

КОАГУЛОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 618.2:616-005.1-08

Клычева М.М., Назаров С.Б., Кузьменко Г.Н., Попова И.Г., Ситникова О.Г., Бойко Е.Л., Харламова Н.В.

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЕЙ ГУМОРАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ, РЕГУЛИРУЮЩИХ СИСТЕМУ ГЕМОСТАЗА, В ПОЗДНИЕ СРОКИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава РФ, 153045, г. Иваново, Российская Федерация

Исследовано влияние гуморальных факторов на состояние гемостаза у беременных и небеременных женщин. Обследовано 70 женщин в возрасте 22–32 лет, из них 1-ю группу составили 50 пациенток с физиологически протекающей беременностью на сроке гестации 38–40 нед, 2-ю группу – 20 практически здоровых небеременных женщин. У всех женщин в плазме крови определяли уровень эндотелиальной синтазы оксида азота e-NOS, циклического гуанозинмонофосфата цГМФ, антигепаринового фактора тромбоцитов PF4, β-тромбоглобулина β-TG, адреналина и норадреналина методом иммуноферментного анализа (ИФА), в сыворотке крови – суммарное содержание нитратов и нитритов NOx, показатели гемостазиограммы. Результаты исследования показали достоверное снижение содержания e-NOS, NOx, цГМФ, PF4, а также повышение уровня адреналина и норадреналина в крови у беременных женщин в 38–40 нед гестации в сравнении с показателями небеременных женщин.

Ключевые слова: беременность; e-NOS; NOx; цГМФ; адреналин; норадреналин; гемостаз.

Для цитирования: Клычева М.М., Назаров С.Б., Кузьменко Г.Н., Попова И.Г., Ситникова О.Г., Бойко Е.Л., Харламова Н.В. Особенности изменения уровней гуморальных факторов, регулирующих систему гемостаза, в поздние сроки физиологической беременности. 2018; 63 (6): 368-371. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-6-368-371>

Klycheva M.M., Nazarov S.B., Kuzmenko G.N., Popova I.G., Sitnikova O.G., Boyko E.L., Kharlamova N.V.

FEATURES OF CHANGES IN LEVELS OF HUMORAL FACTORS REGULATING THE SYSTEM OF HEMOSTASIS, IN THE LATE STAGES OF PREGNANCY

Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood named V.N. Gorodkov, 153045, Ivanovo, Russian Federation

The influence of humoral factors on the state of hemostasis in nonpregnant and pregnant women. There were 70 women aged from 22 to 32 years, of which the 1st group consisted of 50 patients with physiological pregnancy at term gestation 38-40 weeks, the 2nd group – 20 healthy non-pregnant women. All women was measured in the plasma levels of e-NOS, cGMP, PF4, β-TG, adrenaline and noradrenaline by ELISA, in serum NOx, indicators of gemostaziogramma. The results showed a significant decrease in the blood e-NOS, NOx, cGMP, PF4, as well as increased levels of adrenaline and noradrenaline in the blood of pregnant women in 38-40 weeks of gestation in comparison with nonpregnant women.

Key words: pregnancy; e-NOS; NOx; cGMP; adrenaline; noradrenaline; haemostasis.

For citation: Klycheva M.M., Nazarov S.B., Kuzmenko G.N., Popova I.G., Sitnikova O.G., Boyko E.L., Kharlamova N.V. Features of changes in levels of humoral factors regulating the system of hemostasis, in the late stages of pregnancy. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostica (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2018;63 (6): 368-371. (in Russ.) DOI:<http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-6-368-371>

For correspondence: Klycheva M.M., junior researcher of clinical biochemistry and Genetics; e-mail: maya.klycheva@yandex.ru

Information about authors:

Klycheva M.M., orcid.org/0000-0002-1725-8505

Kuzmenko G.N., orcid.org/0000-0001-5772-9271

Sitnikova O.G., orcid.org/0000-0003-2604-0724

Kharlamova N.V., orcid.org/0000-0003-2867-1693

Nazarov S.B., orcid.org/0000-0003-1545-7655

Popova I.G., orcid.org/0000-0003-1836-3523

Boyko E.L., orcid.org/0000-0002-8907-4860

Conflict of interests. *The authors declare absence of conflict of interests.*

Acknowledgment. *The study had no sponsor support.*

Received 26.12.2017

Accepted 09.02.2018

Введение. При беременности происходит физиологическая перестройка функционирования многих органов и систем. Это проявляется в локальных и системных изменениях гемостатического и фибринолитического потенциа-

лов крови, протромбогенных эффектах эндотелия кровеносных сосудов [1]. Изучению показателей системы гемостаза придаётся большое значение как важнейшему звену в развитии осложнений во время беременности, родов и в послеродовом периоде. При этом особая роль отводится тромбоцитам, в которых содержатся тромбопластические и антигепариновые факторы, фибриназа, фибринолитические агенты, сократительные белки, необходимые для рас-

Для корреспонденции: Клычева Майя Михайловна, мл. науч. сотр. лаб. клин. биохимии и генетики; e-mail: maya.klycheva@yandex.ru

пластывания, адгезии, агрегации и реакции высвобождения тромбоцитов [2].

В физиологической адаптации сосудов [3], в регуляции агрегации тромбоцитов при беременности принимает участие оксид азота [4]. Изучение продукции оксида азота (NO) – регулятора физиологических функций организма показало, что NO ингибирует адгезию и агрегацию тромбоцитов [5]. Синтез NO осуществляется из L-аргинина с помощью каталитического действия фермента синтазы оксида азота [6]. Основным внутриклеточным рецептором для оксида азота является растворимая гуанилатциклаза, которая способствует формированию вторичного мессенджера – циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), который в свою очередь определяет многие клеточные функции через взаимодействие со специфическими киназами, ионными каналами, фосфолипазами [7].

При адаптации организма женщины к беременности большое значение имеют адренергические механизмы, участвующие в регуляции системы гемостаза и обеспечении физиологического состояния миометрия в течение беременности и родов. Накануне родов происходит снижение эффективности ингибирующего влияния β -адренорецепторного ингибирующего механизма, что создаёт условия для развития спонтанной маточной активности и повышения чувствительности миометрия к известным утеростимуляторам – окситоцину, серотонину, гистамину и простагландинам [8]. Каждая фаза моноаминовой активности при гестации является физиологически обоснованной и целесообразной с точки зрения обеспечения нормального процесса беременности, последовательного развития плода и родоразрешения [9].

Однако сведения о гуморальных факторах, участвующих в регуляции гемостаза у женщин с физиологическим течением беременности в поздние сроки гестации, требуют уточнения.

В связи с этим целью настоящей работы явилось исследование содержания компонентов системы оксида азота (эндотелиальной синтазы оксида азота e-NOS, NO, цГМФ), катехоламинов (адреналина и норадреналина) и свёртывания крови у небеременных и беременных женщин с физиологической беременностью в сроки гестации 38–40 нед.

Материал и методы. В исследование включили 70 женщин в возрасте 22–32 лет. Основную группу составили 50 женщин на сроке гестации 38–40 нед. Критерий включения в основную группу – физиологически протекающая беременность; критерий исключения – патология беременности, потенциально ассоциированная с изменениями в системе гемостаза, тяжёлые формы экстрагенитальной патологии, применение лекарственных средств, влияющих на свёртывание крови и функцию тромбоцитов, активная инфекция. Контрольную группу составили 20 небеременных, практически здоровых женщин.

Кровь для исследования забирали утром, натощак, из локтевой вены. Методом иммуноферментного анализа (ИФА) определяли в плазме крови уровень эндотелиальной NO-синтазы e-NOS («R&D Systems», США), цГМФ («Enzo Life Science», Германия), содержание адреналина и норадреналина («IBL», Германия). Для ИФА использовали автоматический ридер EL-808 («Bio-Tek Instruments, Inc.», США). Суммарное содержание нитратов и нитритов (NOx) в сыворотке крови определяли путём восстановления нитратов в нитриты в присутствии хлорида ванадия [10]. Параметры плазменного гемостаза – активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), тромбиновое время (ТВ) и уровень фибриногена определяли на приборе «STA Compact» (Франция) с использованием реактивов фирмы «Diagnostica Stago». Для оценки активности тромбоцитов определяли уровень фактора 4 тромбоцитов (PF4) и β -тромбоглобулина (β -ТГ) с применением набора «Asserachrom» (Франция) методом ИФА. Фибринолитиче-

скую активность определяли по методу М.А. Котовшиковой и Б.И. Кузника [11].

Статистический анализ результатов исследования проводили с использованием программы Statistica 6.0. Достоверность полученных результатов оценивали с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни для двух независимых групп, корреляционный анализ проведён методом Спирмана. Данные представлены в виде медианы и референтных интервалов [Me (25–75%)]. Для определения ориентировочных границ нормы показателей рассчитывали перцентильные интервалы 5–95%. Достоверным считали уровень значимости при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Проведено исследование показателей гемостазиограммы у пациенток с физиологически протекающей беременностью на сроке гестации 38–40 нед и у небеременных женщин (табл. 1). В результате исследования показателей гемостаза у беременных и небеременных женщин получены данные, указывающие на адаптивное изменение гемостатического равновесия в сторону гиперкоагуляции у беременных женщин, которые согласуются с результатами многочисленных исследований [12, 13]. В условиях нормально протекающей беременности у здоровых женщин наблюдается укорочение АЧТВ, протромбинового времени, тромбинового времени, снижение фибринолитической активности и повышение уровня фибриногена. Данные изменения показателей считаются характерными для физиологической беременности, не приводят к тромбообразованию и являются необходимыми для нормального функционирования фетоплацентарного комплекса и обеспечения адекватного гемостаза в родах.

В гестационной адаптации системы гемостаза при физиологическом течении беременности участвует тромбоцитарно-сосудистое звено системы гемостаза. О функциональном состоянии тромбоцитов позволяют судить определяемые в плазме маркеры общей реактивности тромбоцитов и реакции высвобождения. Из числа последних наиболее распространено определение в плазме компонентов α -гранул тромбоцитов, таких как тромбоцитарный фактор 4 (PF4) и β -тромбоглобулин [14]. I. Karalis и соавт. наблюдали постепенное повышение уровней PF4 и β -ТГ после 20-й недели беременности [15]. На 30-й неделе беременности отмечали значительный рост уровня β -ТГ по сравнению с таковым в группе небеременных женщин и отсутствие изменений уровня PF4 [16]. По данным Y. Yonezawa и соавт. [17], женщины с нормально протекающей беременностью на сроке 34 нед также имеют повышенный уровень PF4 и β -ТГ по сравнению с небеременными. Однако в другой работе на сроке 34–36 нед повышения PF4 в сравнении с данными небеременных женщин найдено не было [18].

По нашим данным, у беременных женщин на сроке 38–40 нед отмечено достоверное снижение уровня PF4 (см. табл. 1). Поскольку PF4 является специфичным для тромбоцитов продуктом их активации, попадающим в плазму лишь в ходе дегрануляции тромбоцитарных гранул, полученные в ходе настоящего исследования данные свидетельствуют о снижении количества функционально активных тромбоцитов в крови. В нашем случае отсутствовали достоверные изменения уровня β -ТГ (см. табл. 1). Отсутствие изменений уровней β -тромбоглобулина при физиологическом течении беременности в сравнении с показателями небеременных женщин косвенно указывает на стабильность процессов спонтанной агрегации в конце III триместра беременности. Возможно, сниженный уровень фактора 4 тромбоцитов, а также уровень β -ТГ, характерный для небеременных женщин, могут быть эндогенным компенсационным механизмом, который уменьшает активацию тромбоцитов в конце нормально протекающей беременности.

Современное акушерство отводит системе L-аргинин – оксид азота ведущую вазорегуляторную роль в период гестации [19]. Кроме того, оксид азота имеет и другие важные функции,

Таблица 1

Показатели гемостаза у обследованных групп женщин

Показатель	Беременные женщины (n = 50)	Небеременные женщины (n = 20)	p
АЧТВ, с	36,2 (36,0; 37,0)	38,2 (38,0; 41,6)	< 0,001
Протромбиновое время, с	13,0 (13,0; 13,5)	14,1 (13,80; 14,95)	< 0,001
Тромбиновое время, с	16,1 (15,5; 16,5)	17,1 (16,4; 17,4)	< 0,001
Фибриноген плазмы, г/л	4,92 (4,56; 5,33)	2,65 (2,31; 3,21)	< 0,001
Фибринолитическая активность, %	7,00 (7,00; 8,00)	12,0 (11,5; 13,0)	< 0,001
Фактор 4 тромбоцитов, U/ml	13,7 (12,2; 15,5)	18,0 (13,8; 19,0)	< 0,01
β -тромбоглобулин, U/ml	27,8 (17,9; 33,0)	28,0 (20,0; 35,0)	> 0,05

Примечание. Числовое значение p приведено как показатель достоверности различий по сравнению с группой небеременных женщин.

в том числе снижает чувствительность тромбоцитов к проагрегантным агентам [20]. Физиологическое течение беременности сопровождается изменениями продукции оксида азота. Вопрос о биосинтезе оксида азота при нормально протекающей беременности остаётся спорным. Так, некоторые авторы в своих исследованиях показали, что биосинтез NO увеличивался при нормальной беременности, особенно во II триместре, а пика достигал в III триместре беременности [21, 22]. Однако Т. Nata и соавт. [23] получили результаты о снижении продукции оксида азота, в то время как Е. Tegan и соавт. показали, что никаких изменений в биосинтезе NO при нормальной беременности по сравнению с небеременными женщинами не наблюдается [24]. В основном содержание оксида азота у беременных женщин исследовали на более ранних сроках. По нашим данным, суммарная концентрация нитратов и нитритов у беременных женщин с нормально протекающей беременностью на сроке 38–40 нед достоверно ниже, чем у небеременных женщин (табл. 2).

Возможно, снижение продукции оксида азота в конце III триместра неосложнённой беременности связано со сниженным количеством свободного аргинина в сыворотке крови. Так, в исследованиях С.В. Хлыбовой и соавт. [25] показано, что содержание свободного аргинина в сыворотке крови пациенток остаётся неизменным на протяжении I триместра и существенно возрастает во II триместре. Повышение уровня свободного аргинина на данном сроке гестации обеспечива-

Таблица 2

Особенности отдельных биохимических показателей при физиологической беременности на сроке гестации 38–40 нед

Показатель	Группа женщин		p
	беременные (n = 50)	небеременные (n = 20)	
NOx, мкмоль/л	52,0 (44,0; 62,0)	86,5 (69,5; 108,0)	0,000
e-NOS, нг/мл	2,44 (1,90; 3,20)	3,65 (3,34; 3,75)	0,000
цГМФ, пмоль/мл	0,46 (0,30; 0,62)	0,69 (0,56; 0,74)	0,001
Адреналин, пг/мл	110,1 (66,8; 211,4)	65,4 (64,7; 109,3)	0,005
Норадреналин, пг/мл	316,6 (311,0; 320,4)	305,3 (199,2; 312,8)	0,001

Примечание. Числовое значение p приведено как показатель достоверности различий по сравнению с группой небеременных женщин.

ет оптимальный уровень синтеза оксида азота и способствует физиологическому течению беременности. В III триместре происходит снижение содержания аргинина.

Снижение содержания оксида азота при нормально протекающей беременности на сроке 38–40 нед также можно объяснить низкой концентрацией фермента e-NOS в плазме крови. По нашим данным, у беременных женщин концентрация эндотелиальной синтазы оксида азота в плазме крови была ниже, чем у небеременных женщин (см. табл. 2).

Изучению роли регуляторных воздействий циклических нуклеотидов в репродуктивной системе придаётся особое значение [26]. Результаты нашего исследования показали, что уровень цГМФ у небеременных женщин оказался достоверно выше, чем у беременных (см. табл. 2). Известно, что цГМФ ускоряет гидролиз циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), в то же время последний является положительным эффектором в отношении гидролиза цГМФ [27], а развитие патологии беременности сопровождается снижением коэффициента цАМФ/цГМФ [28]. По-видимому, снижение уровня цГМФ на сроке 38–40 нед при физиологической беременности является адаптивным.

Полученные нами данные указывают на то, при физиологическом течении беременности на сроке гестации 38–40 нед по сравнению с показателями небеременных женщин отмечается снижение атромбогенного потенциала эндотелия, о чём свидетельствует снижение уровня NO. Оксид азота является основным стимулятором образования цГМФ, поэтому в организме обследованных беременных женщин снижено количество цГМФ, что может иметь отношение к механизмам индукции родовой деятельности.

Основными адренергическими медиаторами являются адреналин и норадреналин, которые могут стимулировать учащение сокращений матки или, наоборот, вызывать угнетение родовой деятельности [29]. Адреналин возбуждает сократительную активность небеременной матки и тормозит спонтанную родовую деятельность, в то время как норадреналин вызывает сокращения беременной матки [30]. Поэтому во время беременности только небольшое количество норадреналина обнаруживается в матке. По результатам нашего исследования выявлено, что содержание катехоламинов в плазме крови у беременных женщин на сроке гестации 38–40 нед было достоверно выше, чем у небеременных, что согласуется с литературными данными [31].

На основании полученных данных рассчитаны перцентильные интервалы 5–95% для e-NOS и цГМФ, которые предлагаются использовать в качестве ориентировочных границ нормы у беременных женщин с нормально протекающей беременностью на сроке гестации 38–40 нед: e-NOS – 1,34–3,66 пмоль/мл, цГМФ – 0,09–1,11 пмоль/мл (у небеременных женщин e-NOS – 2,43–3,84 пмоль/мл, цГМФ – 0,34–1,83 пмоль/мл).

Заключение. Таким образом, у женщин с нормально протекающей беременностью на сроке гестации 38–40 нед наблюдалось уменьшение продукции e-NOS, NOx и снижение уровня цГМФ, что свидетельствует об участии системы оксида азота в регуляции формирования гиперкоагуляционного потенциала при физиологической беременности.

В гестационной адаптации при физиологическом течении беременности участвует тромбоцитарно-сосудистое звено системы гемостаза, что подтверждается дифференцированными изменениями концентраций его компонентов в крови. Снижение уровня тромбоцитарного фактора 4, отсутствие изменений уровня β -тромбоглобулина у женщин с физиологической беременностью на сроке 38–40 нед гестации косвенно указывают на адаптивные изменения функции тромбоцитов в III триместре беременности в условиях повышенных уровней норадреналина и адреналина в плазме крови в сравнении с показателями здоровых небеременных женщин.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1, 3-7,10, 13-17,19-24,27
см. REFERENCES)

2. Бондарь Т.П., Муратова А.Ю., Цатурян Е.О. Динамика показателей плазменного гемостаза у женщин с тромбогенными осложнениями беременности и родов. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2012; 8(3): 720-3.
8. Овсянников В.Г., Вартанян Э.Э., Бойченко А.Е. Моноаминергические механизмы регуляции физиологической беременности. *Успехи современного естествознания*. 2003; 12: 57-8.
9. Белова Н.Г., Агаркова Л.А., Удут В.В., Желев В.А. Состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при физиологической беременности и беременности, осложненной гестозом. *Сибирский медицинский журнал*. 2010; 25(4:2): 63-5.
11. Котовщикова М.А., Кузник Б.И. Простой метод определения естественного лизиса и ретракции кровяного сгустка. *Лабораторное дело*. 1962; 5: 6-9.
12. Момот А.П., Молчанова И.В., Батрак Т.А., Белозеров Д.Е., Трухина Д.А., Кудинова И.Ю., Максимова Н.В., Фадеева Н.И., Сердюк Г.В., Романов В.В. Референсные значения показателей системы гемостаза при физиологически протекающей беременности и после родоразрешения. *Проблемы репродукции*. 2015; 1: 89-97.
18. Момот А.П., Тараненко И.А., Трухина Д.А., Романов В.В. Особенности сосудисто-тромбоцитарного гемостаза на разных сроках физиологической беременности. *Медицинский алфавит. Современная лаборатория*. 2014; 1(2): 27-31.
25. Хлыбова С.В., Циркин В.И., Дворянский С.А. Содержание свободного L-аргинина в крови у женщин с плацентарной недостаточностью. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2006; 55(2): 20-4.
26. Погорелова Т.Н., Гунько В.О., Линде В.А. Циклазные системы и механизмы клеточной регуляции в плаценте. *Успехи современного естествознания*. 2014; (5): 94-101.
28. Погорелова Т.Н., Друккер Н.А., Крукиер И.И., Длузевская Т.С. Особенности внутриклеточной регуляции метаболизма плаценты при плацентарной недостаточности. *Вестник российской ассоциации акушеров-гинекологов*. 1998; 3: 18.
29. Хасанов А.А., Бакирова И.А. Современные представления о регуляции нарушений сократительной деятельности матки. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2010; 59(2): 88-94.
30. Абрамченко В.В. Родовая деятельность и ее регуляция. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2006.
31. Ушакова Г.А., Петрич Л.Н. Современные представления о механизмах развития родовой деятельности. Обзор. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2016; 2(65): 4-10.

REFERENCES

1. Thornton P., Douglas J. Coagulation in pregnancy. *Best Pract. Res Clin. Obstet. Gynaecol*. 2010; 24(3): 339-52.
2. Bondar' T.P., Muratova A.Yu., Tsaturyan E.O. Dynamics of plasma hemostasis in women with thrombogenic pregnancy and delivery complications. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2012; 8(3): 720-3. (in Russian)
3. Leo C.H., Jelinic M., Ng H.H., Marshall S.A., Novak J., Tare M. et al. Vascular actions of relaxin: nitric oxide and beyond. *Br. J. Pharmacol*. 2017; 174: 1002-14.
4. Neri I., Marietta M., Piccinini F., Volpe A., Facchinetti F. The L-arginine-nitric oxide system regulates platelet aggregation in pregnancy. *J. Soc. Gynecol. Investig*. 1998; 5(4): 192-6.
5. Bajraktari G., Burhenne J., Bugert P., Haefeli W.E., Weiss J. Cyclic guanosine monophosphate modulates accumulation of phosphodiesterase 5 inhibitors in human platelets. *Biochem Pharmacol*. 2017; 145: 54-63.
6. Förstermann U., Sessa W.C. Nitric oxide synthases: regulation and function. *European Heart Journal*. 2012; 33: 829-37.
7. Zbrojkiewicz M., Sliwiński L. Cyclic guanosine monophosphate in the regulation of the cell function. *Postepy Hig. Med. Dosw*. 2016; 70: 1276-85.
8. Ovsyannikov V.G., Vartanyan E.E., Boichenko A.E. Monoaminergic mechanisms in the regulation of physiological pregnancy.

- Uspekhi sovremennoego estestvoznaniya*. 2003; 12: 57-8. (in Russian).
9. Belova N.G., Agarkova L.A., Udut V.V., Zhelev V.A. Condition of vascular-thrombocytic haemostasis in physiological pregnancy and pregnancy complicated with gestosis. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2010; 25(4:2): 63-5. (in Russian)
10. Miranda K.M., Espey M.G., Wink D.A. A rapid, simple spectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite. *Nitric oxide*. 2001; 5(1): 62-71.
11. Kотовshchikova M.A., Kuznik B.I. A simple method for the determination of the natural lysis and retraction of a blood clot. *Laboratornoe delo*. 1962; 5: 6-9. (in Russian)
12. Momot A.P., Molchanova I.V., Batrak T.A., Belozеров D.E., Trukhina D.A., Kudinova I.Yu. et al. Reference values of hemostatic system parameters in normal pregnancy and after delivery. *Problemy reproduktivnoy*. 2015; 1: 89-97. (in Russian)
13. Szenci P.B., Jorgensen M., Klajnbard A., Andersen M.R., Colov N.P., Stender S. Haemostatic reference intervals in pregnancy. *Thromb. Haemost*. 2010; 103(4): 718-27.
14. Kowalska M.A., Rauova L., Poncz M. Role of the platelet chemokine platelet factor 4 (PF4) in hemostasis and thrombosis. *Thrombosis Research*. 2010; 125: 292-6.
15. Karalis I., Nadar S.K., Yemeni E.A., Blann A.D., Lip. G.Y.H. Platelet activation in pregnancy-induced hypertension. *Thrombosis Research*. 2005; 116: 377-83.
16. Hayashi M., Inoue T., Hoshimoto K., Hirabayashi H., Negishi H., Ohkura T. The levels of five markers of hemostasis and endothelial status at different stages of normotensive pregnancy. *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. 2002; 81(3): 208-13.
17. Yoneyama Y., Suzuki S., Sawa R., Otsubo Y., Power G.G., Araki T. Plasma adenosine levels increase in women with normal pregnancies. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2000; 182: 1200-3.
18. Momot A.P., Taranenko I.A., Trukhina D.A., Romanov V.V. Features of vascular-platelet hemostasis for various periods of physiological pregnancy. *Meditsinskiy alfavit. Sovremennaya laboratoriya*. 2014; 1(2): 27-31. (in Russian)
19. Valdes G., Kaufmann P., Corthorn J., Erices R., Brosnihan K.B., Joyner-Grantham J. Vasodilator factors in the systemic and local adaptations to pregnancy. *Reprod. Biol. Endocrinol*. 2009; 7:79.
20. López-Jaramillo P., Arenas W.D., García R.G., Rincon M.Y., López M. Review: The role of the L-arginine-nitric oxide pathway in preeclampsia. *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis*. 2008; 2: 261-75.
21. Choi J.W., Im M.W., Pai S.H. Nitric oxide production increases during normal pregnancy and decreases in preeclampsia. *Ann. Clin. Lab. Sci*. 2002; 32: 257-63.
22. Hodžić J., Izetbegović S., Muračević B., Irškić R., Štimjanin Jović H. Nitric oxide biosynthesis during normal pregnancy and pregnancy complicated by preeclampsia. *Meditsinskiy Glasnik*. 2017; 14(2): 211-7.
23. Hata T., Hashimoto M., Kanenishi K., Akiyama M., Yanagihara T., Masumura S. Maternal circulation nitrite levels are decreased in both normal normotensive pregnancies and pregnancies with preeclampsia. *Gynecol. Obstet. Invest*. 1999; 48: 93-7.
24. Teran E., Escudero C., Vivero S., Enriquez A., Calle A. Intraplatelet Cyclic Guanosine-3',5'-Monophosphate Levels During Pregnancy and Preeclampsia. *Hypertension in pregnancy*. 2004; 23(3): 303-8.
25. Khlybova S.V., Tsirkin V.I., Dvoryanskii S.A. The Free L-Arginin Blood Concentration In Women With Placental Insufficiency. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2006; 55(2): 20-4. (in Russian)
26. Pogorelova T.N., Gun'ko V.O., Linde V.A. Cyclase system and mechanisms of cell regulation in the placenta. *Uspekhi sovremennoego estestvoznaniya*. 2014; 5(2): 94-101. (in Russian)
27. Haslam R.J., Dickinson N.T., Jang E.K. Cyclic nucleotides and phosphodiesterases in platelets. *Thromb. Haemost*. 1999; 82: 412-23.
28. Pogorelova T.N., Drukker N.A., Krukier I.I., Dluzhevskaya T.S. Features of intracellular metabolism regulation placenta with placental insufficiency. *Vestnik Rossijskoy assotsiatsii akusherov-ginekologov*. 1998; 3: 18. (in Russian)
29. Khasanov A.A., Bakirova I.A. Modern representations about regulation Infringements contraction activity of uterus. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2010; 59(2): 88-94. (in Russian)
30. Abramchenko V.V. Labors and regulation [Rodovaya deyatel'nost' i ee reguljatsiya]. St. Petersburg: ELBI-SPb; 2006. (in Russian)
31. Ushakova G.A., Petrich L.N. Modern views on the mechanisms of labor. overview. *Mat' i ditya v Kuzbasse*. 2016; 2(65): 4-10. (in Russian)

Поступила 26.12.17

Принята к печати 09.02.18