

УДК: 618.3-06

© Коллектив авторов, 2016

Миронов А.В.<sup>1</sup>, Торчинов А.М.<sup>1</sup>, Галина Т.В.<sup>2</sup>, Галачиев О.В.<sup>1</sup>, Филиппов А.В.<sup>3</sup>

## Роль эндотелиопатии в патогенезе неразвивающейся беременности

<sup>1</sup> — ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова. 127473, Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1

<sup>2</sup> — ГБОУ ВПО Российский Университет дружбы народов. 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

<sup>3</sup> — ГБУЗ ДЗМ Городская клиническая больница №13, отделение патологической анатомии, 115280, Москва, ул. Велозаводская, д. 1/1

**Целью** исследования является изучение роли эндотелиальной дисфункции в патогенезе неразвивающейся беременности. **Методика.** В исследовании использован цитоморфометрический метод диагностики эндотелиальной дисфункции для оценки степени поражения эндотелиоцитов при неразвивающейся беременности (НБ). Было обследовано 90 женщин с нормальной беременностью (контроль) и 90 женщин с НБ. У всех лиц для оценки состояния эндотелия проводилось определение содержания десквамированных эндотелиальных клеток (ДЭК) в периферической крови, а также цитометрия фиксированных препаратов ДЭК с целью определения активности апоптоза в исследуемых клетках. Для оценки состояния эндотелия у плода проводилась морфометрия сосудов ворсинчатого хориона, полученного при выскабливании полости матки на 7–10 неделе беременности. **Результаты.** При цитометрическом анализе развития эндотелиальной дисфункции обнаружены достоверные различия между группой НБ и контролем: средний диаметр ДЭК составлял соответственно  $29,5 \pm 0,48$  мкм и  $44,5 \pm 0,52$  мкм, а средний периметр ДЭК —  $97,3 \pm 0,31$  мкм и  $141,7 \pm 0,37$  мкм, то есть, в группе НБ на 30–32% меньше, чем в контроле ( $p \leq 0,001$ ,  $t = 6,67$ ). При компьютерной морфометрии сосудов ворсинчатого хориона средний показатель толщины первичного сосуда, содержащего только эндотелиальные клетки в группе с НБ составил  $1,28 \pm 0,37$  мкм и  $3,75 \pm 0,63$  мкм в контроле ( $p \leq 0,001$ ,  $t = 3,36$ ). Индекс Керногана также имел достоверные отличия в исследуемых группах: 0,041 в группе НБ и 0,115 — в контроле ( $p \leq 0,001$ ,  $t = 5,9$ ). **Заключение.** Эндотелиальная дисфункция, обнаруженная у беременных женщин в первом триместре, сопровождается повреждением эндотелия сосудов ворсинчатого хориона, что приводит к нарушению развития беременности и её прерыванию.

**Ключевые слова:** эндотелиальная дисфункция, эндотелиоциты, неразвивающаяся беременность, цитоморфометрия.

**Для цитирования:** Миронов А.В., Торчинов А.М., Галина Т.В., Галачиев О.В., Филиппов А.В. Роль эндотелиопатии в патогенезе неразвивающейся беременности. Патогенез. 2016; 14(3): 53-57.

**Для корреспонденции:** Миронов Алексей Валентинович, канд. мед. наук. кафедры акушерства и гинекологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова. e-mail: mironov75av@gmail.ru

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Поступила** 05.07.2016

Mironov A.V.<sup>1</sup>, Torchinov A.M.<sup>1</sup>, Galina T.V.<sup>2</sup>, Galachiev O.V.<sup>1</sup>, Filippov A.V.<sup>3</sup>

## The role of endotheliopathy in the pathogenesis of missed miscarriage

<sup>1</sup> — Moscow state medico-stomatological University. 127473, Moscow, Delegatskaya, 20

<sup>2</sup> — Russian people's friendship University. 117198, Moscow, Miklukho-Maklay, 6

<sup>3</sup> — City clinical hospital №13, Department of pathological anatomy, 115280 Moscow, Velozavodskaya str., 1/1

**The purpose** of our study was determination of the endothelial dysfunction involvement in the pathogenesis of non-developing pregnancy. **Methods.** The study used the cytomorphometric method for diagnostics of endothelial dysfunction to assess the degree of destruction of endothelial cells by non-developing pregnancy. The study based on the results of examination of 180 pregnant women. For the purpose of estimating the state of the endothelium, the determination of concentration of desquamated endothelial cells in the peripheral blood was used. The cytometry of fixed drugs of desquamated endothelial cells using the developed techniques was carried out with the aim to determine the apoptotic activity in the studied cells. To estimate endothelium state in the fetus, morphometry of the chorion vessels obtained by curettage of uterine cavity was performed. As the material of studies, the chorion scrapings at 7–10 weeks of pregnancy were used. Set of techniques studied 180 chorion samples obtained by curettage of uterine cavity of the examined women. **Results.** The cytometric characteristics of endotheliocytes showed significant differences in groups by the development of endothelial dysfunction: the average diameter of endotheliocyte and the average perimeter of endotheliocyte was a reliable difference in 1.5 times lower in the intervention group ( $p \leq 0.001$ ,  $t = 6,67$ ). Computerized morphometry of the chorion vessels, the average thickness of a primary vessel containing only endothelial cells made up  $1.28 \pm 0,37$   $\mu\text{m}$  in the group with miscarriage and  $3.75 \pm 0.63$  mm in the control group ( $p \leq 0.001$ ,  $t = 3,36$ ). Kernohan Index also had significant

differences in the studied groups: 0,041 in the main group and 0.115 in the control ( $p < 0.001$ ,  $t = 5,9$ ). **Conclusion.** The development of endothelial dysfunction of pregnant women is accompanied by reliable changes of the endothelium of the chorion which is confirmed by the statistical validity of our study. Endothelial injury recorded for pregnant women in the first trimester is accompanied by disturbance of the endothelial walls of blood vessels of the chorion which leads to impaired development of the pregnancy and its termination.

**Key words:** endothelial dysfunction; missed miscarriage; cytomorphometry.

**For citation:** Mironov A.V., Torchinov A.M., Galina T.V., Galachiev O.V., Filippov A.V. The role of endotheliopathy in the pathogenesis of missed miscarriage. *Patogenez*. 2016; 14(3): 53-57 (In Russian).

**For correspondence:** Mironov Aleksei.V., PhD, The Department of Obstetrics and Gynecology of Moscow State medico-stomatological University. 127473, Moscow, Delegatskaya, 20. e-mail: mironov75av@gmail.ru

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Funding.** The study had no sponsorship.

**Received** 05.07.2016

## Введение

Плацентарная недостаточность является одним из основных патогенетических механизмов развития патологии беременности, одним из основных механизмов которой является нарушение плодово-плацентарного кровотока. Успешное развитие беременности во многом зависит от адекватной имплантации, трансформации спиральных артерий в результате инвазии трофобласта и плацентации с установлением полноценного кровотока в системе мать — плацента — плод [1—5].

У 46% женщин с привычным невынашиванием беременности в первом триместре отмечается значительное нарушение маточного кровотока: повышен индекс резистентности в сосудистом русле, уменьшено число функционирующих сосудов миометрия, наблюдается дефицит кровоснабжения в субэндомиотриальной зоне [6]. Изучение гемодинамики в начале гестации позволяет не только констатировать уже имеющиеся нарушения, но и прогнозировать осложнения беременности и её исход [7].

В настоящее время имеется достаточно убедительных данных, свидетельствующих о том, что в основе нарушений гемодинамики и микроциркуляции, в том числе, в маточно-плацентарном бассейне, развивающихся при основных видах акушерской патологии лежит генерализованная эндотелиальная дисфункция [8, 9].

Нарушение функции эндотелия является одним из универсальных механизмов патогенеза многих заболеваний, в том числе и таких распространенных, как атеросклероз, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, ожирение и др. Дисфункция эндотелия имеет значение в развитии тромбоза, неоангиогенеза, ремоделирования сосудов, внутрисосудистой активации тромбоцитов и лейкоцитов и т.д. Изучение роли эндотелиальной дисфункции в развитии патологии беременности, её влияния на процессы ангиогенеза в хорионе и плаценте, позволяет уточнить механизм формирования сосудистой патологии, разработать новые эффективные методы ранней диагностики гравидарной патологии, а также наметить пути её лечения.

*Целью исследования* является изучение роли эндотелиальной дисфункции в патогенезе неразвивающейся беременности.

## Методика

Исследования проводились на кафедре акушерства и гинекологии с/ф МГМСУ (Зав. кафедрой проф. А.М. Торчинов). Стационарной базой для обследования больных являлись отделения гинекологии ГБУЗ ГКБ №13 г.Москвы (гл. врач Л.С. Аронов). Для выполнения поставленных задач нами было обследовано 180 беременных женщин, находившихся на лечении в отделениях гинекологии ГКБ №13. Контрольную группу составили 90 соматически здоровых беременных, у которых был произведен инструментальный аборт по желанию. В другой группе было также 90 женщин, у которых была диагностирована НБ при сроке 7—10 недель, вследствие чего у них было произведено инструментальное удаление плодного яйца. Критерием определения срока беременности в группах являлось состояние эндотелия капилляров третичных ворсин, которые формируются к седьмой неделе беременности и до срока 10 недель не содержат в составе своей стенки перицитов, что обеспечивает унификацию исследования эндотелиальных клеток стенки капилляра хориона. Всем больным проводилось общеклиническое обследование.

С целью оценки состояния эндотелия проводилось определение содержания десквамированных эндотелиальных клеток (ДЭК) в периферической крови по методике, предложенной в 1978 г. Hladovec J. [10]. Метод основан на выделении клеток эндотелия вместе с тромбоцитами из плазмы периферической крови с последующим осаждением тромбоцитов с помощью 0,1% раствора АДФ. Подсчет числа ДЭК проводили под фазо-

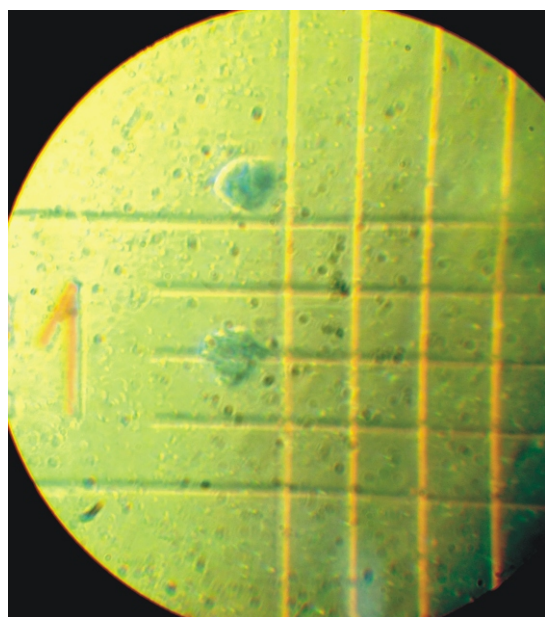


Рис. 1. Десквамированные эндотелиоциты в камере Горяева. Окраска метиленовый синий. Увеличение СМ Х600.

во-контрастным микроскопом Leika DM 1000 с использованием камеры Горяева. С целью сокращения времени обработки большого объема материала нами был использован модифицированный метод подсчета количества ДЭК [11], который включал одновременную окраску препарата 0,1% раствором метиленового синего (рис. 1). Дополнительно проводилась морфометрия эндотелиоцитов с целью определения активности апоптоза в исследуемых клетках. Доказано, что поражение эндотелиоцитов при эндотелиальной дисфункции опосредовано апоптозом. В процессе поражения клетка проходит стадию сжатия, конденсации и формирования апоптотных телец.

Оценка морфометрических показателей ДЭК может являться показателем степени эндотелиопатии. Приготовление препаратов выполнялось согласно методике Мясоводовой Е.Е. в модификации Омельяненко М.Г. [3]. Для этого бестромбоцитарную плазму наносили на покровные стекла и инкубировали в термостате при температуре 37°C в течение 60 минут, фиксировали в 70% этиловом спирте 5 минут и окрашивали 0,1% раствором метиленового синего. Цитологические препараты исследовали с помощью фазово-контрастного микроскопа Leika DM 1000 с компьютерной видеопроставкой для обработки и анализа изображений Leika Application Suite LAZ EZ Version 2.1.0. (2012). Используемая методика позволяла оценить цитометрические параметры оптического объекта, такие, как средний диаметр клетки, средний периметр клетки.

У всех исследуемых беременных после произведенного инструментального удаления плодного яйца выполнено морфологическое исследование ворсинчатого хориона. С целью комплексного изучения структурной организации морфологический материал фиксировали в 10% нейтральном формалине, фиксаторе Караганова, забуференном 10% нейтральном формалине. После описания гистологических препаратов, заливали парафином блоки с ворсинчатым хорионом для проведения морфо-

метрического 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. Путем светового микроскопирования проводилась верификация сосудов хориона с их дифференцировкой. С целью унификации результатов исследования изучались сосуды, которые на препарате имели четкий срез и содержали в оптическом поле от 2 до 5 эндотелиоцитов. Сосуды, содержащие перициты в своем составе, из исследования исключались. С помощью компьютерной цитоморфометрии определялись следующие параметры: средняя толщина стенки сосуда (СТст), средний диаметр просвета сосуда (СДс), средняя площадь просвета сосуда (СПс), индекс Керногана — отношение толщины стенки сосуда к диаметру просвета сосуда (СТст/СДс).

Биохимическим маркером эндотелиальной дисфункции был выбран показатель микроальбуминурии, который показывает нарушение фильтрации в почечных клубочках при поражении эндотелия. С целью диагностики микроальбуминурии проводили количественное определение альбумина в образцах мочи методом конкурентного иммуоферментного анализа.

Полученные результаты подвергались статистическому анализу. Статистическая обработка материала осуществлялась с помощью программ Excel (Microsoft Office Excel 2013) и Statistica (for Windows release 6.0 компании StatSoft.Inc., 2002).

### Результаты и обсуждение

Возраст беременных составил от 20 до 43 лет и не имел достоверных отличий в исследуемых группах. При сравне-

Таблица 1

Показатель		Занятость (работа/учеба)	Сидячий образ деятельности	Никотиновая зависимость
Группа с НБ (n = 90)	Абс.	57	47 *	13*
	%	63,4%	51,1%*	14,4%*
Контрольная группа (n = 90)	Абс.	37	3	37
	%	41,1%	3,3%	41,1%

Примечание. \* $p < 0,001$  — достоверно по сравнению с контролем

Таблица 2

Показатель		Бесплодие	Гиперплазия эндометрия	Миома матки	Эндометриоз	Двуорогая матка	Острый или хр. сальпингоофорит	ИППП	Дисфункция яичников	Эктопия шейки матки
Группа с НБ (n = 90)	Абс.	2	1	4	7	1	8	20	9*	30
	%	2,2	1,1	4,4	7,8	1,1	8,9	21,1	10*	33,3
Контрольная группа (n = 90)	Абс.	—	2	6	10	1	13	14	1	39
	%	—	2,2	6,6	11,1	1,1	14,4	15,6	1,1	43,3

Примечание. ИППП — инфекции, передающиеся половым путем; \*  $p < 0,05$  — достоверно по сравнению с контролем.



## Морфофункциональное состояние эндотелия у беременных на сроке 7—10 недель

Показатель	Среднее количество ДЭК (кл/100 мл)	Средний диаметр ДЭК (мкм)	Средний периметр ДЭК (мкм)	Средний показатель МА (мкмоль/л)
Группа с НБ (n = 90)	11,81 × 10 <sup>4</sup> **	29,48 ± 0,48**	97,34 ± 0,31**	0,25 ± 0,046
Контроль (n = 90)	6,06 × 10 <sup>4</sup>	44,5 ± 0,52	141,7 ± 0,37	0,16 ± 0,039

Примечание. МА — микроальбуминурия; \*p<0,05 и \*\*p<0,001 — достоверно по отношению к контролю

## Морфометрическая оценка сосудов ворсинчатого хориона при сроке 7—10 недель

Показатель	Средняя толщина стенки сосуда (Стс) (мкм)	Средний диаметр просвета сосуда (СДс), (мкм)	Средняя площадь просвета сосуда (СПс) (мкм <sup>2</sup> )	Индекс Керногана (СТст/СДс)
Группа с НБ (n = 90)	1,28 ± 0,37**	31,89 ± 0,14	711,53 ± 0,26	0,041**
Контрольная группа (n = 90)	3,75 ± 0,63	32,56 ± 0,07	834,3 ± 0,09	0,115

Примечание. \*p<0,05 и \*\*p<0,001 — достоверно по отношению к контролю

нии антропометрических показателей в исследуемых группах достоверных различий выявлено не было. При исследовании образа жизни женщин в исследуемых группах процент занятости был в 1,5 раза выше в группе с НБ. Сидячий образ жизни у женщин с НБ встречался гораздо чаще, что явилось достоверным различием в исследуемых группах (p<0,001, t = 8,6). Никотиновая зависимость встречалась достоверно чаще в контрольной группе (p<0,001, t = 4,26).

Из табл. 2 видно, что при учете частоты соматических и гинекологических заболеваний в исследуемых группах в большинстве случаев, не было выявлено статистически достоверных различий, за исключением показателя дисфункции яичников, которая встречалась достоверно чаще в группе с НБ (p<0,05, t = 2,66).

Визуализация ДЭК в периферической крови позволяет обнаружить неоднородность формы и размера этих клеток. Дисквированный эндотелиоцит представлен дисковидной клеткой округлой, овальной или неправильной формы с гладкой или складчатой поверхностью. В большинстве случаев средний диаметр варьирует от 25 до 50 мкм. С помощью разработанных методик произведена цитометрия фиксированных препаратов ДЭК. Диаметр — расстояние между максимально удаленными точ-

ками (пикселями) изображения в плоскости. Эти клетки имеют полигональную форму, и определение периметра клетки дает дополнительный показатель характеристики исследуемого объекта. Периметр — длина границы изображения, которое принимается за клетку. Учитывается количество пикселей, образующих границу оптического объекта. На величину параметра влияют реальные размеры клетки, адгезивные свойства, способность образовывать выросты. Таким образом, при исследовании ДЭК у беременных женщин получена не только количественная характеристика клеток, но и цифровое отражение портрета клетки, что легло в основу более точной характеристики состояния эндотелия человека.

Из табл. 3 видно, что количество ДЭК в периферической крови у женщин с НБ почти вдвое (на 93,4%) больше, чем при нормальной беременности. При этом средние диаметры и периметры таких клеток у женщин с НБ значительно меньше, чем в контроле — соответственно на 34% и 31%.

Биохимическим маркером эндотелиальной дисфункции было выбрано выявление микроальбуминурии, которая является показателем проницаемости эндотелия, и определяет степень развития эндотелиальной дисфункции. При исследовании с помощью иммунологического метода уровня микроальбуминурии оказалось, что у женщин с НБ этот показатель в среднем больше, чем у здоровых беременных женщин на 56,2%.

При изучении морфометрии сосудов хориона, полученного при выскабливании полости матки, было обнаружено, что структура хориона при нарушенной беременности отличается от таковой при нормальном развитии. К 7 неделям чаще встречаются аваскулярные ворсины. В третичных ворсинах встречаются 1—2 капилляра в центральной зоне. В просветах сосудов преобладают ядерные формы эритроцитов. Патоморфологические изменения в третичных ворсинах достаточно разнообразны. Довольно часто встречаются ворсины с вторичными изменениями в виде очаговых некрозов отечной стромы, кровоизлияниями в мезенхиму. Встречаются ворсины со склерозом стромального компонента. В сосудах ворсинчатого хориона зачастую встречаются тромбозы. В нашем исследовании частота некрозов в препаратах женщин с НБ составила 57,7%. Кровоизлияния в строму третичных ворсин встречались в 33,3% случаев. Лейкоцитарная инфильтрация хориона представлена

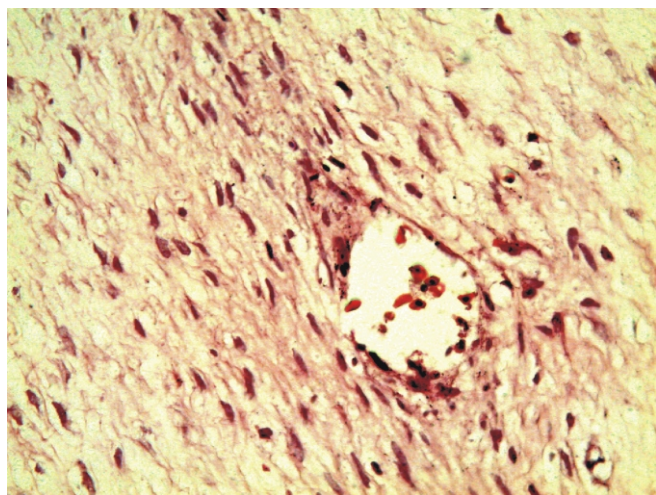


Рис. 2. Сосуд ворсинчатого хориона (8 недель). Окраска гематосин-лин-эозин. \* — увеличение СМ х600.

у 10,3% у пациентов с НБ. Дистрофия ворсин хориона встречалась в этой группе с частотой 51,7%, а отек стромы хориона зафиксирован у 16,1%. Согласно программе нашего исследования, была произведена компьютерная морфометрия сосудов хориона. Исследование проводилось на сосудах, попавших в препарат с четким срезом, содержащими от 2 до 5 эндотелиоцитов. Сосуды, содержащие в своем составе перциты в исследование не включались (рис. 2).

Из табл. 4 видно, что толщина стенки сосудов хориона у женщин с НБ почти в 3 раза тоньше, чем у здоровых беременных женщин. Это истончение стенки сосудов наиболее вероятно обусловлено значительной десквамацией эндотелиоцитов, о чем свидетельствует двукратное увеличение содержания ДЭК в крови у пациентов с НБ. Однако средний диаметр просвета сосуда и площадь просвета сосуда в группе НБ не претерпели существенных изменений по сравнению с контролем. При этом индекс Керногана, характеризующий пропускную способность сосуда, в группе с НБ уменьшился в 2,8 раза.

### Заключение

Таким образом, повреждение эндотелия сосудов ворсинчатого хориона, зафиксированное у беременных в первом триместре, сопровождается нарушениями развития беременности и её прерыванием. Проведенное нами исследование позволило впервые дать детальную характеристику состояния эндотелиоцитов беременной женщины в зависимости от развития у нее невынашивания в первом триместре. Представленные данные цитологического исследования десквамированных эндотелиоцитов периферической крови дают качественную и количественную характеристику патологии эндотелия беременной женщины. Подсчет количества десквамированных эндотелиоцитов, определение характерных особенностей их цитометрических образов в норме или при развитии патологического процесса подтверждают участие эндотелиальной дисфункции в патогенезе неразвивающейся беременности и могут быть рекомендованы для решения цитодиагностических задач в медицинской практике.

### Список литературы

1. Кунешко Н.Ф. Препараты прогестерона в комплексной терапии отслойки хориона у пациенток с тромбофилией. *Врач*. 2010; 4: 45-6.
2. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. *Антифосфолипидный синдром — иммунная тромбофилия в акушерстве и гинекологии*. М; 2007. 556 с.

### Сведения об авторах:

Миронов Алексей Валентинович, канд. мед. наук, кафедры акушерства и гинекологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Торчинов Амирхан Михайлович, доктор мед. наук, проф., заведующий кафедрой акушерства и гинекологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Галина Татьяна Владимировна, доктор мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН

Галачиев Олег Викторович, старший лаборант кафедры акушерства и гинекологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Филиппов Алексей Владимирович, врач отделения патологической анатомии ГКБ №13, Москва

3. Вартанова А.О., Кирюшенков А.П., Довлатян А.А. Особенности течения беременности, родов и перинатальные исходы у пациенток с острым гестационным пиелонефритом. *Акушерство и гинекология*. 2006; 2: 6-11.

4. Серов В.Н. *Неотложная помощь при экстрагенитальной патологии у беременных, издание 2-е, исправленное и дополненное*. М; 2008. 467 с.

5. Maso G., D'Ottavio G., De Seta F., Sartore A., Piccoli M., Mandruzzato G. First-trimester intrauterine hematoma and outcome of pregnancy. *Obstetrics Gynecology*. 2005; 105(2): 339-44.

6. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. *Невынашивание беременности: Руководство для практикующих врачей*. М; 2010. 536 с.

7. Mesiano S., Jaffe R. Developmental and functional biology of the primate fetal adrenal cortex. *Endocrinology Review*. 1997; 18: 378-403.

8. Зайнулина М.С., Корнюшина Е.А., Мозговая М.Л. и др. *Тромбофилия в акушерской практике: учебно-методическое пособие*. Под ред. Айламазяна Э.К., Петрищева Н.Н. СПб.; 2005. 46 с.

9. Орлов А.В. Скрининговые маркеры фетальной гемодинамики при физиологическом течении беременности. *Российский Вестник акушера-гинеколога*. 2005; 3: 34-8.

10. Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign pressure-independent mechanism. *America. Journal Physiology, biochemistry*. 1978; 27: 140-44.

11. Овсяник Д.М., Фомин А.В. Аспекты патоморфогенеза и диагностики инфицированного панкреонекроза (обзор литературы). *Вестник ВГМУ*. 2014; 13(3): 92-102.

### Referenses

1. Kunesko N.F. The progesterone in the treatment of detachment of the chorion in patients with thrombophilia. *Vrach*. 2010; 4: 45-6. (in Russian)

2. Makatsariya A.D., Bitsadze V.O. *Antiphospholipid syndrome — immune thrombophilia in obstetrics and gynecology*. М; 2007. 556 p. (in Russian)

3. Vartanova A.O., Kiryushchenkov A.P., Dovlatyan A.A. Features of pregnancy, labor, delivery and perinatal outcomes in patients with acute gestational pyelonephritis. *Akushersvo i ginekologiya*. 2006; 2: 6-11. (in Russian)

4. Serov V.N. *Emergency treatment of extragenital pathology of pregnant women, edition 2nd, revised and enlarged*. М; 2008. 467 p. (in Russian)

5. Maso G., D'Ottavio G., De Seta F., Sartore A., Piccoli M., Mandruzzato G. First-trimester intrauterine a hematoma and outcome of pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*. 2005; 105(2): 339-44.

6. Sidel'nikova V.M., Sukhikh G.T. *Pregnancy Loss: a Guide for practitioners*. М; 2010. 536 p. (in Russian)

7. Mesiano S., Jaffe R. Developmental and functional biology of the primate fetal adrenal cortex. *Endocrinology Review*. 1997; 18: 378-403.

8. Zainulina M.S., Korniyushina E.A., Mozgovaya M.L. et al. *Thrombophilia in obstetric practice: a teaching manual*. Ed. Ajlamazyan E.K., Petrishchev N.N. SPb; 2005. 46 p. (in Russian)

9. Orlov A.V. Screening markers of fetal hemodynamics in physiological pregnancy. *The Russian Bulletin of the obstetrician-gynecologist*. 2005; 3: 34-8. (in Russian)

10. Hladovec J. *Circulating endothelial cells as a sign pressure-independent mechanism*. *America. Journal Physiology, biochemistry*. 1978; 27: 140-4.

11. Ovsyanik D.M., Fomin A.V. The Aspects of photomorphogenesis and diagnosis of infected pancreatic necrosis (literature review). *Vestnik VGMU*. 2014; 13(3): 92-102. (in Russian)