

Оценка степени тяжести эндотелиальной дисфункции при осложнениях беременности

А.В.Миронов^{1,2}, А.М.Торчинов¹,
М.М.Умаханова¹, О.В.Галачиев¹,
С.Р.Османова¹, А.В.Филиппов², В.А.Лебедев³

¹Московский государственный
медико-стоматологический университет
А.И.Евдокимова, Москва

²Городская клиническая больница №13
Департамента здравоохранения Москвы

³Первый Московский государственный
медицинский университет им. И.М.Сеченова
Москва

В статье представлена оценка степени тяжести эндотелиальной дисфункции при осложнениях беременности с применением следующих параметров: показателя среднего диаметра десквамированных эндотелиоцитов и параметров биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции (фактора фон Виллебранда, микроальбуминурии и маркера апоптоза – белка p53). Установлено, что развитие эндотелиальной дисфункции сопровождается изменениями всех изученных параметров, позволяющими определить степень патологических изменений. А морфометрия циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов может являться перспективным направлением ранней диагностики нарушения эндотелиальной системы у человека, что позволяет оптимизировать раннюю диагностику сосудистых нарушений и предупреждать развитие гестационных и перинатальных осложнений.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, изменения геометрических параметров клетки эндотелия, разработка степени тяжести эндотелиопатии.

Assessment of the Severity of Endothelial Dysfunction in a High-Risk Pregnancy

A.V.Mironov^{1,2}, A.M.Torchinov¹,
M.M.Umakhanova¹, O.V.Galachiev¹,
S.R.Osmanova¹, A.V.Filippov², V.A.Lebedev³

¹A.I. Yevdokimov Moscow State University
of Medicine and Dentistry of the Ministry
of Health of the Russian Federation, Moscow

²City Clinical Hospital No. 13 of the Moscow
Department of Health Care, Moscow

³I.M.Sechenov First Moscow State Medical
University, Moscow

The article provides an assessment of the severity of endothelial dysfunction in a high-risk pregnancy using the following parameters: the average diameter of endotheliocytes and the parameters of biochemical markers of endothelial dysfunction (von Willebrand factor, microalbuminuria, and apoptosis marker - p53 protein). It has been established that the development of endothelial dysfunction is accompanied by changes in all studied parameters, which in turn allow determination of the degree of pathological changes. The morphometry of circulating desquamated endotheliocytes may be a promising direction for the early diagnosis of endothelial system disorders in humans, which makes it possible to optimize the early diagnosis of vascular disorders and prevent the development of gestational and perinatal complications.

Keywords: endothelial dysfunction, changes in the geometric parameters of the endothelium cell, development of the severity of endotheliopathy.

Введение

На сегодняшний день генерализованная эндотелиальная дисфункция рассматривается как основное патогенетическое звено гемодинамических нарушений в фетоплацентарном комплексе. Дисфункция эндотелия имеет важное значение в развитии тромбоза, неоангиогенеза и ремоделирования сосудов, являясь ключевым моментом развития акушерской и перинатальной патологии. Роль выявления маркеров доклинической или ранних клинических стадий репродуктивных потерь является тем шагом, без которого нельзя надеяться на существенный прогресс в решении современных акушерских проблем [1]. Разработка диагностики гестационных осложнений, связанных с дисфункцией эндотелия, поиск новых методов раннего выявления дисбаланса сосудистого гомеостаза являются актуальнейшей задачей современной медицины. Вопросы диагностики нарушений адаптации и иницирования патологических механизмов, вызывающих дестабилизацию сосудистого тонуса, остаются на сегодняшний день решающими в профилактике акушерской и перинатальной патологии [2]. Эндотелиоциты – это очень тонкие и лабильные структуры, углубленное исследование их морфологического состояния позволяет установить функциональную полноценность клеток, а также степень ее повреждения. Диагностика, основанная на оценке морфофункционального состояния клеток эндотелия, представляется перспективным направлением изучения системной эндотелиопатии. Современные компьютерные цитометрические исследования способны уточнить признаки и степень выраженности структурно-функциональных нарушений эндотелиальной системы.

Многими авторами показано увеличение количества десквамированных эндотелиоцитов в периферической крови при различных патологических состояниях, включающих инфекционные заболевания, иммуно-опосредованные васкулиты, злокачественные новообразования и широкий спектр сердечно-сосудистых заболеваний [3, 4]. Результаты достаточно большого количества исследований показали, что уровень циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов в периферической крови повышается при заболеваниях, связанных с поражением сосудов. Основываясь на этом факте, можно утверждать, что уровень десквамированных эндотелиоцитов в периферической крови является отражением системного поражения эндотелия [5]. Средний показатель коли-

чества десквамированных эндотелиоцитов у взрослого человека, по данным многочисленных исследований, постоянный и составляет от 2 до 4 кл./100 мкл плазмы [6, 7]. Предложено выделять степени эндотелиальной дисфункции у больных с сосудистыми поражениями по концентрации десквамированных эндотелиальных клеток [8]. При значениях количества ДЭК от 6 до 10 клеток степень повреждения стенок сосудов расценивали как легкую, от 11 до 25 – среднюю, а от 26 и выше – как выраженную. Разработка классификации эндотелиальной дисфункции на сегодняшний день является актуальной задачей современной науки, так как оптимизирует подходы к диагностике и лечению этой патологии. Выделение форм тяжести дисфункции эндотелия у беременных имеет важное практическое значение для оптимизации лечения и профилактики гестационных осложнений.

Доказано, что поражение эндотелиоцитов при эндотелиальной дисфункции опосредовано апоптозом [9–11]. В процессе поражения клетка проходит стадии сжатия, конденсации и формирования апоптотных телец. При этом изменяются геометрические параметры пораженной клетки. При выраженной степени эндотелиальной дисфункции большая часть десквамированных эндотелиоцитов фиксируется при цитоморфометрии в стадии блеббинга и апоптотных телец, что отражается в уменьшении среднего диаметра, периметра и площади измененных клеток. Цитологический метод диагностики позволяет проводить непосредственный анализ состояния эндотелиальных клеток, что наиболее достоверно отражает степень повреждения сосудистой системы. Перспективным представляется морфологическое изучение циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов, метод качественной оценки эндотелиальных клеток, позволяющий получить больший объем информации о состоянии эндотелиальной системы. Современные технологии направлены на повышение точности измерений, объективизацию получаемых результатов, что определяет комплексный подход к решению поставленных дифференциально-диагностических задач. Разработка классификации эндотелиопатии на основе цитометрии эндотелиоцитов является перспективным направлением ранней диагностики нарушения эндотелиальной системы у человека.

Цель исследования: разработка классификации степени тяжести эндотелиальной дисфункции у беременных с помощью цитометрического исследования десквамированных эндотелиоцитов периферической крови.

Материал и методы

С целью выбора наиболее информативного геометрического параметра эндотелиальной клетки для оценки степени тяжести эндотелиопатии была произведена цитометрия циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов у 180 беременных на гестационном сроке 7–10 нед. Исследования проведены в условиях кафедры акушерства и гинекологии ст/ф МГМСУ на базе отделений гинекологии ГБУЗ ГКБ №13 ДЗ г. Москвы. Исследуемый контингент был разделен на 2 группы. Контрольную группу составили 90 здоровых женщин с нормально протекающей беременностью. В основную группу вошли 90 беременных, у которых была диагностирована неразвивающаяся беременность в первом триместре. У всех беременных проводились все регламентированные лабораторные и инструментальные исследования. Дополнительно, с целью диагностики эндотелиаль-

ной дисфункции, у 33 женщин в основной группе и 18 женщин в контрольной группе проводилось определение биохимических маркеров поражения эндотелия.

Фактор фон Виллебранда – сложный гликопротеин, синтезируемый эндотелиальными клетками, который, участвуя в процессах коагуляции, в то же время является маркером эндотелиальной дисфункции. Определение фактора фон Виллебранда осуществлялось количественным методом иммуноферментного анализа.

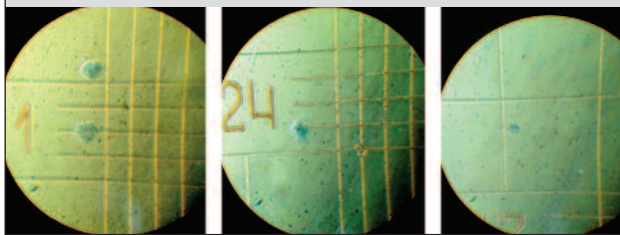
Микроальбуминурия – показатель нарушения фильтрации в почечных клубочках при поражении эндотелия. Под микроальбуминурией понимают выделение почками путем клубочковой фильтрации альбумина в количествах, определить которые с помощью обычных методов не удастся. Микроальбуминурию расценивают как один из ранних прогностических признаков эндотелиальной дисфункции. С целью диагностики микроальбуминурии проводили количественное определение альбумина в образцах мочи методом иммуноферментного анализа.

Белок p53 – это транскрипционный фактор, регулирующий клеточный цикл. Известно, что поражение эндотелиоцитов при эндотелиальной дисфункции опосредовано апоптозом. Разрушение молекулы ДНК является ключевым моментом в патогенезе апоптоза. Белок p53 реагирует на поломки в молекуле ДНК клетки, активируется и запускает механизм разрушения клетки. При отсутствии повреждений генетического аппарата белок p53 находится в неактивном состоянии, а при появлении повреждений ДНК белок P53 переходит в активную форму, и его концентрация в сыворотке крови возрастает. Показатели концентрации белка p53 дают характеристику активности процессов апоптоза в организме. Количественное определение белка p53 в сыворотке крови осуществлялось методом иммуноферментного анализа.

С целью оценки состояния эндотелия проводилось определение концентрации десквамированных эндотелиальных клеток в периферической крови по методике, предложенной в 1978 г. J. Hladovec [12]. Подсчет количества циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов основан на визуальной оценке морфологии клеток путем фазово-контрастной микроскопии. Принцип метода базируется на выделении эндотелиоцитов вместе с тромбоцитами с последующим их осаждением при помощи АДФ. Венозная кровь в объеме 4–5 мл отбирается в пробирки, в качестве стабилизатора используется 3,8% раствор цитрата натрия. Тромбоциты отделяются путем добавления раствора АДФ, перемешивания смеси в течение 10 мин и центрифугирования (1000 оборотов, 10–15 мин). Бестромбоцитарная плазма осторожно отделяется от осадочных тромбоцитов и повторно центрифугируется (1000 оборотов, 20 мин). Полученная надосадочная жидкость сливается и к осадку добавляется 0,1 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Подсчет количества клеток эндотелия осуществляется в двух сетках камеры Горяева с последующим пересчетом на 100 мл плазмы с учетом объема камеры Горяева и изменения концентрации плазмы в процессе проведения вышеописанной методики.

У всех беременных проведена компьютерная цитометрия десквамированных эндотелиоцитов периферической крови. Цитологические препараты исследовались под микроскопом Leika DM 1000 с компьютерной видеоприставкой для обработки и

Рис. 1. Десквамированные эндотелиоциты в камере Горяева. Окраска метиленовый синий. Увеличение СМ $\times 600$



анализа изображений Leika Application Suite LAZ EZ Version 2.1.0. (2012). Проводилось определение следующих цитометрических параметров десквамированных эндотелиоцитов: средний диаметр клетки, средний периметр клетки, средняя площадь клетки, фактор формы, поляризация клетки. Результаты исследования подвергались статистической обработке.

Результаты и обсуждение

Возраст беременных составил от 20 до 43 лет. Индекс массы тела в основной группе имел средний показатель $24,34 \text{ кг/м}^2$. При этом беременные с избыточной массой тела составили 29,3% (34 человека). Средний показатель индекса массы тела в контрольной группе составил $23,18 \text{ кг/м}^2$. Ожирением страдали в этой группе 24 человека (26,7%). Следует отметить, что в основной группе чаще встречались беременные с ожирением 2-й степени (6 человек, 6,7%). В контрольной же группе ожирение 2-й степени выявлено только у 3 беременных (3,3%). При изучении занятости исследуемых беременных выявлено, что в основной группе работало и училось 57 (63,4%) человек. При этом малоактивный образ жизни был у 47 (51,1%) женщин. В контрольной группе выявлен 41% женщин занятых на работе или учебе. При этом малоактивный образ жизни встречался в этой группе только у 4 (4,4%) человек ($p < 0,001$, $t = 8,6$). При исследовании вредных привычек следует выделить никотиновую зависимость. В контрольной группе этот показатель составил 41,1% (37 человек). В основной же группе курили 14,4% беременных (13 человек) ($p < 0,001$, $t = 4,26$).

С дисфункцией эндотелия ассоциируются все основные сердечно-сосудистые факторы риска: курение, ожирение, гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия и сахарный диабет [13]. При заболеваниях, сопряженных с атеросклеротическим поражением сосудов, эндотелий представляет орган-мишень, поскольку эндотелиальная выстилка сосудов участвует в регуляции сосудистого тонуса и гемостаза [14]. Таким образом, гиподинамия, курение, ожирение – факторы риска эндотелиальной дисфункции – имели статистические отличия в исследованных группах.

Изучение экстрагенитальной патологии у исследуемого контингента не показало статистических различий в исследуемых группах. Заболевания желудочно-кишечного тракта в стадии компенсации встречались у 5,6% беременных основной группы (5 человек) и у 6,7% контрольной группы (6 человек). Заболевания мочевыделительной системы – у 12 (13,3%) человек основной группы, и у 10 (11,1%) человек контрольной группы. Заболевания щитовидной железы выявлены у 6,7% (6) женщин основной группы, и у 5,6% (5 человек) контрольной группы. Все выявленные заболевания были в стадии ремиссии на момент обследования. Сахарный диабет и гипертоническая болезнь являются самостоятельными предикторами поражения эндотелиальной системы,

поэтому были критериями исключения в дизайне исследования.

В исследуемых группах проведена оценка биохимических маркеров поражения эндотелия. По данным литературы, у большинства женщин с ранними репродуктивными потерями обнаруживается повышение основных маркеров эндотелиальной дисфункции [15]. В нашем исследовании все показатели в группе с невынашиванием беременности превышали аналогичные результаты контрольной группы. Так, показатель микроальбуминурии был более чем в 2 раза выше в основной группе: $0,023 \pm 0,009 \text{ мкг/мл}$ и $0,009 \pm 0,011 \text{ мкг/мл}$, соответственно. Средний показатель фактора фон Виллебранда также превышал в основной группе соответствующий результат у беременных контрольной группы: $120,33 \pm 19,38\%$ и $103,47 \pm 4,41\%$, соответственно. Маркер апоптоза белок p53 сыворотки крови в основной группе превышал показатель контрольной группы почти в 3 раза: $0,011 \pm 0,018 \text{ Ед/мл}$ в основной группе и $0,003 \pm 0,0021 \text{ Ед/мл}$ в контрольной группе.

При изучении цитометрических параметров десквамированных эндотелиоцитов также выявлены различия в исследуемых группах. Среднее количество ДЭК у беременных контрольной группы составило $6,06 \times 10^4 \text{ кл./100 мл}$. Диапазон колебаний среднего количества клеток составил от 1 до 15×10^4 клеток. Стандартное отклонение данного показателя составило +3,41. При подсчете количества ДЭК в основной группе средний результат составил $11,8 \times 10^4 \text{ кл./100 мл}$. Диапазон колебаний среднего количества ДЭК в 100 мл периферической крови составил от 1×10^4 до 29×10^4 клеток. Стандартное отклонение этого параметра от среднего значения составило +6,19 клеток. При сравнении показателей среднего количества десквамированных эндотелиоцитов в исследуемых группах получено статистически достоверное повышение почти в два раза в группе беременных с неразвивающейся беременностью ($p < 0,001$; $t = 4,29$).

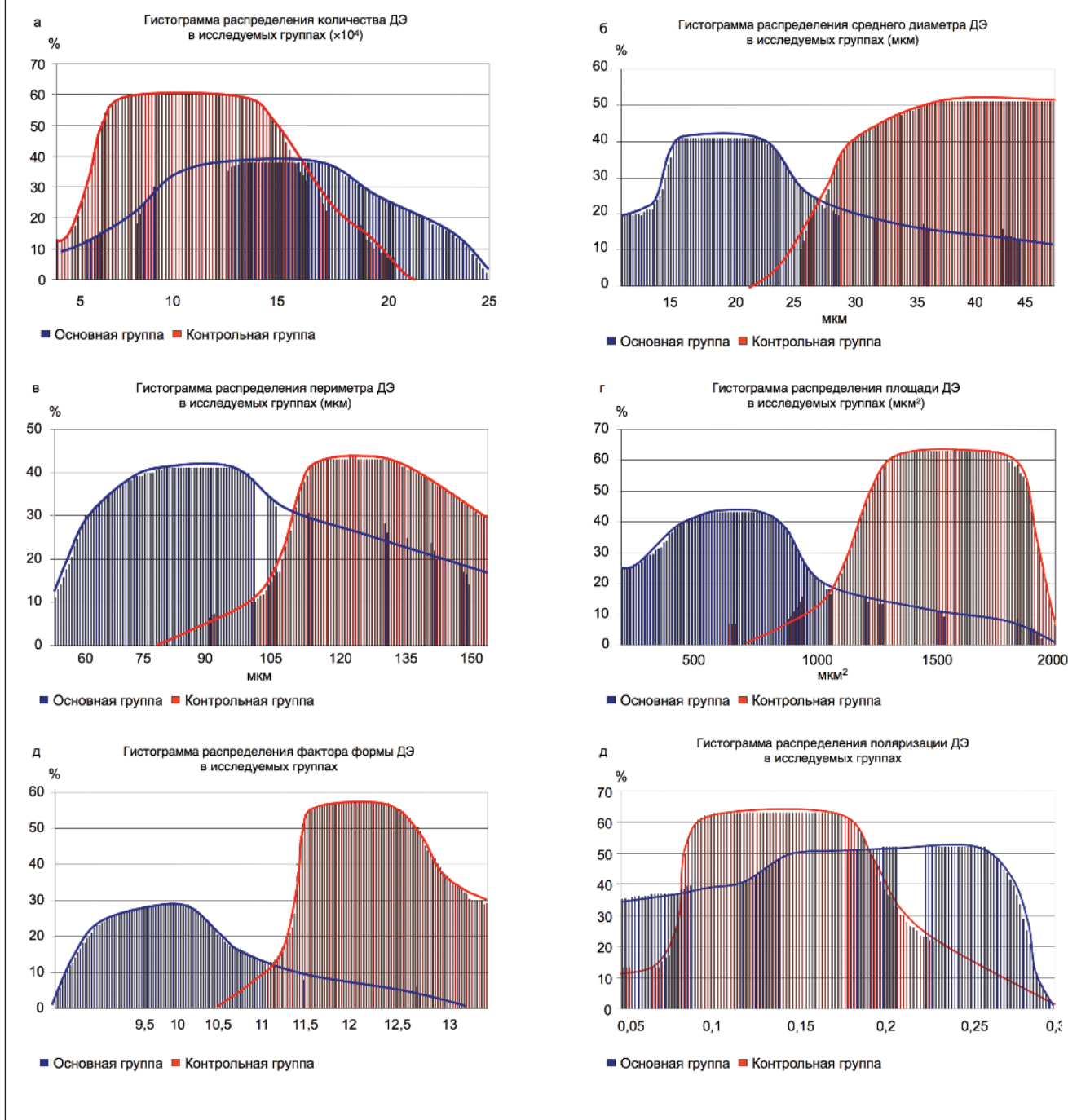
Помимо общепринятой методики подсчета десквамированных эндотелиоцитов периферической крови, разработанной J.Hladovec (1978), нами использован метод цитометрической оценки десквамированных эндотелиоцитов, позволяющий получить больший объем информации о состоянии эндотелия человека. При исследовании нативных препаратов мы обнаружили неоднородность геометрических параметров десквамированных эндотелиоцитов (рис. 1).

При цитометрическом исследовании десквамированных эндотелиоцитов периферической крови получены достоверные отличия в исследуемых группах. Оценка геометрии десквамированных эндотелиоцитов проводилась по нескольким цитометрическим параметрам.

Диаметр – расстояние между максимально удаленными точками (пикселями) изображения на плоскости. Средний диаметр ДЭК в контрольной группе составил $43,93 \pm 4,067 \text{ мкм}$. Средний диаметр ДЭК у беременных основной группы составил $29,48 \pm 9,46 \text{ мкм}$. Таким образом, средний диаметр ДЭК в контрольной группе в 1,5 раза превышал соответствующий показатель основной группы ($p < 0,001$, $t = 6,44$).

Периметр – сумма пикселей, выполняющих линию границы клетки. В процессе апоптоза форма клетки изменяется, проходя стадии сжатия, дробления и формирования апоптозных телец. Характеристика изменения периметра клетки может являться дополнительным цитометрическим показателем активности апоптоза эндотелиоцита. Средний периметр ДЭК в

Рис 2. Гистограммы распределения среднего количества ДЭК (а), среднего диаметра ДЭК (б), среднего периметра ДЭК (в), площади ДЭК (г), фактора формы ДЭК (д), поляризации ДЭК (е)



контрольной группе составил $139,64 \pm 14,26$ мкм. Средний периметр ДЭК в основной группе составил $93,83 \pm 29,9$ мкм ($p < 0,005$, $t = 3,03$).

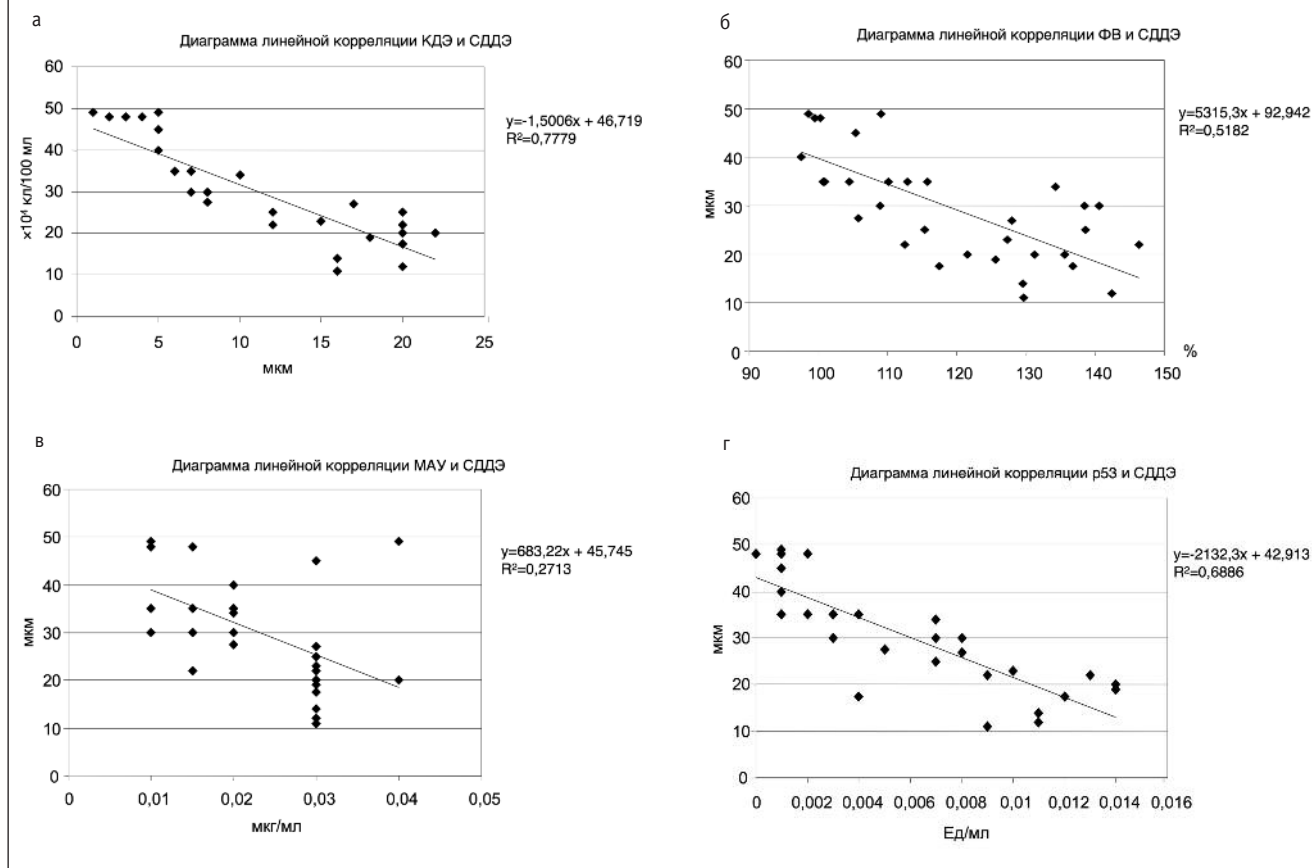
Площадь объекта – это количество пикселей изображения, которое принимается за клетку. Учитывается количество пикселей, не выходящих за границу объекта. На величину параметра влияют реальные размеры клетки и способность образовывать выросты. Средняя площадь ДЭК в контрольной группе составила $1546,7 \pm 297,47$ мкм². Средняя площадь ДЭК в основной группе составила $842 \pm 484,44$ мкм² ($p < 0,001$, $t = 4,64$).

Фактор формы – характеристика изрезанности периметра оптического объекта, безразмерная величина, представляющая комбинацию характеристик размеров и формы частицы или структурной составляющей, представляющей отношение длины к ширине или квадрата периметра к плоскости. Фактор формы круга составляет 12,56. Данный показатель

цитометрического исследования показывает приближение формы объекта к форме круга. В контрольной группе фактор формы десквамированных эндотелиоцитов составил $12,727 \pm 0,12$. Средний показатель фактора формы ДЭК в основной группе составил $11,27 \pm 0,77$.

Поляризация – степень эллиптичности объекта. Этот параметр изменяется от 0 до 2. Изменение формы десквамированного эндотелиоцита сопряжено с потерей округлой формы клетки. Показатель поляризации может быть использован как дополнительный параметр цитометрической характеристики десквамированной эндотелиальной клетки. Поляризация ДЭК контрольной группы составила $0,083 \pm 0,024$. Средний показатель поляризации ДЭК в основной группе составил $0,14 \pm 0,053$ ($p < 0,001$, $t = 7,04$). Гистограммы распределения цитометрических параметров десквамированных эндотелиоцитов в исследуемых группах представлены на рис. 2.

Рис. 3. Диаграммы линейной корреляции количества десквамированных эндотелиоцитов и среднего диаметра ДЭК (а), фактора фон Виллебранда (ФВ) и среднего диаметра ДЭК (б), микроальбуминурии (МАУ) и среднего диаметра ДЭК (в), белка р53 и среднего диаметра ДЭК (г)



Поражение эндотелиоцитов сопряжено с апоптозом, что проявляется изменением геометрических параметров клетки. Вероятно, выявленные изменения цитометрических показателей десквамированных эндотелиоцитов в исследуемых группах объясняются активностью процессов апоптоза в пораженных клетках, о чем свидетельствует и изменение параметра белка апоптоза р53. Фиксация десквамированных эндотелиоцитов в стадиях конденсации, блеббинга или формирования апоптозных телец отражается на средних показателях геометрии десквамированных эндотелиоцитов, что может являться информативным критерием степени тяжести эндотелиальной дисфункции.

На основе полученных данных о геометрии десквамированных эндотелиоцитов была создана цитометрическая классификация поражения эндотелиальной системы у беременных. В основу классификации положен показатель среднего диаметра десквамированных эндотелиоцитов (СДДЭ), как достоверный и наиболее простой в определении параметр поражения эндотелиальных клеток.

Были изучены вероятностные связи между количеством (КДЭ) и средним диаметром (СДДЭ) десквамированных эндотелиоцитов. Построена модель двумерной нормально распределенной генеральной совокупности (рис. 3). Расчет коэффициента Пирсона показал хороший уровень корреляции между исследуемыми показателями. Диаграммы линейной корреляции СДДЭ и биохимических маркеров поражения эндотелиоцитов также выявили удовлетворительную корреляционную связь между сравниваемыми параметрами (см. рис. 3).

На основе определения среднего диаметра десквамированных эндотелиоцитов выделено 3 степени

тяжести эндотелиальной дисфункции у беременных:

- I. Легкая степень тяжести – средний диаметр десквамированных эндотелиоцитов периферической крови составляет от 30 до 40 мкм.
- II. Средняя степень тяжести – средний диаметр десквамированных эндотелиоцитов периферической крови от 20 до 30 мкм.
- III. Тяжелая степень эндотелиопатии – средний диаметр десквамированных эндотелиоцитов периферической крови менее 20 мкм.

В соответствии с разработанной классификацией была оценена степень поражения эндотелиоцитов в исследуемых группах. В контрольной группе средний показатель диаметра десквамированных эндотелиоцитов составил 43,93 мкм, что говорит об отсутствии эндотелиальной дисфункции у большинства беременных группы по введенной нами цитометрической классификации. Это согласуется с показателем среднего количества десквамированных эндотелиоцитов в периферической крови $6,06 \times 10^4$ кл./100 мл, что может соответствовать физиологической норме при беременности. Традиционные биохимические маркеры эндотелиальной дисфункции также определены в пределах физиологической нормы: фактор фон Виллебранда составил в этой группе $103,47 \pm 4,41\%$, показатель микроальбуминурии $0,009 \pm 0,011$ мкг/мл.

В основной группе средний диаметр десквамированных эндотелиоцитов периферической крови составил 29,48 мкм, что соответствует средней степени тяжести эндотелиопатии, согласно введенной нами цитометрической классификации. Среднее количество десквамированных эндотелиоцитов в этой группе составило $11,8 \times 10^4$ кл./100 мл, что так-

Рис. 4. Диаграмма распределения среднего диаметра десквамированных эндотелиоцитов в исследуемых группах



же свидетельствует о развитии эндотелиальной дисфункции по традиционной шкале поражения эндотелиоцитов. Биохимические маркеры дисфункции эндотелия в этой группе исследования также превышали аналогичные показатели контрольной группы: фактор фон Виллебранда $120,33 \pm 19,38\%$, микроальбуминурия $0,023 \pm 0,009$ мкг/мл. Разработанная цитометрическая классификация согласуется с традиционными маркерами эндотелиальной дисфункции и дает более детальную характеристику поражения эндотелиальной системы с учетом морфологических изменений пораженных клеток (рис. 4).

Заключение и выводы

Развитие эндотелиальной дисфункции сопровождается изменением морфологии эндотелиоцитов, что сопряжено с изменением геометрических параметров пораженных клеток. Десквамация эндотелиальных клеток – маркер необратимых изменений в эндотелии, и метод, позволяющий определить степень этих изменений, может являться объективным критерием поражения эндотелиальной системы. Современные технологии направленные на повышение точности измерений, объективизацию получаемых результатов, что определяет комплексный подход к решению поставленных дифференциально-диагностических задач. Морфометрия циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов может являться перспективным направлением ранней диагностики нарушения эндотелиальной системы у человека. Введенная цитометрическая классификация степени тяжести эндотелиальной дисфункции у беременной повышает информативность оценки нарушений эндотелиальной системы, позволяет оптимизировать раннюю диагностику сосудистых нарушений, профилактировать развитие гестационных и перинатальных осложнений.

Литература

1. Радзинский В.Е., Садекова О.Н., Князева И.П., Яровая Е.Б., Демидова Е.М., Самоходская Л.М., Ткачук В.А. Роль системных нарушений в формировании гестационных осложнений и их генетическая составляющая. *Акушерство и гинекология*. – 2012. – № 4–2. – С. 21–28. / Radzinskiy V.E., Sadekova O.N., Knyazeva I.P., Yarovaya E.B., Demidova E.M., Samokhodskaya L.M., Tkachuk V.A. Rol' sistemnykh narusheniy v formirovaniy gestatsionnykh oslozheniy i ikh geneticheskaya sostavlyayushchaya. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2012; 4–2: 21–28. [in Russian]
2. Моисеева, И.В., Мансур Хассан С.Х. Функциональные показатели эндотелия в динамике физиологической беременности у женщин (по данным реактивной пробы плечевой артерии). *Аспирантский вестник Поволжья*. – 2015. – № 3–4. – С. 78–82. / Moiseeva, I.V., Mansur KHassan S.KH. Funktsional'nye pokazateli

- endoteliya v dinamike fiziologicheskoy beremennosti u zhenshchin (po dannym reaktivnoy proby plechevoy arterii). *Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya*. 2015; 3–4: 78–82. [in Russian]
3. Li C., Xu Y., Chen R., Deng C. An effective treatment for penile strangulation. *Molecular Medicine Reports* 8. 2013; 1: 201–204.
4. Lampka M., Grąbczewska Z., Jendryczka–Maćkiewicz E. Circulating endothelial cells in coronary artery disease. *Kardiologia Polska*. 2010; 68: 10: 1100–1105.
5. Fadini G. P., Avogaro A. Cell-based methods for ex vivo evaluation of human endothelial biology. *Cardiovascular research*. 2010; 87 (1): 12–21.
6. Савельев В.С., Петухов В.А., Ан Е.С., Семенов Ж.С., Миронов А.В. Дисфункция эндотелия при липидном дистресс-синдроме и дисметаболических последствиях перитонита. – *PMЖ*. – 2009. – № 14. – С. 881. / Savel'ev V.S., Petukhov V.A., An E.S., Semenov ZH.S., Mironov A.V. Disfunktsiya endoteliya pri lipidnom distress-sindrome i dismetabolicheskikh posledstviyakh peritonita. *RMZH*. 2009; 14: 881. [in Russian]
7. Загородский Е.Б., Черкасов В.А., Щекотова А.П. Маркеры эндотелиальной дисфункции и их прогностическое значение при остром панкреатите тяжелого течения. *Фундаментальные исследования*. – 2013. – № 9. – С. 355–361. / Zagorodskikh E.B., Cherkasov V.A., Shchekotova A.P. Markery endotelial'noy disfunktsii i ikh prognosticheskoe znachenie pri ostrom pankreatite tyazhelogo techeniya. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2013; 9: 355–361. [in Russian]
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. / Astashev P.E., Gudymovich V.G. Markery endotelial'noy disfunktsii kak prognosticheskii priznak techeniya vnutriserdechnogo infektsionnogo protsesssa. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo Tsentra im. N.I. Pirogova*. 2011; 6: 3: 3–8. [in Russian]
9. Попова А.А., Березикова Е.Н., Маянская С.Д., Яковлева Н.Ф. Эндотелиальная дисфункция и механизмы ее формирования. *Сибирское медицинское обозрение*. – 2010. – Т. 4. – № 64. – С. 7–11. / Popova A.A., Berezikova E.N., Mayanskaya S.D., Yakovleva N.F. Endotelial'naya disfunktsiya i mekhanizmy ee formirovaniya. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2010; 4: 64: 7–11. [in Russian]
10. Дороброхотова Ю.Э., Джобова Э.М., Озерова Р.И. Неразвивающаяся беременность: тромбофилические и клинко-иммунологические факторы : руководство. – М. : ГЭОТАР Медиа, 2010. / Dobrokhotova Yu.E., Dzhobava E.M., Ozerova R.I. Nerazvivayushchayasya beremennost': trombofilicheskie i kliniko-immunologicheskie faktory : rukovodstvo. M. : GEOTAR Media, 2010. [in Russian]
11. Герилевич Л.А., Базина М.И., Егорова А.Т., Моргун А.В., Салмина А.Б. Эндотелин-1 у пациенток с различными формами бесплодия в программах вспомогательных репродуктивных технологий. *Медицина и образование в Сибири*. – 2013. – № 6. / Gerilovich L.A., Bazina M.I., Egorova A.T., Morgun A.V., Salmina A.B. Endotelin-1 u patsientok s razlichnymi formami besplodiya v programmakh vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologiy. *Meditsina i obrazovanie v Sibiri*. 2013; 6: [in Russian]
12. Hladovec J. et al. Circulating endothelial cells in acute myocardial infarction and angina pectoris. *Klin. Wochenschr*. 1978; 56: 20: 1033–36.
13. Леонова М.В., Еремина Ю.Н., Намсараев Ж.Н. Дисфункция эндотелия и невивол. *Трудный пациент*. – 2006. – Т. 4. – № 3. – С. 14–18. / Leonova M.V., Eremina Yu.N., Namsaraev Zh.N. Disfunktsiya endoteliya i nevivol. *Trudnyy patsient*. 2006; 4: 3: 14–18. [in Russian]
14. Барсук А.Л., Обухов Л.Р., Малинок Е.В., Возова А.М., Пантухова М.А. Регуляторная роль эндотелия и некоторые аспекты влияния фармакотерапии на его функцию. *Современные технологии в медицине*. – 2011. – № 3. – С. 142–146. / Barsuk A.L., Obukhov L.R., Malinok E.V., Vozova A.M., Pantukhova M.A. Reguljatornaya rol' endoteliya i nekotorye aspekty vliyaniya farmakoterapii na ego funktsiyu. *Sovremennye tekhnologii v meditsine*. 2011; 3: 142–146. [in Russian]

15. Ордянец И.М., Макаева Д.А., Олусола Д., Алиева Э.А., Гашенко А.А. Цитоморфометрическое прогнозирование невынашивания ранней беременности. Мать и дитя в Кузбассе. – 2012. – № 1. – С. 83–87. / Ordiyants I.M., Makaeva D.A., Olusola D., Alieva E.A.,

Gashenko A.A. TSitomorfometricheskoe prognozirovanie nevnashivaniya ranney beremennosti. Mat' i ditya v Kuzbasse. 2012; 1: 83–87. [in Russian]

Сведения об авторах:

Мионов Алексей Валентинович – к.м.н., ассистент акушерства и гинекологии стоматологического факультета, ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова, Москва

Торчинов Амирхан Михайлович – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии стоматологического факультета, ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова, Москва

Умаханова Мадина Мусаевна – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии стоматологического факультета, ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова, Москва

Галачиев Олег Викторович – старший лаборант кафедры акушерства и гинекологии стоматологического факультета, ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова, Москва

Османова Севинч Ризвановна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии стоматологического факультета, ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова. 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1.

Филиппов Алексей Владимирович – врач отделения патологической анатомии ГБУЗ Городская клиническая больница №13 ДЗМ, Москва

Лебедев Владимир Александрович – д.м.н., профессор, ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва