

Применение дипиридамола во время беременности

А.В.Миронов^{1,2}, М.М.Умаханова¹,
В.А.Лебедев², Н.С.Богачева³

¹Московский государственный
медико-стоматологический университет
им. А.И.Евдокимова Минздрава России

²Первый Московский государственный
медицинский университет им. И.М.Сеченова
Минздрава России

³Городская клиническая больница №13
Департамента здравоохранения Москвы

В исследование были включены 140 беременных, госпитализированных в гинекологическое отделение ГБУЗ ГКБ №13 Департамента здравоохранения Москвы с диагнозом угрожающего или начавшегося выкидыша. Всем беременным проводилась терапия, направленная на пролонгирование беременности. Основную группу составили 74 пациентки, в лечение которых был включен дипиридамола. Контрольную группу составили 66 беременных, получавших аналогичную терапию без включения дипиридамола. Проведенные исследования показали, что прием дипиридамола во время беременности обеспечивал ангиопротективный эффект за счет благоприятного воздействия на эндотелий сосудов. Это выражается в уменьшении количества десквамированных эндотелиоцитов и в большем среднем эквивалентном диаметре десквамированных эндотелиоцитов.

Ключевые слова: беременность, эндотелий, дипиридамола.

Dipyridamole Use During Pregnancy

A.V.Mironov^{1,2}, M.M.Umakhanova¹,
V.A.Lebedev², N.S.Bogacheva³

¹A.I. Yevdokimov Moscow State University
of Medicine and Dentistry, Moscow

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical
University, Moscow

³City Clinical Hospital No.13, Moscow

The study included 140 pregnant women hospitalized in the gynecological department of the Moscow City Clinical Hospital No.13 with a diagnosis of threatened miscarriage or miscarriage. All pregnant women received therapy aimed at prolonging the pregnancy. The main group consisted of 74 patients, dipyridamole was included in the therapy of those patients. The control group consisted of 66 pregnant women who received similar therapy without dipyridamole. Studies have shown that taking dipyridamole during pregnancy provided an angioprotective effect due to the beneficial effects on the vascular endothelium. This results in a decrease in the number of desquamated endotheliocytes and in a larger average equivalent diameter of desquamated endotheliocytes.

Keywords: pregnancy, endothelium, dipyridamole.

Актуальность

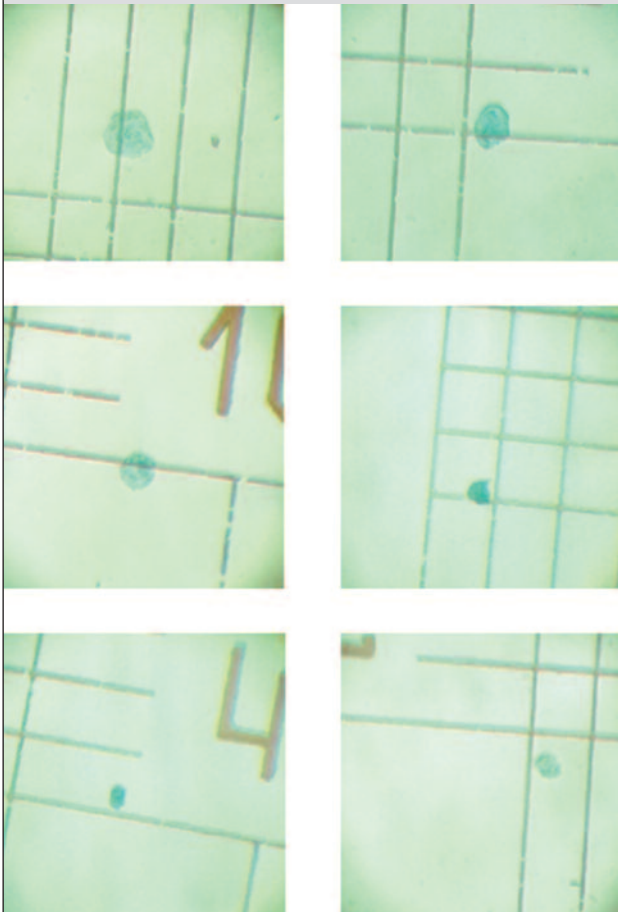
Изучение микроциркуляции во время беременности является одним из важнейших направлений в поиске путей снижения акушерских и перинатальных осложнений. Успешная гестация во многом зависит от адекватной имплантации и трансформации спиральных артерий с установлением полноценного кровотока в системе мать–плацента–плод [1–4]. Течение беременности сопровождается адаптивными изменениями в системе гемостаза [5]. С ранних сроков физиологически протекающая беременность сама по себе является тромбофилическим состоянием, которое сопровождается физиологическим состоянием гиперкоагуляции: ингибированием фибринолиза, тенденцией к стазу в результате гормональных изменений, снижением содержания и активности естественных антикоагулянтов крови, увеличением объема циркулирующей крови [1, 6–16]. Немаловажную роль играют изменения в клеточном сегменте свертывающей системы. Состояние тромбоцитарного звена гемостаза у женщин с неосложненным течением беременности характеризуется достаточно высоким гемостатическим потенциалом и увеличением интенсивности реакции высвобождения эндогенных стимуляторов агрегации тромбоцитов (аденозиндифосфат, тромбоксан А₂). По мере прогрессирования беременности изменяется скорость реакции тромбоцитов на воздействие индукторов агрегации, отмечается повышение адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов [17].

Повышение коагуляционного потенциала является важной особенностью беременности и определяется функционированием фетоплацентарного комплекса. Нарушения физиологических адаптивных механизмов системы гемостаза можно рассматривать как преморбидный фон развития различных акушерских осложнений [18].

В последнее время немаловажная роль в нарушении микроциркуляции отводится генерализованной эндотелиальной дисфункции [19–26]. Развитие эндотелиальной дисфункции означает срыв компенсаторных возможностей эндотелиоцитов и инициацию патологических процессов в сосудистом русле [27, 28]. Нарушение гемодинамического равновесия плацентарного кровотока вызывает повышение сопротивления децидуальных артериальных сосудов, снижение перфузии тканей, что запускает генерализованное поражение эндотелиальной выстилки сосудов и активацию коагуляционного потенциала крови [12, 29]. В литературе накоплен большой фактический материал о роли эндотелиальной дисфункции в патогенезе преждевременного прерывания беременности [30, 31], преэклампсии [32–34], фетоплацентарной недостаточности [9, 33, 35] и т.п. Определение путей коррекции нарушения физиологических процессов коагуляции у беременных, а также нормализация показателей функции эндотелия представляется как перспективное направление профилактики акушерских и перинатальных осложнений.

Одним из препаратов выбора во время беременности, обладающих антиагрегантными и ангиопротекторным свойством, является дипиридамола. Важной особенностью антиагрегантного эффекта дипиридамола является его способность блокировать адгезию тромбоцитов к субэндотелию и коллагену и стимулировать образование эндотелием простаглицина. Кроме того, дипиридамола обладает способностью ингибирования экспрессии провоспалительных цитокинов, участвующих в индукции процесса тромбогенеза [36, 37], а также участвующей

Десквамированные эндотелиоциты в камере Горяева. Окраска: метиленовый синий. Увеличение СМх600



щих в патогенезе эндотелиальной дисфункции. Очень важно воздействие дипиридамола не только на тромбоциты, но и на сосудистую стенку: подавляя фосфодиэстеразу, дипиридамола способствует накоплению циклического аденозинмонофосфата и циклического гуанозинмонофосфата, что усиливает сосудорасширяющий эффект оксида азота и простаглицлина [38–40].

Помимо этого одним из антитромботических механизмов действия дипиридамола является увеличение выброса активатора плазминогена (tPA), который занимает ведущее место в патогенезе эндотелиальной дисфункции [40, 41]. Дипиридамола одновременно регулирует и опосредованную оксидом азота вазодилатацию, и выделение супероксида из эндотелия [42]. Комбинированный антиагрегантный и вазодилаторный эффект дипиридамола способствует улучшению перфузии ткани за счет торможения образования свободных радикалов в тромбоцитах и эндотелиальных клетках [40]. Таким образом, сочетанное воздействие дипиридамола на тромбоцитарное звено гемостаза и сосудистую стенку позволяет рассматривать данный препарат как средство патогенетического лечения эндотелиальной дисфункции.

Цель исследования – анализ влияния терапии дипиридамолом на состояние эндотелиальной системы у беременных.

Пациенты и методы

В исследование были включены 140 беременных. Все пациентки были госпитализированы в гинекологическое отделение ГБУЗ ГКБ №13 Департамента здравоохранения Москвы с диагнозом угрожающего или начавшегося выкидыша. Всем беременным проводилась терапия, направленная на пролонгирование беременности. В зависимости от применения ди-

пиридамола беременные были разделены на две группы. Основную группу составили 74 пациентки, в лечение которых был включен дипиридамола. Контрольную группу составили 66 беременных, получавших аналогичную терапию без включения дипиридамола.

Критерий отбора в основную группу исследования:

1. Прогрессирующая беременность.
2. Прием дипиридамола, срок начала приема дипиридамола не менее 7 сут до проводимого исследования.
3. Отсутствие гипертонической болезни, сахарного диабета, а также декомпенсированного течения других соматических заболеваний.

Критерий отбора в контрольную группу исследования:

1. Прогрессирующая беременность.
2. Отсутствие антиагрегантной терапии дипиридамолом в течение 7 сут до начала проводимого исследования.
3. Отсутствие гипертонической болезни, сахарного диабета, а также декомпенсированного течения других соматических заболеваний.

Гипертоническая болезнь и сахарный диабет были критериями исключения в дизайне исследования, так как являются самостоятельными предикторами развития эндотелиальной дисфункции.

У всех беременных оценено состояние гуморального и клеточного звена гемостаза. Исследовались следующие лабораторные показатели свертывающей системы: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс, фибриноген, международное нормализованное отношение (МНО), среднее количество тромбоцитов (PLT), средний объем тромбоцита (MPV).

У всех пациенток в исследуемых группах произведена витальная компьютерная морфоцитометрическая диагностика эндотелиальной дисфункции. Согласно методике J.Hladovec (1978 г.) [43] произведен подсчет десквамированных эндотелиальных клеток (ДЭК) периферической крови. Принцип метода базируется на сепарации эндотелиоцитов вместе с тромбоцитами центрифугированием с последующим осаждением тромбоцитов раствором АДФ с одновременной окраской 0,1% раствором метиленового синего. Определение количества циркулирующих ДЭК проводилось при помощи фазово-контрастного микроскопа Leika DM 1000 в камере Горяева (10 мкл). У каждой пациентки подсчитано 10 проб по 10 мкл плазмы (всего 100 мкл), суммированы данные о количестве ДЭК во всех 10 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. ДЭК фиксируются при микроскопии как в неизменном виде, так и в виде клеточных фрагментов – так называемых апоптических телец. Морфологическая картина апоптоза, являющегося основным механизмом повреждения эндотелиоцитов при дисфункции эндотелия [21, 44], представляется как уменьшение объема клетки, сморщивание цитоплазматической мембраны, конденсация и последующий распад ядра на части, фрагментация клетки на мембранные везикулы с внутриклеточным содержимым [45]. При использованной нами окраске мазков цитоплазма десквамированных эндотелиоцитов – гиаломер – окрашивается в голубой цвет, а многочисленные гранулы – результат фрагментации ядра – грануло-

мер – в синий цвет. Благодаря этому достигался наилучший цветовой контраст между цитоплазмой эндотелиоцитов и фоном, что позволяло в автоматическом режиме обрабатывать большой массив исследуемого материала. У всех беременных проводились фотофиксация ДЭК и компьютерная обработка изображения. Цитологические препараты исследовали под микроскопом с компьютерной видеоприставкой 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. рисунок).

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).

Результаты и их обсуждение

Все обследованные беременные основной и контрольной групп были статистически сопоставимы по возрасту, вредным привычкам, антропометрическим параметрам, общему и акушерско-гинекологическому анамнезу, соматической патологии, т.е. при исследовании не было выявлено дополнительных факторов риска развития эндотелиальной дисфункции до настоящей беременности. Основную группу составили 74 пациентки, в терапию которых был включен дипиридамола. Суточная доза препарата составляла 75 мг/сут. Средний срок беременности в основной группе составил $11 \pm 7,95$ нед. Диагноз угрожающего самопроизвольного выкидыша выставлен 22 (29,7%) беременным. Начавшийся самопроизвольный выкидыш выявлен у 52 (70,3%) пациенток этой группы. Всем пациенткам этой группы проводилась по показаниям гемостатическая, спазмолитическая, витаминотерапия. У 53 пациенток проводилась терапия дидрогестероном (71,6%). У 6 (8,1%) беременных проводилась терапия микронизированным прогестероном. Терапия фолатами проводилась у 55 (74,3%) пациенток основной группы. Побочных реакций при приеме дипиридамола в основной группе выявлено не было.

Контрольную группу составили 66 пациенток, госпитализированных в гинекологическое отделение. Диагноз угрожающего самопроизвольного выкидыша выявлен у 11 (16,67%) беременных контрольной группы. Начавшийся самопроизвольный выкидыш диагностирован у 55 (83,33%) пациенток этой группы. Всем пациенткам этой группы проводилась по показаниям гормональная, гемостатическая, спазмолитическая, витаминотерапия. Терапия дидрогестероном проводилась у 35 (53,03%) беременных. Терапия микронизированным прогестероном проводилась в основной группе у 31 (48,48%) беременной. Препараты фолиевой кислоты принимали в этой группе 37 (56,1%) беременных.

Возраст женщин в исследуемых группах колебался от 20 до 41 года. Средний показатель возраста в основной группе составил $28,9 \pm 5,2$ года. В контрольной группе средний показатель возраста составил $30,5 \pm 5,7$ года. При изучении образа жизни исследуемых беременных получены следующие результаты. В основной группе работали и учились 49 (66,2%) человек. Малоактивный образ жизни был у 24 (32,4%) пациенток. В контрольной группе выявлено 39

(59,1%) женщин, занятых на работе или учебе. При этом малоактивный образ жизни встречался в этой группе у 33 (50%) человек. При исследовании вредных привычек следует выделить никотиновую зависимость. В основной группе этот показатель составил 9,6% (7 человек). В контрольной группе курили 9,1% беременных (6 человек). Алкогольной и наркотической зависимости в исследуемых группах выявлено не было. Средний показатель индекса массы тела (ИМТ) в основной группе составил $22,6 \pm 3,6$ кг/м². Предожирение (ИМТ составляет от 25 до 29,9 кг/м²) выявлено у 11 (14,9%) беременных, ожирение I степени (ИМТ составляет от 30 до 34,9 кг/м²) у 3 (4,1%) человек. Средний показатель ИМТ в контрольной группе составил $23,6 \pm 4,4$ кг/м². При этом предожирение выявлено у 12 (18,2%) пациенток, ожирение I степени обнаружено у 3 (4,5%) пациенток, ожирение II степени (ИМТ составляет от 35 до 39,9 кг/м²) выявлено у 3 (4,5%) пациенток.

С дисфункцией эндотелия ассоциируются все основные сердечно-сосудистые факторы риска: ожирение, гиперхолестеринемия, курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет [46–48]. При заболеваниях, сопряженных с атеросклеротическим поражением сосудов, эндотелий представляет собой 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 [49]. 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 показало следующие результаты. Заболевания желудочно-кишечного тракта в стадии компенсации встречались у 5,4% (5 человек) беременных основной группы и у 9,1% (6 человек) контрольной группы. Заболевания мочевыделительной системы – у 6 (8,1%) человек основной группы, и у 4 (6,1%) человек контрольной группы. Заболевания щитовидной железы выявлены у 4,1% женщин основной группы (3 человека), и у 6,1% (4 человека) контрольной группы. Хронические заболевания сердечно-сосудистой системы в стадии компенсации: 1 (1,4%) человек в основной группе и 1 (1,5%) человек – в контрольной группе. Все выявленные заболевания были в стадии ремиссии на момент обследования. Подробно изучен акушерский анамнез в исследуемых группах. В литературе описывается отрицательное влияние эндотелиальной дисфункции на невынашивание беременности [31, 50]. 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 [30]. При угрозе прерывания беременности в I триместре имеется повышение экспрессии сосудисто-эндотелиального фактора роста, эндотелина-1, фактора некроза опухоли α [51].

В нашем исследовании у 32 (43,2%) человек основной группы данная беременность была первой. В контрольной группе этот показатель составил 39,4% (26 человек). В основной группе самопроизвольное прерывание беременности в анамнезе вы-

Показатель	АЧТВ, с	Протромбиновый индекс, %	Фибриноген, г/л	МНО	Среднее количество тромбоцитов, 10 ⁹ /л	Средний объем тромбоцита, fl
Основная группа (n=74)	30,1±3,5	88±10,2	4,3±0,8	3,9±0,9	235,5±59,9	8,7±0,9
Контрольная группа (n=66)	29,4±3,2	93,4±14,2	3,9±0,9	1,06±0,12	234,2±69,1	9,1±1,3

Показатель	Количество ДЭК, 10 ⁴ клеток/100 мл	Ср. диаметр ДЭК, Мкм
Основная группа (n=74)	7,93±2,75	37,3±4,5**
Контрольная группа, (n=66)	9,92±5,05	32,7±7,6

Примечание: * $p < 0,05$ (достоверность различий установлена по отношению к контрольной группе); ** $p < 0,001$ (достоверность различий установлена по отношению к контрольной группе).

явлено у 20 (27%) беременных: у 13 (17,6%) человек на сроке до 8 нед беременности, у 5 (6,8%) пациенток – на сроке 8–12 нед, и у 2 (2,7%) человек – самопроизвольный выкидыш в анамнезе произошел на сроке более 12 нед беременности. Привычное невынашивание диагностировано в этой группе у 3 (4,1%) пациенток. В контрольной группе невынашивание в анамнезе встречалось у 23 (34,8%) женщин. При этом у 15 (22,7%) пациенток прерывание беременности произошло до 8 нед беременности, у 6 (9,1%) женщин – на сроке 8–12 нед, у 2 (3%) пациенток в анамнезе выявлено самопроизвольное прерывание беременности на сроке более 12 нед. У 3 (4,5%) беременных основной группы диагностировано привычное невынашивание. Таким образом, при исследовании акушерского анамнеза, в первую очередь наличия спорадического и привычного невынашивания, исследуемые группы были статистически сопоставимы.

При исследовании гинекологической патологии получены следующие результаты. Гиперпластические процессы эндометрия диагностированы до настоящей беременности у 2 (2,7%) женщин в основной группе и у 4 (6,1%) – в контрольной. Миома матки выявлена у 5,4% пациенток основной группы (4 человека) и у 4 (6,1%) человек контрольной группы. Эндометриоз диагностировался до настоящей беременности у 2,7% женщин основной группы (2 человека), и у 4 (6,1%) женщин контрольной группы. Дисфункциональные маточные кровотечения диагностировались до настоящей беременности у 4 (5,4%) женщин основной группы, и у 4 (6,1%) женщин контрольной группы. Перенесенный острый сальпингофорит или хронический сальпингофорит в стадии ремиссии выявлялся у 9 (12,2%) человек основной группы и у 2 (3%) человек контрольной группы. Эктопия шейки матки выявлялась у 11 (14,9%) человек основной группы, и у 19 (28,8%) человек контрольной группы. Таким образом, при исследовании акушерско-гинекологического анамнеза исследуемые группы беременных были статистически сопоставимы.

Во время беременности происходят адаптационные изменения в коагуляционной системе, которая принимает активное участие в гестационном процессе. С самых ранних сроков физиологически протекающая беременность сама по себе является тромбофилическим состоянием, при котором в 5–6 раз повышается риск венозных тромбозов за счет сдавления беременной маткой нижней полой вены и подвздошных вен, увеличения объема циркулирующей крови во время беременности, недостаточности венозных клапанов. К предрасполагающим факторам в первую очередь относятся 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 [6]. По данным литературы, нарушения свертывающей системы имеют высокую степень корреляции с такими осложнениями беременности, как спонтанные аборт, привычное невынашивание, неразвивающаяся беременность [52–55]. При оценке основных показателей плазменного звена системы коагуляции в исследуемых группах получены следующие результаты (табл. 1).

Средний показатель АЧТВ составил 30,1±3,5 с в основной группе и 29,4±3,2 с – в контрольной ($p > 0,05$). Протромбиновый индекс составил 88±10,2% в основной группе, и 93,4±14,2% – в контрольной ($p > 0,05$). Средний уровень фибриногена был 4,3±0,8 г/л в основной группе и 3,9±0,9 г/л – в контрольной ($p > 0,05$). Средний показатель МНО: 1,09±0,08 в основной группе и 1,06±0,12 – в контрольной. Таким образом, достоверных отличий в показателях плазменного звена гемостаза в исследуемых группах выявлено не было.

Были изучены показатели клеточного звена гемостаза у беременных в исследуемых группах. Известно, что тромбоциты, их функциональные свойства принимают большое участие в развитии беременности ранних сроков. Нарушение свертывающей системы требует изучения клеточного звена коагуляционного каскада человека. Доказано, что тромбоциты участвуют в обеспечении трофики эндотелия. Ангиотрофические функции тромбоцитов убедительно доказаны электронно-микроскопическими и ангиографическими исследованиями [56, 57]. Дефицит тромбоцитов приводит к нарушению трофики эндотелиальной выстилки сосудов, что влечет за собой нарушение и сосудистого звена системы свертывания крови [58–60]. Морфофункциональный статус тромбоцитов служит объективным критерием исходного состояния тромбоцитарного звена. Установлено, что тяжесть нарушений гемостаза сопряжена с изменением размерных параметров тромбоцитов. Выявленные изменения клеточного звена гемостаза обладают диагностической и прогностической значимостью [61]. Аггезия тромбоцитов посредством участия в запуске гемостаза инициирует процесс активации тромбоцитов, который выражается в существенном изменении их формы, агрегации, что инициирует развитие эндотелиальной дисфункции [62, 63].

Таким образом, включение в наше исследование изучения состояния тромбоцитарного звена периферической крови расширяет диагностическую картину патологии эндотелия при тромбофилических нарушениях.

Исследование проводилось на проточном гематологическом анализаторе. Определялись PLT и MPV – геометрический параметр морфофункционального состояния тромбоцитов. В основной группе

среднее количество тромбоцитов составило $235,5 \pm 59,9 \times 10^9 / \text{л}$ и $234,2 \pm 69,1 \times 10^9 / \text{л}$ – в контрольной группе ($p > 0,05$). Измерение MPV также не имело достоверных отличий в нашем исследовании. Измерение объема тромбоцитов в гематологическом анализаторе проводится в единицах измерения фемтолитрах (fl), что соответствует 1×10^9 микролитра. MPV составил $8,7 \pm 0,9$ fl в основной группе и $9,1 \pm 1,3$ fl – в контрольной ($p > 0,05$). Таким образом, при исследовании клеточного звена коагуляции достоверных отличий в стандартных лабораторных показателях выявлено не было в исследуемых группах.

Подсчет циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов в периферической крови по методике J.Нладовес и соавт. (1978 г.) показал следующие результаты (табл. 2). В основной группе среднее количество циркулирующих эндотелиоцитов по методике J.Нладовес и соавт. (1978 г.) [43] составило $7,93 \times 10^4$ 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 1,5 раза выше показателя основной группы и составило $9,92 \times 10^4$ клеток/100 мл. Диапазон колебаний среднего количества клеток составил от 5 до 27×10^4 клеток/100 мл. Стандартное отклонение данного показателя составило $\pm 5,05$ клеток/100 мл.

Циркулирующие десквамированные эндотелиоциты – это клетки, которые отделяются от стенки эндотелия в процессе его поражения [64, 65] и потому могут выступать прямым клеточным маркером дисфункции эндотелиальной системы [21]. Усиление десквамации эндотелиальных клеток в крови наблюдается при повреждении эндотелия, которое сопровождается апоптозом поврежденных клеток. Количество циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов 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 [23]. В то же время рядом авторов показано увеличение количества этих клеток при различных патологических состояниях, сопряженных с сосудистыми нарушениями [64–67]. Эндотелиальные клетки толщиной 1–2 мкм и диаметром 10–50 мкм имеют плоскую форму, вытянутое, расположенное в центре ядро и характеризуются выраженной морфологической неоднородностью [68]. Эндотелиальные клетки могут отсоединяться 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 [21, 69]. Морфологическая картина апоптоза представляется как переход фосфатидилсерина из внутреннего монослоя цитоплазматической мембраны в наружный монослой, 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) [45, 70]. Таким образом, геометрия циркулирующих эндотелиоцитов может являться информативным параметром пора-

жения эндотелиальной системы. Нами проведена компьютерная морфоцитометрия десквамированных эндотелиоцитов. Средний эквивалентный диаметр десквамированных эндотелиоцитов составил в основной группе 37,28 мкм. Колебание данного показателя составило от 28 до 50 мкм. Стандартное отклонение данного показателя в контрольной группе составило $\pm 4,5$ мкм.

Заключение

Таким образом, прием дипиридамола во время беременности вызывал статистически достоверные изменения в параметрах состояния эндотелиальной системы. Исследуемые группы были статистически сопоставимы по возрасту, вредным привычкам, антропометрическим параметрам, общему и акушерско-гинекологическому анамнезу, соматической патологии, т.е. при исследовании не было выявлено дополнительных факторов риска развития эндотелиальной дисфункции до настоящей беременности. Изучение традиционных параметров плазменного и клеточного звена гемостаза не показало изменений в группе приема дипиридамола. Определение же цитометрических маркеров поражения эндотелиальной системы продемонстрировало отличие в исследуемых группах. Количество десквамированных эндотелиоцитов в группе приема дипиридамола почти в 1,5 раза уменьшено по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе, однако это отличие не имело статистической достоверности ($p > 0,05$; $t=1,3$). Вероятно, для окончательных выводов необходимо мультицентровое исследование с участием большого числа пациенток. Тем не менее разработанный нами метод витальной компьютерной морфоцитометрии десквамированных эндотелиоцитов показал информативное отличие в исследуемых группах. Средний эквивалентный диаметр десквамированных эндотелиоцитов был достоверно больше в основной группе ($p < 0,001$; $t=5,7$). Морфологическая картина апоптоза сопровождается изменением геометрии клетки, что можно рассматривать как прямой критерий оценки деструктивных изменений в эндотелии, и полученные показатели свидетельствуют об отличии состояния эндотелиальных клеток в исследуемых группах. Морфометрическое исследование циркулирующих эндотелиоцитов может являться перспективным направлением мониторинга состояния эндотелиальной системы при беременности, что крайне важно для профилактики и своевременного лечения сосудистых нарушений в фетоплацентарном комплексе.

Таким образом, в исследовании показан ангиопротективный эффект применения антиагрегантной терапии за счет благоприятного воздействия на эндотелий сосудов. Это выражается в уменьшении количества десквамированных эндотелиоцитов и в их большем среднем эквивалентном диаметре.

Полученные результаты свидетельствуют, что применение у беременных дипиридамола патогенетически обосновано с точки зрения коррекции эндотелиальной дисфункции, предупреждения акушерских и перинатальных осложнений.

Литература

1. Бицадзе В.О., Макацария А.Д., Хизроева Х.Д., Яшенина Е.В. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности. Практическая медицина. 2012; 60 (5): 22–29. / Bitsadze V.O., Makatsariia A.D., Khizroeva Kh.D., Iashenina E.V. Trombophilia kak vazhneishee zveno patogeneza oslozhnenii beremennosti. Prakticheskaja meditsina. 2012; 60 (5): 22–29. [in Russian]

2. Милованов А.П. Причины и дифференцированное лечение раннего невынашивания беременности: рук-во для врачей. Под ред. А.П.Милованова, О.Ф.Серовой. М.: МДВ, 2011. / Milovanov A.P. Prichiny i differentsirovannoe lechenie rannego nevyynashivaniia beremennosti: ruk-vo dlia vrachei. Pod red. A.P.Milovanova, O.F.Serovoi. M.: MDV, 2011. [in Russian]
3. Сидорова И.С., Кирущенко А.П., Вартанова А.О. Иммуногенетические методы как критерии прогнозирования исходов беременности и родов у пациенток с острым гестационным пиелонефритом. *Акушерство и гинекология*. 2010; 4: 23–27. / Sidorova I.S., Kirushchenkov A.P., Vartanova A.O. Immunogeneticheskie metody kak kriterii prognozirovaniia iskhodov beremennosti i rodov u patsientok s ostrym gestatsionnym pielonefritom. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2010; 4: 23–27. [in Russian]
4. Brewer CJ, Balen AH. The adverse effects of obesity on conception and implantation. *Reproduction*. 2010; 140: 347–364.
5. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Сухих Г.Т. и др. Эндотелиальная дисфункция в генезе перинатальной патологии. *Акушерство и гинекология*. 2008; 5: 3–7. / Makatsariia A.D., Bitsadze V.O., Sukhikh G.T. i dr. Endotelial'naia disfunktsiia v geneze perinatal'noi patologii. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2008; 5: 3–7. [in Russian]
6. 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): 656–661.
7. Блинецкая С.Л. Наследственные тромбофилии в клинике привычного невынашивания беременности. *Проблемы репродукции, специальный выпуск*. 2006: 194–195. / Blinetskaia S.L. Nasledstvennye trombofilii v klinike privychnogo nevyynashivaniia beremennosti. *Problemy reproduksii, spetsial'nyi vypusk*. 2006: 194–195. [in Russian]
8. Ходжаева З.С., Блинецкая С.Л. Мутация гена MTHFR C677T и синдром репродуктивных потерь. *Вестн. РУДН*. 2009; 6: 339–344. / Khodzhaeva Z.S., Blinetskaia S.L. Mutatsiia gena MTHFR C677T i sindrom reproduktivnykh poter'. *Vestn. RUDN*. 2009; 6: 339–344. [in Russian]
9. Краснополяский В.И., Мельников А.П., Бокарев И.Н. Современные проблемы нарушений гемокоагуляции в акушерстве. *Рос. вестн. акуш-гинекол*. 2010; 10 (2): 20–26. / Krasnopol'skii V.I., Mel'nikov A.P., Bokarev I.N. Sovremennye problemy narushenii gemokoaguliatsii v akusherstve. *Ros. vestn. akush-ginekol*. 2010; 10 (2): 20–26. [in Russian]
10. Ящук А.Г., Масленников А.В., Тимершина И.Р. Состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при беременности: признаки нормы и патологии. *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2010; 10 (4): 17–19. / Iashchuk A.G., Maslennikov A.V., Timerschina I.R. Sostoianie sosudisto-trombotsitarnogo gemostaza pri beremennosti: priznaki normy i patologii. *Ros. vestn. akushera-ginekologa*. 2010; 10 (4): 17–19. [in Russian]
11. Доброхотова Ю.Э., Джобова Э.М., Озерова Р.И. Д56 Неразвивающаяся беременность: тромбофилические и клинико-иммунологические факторы: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. / Dobrokhotova Iu.E., Dzhobava E.M., Ozerova R.I. D56 Nerazvivaiushchiasia beremennost': trombofilicheskie i kliniko-immunologicheskie faktory: rukovodstvo. M.: GEOTAR-Media, 2010. [in Russian]
12. Rey E., Garnean P. Dalteparin for the prevention of recurrence of placenta-medicated complications of pregnancy in women without thrombophilia: a pilot randomized controlled trial. *Thromb Haemost*. 2009; 7 (1): 58–64.
13. Lanir N., Aharon A., Brenner B. Haemostatic mechanisms in human placenta. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2010; 6 (2): 183–195.
14. Lipets E.N., Ataullakhanov F.I. Global assays of hemostasis in the diagnostics of hypercoagulation and evaluation of thrombosis Risk. *Thrombosis J*. 2015; 13 (1): 4.
15. Hellgren M. Hemostasis during normal pregnancy and puerperium. *Sem Thromb Hemost*. 2003; 29 (2): 125–30.
16. Козлов А.А., Натрус Л.В., Черновол П.А. и др. Лабораторная диагностика системы гемостаза. М.: Литтерра, 2011. / Kozlov A.A., Natrus L.V., Chernovol P.A. i dr. Laboratornaia diagnostika sistemy gemostaza. M.: Litterra, 2011. [in Russian]
17. Korol T.M. Fetoplacental insufficiency (FPN) – actual problem of medicine. *Clinical tiopathogenetical diagnostic criteria, treatment and prevention. Vestnik Problem Bialagii I Meditsiny*. 2013; 2 (1): 49–54.
18. Воробьев А.В. Применение антиагрегационной и ангиопротективной терапии у пациенток с факторами риска развития плацентарной недостаточности. *Мед. совет*. 2016; 12: 50–55. / Vorob'ev A.V. Primenenie antiagregatsionnoi i angioprotektivnoi terapii u patsientok s faktorami riska razvitiia platsentarnoi nedostatocnosti. *Med. совет*. 2016; 12: 50–55. [in Russian]
19. Асташев П.Е., Гудымович В.Г. Маркеры эндотелиальной дисфункции как прогностический признак течения внутрисердечного инфекционного процесса. *Вестн. Национального медико-хирургического Центра им. Н.И.Пирогова*. 2011; 6 (3): 3–8. / Astashev P.E., Gudymovich V.G. Markery endotelial'noi disfunktsii kak prognosticheskii priznak techeniia vnutriserdechnogo infektsionnogo protsessa. *Vestn. Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo Tsentra im. N.I.Pirogova*. 2011; 6 (3): 3–8. [in Russian]
20. Сушкина И.Ф., Халаякина И.О., Хананашвили Я.А., Шлык С.В. Сравнительная оценка состояния микрогемодинамики и вазомоторной функции эндотелия у пациенток ИБС и практически здоровых лиц разного возраста. *Вестн. ВолгГМУ*. 2014; 50 (Вып. 2): 63–65. / Sushkina I.F., Khaliavkina I.O., Khananashvili Ia.A., Shlyk S.V. Sravnitel'naia otsenka sostoiianiia mikrogemodinamiki i vazomotornoi funksii endotelii u patsientov IBS i prakticheski zdorovykh lits raznogo vozrasta. *Vestn. VolgGMU*. 2014; 50 (Vyp. 2): 63–65. [in Russian]
21. Феоктистова В.С., Вавилова Т.В., Сироткина О.В. и др. Новый подход к оценке дисфункции эндотелия: определение количества циркулирующих эндотелиальных клеток методом проточной цитометрии. *Клин. лаб. диагностика*. 2015; 60 (4): 23–27. / Feoktistova V.S., Vavilova T.V., Sirotkina O.V. i dr. Novyi podkhod k otsenke disfunktsii endotelii: opredelenie kolichestva tsirkuliruiushchikh endotelial'nykh kletok metodom protochnoi tsitometrii. *Klin. lab. diagnostika*. 2015; 60 (4): 23–27. [in Russian]
22. Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Газиева И.А., Устьянцева Л.С. Оценка состояния сердечно-сосудистой системы детей, родившихся от женщин с хронической артериальной гипертензией. *Педиатрия. Журн. им. Г.Н.Сперанского*. 2015; 94 (2): 8–12. / Chistiakova G.N., Remizova I.I., Gazieva I.A., Ust'iantseva L.S. Otsenka sostoiianiia serdechno-sosudistoi sistemy detei, rodivshixsia ot zhenshin s khronicheskoi arterial'noi gipertenziei. *Pediatriia. Zhurn. im. G.N.Speranskogo*. 2015; 94 (2): 8–12. [in Russian]
23. Fadini G.P., Avogaro A. Cell-based methods for ex vivo evaluation of human endothelial biology. *Cardiovasc Res*. 2010; 87 (1): 12–21.
24. Jim B., Sharma S., Kebede T., Acharya A. Hypertension in pregnancy: a comprehensive update. *Cardiol Rev*. 2010; 18 (4): 178–89.
25. Karthikeyan V.J., Lip G.Y. Endothelial damage/dysfunction and hypertension in pregnancy. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2011; 3: 1100–1108.
26. Lampka M., Grąbczewska Z., Jendryczka-Ma kiewicz E. Circulating endothelial cells in coronary artery disease. *Kardiologia Polska*. 2010; 68 (10): 1100–1105.
27. Волкова Е.В., Копылова Ю.В. Роль сосудистых факторов роста в патогенезе плацентарной недостаточности. *Акуш., гинекол. и репрод*. 2013; 7 (2): 29–33. / Volkova E.V., Kopylova Iu.V. Rol' sosudistykh faktorov rosta v patogeneze platsentarnoi nedostatocnosti. *Akush., ginekol. i reprod*. 2013; 7 (2): 29–33. [in Russian]
28. Ящук А.Г., Масленников А.В., Тимершина И.Р. Состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при беременности: признаки нормы и патологии. *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2010; 10 (4): 17–9. / Iashchuk A.G., Maslennikov A.V., Timerschina I.R. Sostoianie sosudisto-trombotsitarnogo gemostaza pri beremennosti: priznaki normy i patologii. *Ros. vestn. akushera-ginekologa*. 2010; 10 (4): 17–9. [in Russian]
29. Башмакова Н.В., Мелкозерова О.А., Данькова И.В. и др. Маркеры дисфункции эндотелия при аномальных маточных кровотоках в пубертатного периода у девочек, рожденных с задержкой внутриутробного роста. *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2015; 15 (2): 19–24. / Bashmakova N.V., Melkozzerova O.A., Dan'kova I.V. i dr. Markery disfunktsii endotelii pri anomal'nykh matochnykh krovotekheniiah pubertatnogo perioda u devochek, rozhdennykh s zaderzhkoi vnutritrobnogo rosta. *Ros. vestn. akushera-ginekologa*. 2015; 15 (2): 19–24. [in Russian]

30. 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. М., 2012. / Aieni Daniel' Olusola, Ture Pengo El'vira D.F. Osobennost' endotelial'noi funktsii sosudov matki u zhenshchin s rannimi reproduktivnymi poteriami. IV mezhdunarodnaia nauchnaia konferentsiia "Science 4 Health" RUDN. M., 2012. [in Russian]
31. Коваленко А.Е., Калинина Н.И., Алексеенкова М.В. и др. Биохимические маркеры угрожающих преждевременных родов. Акушерство и гинекология. 2013; 3: 43–47. / Kovalenko A.E., Kalinina N.I., Alekseenkova M.V. i dr. Biokhimicheskie markery ugrozhaiushchikh prezhdevremennykh rodov. Akusherstvo i ginekologiya. 2013; 3: 43–47. [in Russian]
32. Медведев Б.И., Сюдюкова Е.Г., Сашенков С.Л. Клинико-биохимические предикторы развития преэклампсии. Акушерство и гинекология. 2013; 5: 30–35. / Medvedev B.I., Siundiukova E.G., Sashenkov S.L. Kliniko-biokhimicheskie prediktory razvitiia preeklampsii. Akusherstvo i ginekologiya. 2013; 5: 30–35. [in Russian]
33. Мурашко Л.Е. Оксид азота в генезе преэклампсии. Акушерство и гинекология. 2009; 6: 24–27. / Murashko L.E. Oksid azota v geneze preeklampsii. Akusherstvo i ginekologiya. 2009; 6: 24–27. [in Russian]
34. Сидорова И.С., Никитина Н.А., Унанян А.Л. и др. Оценка эффективности терапии преэклампсии в зависимости от тяжести gestационной дисфункции эндотелия. Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2013; 3: 4–8. / Sidorova I.S., Nikitina N.A., Unanian A.L. i dr. Otsenka effektivnosti terapii preeklampsii v zavisimosti ot tiazhести gestatsionnoi disfunktsii endotelii. Ros. vestn. akushera-ginekologa. 2013; 3: 4–8. [in Russian]
35. George E.M., Granger J.P. Endothelin: Key mediator of hypertension in preeclampsia. Am J Hypertens. 2011; 24: 29: 964–969.
36. 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. / Iakimova A.V., Makarov K.Iu., Sokolova T.M. Antitromboticheskaia terapiia kak sredstvo uluchsheniia perinatal'nykh iskhodov u zhenshchin s platsentarnoi nedostatocnost'iu (obzor literatury). Effektivnaia farmakoterapiia. 2015; 50: 6–10. [in Russian]
37. Попова Л.В., Бокарев И.Н. Применение антиагрегантов в клинической практике. Практик. медицина. 2014; 6 (82): 22–28. / Popova L.V., Bokarev I.N. Primenenie antiagregantov v klinicheskoi praktike. Prakt. meditsina. 2014; 6 (82): 22–28. [in Russian]
38. Суслина З.А. и др. Анти тромботическая терапия ишемических нарушений мозгового кровообращения. М., 2009. / Suslina Z.A. i dr. Antitromboticheskaia terapiia ishemicheskikh narusheniia mozgovogo krovoobrashcheniia. M., 2009. [in Russian]
39. Eisert W.G. Dipyridamole. Platelets. Ed. by Michelson A.D. Cambridge (USA), 2002.
40. Танашян М.М., Домашенко М.А. Дипиридамола в комплексной терапии хронических цереброваскулярных заболеваний. Нервные болезни. 2012; 3: 27–30. / Tanashian M.M., Domashenko M.A. Dipiridamol v kompleksnoi terapii khronicheskikh tserebrovaskuliarnykh zabolevanii. Nervnye bolezni. 2012; 3: 27–30. [in Russian]
41. Hasday J.D., Sitrin R.G. Dipyridamole stimulates urokinase production and suppresses procoagulant activity of rabbit alveolar macrophages: a possible mechanism of antithrombotic action. Blood. 1987; 69 (2): 660–667.
42. Chakrabarti S., Freedman J.E. Dipyridamole, cerebrovascular disease, and the vasculature. Vascul Pharmacol. 2008; 48 (4–6): 143–149.
43. Hladovec J. Circulating endothelial cells in acute myocardial infarction and angina pectoris. Klin. Wochenschr. 1978; 56, 20: 1033–36.
44. Aird W.C. Phenotypic heterogeneity of the endothelium: II. Representative vascular beds. Circ Res. 2007; 100: 174–190.
45. Мнихович М.В. Оценка апоптоза при раке молочной железы по данным изучения полутонких срезов и электронной микроскопии. Морфология. 2011; V (2): 45–48. / Mnikhovich M.V. Otsenka apoptoza pri rake molochnoi zhelezy po dannym izucheniia polutonnikh srezov i elektronnoi mikroskopii. Morfologiya. 2011; V (2): 45–48. [in Russian]
46. Савельев В.С., Петухов В.А., Ан Е.С. и др. Дисфункция эндотелия при липидном дистресс-синдроме и дисметаболических последствиях перитонита. РМЖ. 2009; 14: 881. / Savel'ev V.S., Petukhov V.A., An E.S. i dr. Disfunktsiia endotelii pri lipidnom distress-sindrome i dismetabolicheskikh posledstviakh peritonita. RMZh. 2009; 14: 881. [in Russian]
47. 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: 355–361. / Zagorodskikh E.B., Cherkasov V.A., Shchekotova A.P. Markery endotelial'noi disfunktsii i ikh prognosticheskoe znachenie pri ostrom pankreatite tiazhelogo techeniia. Fundamental'nye issledovaniia. 2013; 9: 355–361. [in Russian]
48. Асташев П.Е., Гудымович В.Г. Маркеры эндотелиальной дисфункции как прогностический признак течения внутрисердечного инфекционного процесса. Вестн. Национального медико-хирургического Центра им. Н.И.Пирогова. 2011; 6 (3): 3–8. / Astashev P.E., Gudymovich V.G. Markery endotelial'noi disfunktsii kak prognosticheskii priznak techeniia vnutriserdechnogo infektsionnogo protsessa. Vestn. Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo Tsentra im. N.I.Pirogova. 2011; 6 (3): 3–8. [in Russian]
49. Барсук А.Л., Обухов Л.П., Малинок Е.В. и др. Регуляторная роль эндотелия и некоторые аспекты влияния фармакотерапии на его функцию. Современ. технологии в медицине. 2011; 3: 142–146. / Barsuk A.L., Obukhov L.P., Malinok E.V. i dr. Regulatornaia rol' endotelii i nekotorye aspekty vliianiia farmakoterapii na ego funktsiiu. Sovrem. tekhnologii v meditsine. 2011; 3: 142–146. [in Russian]
50. Зайнулина М.С., Корнюшина Е.А., Степанян М.Л. и др. Тромбофилии в акушерской практике. Под ред. Э.К.Айламазяна, Н.Н.Петрищева. СПб.: ООО Издательство Н-Л, 2005. / Zainulina M.S., Kornushina E.A., Stepanian M.L. i dr. Trombofilii v akusherskoi praktike. Pod red. E.K.Ailamaziana, N.N.Petrishcheva. SPb.: OOO Izdatel'stvo N-L, 2005. [in Russian]
51. Эльжуркаева Ж.А. Терапия угрозы прерывания беременности утрожестаном. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ростов-н/Д: Ростовский НИИ акушерства и педиатрии, 2006. / El'zhurkaeva Zh.A. Terapiia ugrozy preryvaniia beremennosti utrozhestanom. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Rostov-n/D: Rostovskii NII akusherstva i pediatrii, 2006. [in Russian]
52. Kupferminc MJ, Eldor A, Steinman N et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complication of pregnancy. N Engl J Med 1999; 340 (1): 9–13. doi: 10.1056/NEJM19991073400102
53. Khalafallah A.A., Ibraheem A.R., Teo Q.Y. et al. Review of management and outcomes in women with thrombophilia risk during pregnancy at a single institution. Obstet Gynecol. 2014; 1–6. doi: 10.1155/2014/381826
54. Patel E.M., Goodnight W.H., James A.H., Grotegut C.A. Temporal trends in maternal medical conditions and stillbirth. Am J Obstet Gynecol. 2015; 212 (5): 673. doi: 10.1016/j.ajog.2014.12.021
55. Coriu L., Copaciu E., Tulbure D. et al. Inherited thrombophilia in pregnant women with intrauterine growth restriction. J Clin Med. 2014; 9 (4): 351–5. doi:10.1016/j.ijgo.2007.04.025
56. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. М.: Медицина, 1998. / Barkagan Z.S. Gemorragicheskie zabolevaniia i sindromy. M.: Meditsina, 1998. [in Russian]
57. Виноградская Ю.Б., Антонова И.Ш., Василенко И.А., Бабакова С.В. Прижизненная компьютерная фазометрия тромбоцитов периферической крови. Сб. науч. трудов. Под ред. Н.С.Горбунова. Красноярск: Изд-во КрасГМА, 2004; с. 58–60. / Vinogradskaia Iu.B., Antonova I.Sh., Vasilenko I.A., Babakova S.V. Prizhiznennaia komp'iuternaia fazometriia trombotsitov perifericheskoi krovi. Sb. nauch. trudov. Pod red. N.S.Gorbunova. Krasnoarsk: Izd-vo KrasGMA, 2004; s. 58–60. [in Russian]
58. Зотиков Е.А., Бабаева А.Г., Головкина Л.Л. Тромбоциты и анти тромботические антитела. М., 2003. / Zotikov E.A., Babaeva A.G., Golovkina L.L. Trombotsity i antitrombotsitarnye antitela. M., 2003. [in Russian]
59. Hamidpour M., Behrendt M. et al. The isolation and characterization of antiplatelet antibodies. Eur J Hematol. 2006; 76 (4): 331–338.

60. Terry G. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: Mechanisms of pathogenesis. *Oncologist*. 2009; 14 (10): 12–21.
61. Колосова Е.Н., Василенко И.А., Ковалева Е.Н. Оценка морфофункционального состояния тромбоцитов у больных идиопатической тромбоцитопенической пурпурой методом витальной компьютерной морфометрии. *Бюл. СО РАМН*. 2011; 31 (2): 58–63. / Kolosova E.N., Vasilenko I.A., Kovaleva E.N. Otsenka morfofunktsional'nogo sostoianiia trombocitov u bol'nykh idiopaticheskoi trombocitopenicheskoi purpuroi metodom vital'noi komp'iuterno morfo-metrii. *Biul. SO RAMN*. 2011; 31 (2): 58–63. [in Russian]
62. Шиффман Ф. Патология физиологии крови. М.: Бином, 2007; с. 153–156. / Shiffman F. Patofiziologiya krvi. M.: Binom, 2007; s. 153–156. [in Russian]
63. Авдошин В.П., Константинова И.М. Оценка воздействия низкоинтенсивного лазерного излучения на форменные элементы крови у больных с острым пиелонефритом по данным компьютерной морфометрии. *Вестн. РУДН (Медицина)*. 2009; 1: 55–62. / Avdoshin V.P., Konstantinova I.M. Otsenka vozdeistviia nizko-intensivnogo lazernogo izlucheniia n formennyye elementy krovi u bol'nykh s ostrym pielonefritom po dannym komp'iuterno morfo-metrii. *Vestn. RUDN (Meditsina)*. 2009; 1: 55–62. [in Russian]
64. Li C., Wu Q., Liu B. et al. Detection and Validation of Circulating Endothelial Cells, a Blood-based Diagnostic Marker of Acute Myocardial Infarction. *PLoS ONE*. 2013; 8 (3): 584.
65. Widemann A., Sabatier F., Amaud L. et al. CD 146-based immunomagnetic enrichment followed by multiparameter flow cytometry: a new approach to counting circulating endothelial cells. *J Thromb Haemost*. 2008; 6 (5): 869–76.
66. Elshal M., Abdelaziz A., Abbas A. et al. Quantification of circulating endothelial cells in peripheral blood of systemic lupus erythematosus patients: a simple and reproducible method of assessing endothelial injury and repair. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24 (5): 1495–9.
67. Quilici J., Banzet N., Paule P. et al. Circulating Endothelial Cell Count as a Diagnostic Marker for Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. *Circulation*. 2004; 110 (12): 1586–91.
68. Rowand J.L., Martin G., Doyle G.V. et al. Endothelial Cells in Peripheral Blood of Healthy Subjects and Patients with Metastatic Carcinomas. *Cytometry*. 2007; 71 (2): 105–13.
69. Mariucci S., Rovati B., Chatzileontiadou S. et al. A six-colour flow cytometric method for simultaneous detection of cell phenotype and apoptosis of circulating endothelial cells. *Scand J Clin Lab Invest*. 2009; 69 (3): 433–8.
70. Залесский В.Н., Великая Н.В. Механизмы цитотоксических эффектов активных молекул кислорода и развития апоптоза. *Совр. проблемы токсикологии*. 2003; 1: 11–17. / Zaleskii V.N., Velikaia N.V. Mekhanizmy tsitotoksicheskikh effektiv aktivnykh molekul kisloroda i razvitiia apoptoza. *Sovr. problemy toksikologii*. 2003; 1: 11–17. [in Russian]

Сведения об авторах:

Миронов Алексей Валентинович – к.м.н., ассистент 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

Лебедев Владимир Александрович – д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова (Сеченовский университет), Москва

Богачева Наталья Сергеевна – заведующая отделом фармакологии ГБУЗ ГКБ 13 ДЗМ, Москва



ДВАДЦАТЬ ПЯТАЯ ЮБИЛЕЙНАЯ ОБЪЕДИНЕННАЯ РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ

Уважаемые коллеги!

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) приглашает Вас принять участие в работе очередного съезда врачей-гастроэнтерологов страны – Двадцать пятой Юбилейной Объединенной Российской гастроэнтерологической недели. Гастронеделя состоится в Москве **с 7 по 9 октября 2019 года** в Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ по адресу: проспект Вернадского, д. 84 (ст. метро «Юго-Западная»).

Программа Недели включает в себя обсуждение широкого круга теоретических и практических проблем современной гастроэнтерологии, эндоскопии, гепатологии, педиатрии, нутрициологии и других смежных с гастроэнтерологией дисциплин. Большинство приглашенных докладчиков – признанные отечественные и зарубежные лидеры мнения.

В рамках Объединенной Российской гастроэнтерологической недели в нескольких залах будут проходить научные симпозиумы. Как и на предыдущих Неделях будет продолжено обсуждение стандартов и порядков оказания специализированной медицинской помощи и клинических рекомендаций по специальности «Гастроэнтерология»; лучшие специалисты проведут клинические симпозиумы Российской гастроэнтерологической ассоциации и выступят с лекциями мастер-класса. Планируется представление коллективов и школ, в течение многих лет развивающих отечественную медицину.

В период проведения Гастронедели будет работать выставка современных лекарственных препаратов, медицинской техники и технологий, применяемых в гастроэнтерологии и лечебном питании, и специализированных изданий.

Перед Неделью **с 4 по 6 октября 2019 года** будет проведена Осенняя сессия Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА.

Вход на научные заседания Гастронедели свободный.

Почтовый адрес для переписки и справок: 127282, Москва, а/я 84, «ГАСТРО».

Телефоны для справок: +7 926 213-25-52.

Электронная почта: fin.fin@ru.net, rga-org@yandex.ru.

Адреса в интернете: www.gastro.ru, www.liver.ru.

26

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО

www.chelovekilekarstvo.ru



Первичная медицинская помощь
НМО – врачам общей практики
Переподготовка терапевтов

8–11 АПРЕЛЯ 2019 г.

Открыт прием заявок на публикацию тезисов

Конгресс состоится в Центре Международной Торговли г. Москва, Краснопресненская наб. 12

Секретариат конгресса info@chelovekilekarstvo.ru. Тел./факс: +7 (499) 584-45-16

Подробная информация в вашем личном кабинете на официальном сайте Конгресса

www.chelovekilekarstvo.ru