS JMP 11 и Excel (Microsoft Office Excel 2003) Для описания количественных показателей использовались среднее значение и стандартное отклонение в формате « $M \pm S$ ». Для сравнения параметрических величин, рассчитанных на основе полученных выборок, применялся классический *t*-тест Стьюдента. Сравнение непараметрических величин проводилось на основе критерия Манна-Уитни-Уилкинсона. Статистическая значимость фиксировалась на уровне вероятности ошибки $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Возраст женщин в исследуемых группах колебался от 20 до 41 года. Средний показатель возраста в основной группе составил $28,9 \pm 5,2$ лет. В контрольной группе средний показатель возраста составил $30,5 \pm 5,7$ лет. При изучении образа жизни исследуемых беременных получены следующие результаты. В основной группе работало и училось 49 человек (66,2%). Малоактивный образ жизни был у 24 пациенток (32,4%). В контрольной группе выявлено 39 женщин занятых на работе или учебе (59,1%), малоактивный образ жизни встречался в этой группе у 33 человек (50%). При исследовании вредных привычек следует выделить никотиновую зависимость. В основной группе этот показатель составил 9,6% (7 чел.). В контрольной группе курили 9,1% беременных (6 чел.). Алкогольной и наркотической зависимости в исследуемых группах выявлено не было. Средний показатель индекса массы тела в основной группе составил $22,6 \pm 3,6$ кг/м². Предожирение (ИМТ составляет от 25 до $29,9$ кг/м²) выявлено у 11 беременных (14,9%), ожирение I степени (ИМТ составляет от 30 до $34,9$ кг/м²) у 3 человек (4,1%). Средний показатель индекса массы тела в контрольной группе составил $23,6 \pm 4,4$ кг/м². При этом предожирение выявлено у 12 пациенток (18,2%), ожирение I степени обнаружено у 3 пациенток (4,5%), ожирение II степени (ИМТ составляет от 35 до $39,9$ кг/м²) выявлено у 3 пациенток (4,5%).

С дисфункцией эндотелия ассоциируются все основные сердечно-сосудистые факторы риска: ожирение, гиперхолестеринемия, курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет [7; 8]. При заболеваниях, сопряженных с атеросклеротическим поражением сосудов, эндотелий представляет орган-мишень, поскольку эндотелиальная выстилка сосудов участвует в регуляции сосудистого тонуса и гемостаза. В нашей работе по основным факторам риска развития эндотелиальной дисфункции — ожирению, гиподинамии и курению — исследуемые группы были статистически сопоставимы.

Изучение экстрагенитальной патологии у исследуемого контингента продемонстрировало следующие результаты. Заболевания желудочно-кишечного тракта в стадии компенсации встречались у 5,4% беременных основной группы (5 чел.) и у 9,1% контрольной группы (6 чел.). Заболевания мочевыделительной системы — у 6 чел основной группы (8,1%), и у 4 человек контрольной группы (6,1%). Заболевания щитовидной железы выявлены у 4,1% женщин основной группы (3 чел.), и у 6,1% (4 чел.) контрольной группы. Хронические заболевания сердечно-сосудистой системы в стадии компенсации: 1 человек (1,4%) в основной группе и 1 человек (1,5%) — в контрольной группе. Все выявленные заболевания были в стадии ремиссии на момент обследования. Гипертоническая болезнь и сахарный диабет были критериями исключения в исследовании, так как являются самостоятельными предикторами развития эндотелиальной дисфункции.

Изучен акушерский анамнез в исследуемых группах. В литературе описывается отрицательное влияние эндотелиальной дисфункции на невынашивание беременности [9–11 и др.]. Исследование функции эндотелия спиральных артерий показало, что у большинства женщин с ранними репродуктивными потерями на момент обследования обнаруживается снижение производных оксида азота в сыворотке крови [10]. При угрозе прерывания беременности в I триместре отмечается повышение экспрессии СЭФР, эндотелина-1, ФНО- α . [11]. В нашем исследовании в основной группе самопроизвольное прерывание беременности в анамнезе выявлено у 20 беременных (27%). Привычное невынашивание диагностировано в этой группе у 3 пациенток (4,1%). В контрольной группе невынашивание в анамнезе встречалось у 23 женщин (34,8%). У 3 беременных основной группы (4,5%) диагностировано привычное невынашивание. Количество женщин, у которых в анамнезе был искусственный аборт до 12 недель, составило в основной группе 16,2% (12 чел.) и 7,6% — в контрольной группе (5 чел.). Бесплодие в анамнезе диагностировалось в основной группе у 5 пациенток (6,8%), в контрольной группе — у 3 пациенток (4,5%).

При исследовании гинекологической патологии также не было выявлено достоверных отличий в исследуемых группах. Гиперпластические процессы эндометрия диагностированы до настоящей беременности у 2 женщины в основной группе (2,7%) и у 4 — в контрольной (6,1%). Миома матки выявлена у 5,4% пациенток основной группы (4 чел.) и у 4 человек контрольной группы (6,1%). Эндометриоз диагностировался до настоящей беременности у 2,7% женщин основной группы (2 чел.), и у 4 женщин контрольной группы (6,1%). Дисфункциональные маточные кровотечения диагностировались до настоящей беременности у 4 женщин основной груп-

Таблица 1. Лабораторные показатели свертывающей системы (N=140).

Показатель	АЧТВ, сек.	Протромбиновый индекс, %	Фибриноген, г/л	МНО	Среднее количество тромбоцитов, $\times 10^9$ /л	Средний объем тромбоцита, fl
Основная группа, n=74	30,1 $\pm 3,52$	88 $\pm 10,21$	4,3 $\pm 0,84$	1,1 $\pm 0,08$	235,5 $\pm 69,12$	8,7 $\pm 0,93$
Контрольная группа, n=66	29,4 $\pm 3,24$	93,4 $\pm 14,23$	3,9 $\pm 0,93$	1,1 $\pm 0,12$	234,2 $\pm 69,11$	9,1 $\pm 1,32$

пы (5,4%), и у 4 женщин контрольной группы (6,1%). Перенесенный острый сальпингоофорит или хронический сальпингоофорит в стадии ремиссии выявлялся у 9 человек основной группы (12,2%) и у 2 человек контрольной группы (3%).

Таким образом, сравнение клинических данных беременных в основной и контрольной группах показало отсутствие достоверных отличий по изучаемым признакам. По основным факторам риска эндотелиальной дисфункции — ожирению, гиподинамии, курению — исследуемые группы пациенток были сопоставимы. Наличие хронических заболеваний также не имело достоверных отличий в исследуемых группах.

Проведен анализ показателей коагулограммы в сравниваемых группах. Во время беременности происходят адаптационные изменения в свертывающей системе, которая принимает активное участие в гестационном процессе. С самых ранних сроков физиологически протекающая беременность сама по себе является тромбофилическим состоянием. К предрасполагающим факторам в первую очередь относится состояние физиологической гиперкоагуляции, ингибирование фибринолиза, тенденция к стазу в результате гормональных изменений, а также снижение содержания и активности естественных антикоагулянтов крови, повышение функциональной активности тромбоцитов [15]. По данным литературы, нарушения свертывающей системы имеют высокую степень корреляции с такими осложнениями беременности, как спонтанные аборты, привычное невынашивание, неразвивающаяся беременность [12–14]. При оценке основных показателей плазменного звена системы коагуляции в исследуемых группах получены следующие результаты (табл. 1). Средний показатель АЧТВ составил $30,1 \pm 3,52$ сек. в основной группе и $29,4 \pm 3,24$ сек. в контрольной группе ($p > 0,05$). Протромбиновый индекс составил $88,0 \pm 10,21\%$ в основной группе, и $93,4 \pm 14,23\%$ — в контрольной группе ($p > 0,05$). Средний уровень фибриногена был $4,3 \pm 0,84$ г/л в основной группе и $3,9 \pm 0,93$ г/л в контрольной группе ($p > 0,05$). Средний показатель МНО: $1,1 \pm 0,08$ в основной группе и $1,1 \pm 0,12$ в контрольной группе ($p > 0,05$).

Проведена оценка тромбоцитарного звена свертывающей системы. Известно, что тромбоциты, их функциональные свойства принимают большое участие в развитии беременности ранних сроков. В научной литературе указывается, что тромбоциты участвуют в обеспечении трофики эндотелия: ангиотрофические функции тромбоцитов убедительно доказаны электронно-микроскопическими и ангиографическими исследованиями [16]. Дефицит тромбоцитов приводит к нарушению трофики эндотелиальной выстилки сосудов, что влечет за собой нарушение и сосудистого звена системы свертывания крови [17].

В нашем исследовании среднее количество тромбоцитов составило $235,5 \pm 69,12 \times 10^9$ /л в основной группе и $234,2 \pm 69,11 \times 10^9$ /л — в контрольной группе, и не имело достоверных отличий в исследуемых группах ($p > 0,05$). Измерение среднего объема тромбоцитов также не показало достоверных отличий в нашем исследовании. Измерение объема тромбоцитов в гематологическом анализаторе проводится в единицах измерения фемтолитрах, что соответствует 1×10^9 микролитра. Средний объем тромбоцита составил $8,7 \pm 0,93$ fl в основной группе и $9,1 \pm 1,32$ fl в контрольной группе ($p > 0,05$).

У всех пациенток в исследуемых группах проведена цитологическая диагностика эндотелиальной дисфункции. Циркулирующие десквамированные эндотелиоциты — это клетки, которые отделяются от стенки эндотелия в процессе его поражения, и потому могут выступать прямым клеточным маркером дисфункции эндотелиальной системы [18]. Усиление десквамации эндотелиальных клеток в крови наблюдается при повреждении эндотелия, которое сопровождается апоптозом поврежденных клеток [19]. Количество циркулирующих ДЭК в периферической крови у здоровых людей очень мало, так как при отсутствии патологических состояний процесс обновления эндотелия медленный, а нежизнеспособные эндотелиальные клетки быстро удаляются из кровотока ретикулоэндотелиальной системой [20]. В то же время, рядом авторов показано увеличение количества этих клеток при различных патологических состояниях, сопряженных с сосудистыми нарушениями [18; 21]. Подсчет циркулирующих ДЭК в нашем исследо-

Таблица 2. Цитометрические параметры эндотелиальной системы в исследуемых группах (N=140).

Показатель	Количество ДЭК, 10 ⁴ клеток/100мл	Ср. диаметр ДЭК, мкм
Основная группа, n=74	7,9±2,75*	37,3±4,54**
Контрольная группа, n=66	9,9±5,05	32,7±7,61

Примечание: * — $p < 0,05$ (достоверность различий установлена по отношению к контрольной группе);

** — $p < 0,001$ (достоверность различий установлена по отношению к контрольной группе).

вании продемонстрировал следующие результаты. В основной группе среднее количество циркулирующих ДЭК составило $7,9 \times 10^4$ клеток/100 мл. Диапазон колебаний среднего количества десквамированных эндотелиоцитов в 100 мл периферической крови составил от 3 до 15×10^4 клеток/100 мл. Стандартное отклонение этого параметра от среднего значения составило $\pm 2,75$ клеток/100 мл.

В контрольной группе среднее количество десквамированных эндотелиоцитов было почти в полтора раза выше показателя основной группы и составило $9,92 \times 10^4$ клеток/100мл. Диапазон колебаний среднего количества клеток составил от 5 до 27×10^4 клеток/100 мл. Стандартное отклонение данного показателя составило $\pm 5,05$ клеток/100мл.

Эндотелиальные клетки отсоединяются от стенки сосуда как в неизменной форме, так и в виде клеточных фрагментов, циркулирующие эндотелиальные клетки могут быть представлены в периферической крови апоптотическими клетками, которые можно отличить при микроскопии, так как при апоптозе нарушена целостность плазматической мембраны и изменены геометрические параметры клетки [19]. Морфологическая картина апоптоза представляется как уменьшение объема клетки, сморщивание цитоплазматической мембраны, конденсация ядра, разрывы нити ядерной ДНК и последующий распад ядра на части, фрагментация клетки на мембранные везикулы с внутриклеточным содержимым (апоптотные тельца) [22]. Таким образом, геометрия циркулирующих эндотелиоцитов может являться информативным параметром поражения эндотелиальной системы.

Средний эквивалентный диаметр циркулирующих ДЭК составил в основной группе 37,28 мкм. Колебание данного показателя составило от 28 до 50 мкм. Стан-

дартное отклонение данного показателя в контрольной группе составило $\pm 4,5$ мкм.

Средний эквивалентный диаметр ДЭК в контрольной группе составил 32,70 мкм. Диапазон колебаний данного значения составил от 17,5 до 49 мкм. Стандартное отклонение среднего диаметра циркулирующих эндотелиоцитов основной группы составило $\pm 7,6$ мкм (табл. 2).

Таким образом, прием дипиридамола изменял состояние эндотелиальной системы у беременных. Исследуемые группы были статистически сопоставимы не только по анамнезу, вредным привычкам, соматической патологии (с учетом факторов риска развития эндотелиальной дисфункции), но и по рутинным показателям свертывающей системы. Тем не менее, проведенное исследование цитоморфометрических маркеров поражения эндотелиальной системы показало статистически достоверное отличие в сравниваемых группах.

Заключение

Эндотелиальная дисфункция является важной составляющей патогенеза многих заболеваний, сопряженных с поражением сосудистой системы. К данным заболеваниям относят и нарушения фетоплацентарного комплекса. Поиск путей своевременной профилактики сосудистых нарушений во время беременности является ключевым моментом снижения материнской и перинатальной заболеваемости. В работе продемонстрирован ангиопротективный эффект применения антиагрегантной терапии за счет благоприятного воздействия на эндотелий сосудов. Применение у беременных дипиридамола патогенетически обосновано с точки зрения коррекции состояния эндотелиальной системы, что может профилактировать развитие акушерских и перинатальных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бицадзе, В. О. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложненных беременностей / В. О. Бицадзе, А. Д. Макацария, Д. Х. Хизроева и др. // Практическая медицина. — 2012. — 5(60). С. 22–9.
2. Путилина, М. В. Эндотелий — мишень для новых терапевтических стратегий при сосудистых заболеваниях головного мозга // Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова: Научно-практический рецензируемый журнал / Всероссийское общество неврологов, Российское общество психиатров. — 2017. — Т. 117, № 10. — С. 122–130.
3. Якимова, А. В., Макаров, К. Ю., Соколова, Т. М. Анти тромботическая терапия как средство улучшения перинатальных исходов у женщин с плацентарной недостаточностью (обзор литературы). Эффективная фармакотерапия, 2015, 50: 6–10.
4. Танашян, М. М., Домашенко, М. А. Дипиридамол в комплексной терапии хронических цереброваскулярных заболеваний. — Нервные болезни. — 2012. — № 3. — С 27–30/
5. Chakrabarti, S., Freedman, J. E. Dipyridamole, cerebrovascular disease, and the vasculature // *Vascul. Pharmacol.* 2008. Vol. 48. № 4–6. P. 143–149.
6. Hladovec, J. Circulating endothelial cells in acute myocardial infarction and angina pectoris. // *Klin. Wochenschr.* — 1978. -Vol.56, 20. — P. 1033–36.
7. Загородских, Е. Б., Черкасов, В. А., Щёктова А. П. Маркеры эндотелиальной дисфункции и их прогностическое значение при остром панкреатите тяжелого течения. Фундаментальные исследования. — 2013. — № 9. — С. 355–361.
8. Асташев, П. Е., Гудымович, В. Г. Маркеры эндотелиальной дисфункции как прогностический признак течения внутрисердечного инфекционного процесса. Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова 2011, т. 6, № 3 С. 3–8.
9. Коваленко, А. Е., Калинина, Н. И., Алексеенкова, М. В., Панина, О. Б., Савельева, Г. М. Биохимические маркеры угрожающих преждевременных родов // Акуш и гинекол. — 2013. — № 3. С. 43–47.
10. Айени Даниель Олусола., Туре Пенго Эльвира Д. Ф. Особенность эндотелиальной функции сосудов матки у женщин с ранними репродуктивными потерями. — IV международная научная конференция «science 4 health» РУДН.-Москва — 2012., с. 20/
11. Эльжорукаева, Ж. А. Терапия угрозы прерывания беременности утроежестаном: автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук / Ростовский НИИ акушерства и педиатрии, 2006. — 21 с.
12. Khalafallah, A. A. Review of management and outcomes in women with thrombophilia risk during pregnancy at a single institution/ A. A. Khalafallah, A. R. Ibraheem, Q. Y. Teo, et al. // *Obstet Gynecol.* 2014;2014:1–6.
13. Patel, E. M. Temporal trends in maternal medical conditions and stillbirth// E. M. Patel, W. H. Goodnight, A. H. James, C. A. Grotegut// *Am J Obstet Gynecol.* — 2015. — 212(5). — P. 673.
14. Coriu, L. Inherited thrombophilia in pregnant women with intrauterine growth restriction/ L. Coriu, E. Copaciu, D. Tulbure, et al. // *J Clin Med.* 2014. — 9(4). P. 351–5.
15. Folkeringa, N. Reduction of high fetal loss rate by anticoagulant treatment during pregnancy in antithrombin, protein C or protein S deficient women. // *Haematol* — 2007.-136 (4): P. 656–61.;
16. Виноградская, Ю. Б. Морфофункциональное состояние клеток крови у женщин с физиологической беременностью в I триместре и при угрозе самопроизвольного выкидыша / Ю. Б. Виноградская, И. А. Василенко, В. Е. Радзинский [и др.] // Материалы конференции «Новое в гематологии и клинической трансфизиологии. Москва, 15–16 апреля 2003 г. Проблемы гематологии и переливания крови. 2003. — № 2. — С. 35.
17. Terry, G. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: Mechanisms of pathogenesis // *Oncologist.* — 2009. — 14. (10). — P. 12–21.
18. Li, C. Detection and Validation of Circulating Endothelial Cells, a Blood-based Diagnostic Marker of Acute Myocardial Infarction / Li C., Wu Q., Liu B., Yao Y., Chen Y. et al. // *PLoS ONE.* — 2013. — № 8(3). — P. 584.
19. Феоктистова, В. С. Новый подход к оценке дисфункции эндотелия: определение количества циркулирующих эндотелиальных клеток методом проточной цитометрии/ В. С. Феоктистова, Т. В. Вавилова, О. В. Сироткина и др. // Клиническая лабораторная диагностика. — 2015 — Т. 60, № 4. — С. 23–27.
20. Fadini, G. P. Reduced endothelial progenitor cells and brachial artery flow-mediated dilation as evidence of endothelial dysfunction in ocular hypertension and primary open-angle glaucoma / G. P. Fadini, C. Pagano, I. Baesso, O. Kotsafti, D. Doro et al.// *Acta Ophthalmol.* — 2010. — Vol. 88. — P. 135–141.
21. Lampka, M., Grąbczewska, Z., Jendryczka-Mackiewicz, E. Circulating endothelial cells in coronary artery disease. *Kardiologia Polska.* — 2010. — Vol.68(10). — P. 1100–1105.
22. Мнихович, М. В. Оценка апоптоза при раке молочной железы по данным изучения полутонких срезов и электронной микроскопии. Морфология. — 2011. — Т. V, № 2. — С. 45–48.

© Миронов Алексей Валентинович (Mironov75av@gmail.com), Умаханова Мадина Мусаевна,

Торчинов Амирхан Михайлович, Богачева Наталья Сергеевна.

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»