

ДИАГНОСТИКА ПАТОЛОГИИ ХОРИОНА В ПЕРВОМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

А.В. МИРОНОВ^{*,}, О.В. ГАЛАЧИЕВ^{*}, А.В. ФИЛИПPOB^{**}**

^{*}ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, ул. Десятская, д.20, стр.1, г. Москва, 127473, Россия

^{**}ГБУЗ Городская клиническая больница №13 ДЗМ, ул. Велозаводская, д. 1/1, г. Москва, 126455, Россия

Аннотация. *Цель исследования:* разработка ранней диагностики патологии сосудов хориона плода на основе цитометрии десквамированных эндотелиоцитов периферической крови матери в первом триместре беременности

Материалы и методы исследования. В исследование было включено 180 беременных в первом триместре. Основную группу составили 90 женщин, у которых была диагностирована неразвивающаяся беременность при сроке 7-10 недель, и было произведено инструментальное удаление плодного яйца. Контрольную группу составили 90 соматически здоровых беременных, у которых был произведен инструментальный аборт по желанию. С целью оценки состояния эндотелия у беременных проводилось определение концентрации десквамированных эндотелиальных клеток в периферической крови, а также проводилась их цитометрия: определялись средний диаметр клетки, средний периметр клетки, средняя площадь клетки, фактор формы, поляризация клетки. После произведенного инструментального удаления плодного яйца у всех исследуемых беременных выполнено морфологическое исследование хориона плода. Путем светового микрокопирования проводилась верификация сосудов с их дифференцировкой. С помощью компьютерной цитоморфометрии определялись: средняя толщина стенки первичного сосуда, средний диаметр просвета сосуда, средняя площадь просвета сосуда, индекс Керногана, индекс апоптоза эндотелиоцитов. Полученные результаты подвергались статистическому анализу.

Результаты и их обсуждение. Сравнительный анализ цитометрических параметров эндотелиоцитов у беременной и в хорионе плода показал схожие изменения эндотелиальных клеток при неразвивающейся беременности. Развитие эндотелиальной дисфункции у беременной сопровождается изменениями эндотелия сосудов плода, что может лежать в основе нарушений развития беременности и её прерывания.

Заключение. Цитометрическое исследование десквамированных эндотелиоцитов периферической крови у беременной может являться диагностическим маркером ранних сосудистых нарушений у плода и представляет перспективное направление профилактики перинатальной патологии.

Ключевые слова: неразвивающаяся беременность, цитометрия эндотелиоцитов, эндотелиальная дисфункция.

DIAGNOSIS OF THE CHORION DURING THE FIRST TRIMESTER OF PREGNANCY

A.V. MIRONOV^{*,}, O.V. GALACHIEV^{*}, A.V. FILIPPOV^{**}**

^{*} *Moscow State A.I. Evdokimov University of Medicine and Dentistry,
Delegatskaya Str., 20, bld 1, Moscow, 127473, Russia*

^{**} *City Clinical Hospital №13, Velozavodskaya Str., 1/1, Moscow, 126455, Russia*

Abstract. The research purpose is to study a status of endothelial system of the pregnant woman and a fetus of miscarriages.

Materials and methods. The research included 180 pregnant women during the first trimester. The basic group was made by 90 women with miscarriage at 7-10 weeks was diagnosed, and instrumental abortion. Control group made 90 somatic healthy pregnant women at whom instrumental abortion at will was made. For the purpose of assessment of a condition of an endothelium concentration definition the endothelial cells desquamated was carried out and also cytometry was carried out them: diameter of a cells, perimeter of a cells, area of a cells, a form factor, polarization of a cells were defined. After the made instrumental abortion at all studied pregnant women the morphological research of a chorion of a fetus is executed. By a light microcopying a verification of vessels with their differentiation was carried out. By means of a computer cytomorphometry were defined: average wall thickness of primary vessel, effective diameter of a gleam of a vessel, average area of a gleam of a vessel, Kernogan index, index of endothelial apoptosis. The received results were exposed to a statistical analysis.

Results. The comparative analysis of cytometric parameters of endotheliocytes of the pregnant and in a chorion of a fetus showed similar changes of endothelial cells. Endothelial dysfunction of the pregnant is fol-

lowed by changes of an endothelium of vessels of a fetus that can be the cause of pregnancy pathology and miscarriages.

Conclusion. Endothelial dysfunction is followed by changes of an endothelium of a chorion of a fetus. The violation of the mother's endothelium during the first trimester is followed by changing of chorions and miscarriages.

Conclusion. The cytometry of decamated endotheliocytes of peripheral blood of the pregnant can be a diagnostic marker of early vascular disorders of a fetus and represents the perspective direction of prophylaxis of perinatal pathology.

Key words: cytometry of endotheliocytes, endothelial dysfunction, miscarriages.

Введение. Тонкие механизмы ангиогенеза в первые недели гестации имеют ключевую роль в программировании течения беременности и перинатального исхода, определяют частоту гестационных осложнений, а также неонатальной и детской заболеваемости [9, 20]. С 18-20-го дня развития беременности начинается плацентация, которая сопровождается развитием сосудистой сети ворсин с превращением вторичных ворсин в третичные, содержащие в мезенхимальной зачатке кровяных островков и первых фетальных капилляров. Ангиобласты, расположенные в ворсинах, формируют группы, окруженные незрелыми эндотелиальными клетками. К концу первого месяца в просвете первичных капилляров появляются эритроциты, что означает начало кровообращения в фетоплацентарном комплексе. В 10 недель стенка капилляра утолщается, появляются клетки перicyтов. В дальнейшем, на протяжении 30-и недель именно третичные ворсины осуществляют фетоплацентарные взаимоотношения. Этап превращения вторичных ворсин в третичные является критическим, так как определяет успешность полезного результата функционирования системы «мать-плод» на протяжении всего предстоящего периода гестации [3, 5, 8, 17]. Таким образом, уже через две недели от начала имплантации в ворсинах хориона возникает система примитивных сосудов, которая в дальнейшем будет осуществлять плацентарное кровообращение. Гемодинамическая система, включающая материнский кровоток и кровоток фетоплацентарного комплекса, обеспечивает достаточность гемодинамического дерева [5, 7, 14, 16]. Объективная оценка морфометрических параметров элементов фетоплацентарной системы на клеточном уровне может являться информативным критерием ранних отклонений в формировании маточно-плацентарных отношений. Поиск маркеров доклинической стадии ранних репродуктивных потерь является важнейшим направлением современного акушерства [6]. Пренатальная диагностика в первом триместре беременности является важным элементом профилактики различной патологии плода на стадии его внутриутробного развития [1, 11-13].

Эндотелиальная дисфункция является одним из универсальных механизмов патогенеза многих заболеваний, в том числе таких распространенных, как атеросклероз, гипертоническая болезнь, сахарный диабет. Экстрагенитальные заболевания в большинстве случаев сами утяжеляются в течение беременности, что вызывает дополнительное ухудшение условий для гестационного процесса и перинатального исхода [2]. Изучение роли эндотелиальной дисфункции в развитии патологии беременности, её влияния на процессы ангиогенеза в хорионе и плаценте, позволяет уточнить механизмы формирования сосудистых нарушений, разработать новые эффективные методы ранней диагностики гравидарной патологии, а также определить пути её коррекции.

К клеточным маркерам эндотелиальной дисфункции относят количество циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов [19]. Эндотелий служит одновременно мишенью и медиатором сосудистой патологии, изменения его функции наблюдаются уже на ранних стадиях заболевания. Циркулирующие десквамированные эндотелиоциты – это клетки, которые отделяются от стенки эндотелия в процессе его повреждения [22] и потому могут выступать прямым клеточным маркером дисфункции эндотелия [10]. Количество циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов в периферической крови у здоровых людей очень мало, так как при отсутствии патологических состояний процесс обновления эндотелия медленный, и нежизнеспособные эндотелиальные клетки быстро удаляются из кровотока ретикулоэндотелиальной системой [16]. Результаты большого количества исследований показали, что уровень циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов в периферической крови повышается при заболеваниях, связанных с поражением сосудов (инфекционные заболевания, иммунноопосредованные васкулиты, злокачественные новообразования, широкий спектр сердечно-сосудистых заболеваний) [21, 22]. Основываясь на этом факте, можно утверждать, что состояние десквамированных эндотелиоцитов в периферической крови является отражением системного поражения эндотелиальной системы [21].

Цель исследования – разработка ранней диагностики патологии сосудов хориона плода на основе цитометрии десквамированных эндотелиоцитов периферической крови матери в первом триместре беременности.

Материалы и методы исследования. Проспективное исследование проведено когортным методом в условиях гинекологических отделений ГБУЗ ГКБ №13 (г. Москва). В исследование включено 180 женщин, у которых беременность была прервана в первом триместре. Исследуемый контингент был разделен на две группы. Контрольную группу составили 90 здоровых женщин с нормально протекающей

беременностью, у которых был произведен инструментальный аборт по желанию на сроке 7-10 недель. В основную группу вошли 90 беременных, у которых была диагностирована неразвивающаяся беременность на сроке 7-10 недель, и было произведено инструментальное удаление плодного яйца. Критерий отбора беременных в *основную группу*:

1. Неразвивающаяся беременность.
2. Срок прерывания беременности 7-10 недель
3. Отсутствие гипертонической болезни, сахарного диабета, а также декомпенсированного течения других соматических заболеваний

Критерий отбора в *контрольную группу*:

1. Прогрессирующая беременность
2. Срок прерывания беременности 7-10 недель
3. Отсутствие данных о наличии патологии беременности на момент исследования
4. Отсутствие гипертонической болезни, сахарного диабета, других заболеваний в стадии декомпенсации.

Критерий выбора срока беременности определялся состоянием эндотелия капилляров третичных ворсин, которые формируются к седьмой неделе беременности и до 10 недель не содержат в составе своей стенки перифитов, что определяет унификацию исследования сосудов хориона. Гипертоническая болезнь и сахарный диабет являются самостоятельными предикторами развития эндотелиальной дисфункции, поэтому были критериями исключения в дизайне исследования. Всем больным проводилось общеклиническое обследование. С целью оценки состояния эндотелия определялась концентрация десквамированных эндотелиальных клеток в периферической крови по методике, предложенной в 1978 г. *J. Hladovec* [15]. 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 осаждением тромбоцитов при помощи АДФ. Венозная кровь в объеме 4-5 мл отбирается в пробирки, в качестве стабилизатора используется 3,8% раствор цитрата натрия из расчета 1:9. Тромбоцитарная масса отделяется центрифугированием (1000 оборотов, 10 мин). Тромбоциты отделяются путем добавления раствора АДФ (из расчета 0,4 мл раствора АДФ на 1 мл супернатата), перемешивания смеси в течение 10 мин и центрифугирования (1000 оборотов, 10-15 мин). Бестромбоцитарная плазма осторожно отделяется от осажденных тромбоцитов и повторно центрифугируется (1000 оборотов, 20 мин). Полученная надосадочная жидкость сливается, и к осадку добавляется 0,1 мл 0,9% раствора натрия хлорида, осадок осторожно отделяется стеклянной палочкой от стенок и дна пробирки. 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 (рис. 1, 2).

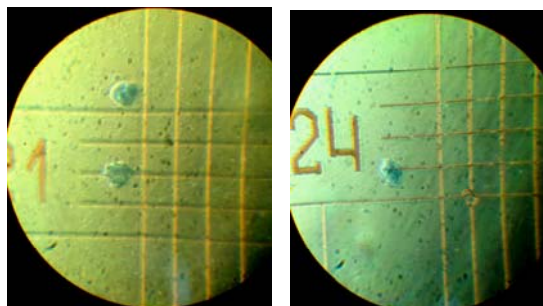


Рис. 1, 2. Десквамированные эндотелиоциты в камере Горяева. Окраска метиленовый синий.
Увеличение СМ $\times 600$

У всех беременных произведена компьютерная цитометрия десквамированных эндотелиоцитов периферической крови. Цитологические препараты исследовали под микроскопом *Leika DM 1000* с компьютерной видеопроставкой для обработки и анализа изображений *Leika Application Suite LAZ EZ Version 2.1.0*. (2012). Исследовались следующие цитометрические параметры десквамированных эндотелиоцитов:

- средний диаметр клетки – расстояние между максимально удаленными точками (пикселями) изображения на плоскости;
- средний периметр клетки – сумма пикселей, выполняющих линию границы клетки;
- площадь клетки – количество пикселей изображения, которое принимается за клетку, учитывается количество пикселей, не выходящих за границу объекта;

– 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;

– поляризация – степень эллиптичности объекта.

Производился подсчет 100 цитообъектов у каждого пациента, и в автоматическом режиме определялись средние значения выбранных цитометрических параметров десквамированных эндотелиоцитов периферической крови.

Для оценки состояния эндотелия у плода проводилась морфометрия сосудов хориона. У всех исследуемых беременных после произведенного инструментального удаления плодного яйца выполнено морфологическое исследование хориона. С целью комплексного изучения структурной организации морфологический материал фиксировали в 10% нейтральном формалине, фиксаторе Караганова, забуференном 10% нейтральном формалине. После описания гистологических препаратов отбирали блоки с ворсинчатым хорионом для проведения морфометрического исследования. Из парафиновых блоков на ротационном микротоме готовили срезы толщиной 4-5 мкм, которые наклеивали на химически чистые предметные стекла без применения для фиксации сывороточного белка. После депарафинирования ксилолом и доведения до воды в батарее спиртов нисходящей концентрации, препараты окрашивали гематоксилином и эозином, обезвоживали, просветляли в карбол-ксилоле и заключали в канадский бальзам. Гистологические препараты исследовали под микроскопом *Leika DM 1000* с компьютерной видеоприставкой с помощью вычислительной системы обработки и анализа изображений *Leika Application Suite LAZ EZ Version 2.1.0*. (2012). Путем светового микроскопирования проводилась верификация сосудов с их дифференцировкой. Для измерения использовали только сосуды с четким поперечным срезом. Исследовались сосуды, содержащие на срезе 3-5 эндотелиоцитов. Сосуды, содержащие перициты в своем составе, из исследования исключались. В ходе работы определялись следующие морфометрические параметры:

– средняя толщина стенки сосуда;
– средний диаметр просвета сосуда;
– средняя площадь просвета сосуда;
– индекс Керногана – отношение толщины стенки сосуда к диаметру просвета сосуда;
– индекс апоптоза эндотелиоцитов – соотношение клеток, находящихся в той или иной стадии апоптоза, к общему количеству исследуемых клеток (рис. 3, 4).

У каждой пациентки исследовалось 10 оптических объектов среза фетального капилляра с целью получения среднего значения выбранных морфометрических параметров.

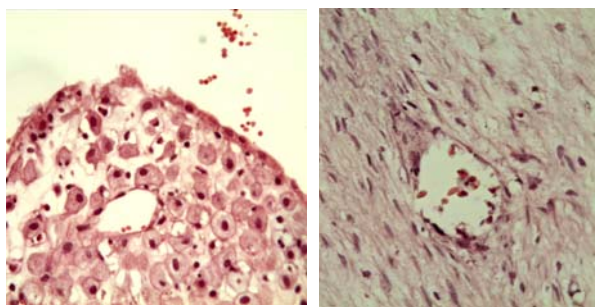


Рис 3, 4. Сосуды ворсинчатого хориона на сроке 8 недель. Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение СМ $\times 600$

Все исследования проводились после подписания пациентками добровольного информированного согласия.

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 различий двух средних величин (p). В исследовании учитывались только достоверные корреляционные связи ($p < 0,05$). Вероятностные связи между полученными параметрами эндотелиоцитов у матери и плода определялись построением двумерной нормально распределенной генеральной совокупности. Корреляция оценивалась с помощью индекса Пирсона (R).

Результаты и их обсуждение. В ходе проведенного исследования получены достоверные отличия цитоморфометрических показателей эндотелиальной системы беременной женщины и хориона плода в исследуемых группах. При сравнении показателей среднего количества десквамированных эндотелиоци-

тов в исследуемых группах получено статистически достоверное повышение почти в два раза в группе беременных с неразвивающейся беременностью: $11,8 \pm 6,19 \times 10^4$ клеток/100мл в основной группе и $6,06 \pm 3,41 \times 10^4$ клеток/100мл – в контрольной группе ($p \leq 0,001$; $t = 4,29$). Количество десквамированных эндотелиоцитов в периферической крови является традиционным методом оценки развития эндотелиальной дисфункции, и выявление увеличения этого показателя в основной группе согласуется с данными литературы о патологии эндотелиальной системы у беременных [3, 7].

Помимо общепринятой методики подсчета десквамированных эндотелиоцитов периферической крови, разработанной *J.Hladovec* (1978), нами использован метод качественной оценки десквамированных эндотелиоцитов, позволяющий получить больший объем информации о состоянии эндотелиальной системы человека. При цитометрическом исследовании получены достоверные отличия в исследуемых группах. Средний диаметр десквамированных эндотелиоцитов в контрольной группе составил $43,9 \pm 4,07$ мкм, что в 1,5 раза выше данного показателя группы с неразвивающейся беременностью $29,4 \pm 9,46$ мкм ($p \leq 0,001$, $t = 6,44$).

Средний периметр десквамированных эндотелиоцитов в контрольной группе составил $139,6 \pm 14,26$ мкм, в основной группе – $93,8 \pm 29,9$ мкм ($p \leq 0,05$, $t = 3,03$). В процессе апоптоза форма клетки изменяется, проходя стадии сжатия, дробления и формирования апоптотных телец. Характеристика изменения периметра клетки может являться дополнительным цитометрическим показателем активности апоптоза эндотелиоцита.

Средняя площадь десквамированного эндотелиоцита составила в контрольной группе $1546,7 \pm 297,47$ мкм² и $842 \pm 484,44$ мкм² – в основной группе ($p \leq 0,001$, $t = 4,64$).

Фактор формы десквамированных эндотелиоцитов периферической крови составил $12,7 \pm 0,12$ Ед в контрольной группе, $11,3 \pm 0,77$ Ед – в основной ($p > 0,05$, $t = 0,29$). Данный показатель цитометрического исследования показывает приближение формы объекта к форме круга. Фактор формы круга составляет $12,56$ Ед.

Полярзация десквамированных эндотелиоцитов: $0,08 \pm 0,024$ Ед в контрольной группе, $0,14 \pm 0,053$ Ед в основной группе ($p \leq 0,001$, $t = 7,04$). Этот параметр изменяется от 0 до 2 Ед. Изменение формы десквамированного эндотелиоцита сопряжено с потерей округлой формы клетки.

Таким образом, сравнительная характеристика показала достоверные отличия большинства цитометрических показателей десквамированных эндотелиоцитов в основной и контрольной группах. Морфологическая картина апоптоза, являющегося основным механизмом повреждения эндотелиоцитов при дисфункции эндотелия [10, 15], представляется как уменьшение объема клетки, сморщивание цитоплазматической мембраны, конденсация и последующий распад ядра на части, фрагментация клетки на мембранные везикулы с внутриклеточным содержимым (апоптотные тельца) [4]. Следовательно, геометрия десквамированных эндотелиоцитов является прямым критерием оценки деструктивных изменений в эндотелии, опосредованных апоптозом, и выявленные отличия этих параметров в исследуемых группах говорят об информативности измерения цитометрических параметров эндотелиальных клеток периферической крови.

С целью оценки состояния эндотелия хориона плода была проведена морфометрия сосудов третичных ворсин на сроке 7-10 недель беременности. При сравнении морфометрических параметров сосудов ворсинчатого хориона получены следующие данные. Средний диаметр первичных сосудов составил $40,4 \pm 2,44$ мкм в основной группе и $41,9 \pm 6,31$ мкм – в контрольной группе ($p > 0,05$, $t = 0,69$), средний периметр капилляров составил $1262,7 \pm 175,41$ мкм² в основной группе и $1393,5 \pm 423,2$ мкм² в контрольной группе ($p > 0,05$, $t = 0,82$). Эти показатели оказались схожими в исследуемых группах, что свидетельствует об унификации метода подбора сосудов ворсинчатого хориона в нашем исследовании. Толщина стенки первичного капилляра, представленной только клетками эндотелия была больше в группе беременных с прогрессирующей беременностью: $2,5 \pm 0,44$ мкм и $2,1 \pm 0,38$ мкм в группе с неразвивающейся беременностью, однако этот показатель не имел достоверного отличия в исследуемых группах ($p > 0,05$, $t = 0,56$). Индекс Керногана (отношение толщины стенки сосуда к диаметру просвета сосуда) также был больше в контрольной группе: в группе с неразвивающейся беременностью этот показатель составил $0,05 \pm 0,008$ и $0,062 \pm 0,024$ в группе с прогрессирующей беременностью ($p > 0,05$, $t = 0,11$). Индекс апоптоза эндотелиоцитов в группе с неразвивающейся беременностью превысил показатель контрольной группы в 2 раза: $7,4 \pm 2,11$ и $3,5 \pm 1,3$ – соответственно ($p \leq 0,001$, $t = 3,66$). Результаты морфометрического исследования хориальных капилляров согласуются с литературными данным о становлении фетоплацентарного комплекса [6-8]. Толщина стенки капилляра и индекс Керногана являются прямыми маркерами сосудистых нарушений в системе мать-плацента-плод. Показатель индекса апоптоза раскрывает патогенез деструктивных изменений эндотелиальных клеток при патологии беременности.

Были изучены вероятностные связи между цитоморфометрическими параметрами эндотелиоцитов у матери и в хорионе плода. Построена модель двумерной нормально распределенной генеральной совокупности. Диаграмма рассеивания параметров среднего диаметра десквамированных эндотелиоцитов периферической крови у матери и средней толщины стенки первичного капилляра хориона плода пред-

ставлена на рис. 5. Корреляционный анализ показал прямую зависимость изменений в эндотелиальной системе матери и хориона плода в нашем исследовании ($R^2=0,83$).

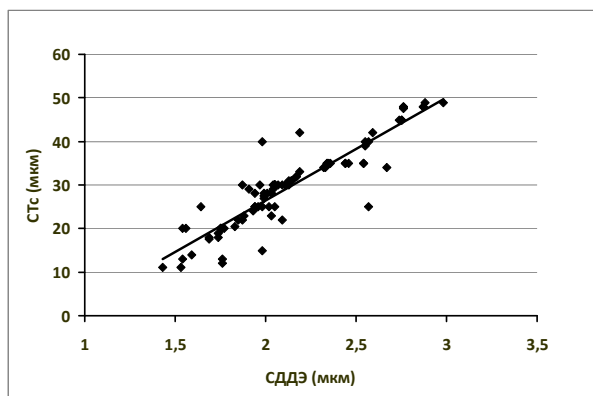


Рис. 5. Диаграмма линейной корреляции *среднего диаметра десквамированных эндотелиоцитов (СДДЭ)* и *средней толщины стенки сосуда хориона плода (СТс)*

Заключение. Сравнительный анализ цитоморфометрических параметров эндотелиоцитов у беременной и в ворсинах хориона плода показал схожие изменения эндотелиальных клеток при гравидарной патологии. Эндотелиальная дисфункция у матери в первом триместре сопровождается изменениями в эндотелии первичных сосудов плодного яйца, что, возможно, лежит в основе нарушений развития беременности и её прерывания. Цитометрическое исследование десквамированных эндотелиоцитов периферической крови у беременной в первом триместре может являться дополнительным диагностическим маркером ранних сосудистых нарушений у плода и представляет перспективное направление профилактики перинатальной патологии.

Литература

1. Козина Е.А., Павлов О.Г., Томарева Е.И. Медико-социальные аспекты пренатальной диагностики // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №2. Публикация 2-17. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-2/2-17.pdf> (дата обращения: 01.06.2016). DOI: 10.12737/20075.
2. Лукина Т.С., Павлов О.Г., Козина Е.А. Ведение беременных женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №4. Публикация 2-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-4/5258.pdf> (дата обращения: 30.11.2015). DOI: 10.12737/16165
3. Милованов А.П., Серова О.Ф. Причины и дифференцированное лечение раннего невынашивания беременности: рук-во для врачей. М.: МДВ, 2011. 216 с.
4. Мнихович М.В. Оценка апоптоза при раке молочной железы по данным изучения полутонких срезов и электронной микроскопии // Морфология. 2011. Т. 5, № 2. С. 45–48.
5. Невзорова И.А., Козлов В.В., Пашов А.И. sPECAM-1 как маркер повреждения эндотелия у женщин с привычным невынашиванием беременности (синдромом потери плода) // Современный научный вестник. 2013. С. 77–81.
6. Радзинский В.Е., Садекова О.Н., Князева И.П., Яровая Е.Б., Демидова Е.М., Самоходская Л.М. Роль системных нарушений в формировании гестационных осложнений и их генетическая составляющая // Акушерство и гинекология. 2012. №4-2. С. 21–28.
7. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности: рук. Для практикующих врачей. М.: МИА, 2010. 986 с.
8. Сидорова И.С., Макаров И.О., Матвиенко Н.А. Амбулаторно-поликлиническая помощь в акушерстве и гинекологии / Под ред. Сидоровой И.С., Овсянниковой Т.В., Макарова И.О. Изд-во МЕД-пресс-информ, 2009. 720 с.
9. Сидорова И.С., Никитина Н.А. Особенности патогенеза эндотелиоза при преэклампсии // Акушерство и гинекология. 2015. № 1. С. 72–78.
10. Феоктистова В.С., Вавилова Т.В., Сироткина О.В., Болдуева С.А., Гайковая Л.Б., Леонова И.А., Ласковец А.Б., Ермаков А.И. Новый подход к оценке дисфункции эндотелия: определение количества циркулирующих эндотелиальных клеток методом проточной цитометрии // Клиническая лабораторная диагностика. 2015. Т. 60, №4. С. 23–27.

11. Хадарцев А.А., Демушкина И.Г., Карташова Н.М., Квасов Д.В. Состояние центральной гемодинамики и микроциркуляции крови при фетоплацентарной недостаточности. Тез. докл. III научной конференции «Практикующий врач» (Рим, Италия, 6–9 декабря 2004) // *Фундаментальные исследования*. 2004. № 6.С. 46–47.
12. Хадарцев А.А., Демушкина И.Г., Бочкарев Б.Ф., Купеев В.Г. Диагностика состояния маточно-плацентарно-плодовой гемодинамики портативными ультразвуковыми анализаторами. В сб.: «Реабилитационно-восстановительные технологии в физической культуре, спорте, восстановительной, клинической медицине и биологии». Тула: Тульский полиграфист, 2004. С. 162–165.
13. Хадарцев А.А., Еськов В.М., Зилов В.Г., Фудин Н.А., Веневцева Ю.Л., Громов М.В., Карташова Н.М., Кидалов В.Н., Филатова О.Е., Цогоев А.С., Борисова О.Н., Купеев В.Г., Мельников А.Х., Наумова Э.М., Бехтерева Т.Л., Валентинов Б.Г., Демушкина И.Г., Смирнова И.Е., Сясин Н.И., Терехов И.В., Хадарцева К.А., Хижняк Л.Н., Юсупов Г.А., Адырхаева Д.А., Бочкарев Б.Ф., Хижняк Е.П. Избранные технологии диагностики: Монография / Под ред. Хадарцева А.А., Зилова В.Г., Фудина Н.. Тула: ООО РИФ «ИНФРА», 2008. 296 с.
14. Хадарцева К.А., Аушева Ф.И., Добрынина И.Ю., Мишина Е.А., Полухин В.В. Системные анализ суточной динамики показателей сердечно-сосудистой системы у больных при артериальной гипертензии // *Вестник новых медицинских технологий*. 2008. Т. 15, №4. С. 208–210.
15. Aird W.C. Phenotypic heterogeneity of the endothelium: II. Representative vascular beds // *Circ. Res.* 2007. Vol. 100. P. 174–190.
16. Bashiri A., Jordana M.F., Moshe M. Oligohydramnios associated with a long umbilical cord // *International Journal of Case Reports and Images*. 2011. №2(1). P. 15–17.
17. Brewer C.J. The adverse effects of obesity on conception and implantation // *Reproduction*. 2010. Vol. 140. P. 347–364.
18. Fadini G.P., Pagano C., Baesso I., Kotsafti O., Doro D., de Kreutzenberg S. Reduced endothelial progenitor cells and brachial artery flow-mediated dilation as evidence of endothelial dysfunction in ocular hypertension and primary open-angle glaucoma // *Acta Ophthalmol.* 2010. Vol. 88. P. 135–141.
19. Hladovec J. Circulating endothelial cells in acute myocardial infarction and angina pectoris // *Klin. Wochenschr.* 1978. Vol. 56, №20. P. 1033–1036.
20. Jim B., Sharma S., Kebede T., Acharya A. Hypertension in pregnancy: a comprehensive update // *Cardiol. Rev.* 2010. V.18(4). P. 178–189.
21. Lampka M., Grąbczewska Z., Jendryczka–Maćkiewicz E. Circulating endothelial cells in coronary artery disease // *Kardiologia Polska*. 2010. Vol. 68, №10. P. 1100–1105.
22. Li C., Chen R., Deng C. An effective treatment for penile strangulation // *Molecular Medicine Reports*. 2013. №1. P. 201–204.

References

1. Kozina EA, Pavlov OG, Tomareva EI. Mediko-social'nye aspekty prenatal'noj diagnostiki [medical and social aspects of prenatal diagnosis]. *Vestnik novyh medicinskih tekhnologij. EHlektronnoe izdanie*. 2016 [cited 2016 Jun 01];2 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-2/2-17.pdf>. DOI: 10.12737/20075.
2. Lukina TS, Pavlov OG, Kozina EA. Vedenie beremennyh zhenshchin s nedifferencirovannoj displaziej soedinitel'noj tkani [management of pregnant women with undifferentiated connective tissue dysplasia]. *Vestnik novyh medicinskih tekhnologij. EHlektronnoe izdanie*. 2015 [cited 2015 Nov 30];4 [about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-4/5258.pdf>. DOI: 10.12737/16165
3. Milovanov AP, Serova OF. Prichiny i differencirovannoe lechenie rannego nevnashivaniya beremennosti: ruk-vo dlya vrachej [the causes of early pregnancy and differentiated treatment of pregnancy: for doctors]. Moscow: MDV; 2011. Russian.
4. Mnihovich MV. Ocenka apoptoza pri rake molochnoj zhelezy po dannym izucheniya polutunkih srezov i ehlektronnoj mikroskopii [evaluation of apoptosis in breast cancer according to the study of semi-thin sections and electron microscopy]. *Morfologiya*. 2011;5(2):45-8. Russian.
5. Nevzorova IA, Kozlov VV., Pashov AI. sPECAM-1 kak marker povrezhdeniya ehndoteliya u zhenshchin s privychnym nevnashivaniem beremennosti (sindromom poteri ploda) [sPECAM-1 as a marker of damage to the endothelium in women with habitual miscarriage (fetal loss syndrome)]. *Sovremennyy nauchnyj vestnik*. 2013:77-81. Russian.
6. Radzinskij VE, Sadekova ON, Knyazeva IP, Yarovaya EB, Demidova EM, Samohodskaya LM. Rol' sistemnyh narushenij v formirovanii gestacionnyh oslozhenij i ih geneticheskaya sostavlyayushchaya [the Role of systemic disorders in the formation of gestational complications and their genetic component of]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2012;4-2:21-8. Russian.

7. Sidel'nikova VM. Nevynashivanie beremennosti: ruk. Dlya praktikuyushchih vrachej [Miscarriage: hands]. Moscow: MIA; 2010. Russian.
8. Sidorova IS, Makarov IO, Matvienko NA. Ambulаторно-poliklinicheskaya pomoshch' v aku-sherstve i ginekologii [Outpatient poliklinicheskaya assistance to aku-sharste and gynecology]. Pod red. Sidorovoy IS, Ovsyannikovoy TV, Makarova IO. Izd-vo MED-press-inform; 2009. Russian.
9. Sidorova IS, Nikitina NA. Osobennosti patogeneza ehndotelioza pri preehklampsii [Features of endothelial pathogenesis in preeclampsia]. Akusherstvo i ginekologiya. 2015;1:72-8. Russian.
10. Feoktistova VS, Vavilova TV, Sirotkina OV, Boldueva SA, Gajkovaya LB, Leonova IA, Laskovec AB, Ermakov AI. Novyj podhod k ocenke disfunkcii ehndotelii: opredelenie kolichestva cirkuliruyushchih ehndotelial'nyh kletok metodom protochnoj citometrii [New approach to the assessment of endothelial dysfunction: determination of the number of circulating endothelial cells by flow cytometry]. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2015;60(4):23-7. Russian.
11. Hadarcev AA, Demushkina IG, Kartashova NM, Kvasov DV. Sostoyanie central'noj gemodinamiki i mikrocirkulyacii krovi pri fetoplacentalnoj nedostatochnosti [the State of Central hemodynamics and microcirculation of blood in fetoplacental insufficiency]. Tez. dokl. III nauchnoj konferencii «Praktikuyushchij vrach» (Rim, Italiya, 6–9 dekabrya 2004). Fundamental'nye issledovaniya. 2004;6:46-7. Russian.
12. Hadarcev AA, Demushkina IG, Bochkarev BF, Kupeev VG. Diagnostika sostoyaniya matoch-no-placentalno-plodovoj gemodinamiki portativnymi ul'trazvukovymi analizatorami [Diagnostics of match-but-placental-fruit hemodynamic portable ultrasonic analyzers]. V sb.: «Reabilitacionno-vosstanovitel'nye tekhnologii v fizicheskoy kul'ture, sporte, vosstanovitel'noj, klinicheskoy medicine i biologii». Tula: Tul'skij poligrafist; 2004. Russian.
13. Khadartsev AA, Es'kov VM, Zilov VG, Fudin NA, Venevtseva YuL, Gromov MV, Kartashova NM, Kidalov VN, Filatova OE, Tsogoev AS, Borisova ON, Kupeev VG, Mel'nikov Akh, Naumova EM, Bekhtereva TL, Valentinov BG, Demushkina IG, Smirnova IE, Syasin NI, Terekhov IV, Khadartseva KA, Khizhnyak LN, Yusupov GA, Adyrkhaeva DA, Bochkarev BF, Khizhnyak EP. Izbrannye tekhnologii diagnostiki: Monografiya [Selected diagnostic technologies: Monograph]. Pod red. A.A. Khadartseva, V.G. Zilova, N.A. Fudina. Tula: OOO RIF «INFRA»; 2008. Russian.
14. Hadarceva KA, Ausheva FI, Dobrynina IYU, Mishina EA, Poluhin VV. Sistemnye analiz sutochnoj dinamiki pokazatelej serdechno-sosudistoj sistemy u bol'nyh pri arterial'noj gipertenzii [System analysis of the daily dynamics of indicators of cardiovascular system in patients with arterial hypertension]. Vestnik novyh medicinskih tekhnologij. 2008;15(4):208-10. Russian.
15. Aird WC. Phenotypic heterogeneity of the endothelium: II. Representative vascular beds. Circ. Res. 2007;100:174-90.
16. Bashiri A, Jordana MF, Moshe M. Oligohydramnios associated with a long umbilical cord. International Journal of Case Reports and Images. 2011;2(1):15-7.
17. Brewer CJ. The adverse effects of obesity on conception and implantation. Reproduction. 2010;140:347-64.
18. Fadini GP, Pagano C, Baesso I, Kotsafti O, Doro D, de Kreutzenberg S. Reduced endothelial progenitor cells and brachial artery flow-mediated dilation as evidence of endothelial dysfunction in ocular hypertension and primary open-angle glaucoma. Acta Ophthalmol. 2010;88:135-41.
19. Hladovec J. Circulating endothelial cells in acute myocardial infarction and angina pectoris. Klin. Wochenschr. 1978;56(20):1033-6.
20. Jim B, Sharma S, Kebede T, Acharya A. Hypertension in pregnancy: a comprehensive update. Cardiol. Rev. 2010;18(4):178-89.
21. Lampka M, Grąbczewska Z, Jendryczka–Maćkiewicz E. Circulating endothelial cells in coronary artery disease. Kardiologia Polska. 2010;68(10):1100-5.
22. Li C, Chen R, Deng C. An effective treatment for penile strangulation. Molecular Medicine Reports. 2013;1:201-4.

Библиографическая ссылка:

Миронов А.В., Галачиев О.В., Филиппов А.В. Диагностика патологии хориона в первом триместре беременности // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №1. Публикация 1-10. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-1/1-10.pdf> (дата обращения: 07.02.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16051.*

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-1/e2019-1.pdf>