

ВАЗОРЕГУЛИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ НЕОСЛОЖНЕННОМ ТЕЧЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ И БЕРЕМЕННОСТИ, ОСЛОЖНЕННОЙ ГЕСТОЗОМ

КИСЕЛЕВА Н.И.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский
университет»;*

кафедра акушерства и гинекологии

Резюме. Целью исследования явилась оценка вазорегулирующей функции эндотелия при физиологической беременности и у беременных с различными клиническими проявлениями гестоза.

Обследованы 33 беременные с различными клиническими проявлениями гестоза, 15 женщин с физиологическим течением беременности в сроки беременности от 34 до 39 недель. Контроль составили 12 здоровых небеременных женщин. С помощью ультразвука высокого разрешения (7,5 МГц) были измерены диаметр плечевой артерии и скорость кровотока в покое, при реактивной гиперемии и после приема нитроглицерина. В контрольной группе в ответ на повышение скорости кровотока на $123,0 \pm 15,02\%$ диаметр плечевой артерии увеличился на $13,79 \pm 3,41\%$. У беременных с водянкой скорость кровотока повысилась на $97,42 \pm 9,84\%$, диаметр артерии увеличился на $7,6 \pm 3,12\%$. У беременных с гестозом с ведущим симптомом артериальной гипертензии на фоне увеличения скорости кровотока (на $71,23 \pm 6,75\%$) отмечалась парадоксальная реакция плечевой артерии в виде вазоконстрикции ($-9,95 \pm 1,71\%$). Таким образом, при увеличении стимула – скорости кровотока – у беременных с гестозом не происходит соразмерного возрастания эндотелийзависимой вазодилатации. Вызванная нитроглицерином вазодилатация в группах обследованных пациенток достоверно не различалась. Полученные результаты подтверждают нарушение эндотелийзависимой вазодилатации при гестозе.

Ключевые слова: гестоз, дисфункция эндотелия, ультразвук.

Abstract. The purpose of research was the estimation vessel-regulating functions of endothelium at physiological pregnancy and at pregnant women with various clinical displays gestoses.

33 pregnant women with various clinical displays gestoses, 15 women with physiology course of pregnancy in terms of pregnancy from 34 till 39 weeks are surveyed. The control group have made from 12 healthy not pregnant women. The brachial artery diameter and blood flow rate were measured with high resolution ultrasound (7,5 MHz) at rest, under the reactive hyperemia and the nitroglycerine test. In control group blood flow velocity was increased by $123,0 \pm 15,02\%$ and this was accompanied by $13,79 \pm 3,41\%$ increase in artery diameter. At pregnant women with edema speed of a blood flow has increased by $97,42 \pm 9,84\%$, diameter of an artery has increased by $7,6 \pm 3,12\%$. At pregnant women with gestosis with a symptom of an arterial hypertension on a background of increase of a blood flow speed (by

71,23±6,75 %) paradoxical reaction of bronchial artery as vasoconstriction (-9,95±1,71 %) was marked. Thus in patients with gestosis increase of the stimulus – blood flow velocity – did not cause proportional increase in endothelium-dependent vasodilation. Vasodilation caused by nitroglycerin did not differ significantly between two groups. These data confirm the presence of disturbed endothelium-dependent vasodilation in gestosis.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210038, г.Витебск, ул. П.Бровки, д.19, корп. 4, кв. 73, р.тел. 23-01-07, д.тел. 64-39-67. – Киселева Н.И.

Гестоз в настоящее время по-прежнему занимает ведущее место среди осложнений беременности и родов, что объясняется отсутствием точных знаний о патогенезе заболевания, и, как следствие, отсутствием ранних и достоверных диагностических и прогностических критериев, действенных мер профилактики и лечения.

В последние годы многие исследователи рассматривают гестоз как острый эндотелиоз, острое воспаление сосудистой стенки с поражением эндотелия мелких артериальных сосудов, форменных элементов крови, ткани почек, печени, легких, плаценты, головного мозга [7,12]. Повреждение и последующее за ним нарушение функции эндотелия приводят к нарушению таких эндотелийзависимых механизмов, как регуляция сосудистого тонуса, сосудистая проницаемость, поддержание баланса между тромбогенным потенциалом сосудистой стенки и ее тромборезистентностью, что лежит в основе развития основных клинических проявлений гестоза – гипертензии, протеинурии, отеков, маточно-плацентарной недостаточности, хронического синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Системная эндотелиальная дисфункция приводит к генерализованному нарушению микроциркуляции, многоочаговой тканевой гипоксии, развитию полиорганной и полисистемной недостаточности с прогрессирующим нарушением жизненно важных функций [12].

Одним из проявлений дисфункции эндотелия является нарушение его вазорегулирующей функции, а именно уменьшение выработки эндотелийрелаксирующего фактора (ЭРФ), и как следствие, - нарушение способности артерий расширяться и обеспечивать при необходимости увеличение кровотока. Значительным прогрессом явилась возможность неинвазивного определения состояния эндотелия периферических сосудов с использованием механической стимуляции синтеза и выделения ЭРФ потоком крови. Для изучения изменений диаметра плечевой артерии и скорости кровотока в ответ на повышенное давление потока крови (эндотелийзависимая вазодилатация - ЭЗВД) и сублингвальный прием нитроглицерина (эндотелийнезависимая вазодилатация - ЭНЗВД) используют ультразвук высокой разрешающей способности [3,6,8,13,15].

Метод визуализации просвета плечевой артерии с помощью ультразвука высокого разрешения, позволяющий исследовать вазорегулирующую функцию эндотелия, пока еще не получил широкого распространения в акушерстве. Сведения о вазорегулирующей функции эндотелия у беременных с гестозом ограничиваются единичными публикациями и не содержат данных о связи ранних сосудистых поражений с конкретными клиническими факторами.

Целью исследования было изучение состояния эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации плечевой артерии с помощью ультразвука высокого разрешения у женщин с физиологической беременностью и при беременности, осложнившейся различными клиническими вариантами гестоза.

Методы

Обследовано 48 беременных женщин в возрасте от 19 до 35 лет (средний возраст $23,3 \pm 3,9$ года) в сроки беременности 33-39 недель, разделенных на три группы. Первую группу составили 12 женщин, гестоз у которых проявлялся только отеками. Среднее значение систолического артериального давления у пациенток этой группы было $119,2 \pm 2,9$ мм рт. ст., диастолического – $78,3 \pm 5,8$ мм рт.ст. Во вторую группу (21 человек) были включены женщины, течение беременности у которых осложнилось развитием гестоза легкой степени с ведущим симптомом артериальной гипертензии. В этой группе среднее систолическое артериальное давление составило $147,6 \pm 2,4$ мм рт.ст., диастолическое – $95,4 \pm 2,1$ мм рт.ст. В третью группу включили 15 женщин с физиологическим течением беременности. Среднее значение систолического артериального давления у них было – $114,2 \pm 2,8$ мм рт.ст., диастолического – $72,8 \pm 1,1$ мм рт.ст. Контрольную группу составили 12 здоровых небеременных женщин соответствующего возраста.

Изучение вазорегулирующей функции эндотелия проводили, используя пробы с реактивной гиперемией (временная окклюзия сосуда) и нитроглицерином методом доплерографии с применением линейного датчика 7,5 МГц ультразвукового аппарата «Ultramark-9» [4].

По окончании исследования сравнивали исходные данные диаметра плечевой артерии и скорости артериального кровотока по ней с данными, полученными при временной окклюзии сосуда (реактивная гиперемия) и при приеме нитроглицерина. Изменения сосудистого диаметра и скорости кровотока после реактивной гиперемии и приема нитроглицерина оценивали в процентах к исходной величине.

Дилатация плечевой артерии на фоне реактивной гиперемии более чем на 10% от исходного диаметра, при приеме нитроглицерина около 19% считается нормальной ее реакцией, указывающей на сохранность функции эндотелия. Незначительная степень вазодилатации плечевой артерии или парадоксальная ее вазоконстрикция в ответ на кратковременную окклюзию считаются патологическими и свидетельствуют о дисфункции эндотелия [6,17].

Статистическую обработку полученного в ходе исследования материала проводили с помощью персональной компьютерной техники с использованием стандартных пакетов прикладных программ («Statistica for Windows – 6» и др.).

Результаты представлены в виде $M \pm s$, где M – среднестатистическое значение, s – среднее квадратическое отклонение. При сравнении средних величин двух групп первоначально определяли характер распределения значений переменных. В случае нормального распределения использовали t-критерий Стьюдента, при ненормальном распределении значений – непараметрические критерии Вилкоксона и Манна-Уитни соответственно при изучении показателей внутри групп и сравнении независимых выборок. Во всех процедурах статистического анализа уровень значимости p принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Результаты изучения вазорегулирующей функции эндотелия у обследованных пациенток представлены в таблице 1.

Таблица 1

Показатели ЭЗВД и ЭНЗВД у обследованных пациенток

Показатели	Группы обследованных пациенток			
	Отеки беременных (n=12)	Гестоз с артериальной гипертензией (n=21)	Здоровые беременные (n=15)	Здоровые небеременные (n=12)
Исходный диаметр ПА, мм	$3,7 \pm 0,27^*$ $P_{1-3}=0,9$	$3,55 \pm 0,1^*$ $P_{2-1}=0,13$ $P_{2-3}=0,16$	$3,79 \pm 0,48^*$	$3,25 \pm 0,31$
Дилатация, вызванная потоком, %	$7,6 \pm 3,12^*$ $P_{1-3}=0,0006$	$-9,95 \pm 1,71^*$ $P_{2-1}=0,00001$ $P_{2-3}=0,00001$	$17,29 \pm 2,59^*$	$13,79 \pm 3,41$
Дилатация, вызванная нитроглицерином, %	$16,56 \pm 5,33$ $P_{1-3}=0,3$	$15,17 \pm 3,05$ $P_{2-1}=0,87$ $P_{2-3}=0,07$	$18,12 \pm 4,59$	$17,2 \pm 4,74$
Исходная скорость кровотока, мм/мин	$0,71 \pm 0,05^*$ $P_{1-3}=0,07$	$0,68 \pm 0,06^*$ $P_{2-1}=0,07$ $P_{2-3}=0,6$	$0,66 \pm 0,05^*$	$0,47 \pm 0,03$
Изменения скорости кровотока при реактивной гиперемии, %	$97,42 \pm 9,84^*$ $P_{1-3}=0,00001$	$71,23 \pm 6,75^*$ $P_{2-1}=0,00001$ $P_{2-3}=0,00001$	$139,95 \pm 7,86^*$	$123,0 \pm 15,02$

Примечание: * - достоверно по сравнению со здоровыми небеременными женщинами

P – межгрупповые различия: P_{1-3} - достоверно между 1 и 3 группами, P_{2-1} – достоверно между 1 и 2 группами, P_{2-3} – достоверно между 2 и 3 группами

В контрольной группе диаметр плечевой артерии в покое был $3,25 \pm 0,31$ мм. При реактивной гиперемии диаметр плечевой артерии увеличивался до $3,69 \pm 0,29$ мм ($p=0,002$). Среднее значение потокзависимой дилатации для этой группы составило $13,79 \pm 3,41\%$. Начальная скорость кровотока была $0,45 \pm 0,05$ мм/мин, реактивная гиперемия (% увеличения скорости кровотока) – $123,0 \pm 15,02\%$. ЭНЗВД составила $17,2 \pm 4,74\%$. Степень увеличения потокзависимой и ЭНЗВД определяется исходным диаметром сосуда. Об этом свидетельствует средней степени отрицательная корреляционная зависимость потокзависимой вазодилатации ($r=-0,67$, $p<0,05$) и сильная отрицательная корреляционная зависимость ЭНЗВД ($r=-0,86$, $p<0,05$) от исходного диаметра плечевой артерии. У небеременных женщин имеется также корреляционная связь между ЭЗВД и ЭНЗВД ($r=0,67$, $p<0,05$). Полученные показатели функции эндотелия у пациенток контрольной группы соответствуют литературным данным [1].

У всех обследованных беременных исходный диаметр плечевой артерии и начальная скорость кровотока были сопоставимы, но статистически значимо выше по сравнению с аналогичными показателями у небеременных женщин ($p=0,002$). Возможно, это обусловлено повышенным содержанием в крови у беременных женщин эстрогенов, обладающих вазодилатирующим эффектом [2,10]. Кроме того, в кровеносных сосудах клетки эндотелия постоянно испытывают напряжение сдвига, вызываемого механическими силами, необходимыми для поддержания процесса протекания крови. Напряжение сдвига пропорционально произведению показателя кровотока на вязкость крови. Увеличивать напряжение сдвига и, как следствие, вызывать расширение артерий может и повышение вязкости крови, которое отмечается при беременности [9].

У здоровых беременных проба с реактивной гиперемией (РГ) приводила к статистически значимому увеличению диаметра плечевой артерии ($17,29 \pm 2,59\%$, $p<0,001$) и возрастанию скорости кровотока в ней ($139,95 \pm 7,86$, $p<0,001$) по сравнению с исходным уровнем. Следует отметить, что ЭЗВД и РГ у женщин с физиологическим течением беременности по сравнению со здоровыми небеременными женщинами статистически значимо выше ($p<0,001$). По-видимому, это объясняется повышением активности синтеза монооксида азота в период гестации для обеспечения адаптации к беременности. Аналогичные данные получены другими исследователями [1,14]. ЭНЗВД составила $18,12 \pm 4,59\%$. Степень увеличения потокзависимой и ЭНЗВД у здоровых беременных также определяется исходным диаметром сосуда. Об этом свидетельствует средней степени отрицательная корреляционная зависимость потокзависимой вазодилатации ($r=-0,72$, $p<0,05$) и сильная отрицательная корреляционная зависимость ЭНЗВД ($r=-0,94$, $p<0,05$) от исходного диаметра плечевой артерии. Имеется положительная корреляционная связь между ЭЗВД и ЭНЗВД ($r=0,69$, $p<0,05$).

У беременных с отеками и нормальными значениями артериального давления отмечается сниженная ЭЗВД при сохраненной ЭНЗВД. Процент прироста диаметра плечевой артерии после временной окклюзии сосуда

составил $7,6 \pm 3,12$, процент возрастания скорости кровотока – $97,42 \pm 9,84$, эндотелийнезависимая вазодилатация – $16,56 \pm 3,12\%$.

По сравнению со здоровыми беременными женщинами у пациенток с отеками отмечены статистически значимо более низкие уровни потокзависимой вазодилатации ($p < 0,001$) и изменения скорости кровотока при реактивной гиперемии ($p < 0,001$), показатель ЭНЗВД существенно не отличался ($p = 0,3$). У беременных с отеками, как и у здоровых беременных женщин, имеется отрицательная корреляционная связь между уровнями ЭЗВД ($r = -0,81$, $p < 0,05$), ЭНЗВД ($r = -0,84$, $p < 0,05$) и исходным диаметром сосуда. Полученные данные свидетельствуют о наличии эндотелиальной дисфункции у беременных с отеками и нормальным артериальным давлением. При этом нарушается в основном выработка монооксида азота, так как вазодилатация при приеме нитроглицерина сохранена.

У беременных с гестозом, ведущим симптомом которого была артериальная гипертензия, отмечалась парадоксальная реакция плечевой артерии в ответ на реактивную гиперемию. Через 15 сек после прекращения окклюзии у них не возникала дилатация сосуда, а происходил дальнейший спазм артерии. Отмечалось уменьшение диаметра плечевой артерии в среднем на $9,95 \pm 1,71\%$ от исходной величины. Показатели ЭЗВД существенно отличались не только от аналогичных у лиц контрольной группы ($p < 0,001$), но и от их значений у здоровых беременных ($p < 0,001$) и беременных с отеками ($p < 0,001$).

Таким образом, в группе больных с гестозом, проявляющимся повышением артериального давления, наблюдалась парадоксальная реакция плечевой артерии на напряжение сдвига: стимулированное пробой увеличение скорости кровотока не приводило к соразмерному увеличению диаметра сосуда. Очевидно, в ответ на механическое раздражение значительно ослабевает спонтанное и рецептор-стимулированное высвобождение монооксида азота и активируются процессы вазоконстрикции.

Возрастание скорости кровотока после временной окклюзии плечевой артерии у них было в два раза меньше, чем у здоровых беременных ($p < 0,001$) и в 1,4 раза – чем у беременных с отеками ($p < 0,001$). После проведения теста с НГ выявлено увеличение диаметра плечевой артерии по сравнению с исходным уровнем, что свидетельствует о сохранении ЭНЗВД, однако ее выраженность несколько меньше, чем у здоровых беременных ($p = 0,07$) и пациенток с отеками ($p = 0,87$).

У беременных с гестозом с ведущим симптомом артериальной гипертензии имеется корреляционная связь между уровнем ЭНЗВД и исходным диаметром плечевой артерии ($r = -0,66$, $p < 0,05$), но отсутствует корреляционная связь между ЭЗВД и исходным диаметром сосуда, между уровнями ЭЗВД и ЭНЗВД.

Следовательно, у беременных с гестозом, ведущим симптомом которого была артериальная гипертензия, отмечается дальнейшее усугубление эндотелиальной дисфункции по сравнению с пациентками с менее тяжелым течением данного осложнения беременности.

Согласно данным литературы, вызываемая потоком дилатация обратно пропорциональна диаметру сосуда, и в артериях диаметром 6мм и менее среднее расширение сосуда составляет 10%. Меньшее ее значение или вазоконстрикция считаются патологическими [3,8]. Зависимость дилатации сосуда от исходного его диаметра подтверждается и собственными данными в группе контроля, в которой выявлена отрицательная корреляционная зависимость ЭЗВД и ЭНЗВД от исходного диаметра плечевой артерии. При развитии гестоза с артериальной гипертензией зависимость между исходным диаметром сосуда и ЭЗВД отсутствует. Кроме того, у этих пациенток выявлена статистически значимая разница в уровне ЭЗВД и ЭНЗВД ($p=0,01$). У пациенток с гестозом ЭЗВД была не только статистически значимо ниже, чем у здоровых, но и составляла менее 10%: при отеках – $7,6 \pm 3,12\%$, при наличии артериальной гипертензии – $9,95 \pm 1,71\%$. Следовательно, нарушение реакции эндотелия на стимулы нельзя объяснить только исходным, более широким диаметром сосуда.

Известно, что изменение скорости кровотока (РГ) вызывает изменение диаметра сосуда: артерии расширяются при увеличении кровотока и суживаются при его уменьшении [3,8]. Чувствительность артерий к скорости кровотока связана со способностью эндотелиальных клеток воспринимать действующее на них со стороны текущей крови напряжение сдвига. Механизм восприятия эндотелиальными клетками импульсов, создаваемых напряжением сдвига или давлением крови, не вполне ясен. Гемодинамические силы могут действовать непосредственно на поверхность эндотелиоцитов, вызывая пространственные изменения протеинов, часть которых представлена трансмембранными интегринами, связывающими элементы цитоскелета с клеточной поверхностью. Это действие может иметь своим результатом изменение цитоскелетной архитектоники с последующей передачей информации на различные внутри- и внеклеточные образования. Строение этих структур, способных воспринимать механические воздействия, изучено недостаточно, однако весьма вероятно, что функциональными свойствами механорецепторов могут обладать адгезивные молекулы мембраны эндотелиоцитов [5]. Напряжение сдвига участвует в регуляции синтеза и экспрессии эндотелийзависимых факторов. Нарушение ЭЗВД при гестозе свидетельствует о снижении способности эндотелия у данной категории больных к синтезу сосудорасширяющих веществ.

По данным литературы, нарушения ЭЗВД могут быть связаны со снижением продукции ЭРФ, с генерализованным дефектом клеточных мембран, включая повреждение мускариновых рецепторов, с нарушениями внутриклеточных механизмов регуляции, проявляющихся в уменьшении экспрессии ингибиторных G-белков, снижении метаболизма фосфоинозитолов, повышении активации протеинкиназы C. Нарушения ЭЗВД можно также объяснить снижением «механочувствительности» эндотелиальных клеток [3,11].

Нами изучена взаимосвязь между сроком возникновения гестоза, длительностью его течения, уровнем артериальной гипертензии и реакцией

плечевой артерии в ответ на временную окклюзию сосуда. Оказалось, что существенное влияние на ЭЗВД плечевой артерии оказывает длительность заболевания, о чем свидетельствует наличие средней степени связи между данными показателями ($r=-0,43$, $p<0,05$). Не выявлено четкой взаимосвязи между сроком беременности, при котором развился гестоз, показателями артериального давления и ЭЗВД.

Следовательно, при развитии и прогрессировании гестоза имеет место эндотелиальная дисфункция, проявляющаяся нарушением вазорегулирующей функции эндотелия. Учитывая, что ускорение кровотока, обусловленное РГ, стимулирует механорецепторы эндотелия и индуцирует повышение уровня монооксида азота с последующей ЭЗВД [16], можно предположить, что на ранних стадиях развития гестоза, очевидно, имеющегося количества оксида азота достаточно для сохранения ЭЗВД сосудов. По мере прогрессирования гестоза и развития артериальной гипертензии, вероятно, происходит снижение уровня оксида азота, что приводит к нарушению ЭЗВД сосудов.

Выводы

1. У беременных с различными клиническими вариантами гестоза установлена эндотелиальная дисфункция, выражающаяся в нарушении ЭЗВД плечевой артерии и снижении чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига при сохраненной ЭЗВД в ответ на нитриты.

2. Выраженность эндотелиальной дисфункции нарастает по мере прогрессирования гестоза. При отеках беременных имеет место неадекватная реакция плечевой артерии в ответ на кратковременную окклюзию сосуда (дилатация – $7,6 \pm 3,12\%$), при гестозе с ведущим симптомом артериальной гипертензии - парадоксальная реакция в виде спазма (уменьшение диаметра ПА на $9,95 \pm 1,71\%$).

3. Метод изучения вазорегулирующей функции эндотелия с помощью ультразвука высокого разрешения целесообразно включить в программу обязательного обследования беременных женщин с целью выявления беременных группы риска развития гестоза, доклинической диагностики патологии, оценки тяжести течения и прогноза развития, контроля эффективности проводимой терапии.

Литература

1. Артериальная гипертония и беременность: механизмы формирования, эффективность амлодипина (нормодипина) / И. М. Давидович [и др.] // Русский мед. журнал. – 2003. – Т. 11, № 4. – С. 1 – 7.

2. Гомазков, О. В. Молекулярные и физиологические аспекты эндотелиальной дисфункции. Роль эндогенных химических регуляторов / О. В. Гомазков // Успехи физиол. наук. – 2000. – Т. 31, №4. – С. 48-62.

3. Затейщикова, А. А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение / А. А. Затейщикова, Д. А. Затейщиков // Кардиология. – 1998. – № 9. – С. 68-77.

4. Инструкция на метод исследование вазомоторных реакций с помощью ультразвука высокого разрешения (для выявления нарушений

эндотелийзависимых механизмов регуляции тонуса сосудов): утв. МЗ Республики Беларусь 21.06.05. – Минск, 2005. – 5 с.

5. Козинец, Г. И. Исследование системы крови в клинической практике / Г. И. Козинец, В. А. Макаров // Исследование системы крови в клинической практике – М.: Триада - X, 1997. – С. 343-373.

6. Методы изучения эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса и их клиническое значение: учебное пособие / Б. А. Сидоренко [и др.]; под ред. Б. А. Сидоренко. – Москва, 2000. – 21 с.

7. Мурашко, Л. Е. Роль эндотелиального фактора в патогенезе гипертензии беременных / Л. Е. Мурашко Л. Е., О. Н. Ткачева, И. В. Тумбаев // Мать и дитя: материалы VI Российского форума, Москва, 12-15 октября 2004 / МЗ и соц. разв. РФ, РАМН, научн. центр акуш, гинек. и перинат. РАМН; редкол.: В. И. Кулаков [и др.]. – Москва, 2004. – С. 134- 135.

8. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелий как метод оценки состояния эндотелийзависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных с артериальной гипертензией / О. В. Иванова [и др.] // Кардиология. – 1998. – № 3. – С. 37 – 41.

9. Серов, В. Н. Адаптации сердечно-сосудистой системы при беременности / В. Н. Серов [и др.] // Практическое акушерство: руководство для врачей. – М.: Медицина, 1989. – С. 36 - 48.

10. Функциональное состояние эндотелия у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца / Д. А. Затейщиков [и др.] // Кардиология. – 2000. – Т.40, №2. – С. 14-17.

11. Шебеко, В. И. Эндотелий и система комплемента / В. И. Шебеко. – Витебск: ВГМУ, 1999. – 149 с.

12. Эндотелиальная дисфункция при гестозе. Патогенез, генетическая предрасположенность, диагностика и профилактика: методические рекомендации / Е. В. Мозговая [и др.]; под ред. Е. В. Мозговой. – СПб.: ООО «Издательство Н-Л», 2003. – 32 с.

13. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women / D. S. Celermajer [et al.] // J. Am Coll Cardiol. – 1994. – Vol. 24. – P. 471 – 476.

14. Noninvasive assessment of flow-mediated vasodilation wit 30-MHz transducer in pregnant women / A. Yoshida [et al.] // Hypertension. – 1998. – Vol.31, №5. – P.1200-1201.

15. Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D. S. Celermajer [et al.] // Lancet. – 1992. – Vol.340. – P. 1111 – 1115.

16. Low basal and stimulated release of nitric oxide in atherosclerotic epicardial coronary arteries / A. Chester [et al.] // Lancet. – 1990. – Vol. 336. – P. 897 – 900.

17. Vogel, R. A. Coronary risk factors, endothelial function, and atherosclerosis: a review/ R. A. Vogel // Clin. Cardiol. – 1997. – Vol. 20. – P. 426-432.