

# ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ ПРОГЕСТЕРОНА НА СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У БЕРЕМЕННЫХ

## PROGESTERONE AND ENDOTHELIAL SYSTEM AT PREGNANT WOMEN

**A. Mironov  
M. Umahanova  
N. Bogacheva**

*Summary.* The research included 174 pregnant women: the basic group was made by 66 patients taking the therapy by progesterone, the control group was made by 108 pregnant women. At all patients calculation of endothelial cells of peripheral blood is made and also the computer morphometry of circulating endotheliocytes is carried out. At 84 pregnant women in the studied groups assessment of a biochemical marker of endothelial dysfunction of hsCRP is carried out. The received results showed the beneficial effect of therapy by progesterone medicines on a condition of endothelial system at pregnant women.

*Keywords:* pregnancy, endothelium, progesteron.

**Миронов Алексей Валентинович**

К.м.н., ассистент, ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова; ГБУЗ Городская клиническая больница № 13 ДЗМ  
Mironov75av@gmail.com

**Умаханова Мадина Мусаевна**

Д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова

**Богачева Наталья Сергеевна**

ГБУЗ Городская клиническая больница № 13 ДЗМ

*Аннотация.* В исследование включено 174 беременных: основную группу составили 66 пациенток, принимавшие препараты прогестерона, контрольную группу составили 108 беременных, у которых не проводилась терапия препаратами прогестерона. У всех пациенток произведен подсчет десквамированных эндотелиальных клеток периферической крови, а также проведена компьютерная морфометрия десквамированных эндотелиоцитов. У 84 беременных в исследуемых группах проведена оценка биохимического маркера эндотелиальной дисфункции высокочувствительного С-реактивного белка. Полученные результаты показали благоприятное влияние терапии препаратами прогестерона на состояние эндотелиальной системы у беременных.

*Ключевые слова:* беременность, эндотелий, прогестерон.

### Актуальность

Эндотелиальная дисфункция на сегодняшний день представляется одним из ключевых моментов, объединяющих основные механизмы гомеостаза на уровне микроциркуляции в фетоплацентарном комплексе [1–7]. Нарушение баланса факторов ангиогенеза приводит к дисфункции эндотелия и клинически проявляется гестационными осложнениями (эклампсия, синдром задержки роста плода, преждевременные роды и др.) [8–10]. Следует отметить, что нарушения плацентации инициируются на ранних сроках беременности, протекая обычно бессимптомно либо с клиникой угрожающего самопроизвольного выкидыша [11]. В результате дефекты фетоплацентарного комплекса часто имеют клиническое проявление только в III триместре беременности, когда применяемая терапия оказывается малоэффективной [11, 12]. Концепция патогенеза эндотелиальной дисфункции включает воспалительный компонент поражения эндотелиоцитов. Медиаторы воспаления повышают проницаемость эндотелия, а также увеличивают экспрессию молекул адгезии [13]. Кроме того, провоспалительное воздействие на эндотелий затрагивает молекулярную ар-

хитектуру гликокаликса, что проявляется в десквамацией эндотелиоцитов и появлением их в периферической крови [14]. Биохимической основой дисфункции эндотелия является увеличение продукции тромборегуляторов (фактор Виллебранда, тромбоцитарный ростовой фактор PDGF, ингибитор активатора плазминогена, ангиотензин, эндотелин и т.п.), маркеров воспаления (IL-1, IL-6, IL-8, TNF-альфа, С-реактивный белок и т.п.), молекул адгезии (Е-селектина, ICAM-1 и т.п.), а также ускорение процессов апоптоза эндотелиоцитов [15].

Одним из ингибиторов воспалительной реакции во время беременности является прогестерон, оказывающий воздействие на систему цитокинов. Прогестерон выступает одним из основных гормонов, который ингибирует опосредованную через Т-лимфоциты реакцию отторжения плода, воздействуя на синтез прогестерониндуцированного блокирующего фактора (PIBF), который направляет иммунный ответ матери через Т-хелперы II типа (IL-4, IL-6, IL-10 и др), тем самым индуцируя увеличение продукции асимметричных антител и предотвращая разрушение антигенов плодного яйца [16]. При низком содержании прогестерона иммунный

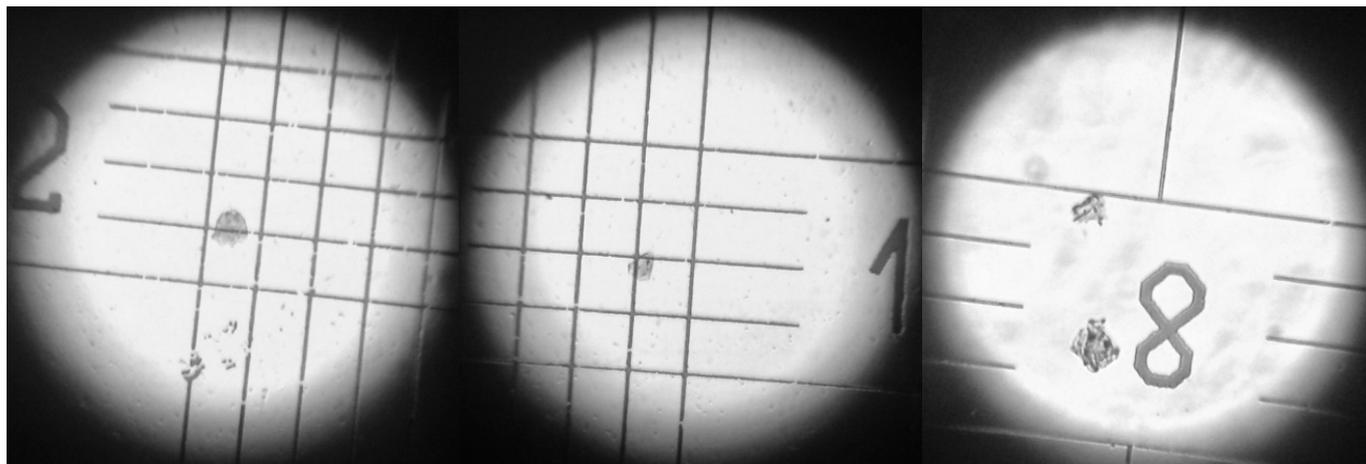


Рис. 1. Десквамированные эндотелиоциты в камере Горяева. Окраска метиленовой синий. Увеличение СМ х600.

ответ матери на трофобласт сдвигается в сторону более активного ответа через Т-хелперы I типа (TNF $\alpha$ , IL2, IL12, IFN $\gamma$  и др) с продукцией в основном провоспалительных цитокинов. Таким образом, прогестерон представляет собой мощный иммуносупрессор, влияющий на систему провоспалительных цитокинов во время беременности [17]. Помимо этого, в процессе подготовки к имплантации под влиянием прогестерона в эндометрии происходит повышение содержания ингибитора активации плазминогена типа 1 (PAI-1), тканевого фактора (TF), а также вазоконстриктора — эндотелина-1 [18]. Эта физиологическая регуляция гемостаза и сосудистого тонуса дифинирует влияние прогестерона на эндотелий во время беременности.

Целью нашего исследования стало изучение влияния терапии препаратами прогестерона на состояние эндотелиальной системы у беременных.

#### Пациенты и методы исследования

В исследование включено 174 беременных. Все пациентки были госпитализированы в гинекологическое отделение ГБУЗ ГКБ№ 13 ДЗ г. Москвы с диагнозом угрожающего или начавшегося самопроизвольного выкидыша. В зависимости от применения гестагенных препаратов беременные были разделены на две группы. Основную группу составили 66 пациенток с прогрессирующей беременностью, принимавшие препараты синтетического или микронизированного прогестерона. Контрольную группу составили 108 беременных, у которых на момент исследования не проводилась терапия препаратами прогестерона.

У всех пациенток в исследуемых группах произведена компьютерная морфоцитометрическая диагности-

ка эндотелиальной дисфункции. Согласно методике J. Hladovec (1978) [19] произведен подсчет десквамированных эндотелиальных клеток (ДЭК) периферической крови. Принцип метода базируется на сепарации эндотелиоцитов вместе с тромбоцитами с последующим осаждением тромбоцитов при помощи АДФ. Венозная кровь в объеме 4–5 мл отбирается в пробирки, в качестве стабилизатора используется 3,8% раствор цитрата натрия из расчета 1:9. Тромбоциты отделяются путем добавления раствора АДФ (из расчета 0,4 мл раствора АДФ на 1 мл супернатата), перемешивания смеси в течение 10 мин и центрифугирования (1000 оборотов, 10–15 мин). Бестромбоцитарная плазма осторожно отделяется от осажденных тромбоцитов и повторно центрифугируется (1000 оборотов, 20 мин). Полученная надосадочная жидкость сливается, и к осадку добавляется 0,1 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Определение количества циркулирующих ДЭК проводился 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 эндотелиальные клетки представляют плоские структуры толщиной 1–2 мкм и диаметром 10–50 мкм и обладают выраженной морфологической неоднородностью. При десквамации эндотелиоциты фиксируются при микроскопии как в неизменном виде, так и в виде клеточных фрагментов — так называемых, апоптических телец. Доказано, что поражение эндотелиальных клеток сопряжено с апоптозом [19]. Морфологическая картина апоптоза представляется как сморщивание цитоплазмы, уменьшение объема клетки, конденсация и последующий распад ядра на части,

фрагментация клетки на мембранные везикулы с внутриклеточным содержимым — апоптозные тельца [21]. У всех беременных проводилась фотофиксация циркулирующих эндотелиоцитов и компьютерная обработка изображения. Цитологические препараты исследовали под микроскопом Leika DM 1000 с компьютерной видеопроставкой для обработки и анализа изображений Leika Application Suite LAZ EZ Version 2.1.0. (2012). У каждой пациентки в автоматическом режиме проведено исследование 100 цитообъектов ДЭК и определен средний диаметр изучаемых клеток (см. рис. 1).

У 84 беременных в исследуемых группах проведена оценка биохимического маркера эндотелиальной дисфункции высокочувствительного С-реактивного белка — проводилось количественное определение параметра методом иммуноферментного анализа.

Результаты исследования подвергались статистическому анализу. Статистическая обработка материала осуществлялась с помощью программ Excel (Microsoft Office Excel 2003) и Statistica (for Windows release 6.0 компании StatSoft.Inc., 2002). Определялись средняя арифметическая величина ( $M$ ), ошибка средней арифметической ( $m$ ), отклонение варианты ( $v$ ). Вычислялся критерий Стьюдента ( $t$ ), и определялась достоверность двух средних величин ( $p$ ). В исследовании учитывались только достоверные различия исследуемых признаков ( $p \leq 0,05$ ).

## Результаты и их обсуждение

Основную группу составили 66 пациенток, принимавшие препараты синтетического или микронизированного прогестерона во время беременности не менее 3 суток до начала исследования. Средний срок беременности в этой группе составил  $9,74 \pm 4,3$  недели. Диагноз угрожающего самопроизвольного выкидыша выявлен у 11 беременных основной группы (16,67%). Начавшийся самопроизвольный выкидыш диагностирован у 55 пациенток этой группы (83,33%). Терапия дидрогестероном проводилась у 35 беременных (53,03%). Дозировка препарата варьировала в зависимости от выставленного диагноза. При угрозе самопроизвольного выкидыша дидрогестерон принимался в дозировке 10 мг 2–3 раза в сутки. При начавшемся самопроизвольном выкидыше доза дидрогестерона составляла от 40 мг/сутки. В дальнейшем при положительном эффекте дозировка снижалась до 20 мг дидрогестерона в сутки.

Терапия микронизированным прогестероном проводилась в основной группе у 32 беременных (48,48%). При угрожающем самопроизвольном выкидыше доза препарата составляла 200–400 мг/сутки. При начавшемся самопроизвольном выкидыше терапия микронизированным прогестероном проводилась в дозе до 800 мг/сутки

в сутки с постепенным снижением дозировки до 200–400 мг/сутки. Введение препарата осуществлялось вагинальным или оральным путем.

Дополнительно всем пациенткам этой группы проводилась по показаниям гемостатическая, спазмолитическая, витаминотерапия. У 3 пациенток основной группы проводилась терапия таблетированным дексаметазоном в дозировке 0,125–0,250 мг.

Контрольную группу составили 108 беременных, страдавшие угрожающим или начавшимся самопроизвольным выкидышем, у которых на момент исследования не проводилась терапия препаратами прогестерона. Средний срок беременности в контрольной группе составил  $9,37 \pm 3,7$  недель. Диагноз угрожающего самопроизвольного выкидыша выставлен 25 беременным этой группы (23,15%). У 83 пациенток контрольной группы выставлен диагноз начавшегося самопроизвольного выкидыша (76,85%). У 32 (29,63%) беременных проводилась по показаниям спазмолитическая, гемостатическая, седативная и витаминотерапия. 1 пациентка (0,93%) принимала таблетированный дексаметазон в дозировке 0,125 мг/сутки. У 76 (70,37%) беременных контрольной группы не проводилось медикаментозное лечение на момент проведения данного исследования.

Средний возраст женщин в основной группе составил от 20 до 41 года, средний показатель  $30,5 \pm 5,7$  лет. В контрольной группе возраст беременных на момент исследования колебался от 20 до 43 лет, средний показатель возраста в контрольной группе составил  $30,02 \pm 5,5$  лет. Работало и училось в основной группе 39 человек (59,09%). Малоактивный образ жизни был у 33 пациенток (50%). В контрольной группе выявлено 58 женщин занятых на работе или учебе (53,7%), малоактивный образ жизни отмечен в этой группе у 40 человек (37,04%).

При исследовании вредных привычек следует выделить никотиновую зависимость. В контрольной группе этот показатель составил 9,26% (10 чел.). В основной же группе курили 9,09% беременных (6 чел.). Алкогольной и наркотической зависимости в исследуемых группах выявлено не было.

Индекс массы тела в основной группе составил  $23,57 \pm 4,4$  кг/м<sup>2</sup>, из них беременных с избыточной массой тела зафиксировано 27,27% (18 чел.). Избыточная масса тела (ИМТ составляет от 25 до 29,9 кг/м<sup>2</sup>) выявлена у 12 пациенток (18,2%), ожирение I степени (ИМТ составляет от 30 до 34,9 кг/м<sup>2</sup>) обнаружено у 3 пациенток (4,5%), ожирение II степени (ИМТ составляет от 35 до 39,9 кг/м<sup>2</sup>) выявлено у 3 пациенток (4,5%). Средний показатель индекса массы тела в контрольной группе составил

22,79±3,6 кг/м<sup>2</sup>. Излишняя масса тела выявлена в этой группе у 22 человек (20,37%). Предожирение выявлено у 17 беременных (15,74%), ожирение I степени у 4 человек (3,7%), ожирение II степени выявлено у 1 беременной контрольной группы (0,91%).

Заболевания желудочно-кишечного тракта в стадии компенсации встречались у 9,1% беременных основной группы (6 чел.) и у 5,6% контрольной группы (6 чел.). Заболевания мочевыделительной системы — у 4 человек основной группы (6,1%), и у 12 человек контрольной группы (11,1%). Заболевания щитовидной железы выявлены у 6,1% женщин основной группы (4 чел.), и у 5,6% (6 чел.) контрольной группы. Хронические заболевания сердечно-сосудистой системы в стадии компенсации: 2 человека (1,9%) в контрольной группе и 1 человек (1,5%) — в основной группе. Сахарный диабет и гипертоническая болезнь не выявлены ни у одной пациентки в группах, так как эти заболевания являлись критериями исключения в дизайне исследования. При заболеваниях, сопряженных с атеросклеротическим поражением сосудов, эндотелий представляет орган-мишень, поскольку эндотелиальная выстилка сосудов участвует в регуляции сосудистого тонуса и гемостаза. Увеличение вазоконстрикции, снижение эластичности сосудистой стенки, прогрессирование атеротромбоза формируют хроническую ишемию органов и тканей, которая является индуктором апоптоза клеток не только органов и тканей, в которых создаются условия для образования дисбаланса между потребностью в кислороде и его доставкой, но и самих эндотелиоцитов, инициируя их деструкцию [22–24]. По основным факторам риска эндотелиальной дисфункции — ожирению, гиподинамии, курению — исследуемые группы пациенток были сопоставимы.

При изучении акушерско-гинекологического анамнеза получены следующие результаты. У 26 человек основной группы (39,4%) данная беременность была первой. В контрольной группе этот показатель составил 44,4% (48 чел.). Невынашивание в анамнезе встречалось у 23 женщин (34,8%) в основной группе. При этом у 15 (22,7%) пациенток прерывание беременности произошло до 8 недель беременности, у 6 женщин (9,1%) на сроке 8–12 недель. А у 2 пациенток (3%) в анамнезе выявлено самопроизвольное прерывание беременности на сроке более 12 недель. У 3 беременных основной группы (4,5%) диагностировано привычное невынашивание.

В контрольной группе самопроизвольное прерывание беременности в анамнезе выявлено у 23 беременных (21,3%): у 11 человек на сроке до 8 недель беременности (10,2%), у 10 пациенток — на сроке 8–12 недель (9,3%), и у 2 человек — самопроизвольный выкидыш в анамнезе произошел на сроке более 12 недель бере-

менности (1,9%). Привычное невынашивание диагностировано в этой группе у 5 пациенток (4,6%). Количество женщин, у которых в анамнезе был искусственный аборт до 12 недель, составило в основной группе 7,6% (5 чел.) и 23,1% — в контрольной группе (25 чел.). Бесплодие в анамнезе диагностировалось в основной группе у 3 пациенток (4,5%), в контрольной группе — у 4 пациенток (3,7%). Таким образом, при исследовании акушерского анамнеза, в первую очередь наличия спорадического и привычного невынашивания — исследуемые группы не имели достоверных отличий. В литературе описывается отрицательное влияние эндотелиальной дисфункции на невынашивание беременности. 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 [25].

При исследовании гинекологической патологии получены следующие результаты. Гиперпластические процессы эндометрия диагностированы до настоящей беременности у 4 женщины в основной группе (6,1%) и у 2 — в контрольной (1,9%). Миома матки выявлена у 6,1% пациенток основной группы (4 чел.) и у 7 человек контрольной группы (6,5%). Эндометриоз в анамнезе выявлен у 6,1% женщин основной группы (4 чел.), и у 4 женщин контрольной группы (3,7%). Диагноз хронического эндометрита фиксировался только при наличии гистологического подтверждения данной патологии и выявлялся у 5 пациенток основной группы (7,6%), и у 5 женщин контрольной группы (4,6%). Дисфункциональные кровотечения ювенильного или репродуктивного периода диагностировались до настоящей беременности у 4 женщин основной группы (6,1%), и у 6 женщины контрольной группы (5,6%). Перенесенный острый сальпингоофорит или хронический сальпингоофорит в стадии ремиссии выявлялся у 2 человек основной группы (3%) и у 8 человек контрольной группы (7,4%). Выявление ИППП до настоящей беременности выявлено у 22,7% женщин основной группы (15 чел.), и у 24,1% — в контрольной группе (26 человек). Эктопия шейки матки выявлялась у 19 человек основной группы (28,8%), и у 23 человек контрольной группы (21,3%). Воспаление является основным звеном патогенеза эндотелиальной дисфункции. Провоспалительные медиаторы повышают проницаемость стенки сосудов микроциркуляторного русла и увеличивают экспрессию молекул адгезии, потенцируя прогрессирование деструкции эндотелиоцитов [13, 23, 26]. В нашем исследовании сравниваемые группы были сопоставимы по данному признаку. Таким образом, при изучении анамнеза пациентов с учетом факторов риска развития эндотелиальной дисфункции, сравниваемые группы были статистически сопоставимы.



Рис 2. Диаграмма среднего количества ДЭК в исследуемых группах.



Рис. 3. Диаграмма среднего диаметра десквамированных эндотелиоцитов в исследуемых группах.



Рис. 4. Диаграмма концентрации высокочувствительного С-реактивного белка в исследуемых группах.

При подсчете количества ДЭК периферической крови по методике J. Hladovec (1978) получены следующие результаты. Среднее количество десквамированных эндотелиоцитов в основной группе составило  $9,92 \times 10^4$  клеток/100мл. Диапазон колебаний среднего количества клеток составил от 5 до  $27 \times 10^4$  клеток/100 мл. Стандартное отклонение данного показателя составило 5,05 клеток/100мл. В контрольной группе показатель количества ДЭК был выше и составил  $11,79 \times 10^4$  клеток/100 мл ( $p < 0,001$ ;  $t = 4,16$ ). Диапазон колебаний среднего количества десквамированных эндотелиоцитов в 100 мл периферической крови составил от 3 до  $29 \times 10^4$  клеток/100 мл. Стандартное отклонение этого параметра от среднего значения составило 5,7 клеток/100 мл (см. рис. 2).

При компьютерном морфоцитометрическом исследовании средний диаметр ДЭК в основной 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 7,6 мкм. В контрольной группе средний диаметр ДЭК был меньше и составил 29,03 мкм ( $p < 0,001$ ;  $t = 5,11$ ). Колебание данного показателя составило от 11 до 49 мкм. Стандартное отклонение данного показателя в контрольной группе составило 8,1 мкм (см. рис. 3).

С целью подтверждения результатов морфоцитометрической диагностики эндотелиальной дисфункции произведено определение в исследуемых группах высокочувствительного С-реактивного белка. В клинической практике определению этого маркера отводят важное место наряду с интерлейкином-6 и фактором некроза опухолей. [27]. Во многих клинических ситуациях определение уровней hsCRP дополняет прогностическую ценность факторов-триггеров сосудистых нарушений. С-реактивный белок может служить индикатором эндотелиальной дисфункции. В настоящее время накоплено достаточно сведений о взаимосвязи высокочувствительного СРБ с поражением сосудистой стенки и его непосредственном участии в этом процессе [28].

Определение концентрации высокочувствительного С-реактивного белка также показало достоверное отличие в исследуемых группах:  $3,35 \pm 2,5$  мг/мл в контрольной группе и  $1,74 \pm 1,5$  мг/мл в основной группе ( $p < 0,001$ ;  $t = 4,49$ ) (см. рис. 4).

Таким образом, прием препаратов прогестерона во время беременности улучшал состояние эндотелиальной системы, о чем свидетельствуют достоверные отличия исследованных маркеров дисфункции эндотелия. Прогестерон, обладая противовоспалительным эффектом, а также корректируя систему гемостаза, профилактировал развитие эндотелиальной дисфункции и улучшал показатели поражения эндотелиоцитов во время беременности

### Заключение

В исследовании группы пациентов были статистически сопоставимы по возрасту, вредным привычкам, антропометрическим параметрам, общему и акушерско-гинекологическому анамнезу, соматической патологии, то есть в исследовании не выявлено дополнительных факторов риска развития эндотелиальной дисфункции до настоящей беременности. Количество циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов и концентрация высокочувствительного С-реактивного белка — как традиционные маркеры эндотелиальной дисфункции — были достоверно выше в контрольной группе. Разработанный нами метод диагностики эндотелиальной дисфункции с помощью определения среднего диаметра десквамированных эндотелиоцитов также показал информативное отличие в группах исследования. Прием препаратов прогестерона во время беременности благоприятно влияет на состояние эндотелиальной системы и снижает частоту развития дисфункции эндотелия у беременных. Полученные данные открывают новые возможности коррекции эндотелиальной дисфункции во время беременности, а также дают новый вектор поиска путей профилактики акушерской и перинатальной патологии.

### ЛИТЕРАТУРА

1. 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.
2. Кошухов Р.Х., Волкова Е.В., Макаров О.В., Кожаткина М.А. Диагностическое и прогностическое значение микроальбуминурии у беременных группы риска по преэклампсии. // Вестник РГМУ. — 2009. — С. 51–56.
3. Бицадзе В.О., Макацария А.Д., Хизроева Х.Д., Яшенина Е.В. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности. // Практическая медицина. — 2012. — 60(5). — С. 22–29.
4. Wang A. Preeclampsia: role of angiogenic factors in its pathogenesis. // Physiology (Bethesda). — 2009. -№ 24. P. 147–158.
5. Медведев Б.И., Сюдюкова Е.Г., Сашенков С.Л. Клинико-биохимические предикторы развития преэклампсии. // Акуш и гинекол. — 2013. — № 5. С. 30–35.
6. Сидорова И.С., Кирыщенко А.П., Вартанова А.О. Иммуногено-нетические методы как критерии прогнозирования исходов беременности и родов у пациенток с острым гестационным пиелонефритом. // Акушерство и гинекология. — 2010 -№ 4- С. 23–27.

7. Saleem Alkasiy K., Al-Habib M. F., Abdulshaheed N. A. Electron microscopic study of the effect of preeclampsia on the placental endothelial cells ultra structures during pregnancy. // *Al-Kindy Col Med J.* — 2010. — № 6 (1). P. 39–44.
8. Banek C.T., Bauer A. J., Gingery A., Gilbert J. S. // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2012. — Vol. 303, N6. — P. 658–664.
9. Soto E., Romero R., Kusanovic J. P. et al. // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* — 2012. — Vol. 25, N5. — P. 498–507.
10. Straughen J.K., Kumar P., Misra V. K. // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* — 2012. — Vol. 25, N10. — P. 1879–1883
11. Дивакова Т.С., Фомина М. П. Особенности влияния дидрогестерона и ацетилсалициловой кислоты на плацентарный ангиогенез при осложненной беременности. // *Медицинские новости.* — № 2. — 2014. С. 67–72.
12. Yamada T., Atsuki A., Wakasaya M. et al. // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* — 2012. — Vol. 38, N1. — P. 180–184.
13. Рудимов Е. Г. Гравичувствительность эндотелия: роль цитоскелета и молекул адгезии / Е. Г. Рудимов, Л. Б. Буравкова // *Физиология человека*, 2016. Т. 42, N № 6. — С. 116–123.
14. Зиганшина М.М., Шилова Н. В., Хасбиуллина Н. Р., Новаковский М. Е. и др. Аутоантитела к антигенам эндотелия при преэклампсии // *Акушерство и гинекология*, — 2016.-№ 3. — С. 24–31.
15. Петрищев Н.Н., Васина Л. В., Луговая А. В. Содержание растворимых маркеров апоптоза и циркулирующих аннексин V-связанных апоптотических клеток крови больных острым коронарным синдромом. // *Вестник Санкт-Петербургского университета.* — 2008, — Вып. 1. — С. 14–23.
16. Kalinka J., Radwan M. The impact of dydrogesterone supplementation on serum cytokine profile in women with threatened abortion // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 2006. — Vol. 55. — P. 115–121.
17. Радзинский В.Е., Миронов А. В., Запертова Е. Ю. Прогнозы лечения невынашивания в I триместре беременности прогестагенами // *Гинекология.* — 2006. — № 4. — Т. 8. — С. 15–19.
18. Шаховская Е. Натуральный прогестерон в акушерской практике. *Врач: Научно-практический и публицистический журнал / М-во здравоохранения Рос. Федерации, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Издательский дом «Русский врач».* — 2011. — № 7, июль. — С. 49–52.
19. Hladovec J. Circulating endothelial cells in acute myocardial infarction and angina pectoris. // *Klin. Wochenschr.* — 1978. -Vol.56, 20. — P. 1033–36.
20. Феоктистова В. С. Новый подход к оценке дисфункции эндотелия: определение количества циркулирующих эндотелиальных клеток методом проточной цитометрии / Феоктистова В. С., Т. В. Вавилова, О. В. Сироткина, С [и др] // *Клиническая лабораторная диагностика.* — 2015 — Т. 60, № 4. — С. 23–27.
21. 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.
22. Барсук А. Л. Регуляторная роль эндотелия и некоторые аспекты влияния фармакотерапии на его функцию. / Барсук А. Л., Обухов Л. Р., Малинок Е. В. [и др.] // *Современные технологии в медицине.* — 2011. — № 3. — С. 142–146.
23. Дегтярь Н.И., Герасименко Н. Д., Расин М. С. Эндотелий и системное воспаление: роль ядерных транскрипционных факторов и терапевтические возможности (обзор литературы). // *Артериальная гипертензия 2016*, — № 4 (48). — С. 21–25.
24. Huang N. L. Metformin inhibits TNF-alpha-induced IκappaB kinase phosphorylation, IκappaB-alpha degradation and IL-6 production in endothelial cells through PI3K-dependent AMPK phosphorylation/ Huang N. L., Chiang S. H., Hsueh C.H and al. // *Int. J. Cardiol.* — 2009, May 15. — 134(2). — P. 169–75.
25. Айени Даниель Олусола., Туре Пенго Эльвира Д. Ф. Особенность эндотелиальной функции сосудов матки у женщин с ранними репродуктивными потерями. // *Сборник IV международной научной конференции «science 4 health» РУДН.-Москва* — 2012., — С. 20
26. Punder K., Pruijboom L. Stress Induces Endotoxemia and Low-Grade Inflammation by Increasing Barrier Permeability // *Front. Immunol.* — 2015. — 6. — P. 223.
27. Bell DM. Markers for progression of coronary disease. // *Pharmacotherapy.* — 2001. — 21(9). — P. 190–194
28. Willcox B.J. // *Cardiovasc Rev. Rep.* — 2007. — Vol. 25. № 6. — P. 66–69.

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

Умаханова Мадина Мусаевна, Богачева Наталья Сергеевна.

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»