

**А.П. Момот<sup>1,2</sup>, Д.А.Трухина<sup>3</sup>, И.А.Тараненко<sup>1,2</sup>, В.В. Романов<sup>4</sup>**  
**ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНОГО**  
**ГЕМОСТАЗА ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ ПРОТЕКАЮЩЕЙ**  
**БЕРЕМЕННОСТИ**

Алтайский филиал Федерального государственного бюджетного учреждения  
«Гематологический научный центр» Минздрава России<sup>1</sup>

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего  
профессионального образования «Алтайский государственный медицинский  
университет» Минздрава России<sup>2</sup>

Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая  
клиническая больница»<sup>3</sup>  
ООО «Инвитро-Сибирь»<sup>4</sup>

По современным представлениям физиологически протекающая беременность представляет собой процесс, сопровождающийся формированием особых механизмов регуляции жизнедеятельности и меняющегося во времени баланса гемостатических реакций [1-4]. Она ассоциируется с прогрессирующей во времени тромбогенностью, формируемой организмом матери для снижения кровопотери в родах [5, 6]. В связи с этим вынашивание беременности и послеродовой период определены в качестве доказанных факторов риска развития венозных тромбозов и тромбоэмболии легочной артерии, с частотой в 4-50 раз выше по сравнению с небеременными женщинами. Многие виды патологии беременности (выкидыши, синдром задержки внутриутробного развития плода, преждевременные роды и др.) связываются с нарушениями в системе гемостаза. Активация свертывания крови может быть критична для развития плода в связи с нарушениями микроциркуляции, маточного и фетоплацентарного кровотока [7,8], а снижение свертывающих свойств крови может приводить к маточным кровотечениям – нередкому явлению для всех этапов беременности, угрожающему жизни женщины и ребенка при кровопотере свыше 1,5% от массы тела роженицы [9-11].

Парадоксальность проблемы состоит в том, что исследованию системы гемостаза придается большое значение при ведении беременности и предупреждении ее осложнений, однако границы нормы и патологии на различных сроках гестации остаются недоступными для реальной лабораторной практики. Имеются публикации о нормативных значениях тех или иных показателей системы гемостаза при физиологической беременности [6,12-16]. Однако исследований, посвященных *комплексной* оценке сосудисто-тромбоцитарного гемостаза – тромбоцитов, фактора Виллебранда (ФВ), металлопротеиназы ADAMTS-13, тромбоцитарного фактора 4 (ПФ4), тромбомодулина, эндотелина-1 в разные сроки беременности не проводилось. Полагаем, что продолжение работ в этом направлении имеет большое значение не только для «вооружения» клинической практики нормативными данными для формирования групп риска по кровотечениям и тромбозам, но позволит описать ранее

неизвестные механизмы уникального гемостатического баланса на протяжении беременности.

**Материалы и методы.** В основу настоящей работы вошли данные о 301 женщине, обследованной в женских консультациях и родильном доме № 2 г. Барнаула. Исследования выполнялись в лаборатории патологии гемостаза КГБУЗ «Краевая клиническая больница» (г. Барнаул) при участии сотрудников Алтайского филиала ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, лаборатории гематологии ЦНИЛ ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России и лаборатории ООО «Инвитро-Сибирь», г. Новосибирск. В исследование включены беременные и не беременные женщины в возрасте от 18 до 35 лет.

*В критерии исключения вошли:* возраст младше 18 или старше 35 лет; отягощенный акушерский и гинекологический анамнез; осложненное течение настоящей беременности; отягощенный личный геморрагический или тромботический анамнез; прием комбинированных оральных контрацептивов в течение 3 последних месяцев до наступления настоящей беременности; вспомогательные репродуктивные технологии в анамнезе или при настоящей беременности; оперативное родоразрешение в анамнезе или при настоящей беременности; наличие экстрагенитальной патологии, в том числе сахарного диабета, бронхиальной астмы, эндокринной патологии; мезенхимальная дисплазия; протезы клапана сердца и сосудов; острый пиелонефрит, цистит или обострение их хронического течения; злокачественные новообразования, носительство вируса иммунодефицита человека, вирусного гепатита В и/или С; прием лекарственных препаратов во время настоящей беременности, влияющих на систему гемостаза (антиагреганты, нестероидные противовоспалительные препараты, антикоагулянты); отклонения в результатах лабораторного обследования: уровень гомоцистеина в сыворотке крови (до беременности) свыше 15 мкм, гемоглобин выше 140 г/л вне беременности и выше 135 г/л во время беременности, количество тромбоцитов в крови ниже 150 или выше  $450 \times 10^9$ /л, количество лейкоцитов в крови более  $12 \times 10^9$ /л; носительство мутаций *F5* Лейден (1691G>A) и/или *FII* (20210G>A), редкой гомозиготы *MTHFR* (677C>T), а также трех и более полиморфизмов генов *MTHFR* (677C>T), *PAI 1* (-675 5G>4G) фибриногена-*FGB* (-455G>A), рецепторов тромбоцитов *GP IIIA* (1565T>C) и *GP IA* (807C>T); антифосфолипидный синдром и другие аутоиммунные состояния.

Отобраны следующие контрольные этапы для исследования системы гемостаза, учитывающие «критические» сроки беременности: прегравидарный период, 6–8 недель, 12–13 недель, 22–24 недели, 34–36 недель и 2–3-е сутки после родоразрешения. Все женщины, принятые в исследование, обследовались, как правило, однократно.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием программ Microsoft Office Excel 2003, Statistica 6.1 и Medcalc 12.2.1. Использовался непараметрический критерий Манна-Уитни для двух независимых групп, а также ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Статистически значимыми принимались различия  $P < 0,05$ . Для показателей

каждого теста на разных этапах обследования были рассчитаны: медиана (Me), среднее значение (X) и референтные интервалы (2,5% - 97,5%).

**Результаты и обсуждение.** По итогам проведенного исследования подсчет количества тромбоцитов не выявил значимых изменений во время беременности и после родоразрешения (по отношению к небеременным женщинам), хотя в литературе имеются отличные от этого точки зрения [13, 17-27]. Наряду с этим, в противовес ряду публикаций [12,23,24] не было найдено и заметных изменений определяемой по методике Born [28] агрегации тромбоцитов на протяжении беременности - при использовании всей современной панели агонистов агрегации в конечных концентрациях, рекомендованных Британской рабочей группы по гемостазу и тромбозам и Международным обществом по тромбозу и гемостазу (ISTH) [29-38].

Изучение агрегационной функции тромбоцитов у беременных женщин при использовании сверхмалой дозы АДФ (в конечной концентрации 0,1 мкМ) выявило интересные данные, согласно которым тромбоциты беременных женщин в присутствии мини доз динатриевой соли аденозиндифосфата заметно активируются во второй половине беременности (рисунок 1).

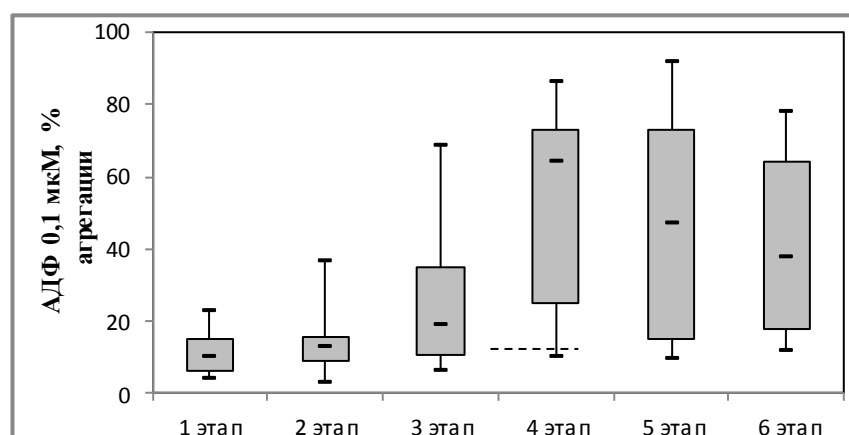


Рисунок 1. Динамика агрегации тромбоцитов с АДФ, взятой в конечной концентрации 0,1 мкМ.

Повышение чувствительности тромбоцитов к этой дозе АДФ проявляло себя уже с 12-13 недели беременности, а медиана максимального значения агрегации увеличивалась в 1,3–6,4 раза (в сравнении с данными у небеременных женщин), достигая максимума на 4-м этапе обследования (22–24-я неделя).

Ристоцетин-кофакторная активность ФВ возрастала по мере прогрессирования беременности (рисунок 2), начиная с 12–13-й недели и увеличивалась по медиане от исходных значений в 1,19 ( $P < 0,008$ ) на 22–24-й и 1,42 раза ( $P < 0,001$ ) на 34–36-й неделе гестации, оставаясь высокой в первые сутки после родоразрешения ( $P < 0,001$ ), что соответствует результатам, приведенным Y. Stirling и соавт. [39].

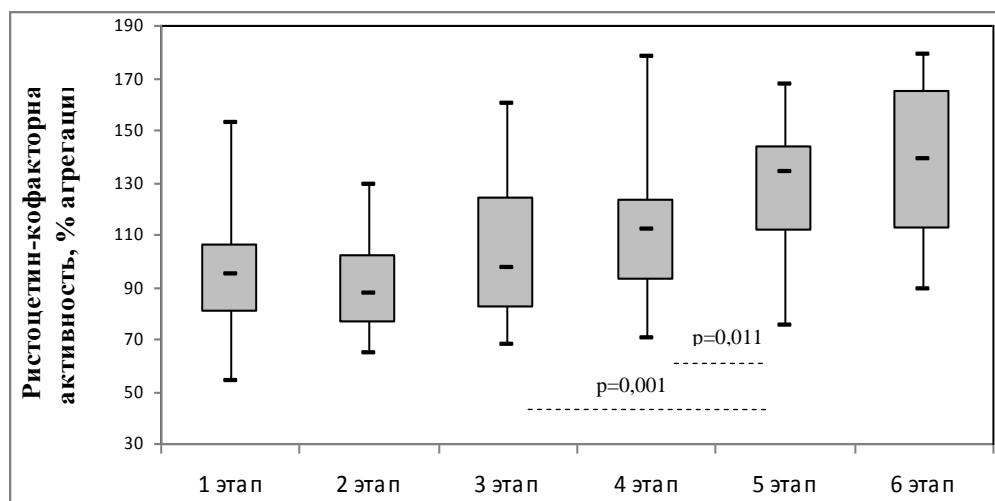


Рисунок 2. Динамика ристоцетин-кофакторной активности ФВ

Корреляционная связь между ристоцетин-кофакторной активностью ФВ и агрегацией тромбоцитов с АДФ, взятой в «мини дозе», составила 0,17 ( $P=0,02$ ).

Помимо активности ФВ был определен уровень антигена ФВ. В результате было установлено динамичное повышение концентрации этого белка во время беременности – от исходного уровня на 21,5%, 57%, 88% и 158% (по медиане) соответственно на 2, 3, 4 и 5 этапах обследования. Максимальные значения данного показателя были зафиксированы на 2–3 сутки после родоразрешения, с верхним пределом допустимых значений на уровне 291%. Определен достаточно высокий коэффициент корреляции между антигеном и активностью ФВ в плазме крови беременных женщин, который составил 0,43 ( $P<0,001$ ), что, в целом, соответствует ранее опубликованным данным [4,13,15,39, 40].

Предполагается, что повышение уровня ФВ при беременности связано с гиперэстрогемией и активацией его синтеза эндотелием кровеносных сосудов [15,23,41] и ассоциируется с проявлениями эндотелиальной дисфункции при преэклампсии [42]. Последний представляет собой сложный мультимерный адгезивный гликопротеин (в мономерной форме 280 кДа), синтезируемый эндотелиальными клетками и мегакариоцитами [43,44], имеет домены связывания с гликопротеиновыми рецепторами тромбоцитов (GPIb и IIb/IIIa), коллагеном, гепарином и VIII фактором свертывания крови, опосредует адгезию тромбоцитов к субэндотелию через взаимодействие с рецептором тромбоцитов - гликопротеином Ib [45, 46]. Крупные мультимеры ФВ расщепляются металлопротеиназой ADAMTS-13 в процессе их секреции из эндотелиальных клеток под влиянием провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли, интерлейкина-8 и интерлейкина-6 [41]. Необычно крупные мультимеры ФВ при низкой активности этого фермента инициируют активацию тромбоцитов и способны привести к тотальной тромбоцитопении и множественному образованию гиалиновых (тромбоцитарных) тромбов в микрососудах при тромботической тромбоцитопенической пурпуре - ТТП [43,47]. Такая ситуация может возникнуть при

наследственном дефиците секреции ADAMTS-13 или его сниженной активности, вызванной генными мутациями или вследствие приобретенных дефектов активности ADAMTS-13, обусловленных аутоантителами [43,48]. Работ по сравнительному изучению ADAMTS-13 и содержания антигена ФВ при физиологической беременности крайне мало [49-50].

Нами был проведен анализ динамики активности (рисунок 4) и содержания металлопротеиназы ADAMTS-13 в плазме крови беременных и небеременных женщин.

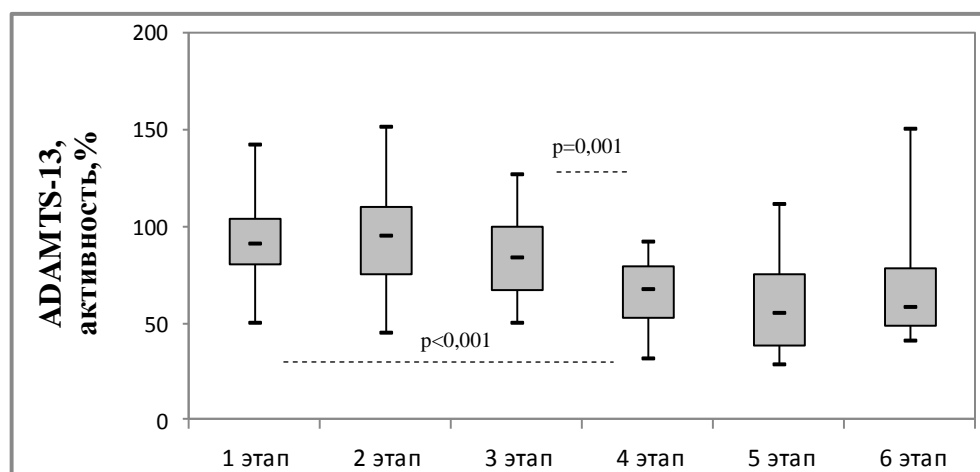


Рисунок 4. Динамика активности фермента ADAMTS-13 в плазме крови

В результате был установлен достаточно стабильный уровень активности и антигена фермента ADAMTS-13 в интервале с 6-й по 13-ю неделю беременности, сравнимый по величине с величиной соответствующих показателей, установленных у небеременных женщин. Начиная с 22-й недели до поздних сроков гестации, а также в ближайшие дни после родоразрешения наблюдалось заметное снижение уровня данного фермента – по активности на 26,4–39,2% и по антигену на 28,7–31,7%, по сравнению с данными вне беременности. Установлена положительная корреляционная связь между антигеном и активностью металлопротеиназы ADAMTS-13 в плазме крови ( $r=0,41$ ;  $P<0,001$ ).

Активность ФВ во время беременности находится в обратной связи с функциональной активностью металлопротеиназы ADAMTS-13, выделяемой эндотелием кровеносных сосудов и расщепляющей ФВ. У женщин во время физиологически протекающей беременности и сразу после родов коэффициент корреляции между активностью ФВ и активностью фермента ADAMTS-13 составил  $-0,27$  ( $P<0,001$ ), а между антигенами ФВ и металлопротеиназы ADAMTS-13 был равен  $-0,32$  ( $P<0,001$ ).

Ни повышения ПФ-4, ни увеличения в крови беременных женщин маркеров повреждения сосудистой стенки - эндотелина-1 и тромбомодулина (CD 141) нами найдено не было в отличие от опубликованных данных других авторов [51].

## **Заключение**

В настоящем проспективном исследовании предпринята попытка изучить динамику содержания и активности большинства участников гемостатических реакций, выполняющих свою роль в микроциркуляторном русле в разные сроки физиологической беременности. В ходе работы выявлен феномен повышенного ответа тромбоцитов на мини дозы агониста агрегации - аденозиндифосфата (в финальной концентрации 0,1 мкМ) начиная с 12-13 недели с максимумом эффекта на 22–24 неделе беременности. При этом использование рекомендованных международным сообществом высоких доз индукторов агрегации тромбоцитов (арахидоновая кислота, АДФ, адреналин, коллаген) оказалось неинформативным с точки зрения оценки активации этих клеток.

По мере развития беременности отмечено значительное увеличение уровня и активности ФВ, что находилось в прямой корреляционной связи с повышенным ответом тромбоцитов на мини дозы АДФ. Эти отклонения не сопровождались дегрануляцией тромбоцитов, о чем свидетельствовал стабильно низкий уровень ПФ-4 на всех этапах исследования.

Наращение активности ФВ, сочетающееся со снижением активности фермента ADAMTS-13, достигало максимума в конце сроков гестации, что рассматривается нами как один из защитных механизмов от повышенной кровопотери в родах, но, в то же время, создающий риск возникновения артериальных и венозных тромбозов.

Не смотря на то, что гиперпродукция ФВ традиционно считается проявлением эндотелиоза, мы не нашли повышения уровней других классических маркеров этого процесса - эндотелина-1 и свободного тромбомодулина, что ставит под сомнение наличие эндотелиальной дисфункции при физиологически протекающей беременности.

Субпороговая активация тромбоцитов наряду с увеличением активности ФВ при сниженной активности ADAMTS-13 являются предпосылкой для уменьшения кровопотери в родах, но при условии наличия дополнительных факторов тромбогенного риска (переношенная или многоплодная беременность, аномалии родовой деятельности и др.) создают угрозу формирования тромбозоэмболического синдрома.

Полагаем, что полученные нами референтные диапазоны показателей сосудисто-тромбоцитарного гемостаза на разных сроках физиологически протекающей беременности могут являться ориентиром для разграничения нормы и патологии, дифференциальной диагностики нарушений свертываемости крови и формирования групп риска по кровотечениям и тромбозам.

## **Список литературы**

1. Brenner, B. Haemostatic changes in pregnancy / B. Brenner // *Thromb Res.* - 2004. - Vol. 114, № 5-6. - P. 409-414.
2. Franchini, M. Haemostasis and pregnancy / M. Franchini // *Thromb Haemost.* - 2006 Mar. - Vol. 95, № 3. - P. 401-413.

3. Hellgren, M. Hemostasis during normal pregnancy and puerperium / M. Hellgren // *Semin Thromb Hemost.* - 2003. - Vol. 29. - P. 125-130.
4. O'Riordan, M.N. Haemostasis in normal and abnormal pregnancy / M.N. O'Riordan, J.R. Higgins // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* - 2003 Jun. - Vol. 17, № 3. - P. 385-396.
5. Классификация, молекулярные механизмы и новые методы диагностики тромбофилий / З.С. Баркаган, Л.П. Цывкина, Г.И. Костюченко Г.И. и др. // *Бюллетень Сибирского отделения РАМН.* - 2002. - № 104(2). - С.51-55.
6. Thornton, P. Coagulation in pregnancy / P. Thornton, J. Douglas // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* -2010 Jun. - Vol. 24, № 3. - P. 339-352.
7. Hematocrit and risk of venous thromboembolism in a general population. The Tromso study / SK. Braekkan, EB. Mathiesen, I. Njølstad et al. // *Haematologica.* - 2010 Feb. - Vol. 95, № 2. - P. 270-275.
8. Prevention of venous thromboembolism: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic Therapy and Thrombolytic Therapy / W. Geerts, G. Pineo, J. Heit et al. // *Chest.* - 2004 Sep. - Vol. 126, № 3. - P. 338S-400S.
9. Момот, А.П. Фармакотерапия массивных акушерских кровотечений / А.П. Момот, И.В. Молчанова, В.Б. Цхай // *Акушерство и гинекология.* - 2010. - № 4. - С. 3-10.
10. Федорова, Т.А. Анализ многоцентрового применения рекомбинантного коагуляционного фактора VII (НовоСэвен в лечении массивных акушерских кровотечений / Т.А. Федорова, Е.В. Стрельникова, О.В. Рогачевский // *Акушерство и гинекология.* - 2008. - № 4. - С. 48-52.
11. Pharmacotherapy of Massive Obstetric bleedings as Alternative to hysterectomy / A. Momot, I. Molchanova, V. Tskhai et al. // *Hysterectomy / e by Auman Al-Hendy, Mohamed Sabry.* - Croatia: Intech, 2012. - P.197-222.
12. Бышевский, А.Ш. Гемостаз при физиологической беременности, беременности с артериальной гипертензией и преэклампсией / А.Ш. Бышевский, В.А. Полякова, А.Ю. Рудзевич // *Тромбоз, гемостаз и реология.* - 2010. - № 4 (44). - С. 13-30.
13. Abbassi-Ghanavati, M. Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians / M. Abbassi-Ghanavati, L.G. Greer, F.G. Cunningham // *Obstet Gynecol.* - 2009 Dec. - Vol. 114, № 6. - P. 1326-1331.
14. Laboratory reference intervals during pregnancy, delivery and the early postpartum period / A. Klajnbard, P.B. Szecsi, N.P. Colov et al. // *Clin Chem Lab Med.* - 2010 Feb. - Vol. 48, № 2. - P. 237-248.
15. Ramsay, M. Normal hematological changes during pregnancy and the puerperium / M. Ramsay // *The Obstetric Hematology Manual / ed by S. Pavord, B. Hunt.* - New York: Cambridge University Press, 2010. - P. 3-12.
16. Haemostatic reference intervals in pregnancy / P.B. Szecsi, M. Jørgensen, A. Klajnbard et al. // *Thromb Haemost.* - 2010 Apr. - Vol. 103, № 4. - P. 718-727.
17. Макацария, А.Д. Вопросы циркуляторной адаптации системы гемостаза при физиологической беременности и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания / А.Д. Макацария, А.Л. Мищенко // *Акушерство и гинекология.* - 1997. - №1. - С. 38-41.

18. Папаян, Л.П. Современное представление о механизме регуляции свертывания крови / Л.П. Папаян // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2003. - № 2 (14). - С. 7-11.
19. Isermann, B. Relevance of platelets in placental development and function / B. Isermann, P.P. Nawroth // *Hamostaseologie*. - 2007. - Vol. 27, № 4. - P. 263-270.
20. Koelbe, H. Influence of delivery on plasminogen activator inhibitor activity / H. Koelbe, J. Kirchheimer, G. Tatra // *J Perinat Med*. - 1989. - Vol. 17, № 2. - P. 107-111.
21. Marumoto, Y. Hemorheological studies on platelet counts and size in normal pregnancy and pregnancies with preeclampsia and intrauterine growth retardation / Y. Marumoto, M. Kaibara, T. Murata // *Acta Obstet Gynaecol Jap*. - 1989. - Vol. 41, № 9. - P. 1380-1381.
22. Platelet functions before, during and after labor / A. Sagi, D. Creater, J. Goldman et al. // *Acta Haematol*. - 1981. - Vol. 65, № 1. - P. 67-70.
23. Состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при физиологической беременности и беременности, осложненной гестозом / Н.Г. Белова, Л.А. Агаркова, В.В. Удут и др. // *Сибирский медицинский журнал*. - 2010. - Т. 25, № 4. - выпуск 2. - С. 63-65.
24. Вереина, Н.К. Динамика показателей гемостаза при физиологически протекающей беременности / Н.К. Вереина, С.П. Сеницын, В.С. Чулков // *Клиническая лабораторная диагностика*. - 2012. - № 2. - С. 43-45.
25. Сидельникова, В.М. Невынашивание беременности: руководство для практикующих врачей / В.М. Сидельникова, Г.Т. Сухих - М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. - 536 с.
26. Fenton, V. The platelet count in pregnancy / V. Fenton, K. Saunders, J. Cavill // *J Clin Pathol*. - 1977. - Vol. 30, № 1. - P. 68-69.
27. Prisco, D. Hemostatic changes in normal pregnancy / D. Prisco, G. Cluti, M. Falciani // *Haematologica reports*. - 2005. - Vol. 1, № 10. - P. 1-5.
28. Born, GV. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal / GV. Born // *Nature*. - 1962. - Vol. 194. - P. 927-929.
29. Guidelines on platelet function testing. The British Society for Haematology BCSH Haemostasis and Thrombosis Task Force // *J Clin Pathol*. - 1988. - Vol. 41. - P. 1322-1330.
30. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the laboratory investigation of heritable disorders of platelet function / P. Harrison, I. Mackie, A. Mumford et al. // *Br J Haematol*. - 2011. - Vol. 155, № 1. - P. 30-44.
31. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Platelet Function Testing by Aggregometry; Approved Guideline. CLSI document H-58-A (ISBN 1-56238-683-2). USA, 2008.
32. Серов, В.П. Тромботические и геморрагические осложнения в акушерстве / В.П. Серов, А.Д. Макацария. - М.: Медицина, 1987. - 288 с.
33. Шитикова, А.С. Тромбоцитарный гемостаз / А.С. Шитикова. - СПб.: Издательство СПб ГМУ, 2000. - 227 с.
34. Murata, M. Platelet function during pregnancy, labor, early puerperium, and in preeclampsia / M. Murata // *Acta Obstet Gynecol Jap*. - 1983. - Vol. 35, № 6. - P.



773-781.

35. Modulation of neutrophil functions by activated platelet releasable factors / S. Spisani, A.L. Giuliani, T.E. Cavalletti et al. // *Inflammation*. - 1992. - Vol. 16, № 2. - P. 147-158.

36. Аляутдина, О.С. Значение исследования системы гемостаза при неосложненном течении беременности и прогнозировании тромбогеморрагических осложнений / О.С. Аляутдина, Л.М. Смирнова, С.Г. Брагинская // *Акушерство и гинекология*. - 1999. - № 2. - С. 18-23.

37. Kornecki, E. Diminished responsiveness of human platelets to platelet-activating factor during pregnancy / E. Kornecki, Y.H. Ehrlich // *Am J Physiol*. - 1990. - Vol. 259, № 3 (Pt 2). - P. 766-771.

38. Maternal and fetal platelet activation in normal pregnancy / U. Nicolini, D. Guarneri, G.A. Gianotti et al. // *Obstet Gynecol*. - 1994. - Vol. 83, № 1. - P. 65-69.

39. Haemostasis in normal pregnancy / Y. Stirling, L. Woolf, W.R.S. North et al. // *Thromb Haemost*. - 1984 Oct 31. - Vol. 52, № 2. - P. 176-182.

40. Bremme, K.A. Haemostatic changes in pregnancy / K.A. Bremme // *Best Pract Res Clin Haematol*. - 2003 Jun. - Vol. 16, № 2. - P. 153-168.

41. Effects of inflammatory cytokines on the release and cleavage of the endothelial cell-derived ultra-large von Willebrand factor multimers under flow / A. Bernardo, C. Ball, L. Nolasco et al. // *Blood*. - 2004 Jul 1. - Vol. 104, № 1. - P. 100-106.

42. Фадеева, Н.И. Фактор Виллебранда как маркер эндотелиальной дисфункции у беременных женщин с гестозом и родившихся у них новорожденных / Н.И. Фадеева, А.В. Суворова, О.М. Малюга // *Сибирский медицинский журнал*. - 2001. - № 1. - С. 28-32.

43. Moake, J.L. Thrombotic thrombocytopenic purpura / J.L. Moake // *Consultative Hemostasis and Thrombosis* / ed by C.S. Kitchens, B.M. Alving, C.M. Kessler. - 2nd ed. - Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007. - P. 405-417.

44. Ruggeri, Z.M. Developing basic and clinical research on von Willebrand factor and von Willebrand disease / Z.M. Ruggeri // *Thromb Haemost*. - 2000 Aug. - Vol. 84, № 2. - P. 147-149.

45. Ultralarge multimers of von Willebrand factor form spontaneous high-strength bonds with the platelet glycoprotein Ib-IX complex: studies using optical tweezers / M. Arya, B. Anvari, G.M. Romo et al. // *Blood*. - 2002 Jun 1. - Vol. 99, № 11. - P. 3971-3977.

46. Shear-induced platelet aggregation can be mediated by vWF released from platelets, as well as by exogenous large or unusually large vWF multimers, requires adenosine diphosphate, and is resistant to aspirin / J.L. Moake, N.A. Turner, N.A. Stathopoulos et al. // *Blood*. - 1988 May. - Vol. 71, № 5. - P. 1366-1374.

47. Practical hemostasis and thrombosis / ed by N. Key, D. O'Shaughnessy, D. Lillicrap. - 2nd ed. - Oxford: Wiley Blackwell Publishing Ltd, 2009. - 311 p.

48. Recent advances in thrombotic thrombocytopenic purpura / J.E. Sadler, J.L. Moake, T. Miyata et al. // *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. - 2004. -

Vol. 1. - P. 407-423.

49. von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) activity in normal non-pregnant women, pregnant and post-delivery women / A. Sánchez-Luceros, C.E. Farías, M.M. Amaral et al. // *Thromb Haemost.* - 2004 Dec. - Vol. 92, № 6. - P. 1320-1326.

50. Changes in health and disease of metalloprotease that cleaves von Willebrand factor / P.M. Mannucci, M.T. Canciani, I. Forza et al. / *Blood.* - 2001 Nov 1. - Vol. 98, № 9. - P. 2730-2735.

51. Ранние маркеры гестоза и задержки роста плода / В.И. Орлов, З.С. Крымшокалова, А.М. Маклюк и др. // *Вестник РУДН. Серия: медицина, акушерство и гинекология.* - 2009. - № 7. - С. 21-25.