

DOI: 10.15690/vramn.v70.i5.1448

О.Н. Сергеева, Н.П. Чеснокова, Е.В. Понукалина, И.Е. Рогожина, Т.Н. Глухова

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, Российская Федерация

# Патогенетическая взаимосвязь эндотелиальной дисфункции и нарушений коагуляционного потенциала крови при беременности, осложненной развитием преэклампсии

До настоящего момента отсутствуют систематизированные сведения о роли эндотелиальной дисфункции в механизмах расстройств коагуляционного потенциала крови и микроциркуляции в различных органах и тканях при преэклампсии. **Цель исследования:** расширить существующие принципы диагностики преэклампсии на основе установления роли эндотелиальной дисфункции в механизмах нарушения коагуляционного потенциала крови. **Методы:** проведено проспективное сравнительное исследование. Состояние процессов коагуляционного гемостаза изучено общепринятыми методами, показатели функциональной активности эндотелия (содержание метаболитов оксида азота, эндотелина I, тромбоспондина, тромбомодулина и молекул межклеточной адгезии в плазме крови) — методом твердофазного иммуноферментного анализа. **Результаты:** в основную группу были включены 55 пациенток с преэклампсией средней степени тяжести и 49 беременных с тяжелой преэклампсией, в контрольную — 40 женщин с физиологически протекающей беременностью. У пациенток с преэклампсией средней степени тяжести обнаружено увеличение содержания в плазме крови эндотелина I ( $p < 0,001$ ), тромбоспондина ( $p < 0,001$ ), молекул межклеточной адгезии ( $p < 0,001$ ) при одновременном снижении уровня оксида азота ( $p < 0,001$ ), а также увеличение времени фибринолиза ( $p < 0,050$ ) и снижение международного нормализованного отношения ( $p < 0,050$ ) по сравнению с показателями группы контроля. По мере нарастания тяжести преэклампсии отмечено прогрессирующее нарастание содержания в плазме крови пациенток эндотелина I ( $p_1 < 0,020$ ), тромбоспондина ( $p_1 < 0,001$ ), молекул межклеточной адгезии ( $p_1 < 0,001$ ) и снижение концентрации метаболитов оксида азота ( $p_1 < 0,001$ ) и тромбомодулина ( $p_1 < 0,001$ ), сочетающееся с активацией прокоагулянтного звена системы гемостаза. **Заключение:** установлена патогенетическая взаимосвязь между развитием эндотелиальной дисфункции, нарушениями коагуляционного потенциала крови и степенью тяжести клинических признаков преэклампсии. Для расширения существующих принципов диагностики степени тяжести преэклампсии рекомендована оценка содержания эндотелина I, тромбомодулина, тромбоспондина, молекул межклеточной адгезии и метаболитов оксида азота в плазме крови, а также традиционных показателей оценки состояния системы гемостаза. **Ключевые слова:** беременность, преэклампсия, эндотелиальная дисфункция, коагуляционный потенциал крови.

(Для цитирования: Сергеева О.Н., Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Рогожина И.Е., Глухова Т.Н. Патогенетическая взаимосвязь эндотелиальной дисфункции и нарушений коагуляционного потенциала крови при беременности, осложненной развитием преэклампсии. Вестник РАМН. 2015; 70 (5): 599–603. Doi: 10.15690/vramn.v70.i5.1448)

599

O.N. Sergeeva, N.P. Chesnokova, E.V. Ponukalina, I.E. Rogozhina, T.N. Glukhova

V.I. Razumovskii Saratov State Medical University, Saratov, Russian Federation

## Pathogenetic Relationship between Endothelial Dysfunction and Disorders of Blood Coagulation Potential in Pregnancy Complicated by Pre-Eclampsia

Until now, there is no systematic information on the role of endothelial dysfunction in the mechanisms of disorders of blood coagulation potential and microcirculation in different organs and tissues in preeclampsia. **Objective:** Our aim was to extend the existing principles of diagnosis of pre-eclampsia by establishing the role of endothelial dysfunction in the mechanisms of blood coagulation potential violations. **Methods:** A prospective comparative study was performed. Condition of coagulation processes studied by conventional techniques, parameters of a functional endothelium (nitric oxide metabolites, endothelin I, thrombospondin, thrombomodulin and intercellular adhesion molecules in blood plasma) — by ELISA. **Results:** The study group included 55 patients with moderate preeclampsia and 49 pregnant women with severe pre-eclampsia, in the control group — 40 women with physiological pregnancy. In patients with pre-eclampsia moderate observed increase in plasma endothelin-1 ( $p < 0.001$ ), thrombospondin ( $p < 0.001$ ), intercellular adhesion molecules ( $p < 0.001$ ) while reducing the level of nitrogen oxide ( $p < 0.001$ ), increase in time of fibrinolysis ( $p < 0.050$ ) and decreased international normalized ratio ( $p < 0.050$ ) compared with the control group. With increasing severity of preeclampsia the researchers detected in blood plasma of patients a progressive increase in endothelin I ( $p_1 < 0.020$ ), thrombospondin ( $p_1 < 0.001$ ), intercellular adhesion molecules ( $p_1 < 0.001$ ) and decrease of nitric oxide metabolites ( $p_1 < 0.001$ ) and thrombomodulin ( $p_1 < 0.001$ ); the last combined with the activation of procoagulant hemostasis. **Conclusion:** There is a pathogenetic relationship between the development of endothelial dysfunction, impaired blood coagulation potential and the severity of clinical signs of preeclampsia. To widen the number of existing techniques to diagnose the severity of pre-eclampsia we recommend to measure endothelin I, thrombomodulin, thrombospondin, intercellular adhesion molecules and nitric oxide metabolites in the blood plasma, and use traditional indicators to assess the hemostatic system.

**Keywords:** pregnancy, preeclampsia, endothelial dysfunction, blood coagulation potential.

**For citation:** Sergeeva O.N., Chesnokova N.P., Ponukalina E.V., Rogozhina I.E., Glukhova T.N. Pathogenetic Relationship between Endothelial Dysfunction and Disorders of Blood Coagulation Potential in Pregnancy Complicated by Pre-Eclampsia. Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2015; 70 (5): 599–603. Doi: 10.15690/vramn.v70.i5.1448)

## Обоснование

В настоящее время преэклампсия — одна из самых актуальных проблем современного акушерства ввиду широкой распространенности, сложности этиопатогенеза, недостаточной эффективности лечебно-профилактических мероприятий. Обращают на себя внимание и факты высокой частоты материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, снижения индекса здоровья женщин, перенесших данное осложнение беременности [1–3]. В то же время очевидны существенные экономические затраты на проведение интенсивной терапии и реанимации пациенток с этой патологией [4, 5].

Как известно, доминирующими синдромами в клинической картине преэклампсии являются гипертензия, расстройства водно-солевого баланса, сочетающиеся с полиорганной недостаточностью по мере утяжеления патологии [6, 7]. Важное значение в механизмах расстройств микроциркуляции при преэклампсии отводится изменению коагуляционного потенциала и реологических свойств крови [8, 9], патогенетические механизмы развития которого требуют дальнейшего разрешения. В частности, до сих пор остается практически не изученной роль эндотелиальной дисфункции в механизмах расстройств регионарного кровотока и микроциркуляции в различных органах и тканях при преэклампсии.

Установлено, что эндотелий является местом синтеза биологически активных соединений, оказывающих вазодилатирующие и вазоконстрикторные эффекты. Эндотелий сосудов обладает также антикоагулянтной, антиагрегантной и фибринолитической активностью за счет синтеза простациклина, оксида азота, тканевого активатора плазминогена, урокиназы, тромбомодулина, протеинов С и S [10–13].

Вышеизложенное определило одну из задач нашего исследования: расширить существующие представления о патогенезе преэклампсии, в частности установить роль эндотелиальной дисфункции в расстройствах коагуляционного потенциала крови, являющегося одним из ведущих факторов обеспечения адекватной микроциркуляции, оксигенации и трофики тканей.

Целью исследования было расширить существующие принципы диагностики преэклампсии на основе установления роли эндотелиальной дисфункции в механизмах нарушения коагуляционного потенциала крови.

## Методы

### Дизайн исследования

Проведено проспективное сравнительное исследование.

### Критерии соответствия

Критериями включения в основную группу исследования были результаты клинического, лабораторно-инструментального и ультразвукового обследования, необходимые при подозрении на преэклампсию.

В исследование не включали пациенток с артериальной гипертензией, признаками сердечной недостаточности, сахарным диабетом и другими эндокринопатиями.

### Условия проведения

Исследование выполнено на базе Перинатального центра Саратовской области (Саратов).

### Продолжительность исследования

Исследование проводили в период с 2012 по 2014 г.

## Методы регистрации исходов

Для оценки про- и антикоагулянтной активности сосудистой стенки проводили определение содержания эндотелина 1, тромбомодулина, тромбоспондина, молекул межклеточной адгезии и метаболитов оксида азота в плазме крови.

Для определения эндотелина 1 в крови использованы тест-системы производства Biomedica (Австрия), для тромбомодулина — тест-системы фирмы Siemens Healthare Diagnostics (Германия), для тромбоспондина и метаболитов оксида азота — реактивы фирмы RnD Systems (Англия), для молекул межклеточной адгезии — реактивы фирмы Bender MedSystems (Австрия), все согласно инструкции производителя. Исследования проведены на анализаторе MD-6000 (Meredith Diagnostics, Великобритания) методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Изучение состояния системы гемостаза проводили путем определения протромбинового индекса, активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), международного нормализованного отношения (МНО), фибринолитической активности крови, содержания фибриногена в плазме крови.

## Этическая экспертиза

Оценка клинико-лабораторных показателей у пациенток с преэклампсией и женщин контрольной группы проводилась с учетом их личного добровольного информированного согласия, что соответствует этическим принципам, установленным Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 2000). Получено разрешение Этического комитета Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского № 5 от 03.02.2015 г. на проведение исследования.

## Статистический анализ

Статистическую обработку данных осуществляли с применением методов вариационной статистики: вычисляли средние арифметические величины ( $M$ ), их ошибки ( $m$ ), стандартные отклонения. Работу проводили с использованием пакета программ STATISTICA v. 5.5 A (StatSoft Inc., США). Ввиду нормальности распределения исследуемых величин значимость различий средних оценивали с помощью критерия Стьюдента для выборок разного объема. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

### Участники исследования

Обследованы 104 беременные с преэклампсией. Пациентки были разделены на 2 группы в соответствии в Международной классификацией болезней 10-го пересмотра: 1-ю группу составили 55 беременных с преэклампсией средней степени тяжести, 2-ю — 49 беременных с тяжелой преэклампсией.

По основным особенностям анамнеза, характеру репродуктивной функции, наследственности беременные в каждой группе наблюдения были сопоставимы между собой. Пациентки с преэклампсией находились в возрасте от 18 до 35 лет, средний возраст беременных с преэклампсией средней степени тяжести составил 27,2, с тяжелой преэклампсией — 26,7 года.

В контрольную группу вошли 40 женщин с физиологически протекающей беременностью аналогичного срока, возраст женщин группы контроля составлял от 19 до 33, средний возраст — 26,8 года.

Таблица 1. Характер изменения показателей эндотелиальной дисфункции у пациенток с преэклампсией

| Показатели                           | Группы беременных                    |    | Пациентки с преэклампсией средней степени тяжести |     |           | Пациентки с тяжелой преэклампсией |     |          |                              |
|--------------------------------------|--------------------------------------|----|---|-----|-----------|-----------------------------------|-----|----------|------------------------------|
|                                      | Физиологическое течение беременности |    | п   | M±m | р         | п                                 | M±m | р        |                              |
| Метаболиты оксида азота, мкМ/л       |                                      | 40 | 42,2±3,6  | 55  | 19,8±1,82 | $p < 0,001$                       | 49  | 5,4±0,46 | $p < 0,001$<br>$p_1 < 0,001$ |
| Тромбомодулин, пг/мл                 |                                      | 40 | 89,5±6,5  | 55  | 79,4±6,9  | $p > 0,5$                         | 49  | 52,6±4,5 | $p < 0,001$<br>$p_1 < 0,001$ |
| Эндотелин 1, ммоль/мл                |                                      | 40 | 0,5±0,04  | 55  | 1,6±0,18  | $p < 0,001$                       | 49  | 2,4±0,17 | $p < 0,001$<br>$p_1 < 0,020$ |
| Молекулы межклеточной адгезии, пг/мл |                                      | 40 | 202±15,9  | 55  | 346±29,9  | $p < 0,001$                       | 49  | 585±34,1 | $p < 0,001$<br>$p_1 < 0,001$ |
| Тромбоспондин, нг/мл                 |                                      | 40 | 1,6±0,10  | 55  | 35±0,31   | $p < 0,001$                       | 49  | 5,8±0,39 | $p < 0,001$<br>$p_1 < 0,001$ |

Примечание (здесь и в табл. 2).  $p$  рассчитано по отношению к показателям женщин с физиологическим течением беременности;  $p_1$  рассчитано по отношению к показателям беременных с преэклампсией средней степени тяжести.

**Основные результаты исследования**

У беременных с преэклампсией средней степени тяжести имело место снижение содержания метаболитов оксида азота в крови при одновременном возрастании концентрации эндотелина 1 (табл. 1). Одновременно было показано, что развитие преэклампсии средней степени тяжести сопровождается выраженным повышением содержания таких тромбогенных субстанций в крови, как тромбоспондин и молекулы межклеточной адгезии (см. табл. 1).

Полученные данные определили целесообразность установления патогенетической значимости эндотелиальной дисфункции в нарушениях коагуляционного потенциала крови в той же группе пациенток с преэклампсией средней степени тяжести. Как оказалось, чувствительными критериями инициации гиперкоагуляционных сдвигов и снижения фибринолитической активности крови при преэклампсии средней степени тяжести явились снижение показателя МНО и возрастание времени фибринолиза при отсутствии изменений других традиционных показателей системы гемостаза —

протромбинового индекса, АЧТВ, содержания в крови фибриногена (табл. 2).

Далее представлялось целесообразным установить, являются ли закономерными обнаруженные нами у пациенток с преэклампсией средней степени тяжести признаки эндотелиальной дисфункции при утяжелении клинической симптоматики преэклампсии. У пациенток с тяжелой преэклампсией выявлено прогрессирующее нарастание концентрации эндотелина 1, тромбоспондина и молекул межклеточной адгезии в плазме крови (см. табл.1). Одновременно отмечено снижение уровня метаболитов оксида азота и тромбомодулина (см. табл. 1).

Изучение показателей коагуляционного потенциала крови и фибринолиза у беременных с тяжелой преэклампсией позволило определить разнонаправленные изменения со стороны про-, антикоагулянтной и фибринолитической системы. Так, у большинства пациенток с тяжелой преэклампсией (у 35 из 49 беременных, 71,4%) отмечено уменьшение показателей АЧТВ, МНО, повышение содержания фибриногена в крови, т. е. гиперкоагу-

601

Таблица 2. Характер изменения показателей системы гемостаза у беременных с преэклампсией

| Показатели  | Группы наблюдения                    |    | Пациентки с преэклампсией средней степени тяжести |     |           | Пациентки с тяжелой преэклампсией |     |           |                              |     |           |                              |
|---|--------------------------------------|----|---|-----|-----------|-----------------------------------|-----|-----------|------------------------------|-----|-----------|------------------------------|
|   | Физиологическое течение беременности |    | п   | M±m | р         | 1-я подгруппа                     |     |           | 2-я подгруппа                |     |           |                              |
|   |                                      |    |   |     |           | п                                 | M±m | р         | п                            | M±m | р         |                              |
| Протромбиновый индекс, %                            |                                      | 40 | 92±3,2  | 55  | 96±4,1    | $p > 0,5$                         | 35  | 102±2,9   | $p < 0,050$<br>$p_1 > 0,5$   | 14  | 82±2,8    | $p < 0,050$<br>$p_1 < 0,050$ |
| Международное нормализованное отношение, усл.ед.    |                                      | 40 | 1,15±0,09   | 55  | 0,9±0,08  | $p < 0,050$                       | 35  | 0,76±0,06 | $p < 0,001$<br>$p_1 > 0,5$   | 14  | 1,3±0,11  | $p > 0,5$<br>$p_1 < 0,020$   |
| Активированное частичное тромбопластиновое время, с |                                      | 40 | 34,0±2,4  | 55  | 29,1±2,41 | $p > 0,5$                         | 35  | 26,5±2,20 | $p < 0,050$<br>$p_1 > 0,5$   | 14  | 42,8±2,30 | $p < 0,050$<br>$p_1 < 0,001$ |
| Фибриноген, г/л                                     |                                      | 40 | 3,8±0,21  | 55  | 4,4±0,20  | $p > 0,5$                         | 35  | 5,6±0,19  | $p < 0,001$<br>$p_1 < 0,001$ | 14  | 2,4±0,21  | $p < 0,001$<br>$p_1 < 0,001$ |
| Фибринолитическая активность, мин                   |                                      | 40 | 6,8±0,45  | 55  | 8,8±0,60  | $p < 0,050$                       | 35  | 10,5±0,55 | $p < 0,001$<br>$p_1 < 0,050$ | 14  | 4,8±0,30  | $p < 0,001$<br>$p_1 < 0,001$ |

ляционные сдвиги в системе гемостаза на фоне подавления фибринолитических реакций (см. табл. 2).

В то же время у 14 из 49 (28,6%) женщин с тяжелым течением преэклампсии имела место изокоагуляция, не свойственная данному сроку беременности (см. табл. 2). АЧТВ у беременных данной подгруппы резко увеличилось, выявлено также уменьшение содержания фибриногена в крови, повышение фибринолитической активности крови по сравнению с аналогичными показателями беременных с преэклампсией средней степени тяжести (см. табл. 2).

### Обсуждение

Результаты проведенных нами исследований свидетельствуют о развитии у пациенток с преэклампсией выраженной дисрегуляции сосудистого тонуса, обусловленной увеличением содержания в крови эндотелина 1 при одновременном снижении уровня метаболитов оксида азота. Как известно, оксид азота обладает свойствами антиоксиданта, вазодилатора, препятствует развитию агрегации тромбоцитов [14]. В то же время эндотелин 1 антагонизирует вазодилатирующие эффекты оксида азота [11].

602

До настоящего момента не систематизированы данные о роли нарушения синтеза оксида азота в патогенезе развития гипертензивного синдрома у беременных. Многие исследователи указывают на снижение NO-синтазной активности в плаценте и, соответственно, содержания метаболитов оксида азота в крови беременных с преэклампсией [6, 11]. Однако Л.А. Иванова и соавт. отмечают нарастание NO-синтазной активности в крови при этой патологии, повышение концентрации оксида азота и его метаболитов, что авторы объясняют компенсаторными механизмами [15].

Проведенное нами изучение функционального состояния сосудистой стенки пациенток с преэклампсией позволило обнаружить повышение содержания в крови тромбоспондина, который, согласно данным литературы, антагонизирует влияние оксида азота на тромбогенную активность сосудистой стенки [16, 17].

Результаты относительно снижения уровня тромбомодулина в крови пациенток с преэклампсией согласуются с данными, полученными Э.К. Айламазяном, Е.В. Мозговой [18]. Следует отметить, что тромбомодулин — интегральный гликопротеин плазменной мембраны эндотелиальных клеток, являющийся высокоаффинным рецептором тромбина. Связанный с тромбомодулином тромбин в результате изменения конформации активного центра приобретает повышенную чувствительность в отношении инактивации его антитромбином III и полностью теряет способность взаимодействовать с фибриногеном и активировать тромбоциты [11]. Таким образом, недостаточное образование тромбомодулина в эндотелии у пациенток с тяжелой преэклампсией — один из факторов риска развития тромбофилии.

Следует отметить, что концентрация растворимых молекул межклеточной адгезии на поверхности эндотелиальных клеток увеличивается при действии различных факторов, активирующих эндотелий, в т.ч. провоспалительных цитокинов [19]. В отношении биологического значения обнаруженного нами феномена следует отметить, что повышение содержания растворимых молекул межклеточной адгезии в крови беременных с преэклампсией является фактором активации краевого стояния форменных элементов крови и последующей миграции лейкоцитов [19].

Таким образом, результаты исследования убедительно свидетельствуют о развитии эндотелиальной дисфункции при беременности, осложненной развитием преэклампсии, манифестирующим признаком которой является усиление синтеза эндотелием вазоконстрикторных, тромбогенных субстанций и адгезивных молекул при одновременном снижении содержания оксида азота, обладающего антитромбогенным и вазодилатирующим действием.

Активация свертывающей системы крови при развитии эндотелиальной дисфункции у беременных с преэклампсией является закономерной, поскольку стимуляция эндотелиальных клеток вызывает экспрессию фосфолипидов на их поверхности, и в последующем, через ряд реакций свертывания, адгезию тромбоцитов [20].

У подавляющего большинства беременных с преэклампсией были установлены гиперкоагуляционные сдвиги в системе гемостаза, но тем не менее у ряда пациенток с признаками тяжелой преэклампсии имела место изокоагуляция, не свойственная данному сроку беременности.

Следует отметить, что существенные изменения коагуляционного потенциала и фибринолитических свойств крови у беременных с преэклампсией отмечены в исследованиях ряда авторов. Так, J.M. Davidson и соавт. [2] и F.V. Pettit и соавт. [5] сообщают о гиперкоагуляционных сдвигах в системе гемостаза при преэклампсии. В то же время С.В. Кинжалова и соавт. выявили у пациенток с тяжелой преэклампсией снижение гемостатических свойств тромба, удлинение времени образования протромбиназы, снижение содержания фибриногена и фибринолитической активности по сравнению с контрольной группой [8]. В проведенном нами исследовании у подавляющего большинства беременных с тяжелой преэклампсией отмечены гиперкоагуляционные сдвиги в виде уменьшения АЧТВ, МНО, повышения содержания фибриногена в крови на фоне подавления фибринолитических реакций, однако у ряда пациенток с признаками тяжелой преэклампсии имела место изокоагуляция, не свойственная данному сроку беременности. Подобные изменения в системе гемостаза у беременных с тяжелой преэклампсией мы расценили как стадии течения ДВС-синдрома, характерного для данной гестационной патологии.

### Заключение

Результаты нами исследования позволили заключить, что нарушение коагуляционного потенциала крови у пациенток с преэклампсией средней степени тяжести и тяжелой преэклампсией сочетаются с развитием эндотелиальной дисфункции.

Установление патогенетической взаимосвязи между тяжестью клинических проявлений преэклампсии и развитием эндотелиальной дисфункции, нарушениями коагуляционного потенциала крови позволяет рекомендовать новые критерии диагностики и прогнозирования течения указанной патологии гестационного периода. В этих целях необходим мониторинг показателей состояния системы гемостаза, а также уровня эндотелина 1, тромбомодулина, тромбоспондина, молекул межклеточной адгезии и метаболитов оксида азота в плазме крови.

### Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Макаров О.В., Ткачёва О.Н., Волкова Е.В. Преэклампсия и хроническая артериальная гипертензия у беременных. Руководство для врачей. М.: Наука. 2010. 131 с.
2. Davison J.M., Nomuth V., Jeyabalan A. New aspects in the pathophysiology of preeclampsia. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2014; 15: 2440–2448.
3. Uzan J., Carbonnel M., Piconne O. Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management. *Vasc. Health Risk Manag.* 2011; 7: 467–474.
4. Lenfant C. National Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Working group report on high blood pressure in pregnancy. *J. Clin. Hypertens.* 2013; 3 (2): 75–88.
5. Pettit F.B., Brown M.A. The management of pre-eclampsia: what we think we know. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2012; 160 (1): 6–12.
6. Сергеева О.Н., Глухова Т.Н., Понукалина Е.В. Значение нарушений гуморальной регуляции сосудистого тонуса при гестозе. *Международный журнал экспериментального образования.* 2014; 5 (2): 45–47.
7. Mustafa R., Ahmed S., Gupta A., Venuto R.C. A comprehensive review of hypertension in pregnancy. *J. Pregnancy.* 2012; 10: 59–65.
8. Кинжалова С.В., Пестряева Л.А., Макаров Р.А., Борисова С.В. Состояние системы гемостаза у беременных с гипертензивными нарушениями. *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2014; 57: 70–74.
9. Сергеева О.Н., Глухова Т.Н., Понукалина Е.В. О состоянии коагуляционного звена системы гемостаза при гестозе. *Фундаментальные исследования.* 2014; 12 (2): 327–330.
10. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы общей патологии. Ч. I. СПб.: ЭЛБИ. 1999. 618 с.
11. Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. СПб.: СПбГМУ. 2003. 55 с.
12. Lamarca B. Endothelial dysfunction. An important mediator in the pathophysiology of hypertension during pre-eclampsia. *Minerva Ginecol.* 2012; 64 (4): 309–320.
13. Шеманаева Т.В. Клинико-диагностическое и прогностическое значение маркеров эндотелиоза при гестозе. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2008. 24 с.
14. Лямина Н.П., Сенчихин В.Н., Сипягина А.Г. Оксид азота и артериальная гипертензия. *Международный медицинский журнал.* 2002; 1–2: 218–223.
15. Иванова Л.А., Кисина Т.Е., Мозговая Е.В. Роль адгезивных молекул в патогенезе гестоза. Актуальные вопросы клинической и экспериментальной медицины. Сборник тезисов. СПб.: СПбМАПО. 2002. С. 200–202.
16. Кузнецова С.А., Крылов А.В., Киселёва Е.П. Иммунорегуляторные свойства тромбоспондина-1, компонента внеклеточного матрикса и ингибитора ангиогенеза. *Медицинская иммунология.* 2008; 10 (6): 499–506.
17. Adams J.C., Lawler J. The thrombospondins. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2004; 36: 961–968.
18. Айламазян Э.К., Мозговая Е.В. Гестоз: теория и практика. М.: Медпресс-информ. 2008. 272 с.
19. Galkina E., Ley K. Vascular adhesion molecules in atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2007; 27 (11): 2292–2301.
20. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике. Руководство для врачей. Под ред. А.Д. Макарария. М.: Медицина. 2011. 1056 с.

603

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Сергеева Ольга Николаевна**, ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ППС Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского

Адрес: 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112, тел.: +7 (8452) 51-15-32, e-mail: gluchova05@mail.ru

**Чеснокова Нина Павловна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры патофизиологии Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского

Адрес: 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112, тел.: +7 (8452) 51-15-32

**Понукалина Елена Вячеславовна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры нормальной физиологии Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского

Адрес: 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112, тел.: +7 (8452) 51-15-32

**Рогожина Ирина Евгеньевна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФПК и ППС ГБОУ Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского

Адрес: 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112, тел.: +7 (8452) 51-15-32

**Глухова Татьяна Николаевна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ППС Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского

Адрес: 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112, тел.: +7 (8452) 51-15-32, e-mail: gluchova05@mail.ru