

В статье представлено собственное исследование по изучению агрегационной активности тромбоцитов и содержанию в них циклических нуклеотидов при беременности и в родах, осложненных гестозом. Установлено, что при гестозе снижению агрегационной активности в родах способствует рост базальной активности как аденилат-, так и гуанилатциклазы.

Ключевые слова: беременность, гестоз, агрегация, циклические нуклеотиды, цАМФ, цГМФ

Введение

Гестозы беременных занимают ведущее место в структуре акушерских осложнений, представляя серьезную угрозу здоровью матери, плода и новорожденного. Успехи, достигнутые в изучении патогенеза гестозов, позволяют рассматривать их как сложные патологические нейрогуморальные процессы, проявляющиеся различными расстройствами адаптации центральной, вегетативной нервной, сердечно – сосудистой, эндокринной и иммунной систем, нарушением обмена и других функций организма беременной женщины [1,2]. В Республике Беларусь гестоз развивается у 6,5-17,2% беременных, занимает второе место в структуре материнской смертности [3,4]. В развитии гестоза ведущая роль принадлежит нарушениям в системе гемостаза. В то же время некоторые вопросы, касающиеся нарушений материнской гемодинамики и маточно – плацентарного кровообращения, приводящие к расстройству функции плаценты, развитию гипоксии и гипотрофии плода, остаются не до конца изученными. При этом основное внимание исследователей направлено на поиск и разработку эффективных способов коррекции изменений гемореологии и гемостаза с учетом известных патогенетических аспектов развития гестоза [5,6,15].

Известно, что важную роль в системе регуляции агрегатного состояния крови играют тромбоциты, отвечающие за начальный этап гемостаза. Широкий диапазон функциональной активности этих клеток объясняет их участие в обеспечении процессов коагуляции, репарации сосудистой стенки, депонирования и транспорта биологически активных соединений, осуществлении защитных реакций организма [7]. Основными функциями тромбоцитов являются ангиотрофическая и концентрационно – транспортная; адгезивно – агрегационная; ретракция кровяного сгустка и обеспечение каскада ферментативных реакций плаз-

менных систем свертывания и фибринолиза. Тромбоциты являются (по образному выражению Баркаган З.С.), “естественными кормильцами эндотелиальных клеток, не способных извлекать из плазмы ряд необходимых им веществ”. Ряд исследователей [8,15] считают, что функционирование тромбоцитов регулируется уровнем цАМФ. Увеличение содержания цАМФ в клетках вызывает их расслабление, торможение секреции и возврат к дисконидной форме. Уменьшение приводит к сокращению тромбоцитов, что обеспечивает их функционирование при активации. При этом одновременно с модификацией структуры мембраны за счет определенной перестройки специфических фосфолипидов они изменяют и физико – химические свойства. Это позволяет плазменным факторам свертывания фиксироваться на мембранах тромбоцитов как на матрице, и значительно ускорять процесс свертывания крови [9].

Функционирование тромбоцитов тесно связано с содержанием, скоростью оборота АТФ и зарядом адениннуклеотидов. Эти параметры взаимосвязаны, и изменение одного из них влечет за собой изменения других. Беременность всегда протекает с явлениями гиперкоагуляции. Причем, в конце физиологически протекающей беременности нарастание гиперкоагуляции сопровождается повышением противосвертывающей системы над процессом фибринолиза, и поэтому не происходит нарушений гемостаза, чреватых тромбозами и кровоточивостью [10]. Эти изменения носят компенсаторно – приспособительный характер и являются уникальной особенностью гестационного процесса, поддерживаемого фетоплацентарным комплексом. Состояние тромбоцитарного звена системы гемостаза при физиологическом течении беременности отражает высокую мобильность клеточного компонента гемостаза. При гестозе и экстрагенитальных заболеваниях Макацария А.Д. и соавторы [11] выделяют 4 типа нарушений гемостаза, которые в динамике могут сменяться один другим:

1) гиперкоагуляция и гиперагрегация тромбоцитов с явлениями тромбинемии (хроническая компенсированная форма синдрома ДВС);

2) гиперкоагуляция тромбоцитопатия потребления (начальные признаки декомпенсации гемостаза);

3) изокоагуляция или гипокоагуляция (коагулопатия потребления и гиперагрегация тромбоцитов);

4) изокоагуляция или гипокоагуляция (потенциальная гиперкоагуляция, коагулопатия потребления и тромбоцитопатия

потребления). М.А.Репина и соавторы [12] считают, что изменения происходят стадийно: – вначале идут нарушения тромбоцитарного гемостаза, а затем гиперкоагуляция.

По мнению многих исследователей агрегационные свойства тромбоцитов являются ведущим фактором в генезе нарушений микроциркуляции во время беременности и родов [11].

По данным О.И. Нехаевой (1988) при гестозе повреждение тромбоцитов происходит уже в I триместре беременности. Динамика изменений показателей метаболизма тромбоцитов во II и III триместрах свидетельствует о лабильности обменных процессов и указывает на начинающееся истощение механизмов «метаболической адаптации».

Таким образом, суммируя данные отечественной и зарубежной литературы, можно сделать вывод о том, что изменение функциональной активности тромбоцитов, ведущее за собой образование тромбоцитарно – фибриновых тромбов, нарушающих микроциркуляцию, увеличивающих проницаемость капилляров, а также накопление в крови вследствие реакции высвобождения тромбоцитарных факторов свертывания фибринолиза, АДФ, серотонина, адреналина, обладающих выраженным прессорным действием, лежат в основе гемостатических, гемодинамических нарушений при гестозе у беременных женщин. Все это не вызывает сомнений в актуальности изучения особенностей функционального состояния тромбоцитов и степени участия их в патогенезе гестоза. Детальное изучение тромбоцитарного звена системы гемостаза важно не только для разработки критериев оценки начальных патогенетических звеньев гестоза, но и для углубления наших знаний о патогенезе этого осложнения гестации, на основании которых возможно создание новых методов и подходов профилактики и терапии этого грозного осложнения беременности.

Целью нашего исследования явилось изучение агрегационной активности тромбоцитов и содержания циклических нуклеотидов в них при беременности, осложненной гестозом.

Основная часть

Для исследования агрегационной способности тромбоцитов и определения в них содержания цАМФ и цГМФ кровь у беременных брали из вены утром натощак при её свободном истечении и собирали в пластмассовые пробирки, стабилизировали 3,8% раствором цитрата натрия (1:9).

Обогащенную тромбоцитами плазму (ОТП) получали центрифугированием крови при 200g в течение 5 мин. при комнатной температуре, бестромбоцитарную плазму получали центрифугированием ОТП при 650g в течение 15 мин. Количество тромбоцитов в ОТП доводили до 2×10^8 кл/мл добавлением бестромбоцитарной плазмы.

Агрегацию тромбоцитов исследовали с применением компьютеризированного анализатора агрегации тромбоцитов AP 2110 научно-производственного центра "СОЛАР" (Минск, Беларусь). В качестве индуктора агрегации использовали АДФ в концентрациях $2,4 \times 10^{-7}$; $2,4 \times 10^{-6}$ и $2,4 \times 10^{-5}$ М.

Для определения содержания циклических нуклеотидов в тромбоцитах суспензию тромбоцитов инкубировали 3 мин. при температуре 37°C при постоянном перемешивании.

Клетки осаждали при 650g в течение 5 мин. Разрушение тромбоцитов осуществляли этанолом (1:9) и последующим нагреванием на водяной бане ($70-90^{\circ}\text{C}$) в течение 2 мин. Полученный после центрифугирования при 600 g в течение 5 мин. супернатант выпаривали, образцы использовали для определения количества цАМФ и цГМФ с помощью специальных для каждого вида нуклеотида методик (наборы реактивов РИОцАМФ-иод125-М-ИБОХ и РИОцГМФ-иод125-М-ИБОХ НАНБ).

Анализ и статистическая обработка результатов проводились на вычислительном комплексе IBM - PC/AT, Достоверность различий между средними значениями изучаемых параметров оценивалась согласно Рокицкому П.Ф.

Результаты и их обсуждение

Проведено клиническое обследование 120 женщин в возрасте 21-29 лет: небеременных - 30, здоровых беременных – 30 и беременных с гестозом – 60 человек. Исследование проводили на поздних сроках гестации (33-37 неделя).

Исследование агрегационной способности тромбоцитов осуществлялось после добавления в обогащенную тромбоцитами плазму АДФ в различных концентрациях. Низкие концентрации АДФ (10^{-7} М), как правило, используются для оценки повышенной агрегационной способности тромбоцитов. В 2-5 раз более высокие концентрации АДФ позволяют обнаружить бифазные процессы в ходе агрегации, то есть, первичную и вторичную стадии агрегации тромбоцитов. Ответные реакции тромбоцитов на более значительные концентрации АДФ ($2,5 \times 10^{-5}$ М) позволяют диагностировать угрожающие кровотечениями состояния.

Нами установлено, что на высокие концентрации АДФ ($2,4 \times 10^{-5}$ М) тромбоциты небеременных, беременных, не имевших осложнений, а также с гестозами реагировали одинаково – максимальной необратимой агрегацией в $65,2 \pm 9,9\%$.

Снижение концентрации АДФ на порядок ниже в большинстве случаев также приводило к необратимой агрегации тромбоцитов со сходными показателями.

Полученные данные свидетельствуют о том, что отсутствие различий в ответах тром-

боцитов на стимуляцию АДФ у женщин с нормально протекающей беременностью и при гестозах имеет место в тех случаях, когда для тестирования применяли высокие концентрации стимулятора.

Исследования реакций тромбоцитов в группе беременных с гестозами на концентрации АДФ $2,4 \cdot 10^{-6}$ М позволило выделить среди этих пациенток две подгруппы, различавшиеся характером реакции. У одной группы в большинстве случаев проявлялись обратимые, а у другой - малочисленные необратимые процессы агрегации. У женщин с нормально протекавшей беременностью в ответ на действие АДФ в указанной концентрации, наоборот, наблюдали значительно чаще агрегацию тромбоцитов необратимого характера и реже - обратимого. Полученные данные позволяют

предположить, что у пациенток с гестозами имеется большая вероятность ингибирования второй стадии агрегации в результате отсутствия/снижения выброса АДФ и других активаторов агрегации, выделяемых при реакции высвобождения, что приводит к обратимой агрегации тромбоцитов. Более того, в этой группе беременных с гестозами еще более низкие концентрации АДФ ($2,4 \cdot 10^{-7}$ М) не приводили к возникновению агрегации.

Однако в другой группе беременных женщин с гестозами, в которой отмечались необратимые агрегационные процессы, отмечены более высокие показатели агрегации в ответ на стимуляцию АДФ в концентрациях $2,4 \cdot 10^{-6}$ и $2,4 \cdot 10^{-7}$ М по сравнению с показателями выработки агрегации тромбоцитов женщин с нормально протекавшей беременностью.

Таблица 1

Показатели агрегационной способности тромбоцитов у беременных женщин при действии АДФ в концентрации $2,4 \cdot 10^{-7}$ М

Концентрация АДФ, М	Состояние женщин	Степень агрегации, %	Скорость агрегации, %/мин
$2,4 \cdot 10^{-7}$	Небеременные	$4,16 \pm 1,57$	$6,76 \pm 1,38$
	Беременные с нормально протекавшей беременностью	$1,40 \pm 0,21^*$	$2,60 \pm 0,44^*$
	Беременные с гестозом:		
	а) легкой степени	$5,22 \pm 0,81^{\wedge}$	$7,57 \pm 0,66^{\wedge}$
	б) средней степени тяжести	$7,39 \pm 1,01^{*\wedge}$	$9,07 \pm 1,98^{\wedge}$
в) тяжелый гестоз	$8,43 \pm 1,16^{*\wedge}$	$10,95 \pm 1,06^{*\wedge}$	

Примечание: $p < 0,05$

* – достоверные различия по отношению к данным у небеременных женщин;

\wedge – достоверные различия по отношению к данным у женщин с физиологически протекавшей беременностью.

Каковы причины столь разнородных реакций тромбоцитов беременных женщин с гестозами на действие низких концентраций АДФ? Данные литературы свидетельствуют, что различия в ответных реакциях тромбоцитов на низкие концентрации АДФ при гестозах могут возникать, во-первых, из-за различия в сроках беременности. Обнаружено, что повышение агрегации тромбоцитов под влиянием коллагена, АДФ, ФАТ может иметь место у женщин на ранних сроках беременности [14]. В таких случаях у большинства обследованных женщин впоследствии проявлялись симптомы гестоза. Характер реактивности тромбоцитов на АДФ на поздних сроках беременности может определяться тяжестью гестоза [15]. Так, установлено, что на 36 неделе беременности реакции тромбоцитов на коллаген, АДФ, ФАТ, адреналин и арахидоновую кислоту были значительно сниженными у женщин с тяжелым течением заболевания по сравнению с этими же показателями у женщин с нормально протекавшей беременностью. При гестозе средней тяжести на этих же сроках беременности обнаружены повышенные ответные реакции тромбоцитов на действие упомянутых стимулирующих агентов.

Следовательно, тестирование функционального состояния тромбоцитов у беременных женщин низкими концентрациями АДФ ($2,4 \cdot 10^{-7}$ М) позволяет не только диагностировать гестозы, но и дифференцировать их тяжесть. При этом необходимо обращать внимание на сезон, в период которого проводится обследование женщин и анализируется состояние тромбоцитарной активности. В летний период, особенно в жаркие дни, как правило, тромбоциты имеют сниженную активность как в норме, так и при патологиях. Тем не менее, различия в функциональных состояниях тромбоцитов, существующие между группами женщин с нормально протекавшей беременностью и при гестозах, проявляются, но при более высоких концентрациях АДФ ($1,2 \cdot 10^{-6}$ М - $2,4 \cdot 10^{-6}$ М).

Следует также отметить случаи абсолютно нетипичных (индивидуальных) реакций тромбоцитов на АДФ в разных концентрациях: у двух из общего числа обследованных нами пациенток с гестозами реакции на все концентрации АДФ были не только значительными, но и мало отличались друг от друга.

Регуляция всех биологических процессов в клетке осуществляется универсальными внут-

рикеточными гормонами (цАМФ и цГМФ), по отношению к которым нейроэндокринная система представляет собой эволюционную надстройку [10]. Опосредуя действие гормонов (первый «вестник»), циклические нуклеотиды (второй «вестник», мессенджер, посредник клеточного действия гормонов) регулируют почти все клеточные процессы, изменяя активность генов и биосинтез белка, соотношение ферментов, а также ионное равновесие.

Для объяснения изменений агрегационных способностей тромбоцитов при гестозе важными являются сведения о внутриклеточном

уровне в них цАМФ и цГМФ, от содержания которых в цитоплазме тромбоцитов зависит и их реакция на индукторы агрегации.

Наши исследования показали, что у небеременных женщин содержание цАМФ в тромбоцитах составляет в среднем $0,09 \text{ пМоль}/10^8$ клеток, а цГМФ – примерно в 4 раза ниже (таблицы 2, 3). У здоровых беременных женщин и беременных с факторами риска развития гестоза различия в показателях содержания цАМФ и цГМФ в тромбоцитах оказались статистически недостоверными.

Таблица 2

Содержание цАМФ и активность АЦ в тромбоцитах обследованных женщин

Состояние женщин	Содержание цАМФ, пМоль/ 10^8 кл $M \pm m$	Активность АЦ, пМоль/мин· 10^8 кл		
		Базальная $M \pm m$	АДФ ($2,4 \cdot 10^{-6} \text{ М}$) $M \pm m$	АДФ ($2,4 \cdot 10^{-7} \text{ М}$) $M \pm m$
небеременные	$0,09 \pm 0,40$	$0,06 \pm 0,01$	$0,05 \pm 0,01$	$0,04 \pm 0,01$
здоровые беременные	$0,19 \pm 0,05$	$0,08 \pm 0,01$	$0,07 \pm 0,01$	$0,05 \pm 0,01$
роженицы без гестоза	$0,34 \pm 0,02^*$	$0,28 \pm 0,03^*$	$0,26 \pm 0,03^*$	$0,17 \pm 0,04^*$
роженицы с гестозом легкой степени тяжести	$0,51 \pm 0,01^{*\wedge}$	$0,34 \pm 0,02^{*\wedge}$	$0,48 \pm 0,02^{*\wedge}$	$0,40 \pm 0,03^{*\wedge}$
роженицы с гестозом средней степени тяжести	$0,62 \pm 0,02^{*\wedge}$	$0,46 \pm 0,02^{*\wedge}$	$0,57 \pm 0,03^{*\wedge}$	$0,51 \pm 0,03^{*\wedge}$
роженицы с тяжелым гестозом	$0,70 \pm 0,03^{*\wedge}$	$0,52 \pm 0,04^{*\wedge}$	$0,64 \pm 0,06$	$0,69 \pm 0,04^{*\wedge}$

Примечания: $p < 0,05$

* - достоверные различия по отношению к данным здоровых беременных женщин;

\wedge - достоверные различия к данным у рожениц с нормально протекающей беременностью.

У небеременных женщин контрольной группы активность АЦ тромбоцитов была $0,06 \pm 0,01 \text{ пМоль}/\text{мин} \cdot 10^8$ кл и достоверно не отличалась от активности этого фермента в тромбоцитах беременных. У рожениц без патологии аденилатциклазная активность в тромбоцитах в 4 раза превышала контрольный уровень (таблица 2). Из полученных данных следует, что повышение содержания цАМФ в тромбоцитах рожениц может быть связано с повышенной активностью аденилатциклазы. Причиной такого увеличения активности фермента могут быть изменения изоферментного состава, липидного микроокружения, вызванные общими перестройками функций организма.

В группе рожениц без гестоза содержание цГМФ в тромбоцитах составило $0,22 \pm 0,01 \text{ пМоль}/10^8$ кл, в то время как при неосложненной беременности содержание цГМФ в тромбоцитах было достоверно ($p < 0,05$)

меньшим и составляло $0,11 \pm 0,01 \text{ пМоль}/10^8$ кл и не отличалось от контроля (таблица 3).

Однако в группе рожениц с гестозом содержание цГМФ в тромбоцитах было достоверно ($p < 0,05$) повышенным ($0,48 \pm 0,01 \text{ пМоль}/10^8$ кл).

Сравнительный анализ этих данных с результатами исследования агрегационной способности тромбоцитов подводит к выводу о том, что отсутствие различий в реакциях тромбоцитов на АДФ у женщин обследованных групп определяется сходными значениями базальной и АДФ-стимулированной активностей и, следовательно, близкими величинами содержания в них циклических нуклеотидов – основных модуляторов агрегации. Интересно отметить, что содержание циклических нуклеотидов в тромбоцитах у рожениц несколько повышается, что соответствует сниженной у них в этот период агрегационной способности тромбоцитов (таблицы 2, 3).

Содержание цГМФ и активность ГЦ в тромбоцитах беременных женщин с гестозом

Состояние женщин	Содержание цГМФ, пМоль/10 ⁸ кл M±m	Активность ГЦ, пМоль/мин·10 ⁸ кл M±m
Небеременные женщины	0,12±0,01	0,05±0,01
Здоровые беременные	0,11±0,01	0,04±0,01
Роженицы без гестоза	0,22±0,02*	0,19±0,01*
Роженицы с гестозом Легкой степени тяжести	0,48±0,03*^	0,36±0,03*^
Роженицы с гестозом Средней степени тяжести	0,55±0,03*^	0,46±0,04*^
Роженицы с тяжелым гестозом	0,64±0,04*^	0,57±0,03*^

Примечания: p < 0,05

* - достоверные различия по отношению к данным здоровых беременных женщин;

^ - достоверные различия к данным у рожениц с нормально протекающей беременностью.

Таким образом, уменьшение функциональной активности тромбоцитов в родах является физиологически необходимым для обеспечения нормальной родовой деятельности. У рожениц с гестозом внутриклеточные уровни цАМФ и цГМФ повышены в большей мере, чем у рожениц без патологий, что указывает на вероятность превышения физиологически необходимого уровня снижения агрегационной способности тромбоцитов и возникновении угрозы кровотечений. Очевидно, при гестозе механизмы, контролируемые физиологические пределы снижения активности тромбоцитов, нарушаются.

Причиной повышения базальных уровней цАМФ и цГМФ в тромбоцитах беременных женщин без патологии и с гестозом может быть снижение активности фосфодиэстераз и/или повышение активности ферментов, синтезирующих эти циклические нуклеотиды [17,18]. Исследования аденилат- и гуанилат-циклазной активностей тромбоцитов у рожениц без патологии и с гестозом свидетельствуют о значительном повышении ферментативного синтеза цАМФ и цГМФ. У женщин с гестозом активности ферментов АЦ и ГЦ в тромбоцитах были достоверно выше, чем у рожениц без патологии.

Результаты наших исследований позволяют предположить, что активация АЦ и ГЦ тромбоцитов определяет повышенное содержание цАМФ и цГМФ в тромбоцитах женщин в период родов. При гестозе механизмы ограничения активности АЦ и ГЦ в родовой период, очевидно, нарушаются. У рожениц, в отличие от здоровых беременных, АДФ в концентрации $2,4 \cdot 10^{-6}$ М не вызывал ингибирования аденилатциклазы в тромбоцитах, однако концентрации в 10 раз более низкие действовали сходным образом, т.е. снижали активность этого фермента и в первом, и во втором

случаях. Более эффективными ингибиторами активности АЦ тромбоцитов оказались низкие концентрации $2,4 \cdot 10^{-7}$ М АДФ также у небеременных женщин.

Полученные данные позволяют предположить, что в зависимости от концентрации АДФ действует по-разному на АЦ тромбоцитов нуклеотида: при 10^{-7} М АДФ реализуются эффекты через ингибиторные (C_i) белки, а при концентрациях на порядок выше - через стимуляторные (G_s) белки. Не исключено, что в тромбоцитах человека имеется два типа рецепторов для АДФ, различающихся степенью сродства к нуклеотиду [16]. Существование их физиологически оправдано, поскольку один и тот же нуклеотид может, в зависимости от концентрации, модулировать процессы агрегации и дезагрегации. При низких концентрациях АДФ и подавления АЦ создаются условия для реализации на фоне пониженного уровня цАМФ Ca-зависимых процессов, вызывающих агрегацию тромбоцитов [17,18]. При более значительных концентрациях, вызывающих активацию АЦ, повышение цАМФ, а следовательно, и изменение соотношения цАМФ/ Ca^{2+} , происходит стимуляция процессов дезагрегации.

При родах, по-видимому, изменяется либо чувствительность АДФ-рецепторов, сопряженных с G_s -белками, либо увеличивается их плотность на мембранной поверхности, т.е. активируются механизмы десенситизации. Возможно, процесс десенситизации одного подтипа АДФ – рецепторов сопряжен с десенситизацией рецепторов второго подтипа.

При гестозе эти молекулярные механизмы, очевидно, нарушаются, и при концентрации аденозиндифосфата равной $2,4 \cdot 10^{-6}$ М отмечается более высокая степень активации АЦ, чем в норме, а также «извращенный» ответ

при действии на пуринорецепторы АДФ в концентрации $2,4 \cdot 10^{-7}$ М.

Полученные данные свидетельствуют о нарушении при гестозах как нестимулированной, так и стимулированной активностей АЦ тромбоцитов, возможно, вследствие произошедших модификаций рецепторов и G-белков.

Заключение

Таким образом, использование низких концентраций АДФ ($2,4 \cdot 10^{-7}$ М) для тестирования функционального состояния тромбоцитов у беременных женщин позволяет на доклинической стадии обследования женщин диагностировать гестоз и определить тяжесть возможных его проявлений.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что при физиологических родах в тромбоцитах главным регуляторным механизмом, ответственным за снижение их агрегационной способности, является аденилатциклазная система, а при гестозе в этот процесс дополнительно вовлекается гуанилатциклазная система. В тромбоцитах беременных женщин с гестозом снижению их агрегационной способности способствует рост базальной активности аденилат – и гуанилатциклазы. Все это указывает на нарушение приспособительных механизмов системы гемостаза.

Литература

1. Стрижаков А.Н., Мусаев З.М. Системные нарушения гемодинамики при гестозах: патогенез, диагностика и акушерская тактика // *Акуш. и гинекол.*-1998.-№5.-С.13-18.
2. Серов В.Н. Гестоз: современная лечебная тактика // *Фарматека.*- 2004.-№ 1.-С.67-71.
3. Диагностика, профилактика и лечение гестозов: Методические рекомендации / О.Н.Харкевич, И.И.Канус, А.Н.Буянова, Ю.К.Малевиц.- Мн.: БГУ, 2001.- 32с.
4. Пересада О.А., Антиперович Т.Г., Астапенко А.В. Острая цереброваскулярная патология среди причин материнской смертности // *Медицинская панорама.* -2005.- №4.-С.42-47.
5. Акушерско – гинекологическая помощь // Под ред. В.И. Кулакова.- М.: Медпресс, 2000.- 512с.
6. Громыко Г.Л. *Актовегин. Опыт применения в акушерской практике* // Под ред Э.К. Айламазяна.- Санкт-Петербург, 2000.- 64с.
7. Баркаган З.С., Момот А.П. *Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза.*- М.; “Ньюдиамед - АО”, 2001.-296с.
8. Северина И.С. *Растворимая форма гуанилатциклазы в молекулярном механизме физиологических эффектов окиси азота и в регуляции процесса агрегации тромбоцитов* // *Бюл. Эксперим. Биол. И мед.*- 1995.-№3.-С.230-235.
9. Федоров Н.А., Радуловацкий М.Г., Чехович Г.Е. *Циклические нуклеотиды и их аналоги в медицине.* М.: Наука, 1990.- 191с.
10. Серов В.Н., Макацария А.Д. *Тромботические и геморрагические осложнения в акушерстве.*- М.: Медицина.- 1987.-288с.
11. Макацария А.Д., Баймурадова С.М., Бицадзе В.О., Аляутдина О.С. *Гестозы, АФС и гипергомоцистеинемия. Материалы IV Рос. форума «Мать и дитя».* М. 2002.-С.398-400.
12. Ретина М.А., Корзо Л.П., Папаян Г.А., Красовская Г.А., Сумская Г.Ф. *Коррекция нарушений гемостаза при беременности, осложненной гестозом.* // *Акуш. и гинекол.*-1998.-№5.-С.38-45.
13. Шмаков Р.Г., Савушкин А.В., Сидельникова В.М., Василенко И.А. *Сравнительная оценка адаптационных изменений системы гемостаза и морфометрических характеристик тромбоцитов во время беременности.* // *Акуш. и гинекол.* – 2002.- №3.-С. 17-21.
14. Алмазов В.А., Гуревич В.С., Попов Ю.Г. *Структура и функции рецепторов тромбоцитов человека* // *Гематол. и трансфузиол.*- 1990.-№ 10.-С.25-29.
15. Feiferming – Borhm D., Sabat A., Yoge S., Mirabito M., Feiferming M., Schmidt D., Miltboek M., Haslien P., Muelles M. // *Tromb. Res.* 2000. Vol. 98, №2. - P.139-146.
16. Norris L, Gleeson N, Sheppard B, Bonnar J. // *Br.J. Obstet, Gynaecol.* 1993. Vol.100, № 7. P. 684-688.
17. Hallbrugge M., Fridrich G., Eigenthaler M., Schwanzenbacher P., Walter U. *Stiohiometric and reversible phosphorilation of a 46 – kDa protein in human platelets in response to cGMP and cAMP – elevatyng vasodilators* // *J. Biol. Chem.*- 1990.- Vol. 265.-P.3088-3093.
18. Haslam R., Dickinson N., Jang E. *Cyclic nucleotides and phosphodiesterases in platelets* // *Tromb. Haemost.*- 1999.- Vol. 82.-P.412-423.