

УДК 577.25:612.111.7:618.3-06

СТРУКТУРНЫЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПЕРЕСТРОЙКИ ТРОМБОЦИТОВ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ БЕРЕМЕННЫХ

А. В. БАКУНОВИЧ¹⁾, К. Я. БУЛАНОВА¹⁾

*¹⁾Белорусский государственный университет
Международный государственный экологический институт им. А. Д. Сахарова,
ул. Долгобродская, 23/1, 220070, г. Минск, Беларусь*

Дана характеристика тромбоцитов в норме и при патологических состояниях. Описано функциональное состояние тромбоцитов, особенности регуляции их количества, перестройки мембранных и внутриклеточных структур, а также способности клеток к активации в норме и при преэклампсии. Рассмотрены механизмы повышенной агрегационной активности тромбоцитов беременных женщин с преэклампсией, обусловленные изменениями состава их плазматических мембран, внутриклеточных органелл, содержания цитоплазматического кальция, тромбоксана А₂, а также их соотношения с другими внутриклеточными мессенджерами.

Ключевые слова: преэклампсия; тромбоциты; агрегация; тромбин; АДФ; тромбоксан А₂; кальций.

Образец цитирования:

Бакунович А. В., Буланова К. Я. Структурные и функциональные перестройки тромбоцитов при преэклампсии беременных // Журн. Белорус. гос. ун-та. Экология. 2018. № 4. С. 76–83.

For citation:

Bakunovich A., Bulanova K. Structural and functional alterations of platelets in pregnant women with preeclampsia. *J. Belarus. State Univ. Ecol.* 2018. No. 4. P. 76–83 (in Russ.).

Авторы:

Андрей Валерьевич Бакунович – старший преподаватель кафедры экологической химии и биохимии.

Клавдия Яковлевна Буланова – кандидат биологических наук, доцент; доцент кафедры экологической химии и биохимии.

Authors:

A. Bakunovich, senior lecturer of the department of ecological chemistry and biochemistry.

andy.bakunovich@gmail.com

K. Bulanova, PhD (biological), associate professor; associate professor of the department of ecological chemistry and biochemistry.

bulanova_home@tut.by

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL ALTERATIONS OF PLATELETS IN PREGNANT WOMEN WITH PREECLAMPSIA

A. BAKUNOVICH^a, K. BULANOVA^a

^aBelarusian State University, International Sakharov Environmental Institute,
Dolgobrodskaya street, 23/1, 220070, Minsk, Republic of Belarus
Corresponding author: andy.bakunovich@gmail.com

The article presents the characteristics of platelets in normal and pathological conditions of pregnancy. The functional state of platelets, especially regulation of their count, reorganization of plasma membrane and intracellular structures, as well as ability of cells to activate in physiological condition and during preeclampsia, are described. The mechanisms of increased platelet aggregation activity in pregnant women with preeclampsia due to changes in the composition of their plasma membranes, intracellular organelles, changes in the content of cytoplasmic calcium, thromboxane A2 and their correlations with other intracellular messengers are considered.

Key words: preeclampsia; platelets; aggregation; thrombin; ADP; thromboxane A2; calcium.

Введение

Одной из наиболее важных проблем современного акушерства является преэклампсия – прогрессирующее осложнение беременности с различными клиническими проявлениями и разным темпом их нарастания. Встречается у 6–8 % беременных в развитых странах и превышает 20 % в развивающихся. По данным статистических исследований [1], преэклампсия занимает 3-е место в структуре летальности беременных, а на ее долю приходится 15–25 % случаев материнской смертности. В возникновении данного осложнения беременности ведущую роль занимают социально-бытовые, экологические и антропогенные факторы риска [2].

При поздней форме преэклампсии, развивающейся во втором триместре беременности и сопровождающейся артериальной гипертензией, отмечаются значительные нарушения функционального состояния коагуляционно-фибринолитической системы – одной из наиболее чувствительных систем [3].

Особенно значительными изменениями в этот период подвергаются тромбоциты крови, когда при стойкой повышенной агрегационной способности происходит постепенное снижение их числа. Изменения функциональной активности тромбоцитов и, соответственно, баланса между коагуляцией и антикоагуляцией может быть главной причиной нарушения регулирования маточно-плацентарного кровообращения и перфузии органов у беременных женщин с преэклампсией. Так, гиперкоагуляция увеличивает риск развития систематических расстройств обмена веществ, полиорганной дисфункции, блокировке кровотока плаценты и многих органов микротромбами, что способно стать угрозой жизни матери и плода. В свою очередь, уменьшение свертывания крови, вызванное снижением количества тромбоцитов, сопряжено с нарушением проницаемости сосудов, отеками, а во время родов – несовместимой с жизнью кровопотерей [4].

Особенности регуляции количества тромбоцитов при преэклампсии. Тромбоциты формируются из мегакариоцитов костного мозга и циркулируют в кровотоке человека в течение 7–10 дней, при этом нормальное количество данных клеток составляет порядка $(150-400) \times 10^3$ на 1 мкл крови [5]. Количество тромбоцитов при преэклампсии может быть уменьшено не более чем на 8 % от физиологически протекающей беременности, но редко падает ниже 150×10^9 /л. При умеренной преэклампсии снижением количества тромбоцитов сопровождаются только 12–15 % беременностей, а при тяжелой форме преэклампсии и эклампсии, снижение количества тромбоцитов наблюдается в 30–50 % случаев [6]. Данная ситуация происходит за счет увеличения числа крупных, вероятно, незрелых и функционально активных клеток [7].

Основным регулятором тромбоцитопоэза является тромбопоэтин – полипептид, синтезируемый почками и печенью. Данный гормон обеспечивает пролиферацию и созревание мегакариоцитов. Преобладание связывания тромбопоэтина с тромбоцитами снижает его взаимодействие с мегакариоцитами и, таким образом, тормозит их пролиферативную активность. Однако при уменьшении числа кровяных пластинок его связывание с мегакариоцитами увеличивается, тем самым стимулируя образование кровяных пластинок. Беременность сопровождается увеличением количества тромбопоэтина, а при патологии беременности, осложненной гемолитическим (HELLP-синдром), уровень этого цитокина значительно увеличивается [8]. Можно полагать, что при нарастающей тромбоцитопении, очевидно, нарушается регуляция тромбоцитопоэза за счет повышения концентрации тромбопоэтина.

Снижение количества тромбоцитов крови при преэклампсии способствует расстройству нормального функционирования эндотелия и приводит к вазоспазму. При нормальном функционировании эндотелия достигается равновесие между констрикторными и дилатирующими механизмами, свертывающими и противосвертывающими системами крови, воспалительными и противовоспалительными, репаративными и повреждающими факторами [9]. Нарушения тромбоцитарно-сосудистой системы приводят к изменению этого равновесия и, следовательно, к нарушению реактивности сосудов, коагуляции и повреждению различных функциональных систем организма. Таким образом, сначала увеличение количества юных тромбоцитов при преэклампсии является отражением адаптационных механизмов тромбопоэза на повреждение эндотелия сосудов, а затем становится частью патогенеза этого осложнения беременности [7].

Особенности функционального состояния тромбоцитов при преэклампсии. Тромбоциты способны активироваться либо вследствие контакта с тромбогенной поверхностью, либо благодаря образованию или локальному выделению определенных химических веществ – инициаторов агрегации. Данные ситуации могут возникать при ответах на сосудистую или тканевую травмы, изменении гемодинамики и мембранного потенциала клеток, что может происходить при определенных патологических процессах в организме. Формирующаяся повышенная агрегационная способность тромбоцитов беременных женщин с преэклампсией может быть вызвана токсинами и продуктами обмена плода и способна привести к образованию обогащенного тромбоцитами сгустка, циркулирующего в крови, увеличивающего риск закупорки сосудов в таких жизненно важных органах, как сердце или мозг, что способно вызвать серьезные патологические последствия и даже гибель организма.

При преэклампсии образование микроагрегантов тромбоцитов сочетается с прогрессирующим снижением их числа в третьем триместре, что в дальнейшем может привести к HELLP-синдрому: жизненно несовместимому падению числа тромбоцитов, последующему снижению агрегационной способности тромбоцитов и трудно устранимым кровопотерям [11].

Особенности перестройки мембран тромбоцитов при преэклампсии. Особая роль в инициации адгезии и агрегации тромбоцитов принадлежит их плазматической мембране. При преэклампсии происходит изменение фосфолипидного состава мембран вследствие активации процессов перекисидации, инициированных окислительным стрессом [12], что, в свою очередь, приводит к изменению размеров и формы тромбоцитов, условий перехода клеток из эллипсоидной формы в сферическую с образованием псевдоподий и активацией соответствующих физиологических ответов: секреции внутриклеточных гранул и агрегации клеток.

Особенности перестройки внутриклеточных структур тромбоцитов при преэклампсии. К плазматической мембране изнутри прилегает цитоскелет, образованный короткими актиновыми нитями, поперечно сшитыми актин-связывающими белками и тубулиновыми микротрубочками. Цитоскелет стабилизирует структуру плазматической мембраны, поддерживает дисковидную форму тромбоцита и регулирует его объем.

Хотя тромбоциты безъядерны, однако они содержат множество внутриклеточных органелл, в том числе микротрубочковые полосы и пару мембранных систем (плотная трубчатая система и соединенная с плазматической мембраной канальцевая система) и три типа секреторных гранул (альфа-гранулы, плотные гранулы, и потенциально схожие с лизосомами – кислотные органеллы).

Плотная трубчатая система (DTS) тромбоцита аналогична эндоплазматическому ретикулуму других клеток и является местом локализации ферментов, включенных в синтез простагландинов, а также выполняет функцию депонирования ионов кальция. Увеличение количества простагландинов, происходящее при преэклампсии [13], может стать причиной вазоспазма и усилить окислительное повреждение клеток.

Основная роль открытой канальцевой системы (OCS) заключается в обмене клетки с окружающей средой. Кроме того, OCS служит основным местом хранения гликопротеинов для плазматической мембраны и способствует формированию филоподий во время активации тромбоцитов.

Плотные гранулы выполняют депонирующую функцию, а при их секреции в цитозоль выделяются АТФ, АДФ, ГДФ, Ar_4A , серотонин, ионы Ca^{2+} и Mg^{2+} . Косвенные данные о снижении при преэклампсии количества секретируемого АТФ и Mg^{2+} , а также данные микроскопии, свидетельствуют об уменьшении количества и размеров плотных гранул [14].

Сферические альфа-гранулы наиболее многочисленны, содержат тромбоцит-специфичные белки: β -тромбоглобулин, тромбоцитарный фактор IV, а также катионные белки – митогенный фактор роста, хемотаксический и бактерицидный факторы; факторы коагуляции (Va и VIII), фибриноген, гликопротеины (тромбоспондин, фибриноген, фибронектин, фактор фон Виллебранда (vWF) и др.). Следует

отметить, что при преэклампсии отмечено повышение количества β -тромбоглобулина и тромбоцитарного фактора IV [15].

Кислотные органеллы более плотны, чем альфа-гранулы, а при их секреции выделяется ряд ферментов: β -гексоаминаза, β -глюкуронидаза, β -галактозидаза, α -арабинозидаза, кислотная гидролаза, а также катепсин и мембранные белки. Выделяемые гидролитические ферменты способны воздействовать на эндотелиальные клетки, подвергая их разрушению. К примеру, под действием свободных радикалов происходит высвобождение катепсина D в цитозоль клетки, вызывая апоптоз. Гиперактивация данного фермента при преэклампсии, начиная с ранних сроков беременности, является одним из патогенетических звеньев его развития [16].

Быстрое и эффективное реагирование тромбоцитов является жизненно важным. Для обеспечения этой функции кровяные пластинки являются очень чувствительными к внешним раздражителям и могут пройти быстрый процесс активации, который усиливается внутренней обратной связью в виде аутокринной и паракринной сигнализации.

Особенности активации тромбоцитов при преэклампсии. Под активацией тромбоцитов понимают переход клетки из спокойного в возбужденное состояние, которое сопровождается резкими изменениями формы из эллипсоидной в сферическую с образованием псевдоподий и соответствующими физиологическими ответами: секрецией из внутриклеточных гранул биологически активных веществ и их метаболитов, а также агрегацией.

Первым этапом в процессе тромбообразования является адгезия тромбоцитов к субэндотелию при участии фактора Виллебранда, ассоциированного с субэндотелиальным матриксом. Взаимодействие тромбоцитарного гликопротеина Ib с фактором Виллебранда, которое происходит после повреждения сосуда, инициирует адгезию тромбоцитов к субэндотелию в зоне повреждения и формирование гемостатической пробки. Кроме этого, данный домен имеет несколько сайтов связывания для белка-адаптера 14-3-3 ζ . Эти сайты имеют несколько функций: регулирование способности GPIb-IX-V связывать vWF и присоединение комплекса к белку цитоскелета – филламину А с последующей трансдукцией сигнала внутрь клетки. У беременных женщин, перенесших преэклампсию, отмечается повышение уровня vWF по сравнению с женщинами, не имевших осложнений при беременности [17].

Дальнейшее накопление и закрепление тромбоцитов на поврежденной поверхности осуществляется за счет взаимодействия коллагена с GPIa/IIa и GPVI. При этом GPIa/IIa способствует полной остановке и закреплению клетки на участке повреждения, а GPVI усиливает закрепление тромбоцита на поврежденной поверхности и инициирует ряд регуляторных механизмов приводящих к полной клеточной активации.

Передача сигналов посредством GPVI осуществляется за счет фосфорилирования двух остатков тирозина ITAM домена Fc γ -цепи. После этого остатки тирозина ITAM фосфорилируются Src киназами Lyn и Fyn, обеспечивая возможность связывания с Syk тирозинкиназой. Активация Syk запускает ряд следующих друг за другом реакций, приводящих к активации фосфолипазы C γ 2 (PLC γ 2), фосфатидилинозитол-3-киназы (PI $_3$ K), катализирующей образование фосфоинозитол-3,4,5-трифосфата (PIP $_3$) и малых G-белков, что в итоге приводит к мобилизации ионов кальция из внутриклеточных депо, секреции гранул и агрегации тромбоцитов.

Активация PLC γ 2 приводит к гидролизу фосфатидилинозитол-4,5-дифосфата (PIP $_2$) с образованием двух вторичных мессенджеров, инозитол-1,4,5-трифосфата (IP $_3$), повышающего внутриклеточную концентрацию ионов кальция и 1,2-диацилглицерина (DAG), вызывающего активацию протеинкиназы C (PKC) и секрецию тромбоцитов.

После изменения формы и частичной секреции гранул начинает формироваться тромбин, являющийся первичной эффекторной протеазой коагуляционного каскада [18]. Тромбин активирует тромбоциты через протеолитическое расщепление PAR рецепторов, связанных с G-белками (G $_q$ и G $_{12/13}$), вызывая изменение формы, а также секрецию вторичных индукторов агрегации (АДФ, тромбоксан А $_2$ (TxA $_2$), серотонин), которые дополнительно усиливают изменение формы тромбоцитов и их активацию.

Обильно секретируемые из плотных гранул активированных тромбоцитов АДФ и АТФ, являются лигандами P2 пуринорецепторов, расположенных на поверхности клеток. Сам по себе АДФ является относительно слабым агонистом тромбоцитов, вызывает обратимое изменение формы и слабую агрегацию. Однако его секреция тромбоцитами играет важную роль в усилении агрегации этих клеток и формировании тромба. Взаимодействуя с G $_q$ -связанным P2Y $_1$ рецептором, АДФ способствует активации фосфолипазы C и высвобождению кальция из внутриклеточных хранилищ, приводя к изменению формы тромбоцитов. Кроме этого, АДФ также связывается с P2Y $_{12}$, который посредством G $_i$ -белка ингибирует аденилатциклазу, приводя к снижению уровня цАМФ в клетке, что имеет важное значение для полного

ответа на АДФ-индуцированную агрегацию и стабилизацию агрегатов [19], а также усиление ответа тромбоцитов на другие агрегирующие агенты, в том числе тромбоксан А₂, тромбин и коллаген.

Третий тромбоцитарный пуринергический рецептор P₂X₁ представляет собой кальциевый канал [20], который запускает приток внеклеточного кальция в тромбоциты в ответ на АДФ. Избирательная коактивация P₂X₁ рецептора и либо P₂Y₁₂, либо P₂Y₁ рецепторов не вызывает агрегацию тромбоцитов, хотя рецептор P₂X₁ потенцирует P₂Y₁ рецептор-опосредованное увеличение внутриклеточного кальция [21]. Таким образом, P₂X₁ рецептор-опосредованный быстрый приток кальция вызывает изменение формы тромбоцитов, но он не играет никакой существенной роли в АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. Быстрая активация и ответ на этот рецептор, вероятно, важна на первоначальных стадиях активации в условиях больших скоростей течения крови по кровяному руслу.

В литературе публикуется недостаточно сведений о функциональном состоянии различных типов пуриновых и протеаза-активируемых рецепторов при преэклампсии. Однако в ответ на действие АДФ и тромбина отмечается повышенная агрегация тромбоцитов беременных с данной патологией [22].

Поступление кальция в цитозоль активирует фосфолипазу А₂ (PLA₂), катализирующую образование арахидоновой кислоты, которая служит субстратом для синтеза ряда биологически активных веществ, в том числе тромбоксана А₂. ТхА₂ является достаточно слабым индуктором агрегации тромбоцитов, причем считается еще более слабым, чем АДФ, а его действие локально ограничено из-за короткого периода полураспада [11] и гидролиза до тромбоксана В₂. Его биологическое действие осуществляется через собственный TP рецептор, связанный с G_q и G₁₂/G₁₃ белками и приводит к активации фосфолипазы С и стимуляции Rho/Rho киназы с последующим фосфорилированием легких цепей миозина (MLC), приводя к изменениям в формировании актина и перегруппировке цитоскелета тромбоцитов [23].

В ходе образования ТхА₂ также образуются простаглицин (PGI₂) и простагландин Е₁, выполняющие противоположную функцию – увеличивая уровень аденилициклазы и цАМФ в тромбоцитах, что приводит к ингибированию их агрегации. цАМФ активирует протеинкиназу А (РКА), которая фосфорилирует и ингибирует RhoA и RhoA-ROCK2-MLCP передачу сигнала, фосфорилирование легких цепей миозина и изменение формы тромбоцитов [23]. Существуют данные, что при преэклампсии нарушаются соотношения между тромбоксаном А₂ и его природными антагонистами – простагландинами [24]. Повышенное формирование ТхА₂ и значительное понижение уровня цАМФ и цГМФ приводят к мобилизации ионов Ca²⁺ в цитоплазме клеток и их высокой агрегационной активности. Снижение уровня цГМФ в тромбоцитах беременных с преэклампсией может быть связано со снижением уровня оксида азота (NO) в плазме крови, поскольку существуют сведения [25] о благотворном влиянии нитратов, высвобождающих NO у больных с HELLP-синдромом, демонстрирующих снижение активации тромбоцитов и увеличение уровня цГМФ.

Увеличение уровня внутриклеточного кальция обычно происходит за счет мобилизации ионов Ca²⁺ из внутриклеточных хранилищ (IP₃-триггерное высвобождение), а затем еще более резкого прироста за счет внутриклеточных механизмов, запускающих поступление данного иона из внеклеточной среды (SOCE). Функционирование SOCE осуществляется за счет Ca²⁺-сенсорной молекулы взаимодействия стромы 1 (STIM1). STIM1 содержит два N-концевых EF домена в просвете DTS и OCS, способные связывать ионы кальция. После опустошения последних, это связывание нарушается и STIM1 перераспределяет и открывает кальций-транспортные каналы в мембране. Основным депо-управляемым кальциевым каналом на поверхности тромбоцитов приводящим к притоку внеклеточного кальция является белок Orai1 [26].

Вышеизложенное свидетельствует об изменении процессов регулирования Ca²⁺-гомеостаза в тромбоцитах беременных женщин с преэклампсией. Это также подтверждается тем, что у беременных с данной патологией, поступление ионов кальция в цитоплазму становится более интенсивным по сравнению с физиологически протекающей беременностью, что, вероятно, связано с усилением пассивного и/или ионообменного транспорта [22]. Кроме этого, при преэклампсии нарушается активность Ca²⁺-АТФаз тубулярной системы и кислотных органелл тромбоцитов, что замедляет отток ионов кальция из цитоплазмы во внутриклеточные депо [22].

Хотя все перечисленные события тесно связаны с изменением формы и происходят на начальных стадиях активации тромбоцитов, её критическим медиатором является интегрин αIIbβ3 [27].

Активация αIIbβ3, как предполагается, осуществляется за счет Ca²⁺ и диацилглицерол-управляемого фактора обмена гуаниновых нуклеотидов I (CaDAG-GEFI). Эта внутриклеточная сигнальная молекула участвует в активации малой ГТФазы RAP1 путем замещения ГДФ на ГТФ [28]. При клеточной стимуляции, приводящей к увеличению уровня цитоплазматического кальция, CaDAG-GEFI катализирует быструю, но обратимую активацию RAP1, в то время как его устойчивая активация требует передачи сигнала посредством РКС и фосфатидилинозитол-3-киназы, связанной с P₂Y₁₂ рецептором [28]. Активированная PI₃K опосредует превращение PIP₂ в PIP₃, что приводит к ингибированию RASA3 и устой-

чивой активации RAP1. Длительность активации RAP1 контролируется антагонистическим балансом между чувствительным к кальцию CalDAG-GEFI и ингибитором RAP1 – белком RASA3, катализирующим гидролиз ГТФ, переводя RAP1 в неактивную форму, активирующегося при ингибировании P2Y₁₂ рецептора [29].

Таким образом, повышение цитозольного кальция, приводящего к активации CalDAG-GEFI и инактивация RASA3, побуждает к активации тромбоцитов и значительному увеличению вероятности взаимодействия тромбоцитов между собой и формирования тромба.

Подводя итоги, следует отметить, что тромбоциты обладают набором различных адгезивных рецепторов и сложными механизмами их регулирования для соблюдения ответов на четко определенный набор стимулов. Активация тромбоцитов вызывается различными агонистами, высвобождаемыми из активированных тромбоцитов и/или образованными в каскаде коагуляции. Хотя эти агонисты действуют на разные рецепторы тромбоцитов и вызывают различные сигнальные пути, общим результатом их действия является увеличение в цитоплазме концентрации свободных ионов кальция, а в механизмах дезагрегации – повышение содержания циклических нуклеотидов.

Заключение

Исходя из вышеизложенного, можно сделать заключение, что для преэклампсии характерны нарушения микроциркуляции, связанные со стойкой повышенной агрегационной способностью тромбоцитов и постепенным снижением их числа.

Повышенная агрегационная активность тромбоцитов беременных женщин с преэклампсией может быть вызвана следующими причинами:

- изменение фосфолипидного состава мембран вследствие активации процессов пероксидации, инициированных окислительным стрессом;
- снижением количества плотных телец в тромбоцитах (следовательно, уровня депонированных дезагрегантов: Ar₄A, АТФ);
- изменением Ca²⁺ обмена: более интенсивным поступлением ионов кальция в цитоплазму и замедлением их оттока из цитоплазмы во внутриклеточные депо, нарушая таким образом их соотношение с другими внутриклеточными мессенджерами (цАМФ, цГМФ);
- усиленным формированием TxA₂, которое на фоне значительного понижения уровня цАМФ приводит к мобилизации Ca²⁺ в цитоплазму клеток и высокой агрегационной активности.

Понижение числа тромбоцитов в крови при преэклампсии определяется преимущественно нарушением регуляторных функций тромбозина.

В основу сдерживающих агрегацию механизмов положены процессы, регулирующие внутриклеточное содержание циклических нуклеотидов – цАМФ, цГМФ и простагландинов, регуляторная функция которых при преэклампсии нарушена.

Учитывая значимость роли тромбоцитарно-эндотелиальной дисфункции, изменений сосудистой стенки и нарушений эндотелия, восстановление содержания тромбоцитов и их функций будет способствовать нормализации структурно-функционального состояния эндотелия и тонуса сосудов. Следовательно, для профилактики и лечения преэклампсии следует применять биологически активные соединения, способные оказывать влияние в первую очередь на агрегационные свойства тромбоцитов.

Библиографические ссылки

1. Айламазян Э. К., Мозговая Е. В. Гестоз: теория и практика. М., 2008.
2. Проскурина А. С., Невзорова Е. В., Гулин А. В. и др. Состояние репродуктивной системы женщин в условиях неблагоприятной экологической обстановки окружающей среды // Вестник Тамбовского университета. Серия естественные и технические науки. 2015. Т. 20. № 2. С. 363–365.
3. Pinheiro M. B., Gomes K. B., Dusse L. M. Fibrinolytic system in preeclampsia // Clin. Chim. Acta. 2013. Vol. 416. P. 67–71. DOI: 10.1016/j.cca.2012.10.060.
4. Townsley D. M. Hematologic complications of pregnancy // Semin. Hematol. 2013. Vol. 50. № 3. P. 222–231. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2013.06.004.
5. Ghoshal K., Bhattacharyya M. Overview of Platelet Physiology: Its Hemostatic and Nonhemostatic Role in Disease Pathogenesis // The Scientific World Journal. 2014. Vol. 2014. P. 1–16. DOI: 10.1155/2014/781857.
6. McCrae K. R. Thrombocytopenia in pregnancy: differential diagnosis, pathogenesis, and management // Blood Rev. 2003. Vol. 17. № 1. P. 7–14. PMID: 12490206.
7. Погорелов В. М., Козинец Г. И., Макаров И. О. и др. Тромбоцитарные параметры при нормально протекающей беременности и гестозе // Акушерство гинекология и репродукция. 2012. Т. 6. № 3. С. 28–33.
8. Frölich M. A., Datta S., Corn S. B. Thrombopoietin in normal pregnancy and preeclampsia // Am. J. Obstet. Gynecol. 1998. Vol. 179. № 1. P. 100–104. PMID: 9704772.

9. Сидоренко В. Н., Лобанок Л. М., Можейко Л. Ф. Констрикторные эффекты сосудов плаценты при беременности, осложненной гестозом // Доклады Национальной Академии Наук Беларуси. 2007. Т. 51. № 5. С. 110–113.
10. Кузник Б. И. Физиологическая роль тромбоцитов в гемостазе // Казан. мед. журн. 1977. № 6. С. 25–29.
11. Rinehart B. K., Terrone D. A., May W. L., et al. Change in platelet count predicts eventual maternal outcome with syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count // *J. Matern. Fetal.* 2001. Vol. 10, № 1. P. 28–34. PMID: 11332416.
12. Felfernig-Boehm D., Salat A., Vogl S. E., et al. Early detection of preeclampsia by determination of platelet aggregability // *Thromb. Res.* 2000. Vol. 98, № 2. P. 139–146. PMID: 10713315.
13. Madazli R., Benian A., Gümüştaş K., et al. Lipid peroxidation and antioxidants in preeclampsia // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1999. Vol. 85, № 2. P. 205–208. PubMed PMID: 10584636.
14. Hayashi M., Kiumi F., Hoshimoto K., et al. Platelet aggregation response and adenosine triphosphate secretion after abdominal total hysterectomy // *Int. J. Clin. Pract.* 2003. Vol. 57, № 6. P. 461–466. PMID: 12918883.
15. Lazarov R., Konijnenberg A., van der Post J. A., et al. Preeclampsia not (yet) predictable from the blood platelet count // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 1999. Vol. 143, № 1. P. 10–13. PMID: 10086090.
16. Борзова Н. Ю., Герасимов А. М., Скрипкина И. Ю. и др. Роль катепсина d в патогенезе гестоза // Вестник новых медицинских технологий. 2009. Т. XVI, № 3. С. 54–56.
17. Рубахов Н. Н., Гуляева Л. С., Рубахов К. О. и др. Дисфункция эндотелия после перенесенного гестоза как предиктор сердечно-сосудистой патологии // Медицинский журнал. 2014. № 1. С. 102–105.
18. Stalker T. J., Welsh J. D., Brass L. F. Shaping the platelet response to vascular injury // *Curr. Opin. Hematol.* 2014. Vol. 21, № 5. P. 410–417. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000070.
19. Gremmel T., Yanachkov I. B., Yanachkova M. I., et al. Synergistic Inhibition of Both P2Y1 and P2Y12 Adenosine Diphosphate Receptors As Novel Approach to Rapidly Attenuate Platelet-Mediated Thrombosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2016. Vol. 36, № 3. P. 501–509. DOI: 10.1161/ATVBAHA.115.306885.
20. Mahaut-Smith M. P., Jones S., Evans R. J. The P2X1 receptor and platelet function // *Purinergic Signal.* 2011. Vol. 7, № 3. P. 341–356. DOI: 10.1007/s11302-011-9224-0.
21. Sage S. O., Yamoah E. H., Heemskerk J. W. The roles of P(2X1) and P(2T AC) receptors in ADP-evoked calcium signalling in human platelets // *Cell Calcium.* 2000. Vol. 28, № 2. P. 119–126. PMID: 10970768.
22. Бакунович А. В., Бичан О. Д., Лобанок Л. М. и др. Влияние диаденозин тетрафосфата на особенности депонирования ионов кальция в тромбоцитах беременных женщин с преэклампсией // Новости медико-биологических наук = News of biomedical sciences: научно-практический и научно-теоретический журнал. 2018. Т. 18, № 1. С. 147–155.
23. Aburima A., Wraith K. S., Raslan Z., et al. cAMP signaling regulates platelet myosin light chain (MLC) phosphorylation and shape change through targeting the RhoA-Rho kinase-MLC phosphatase signaling pathway // *Blood.* 2013. Vol. 122, № 20. P. 3533–3545. DOI: 10.1182/blood-2013-03-487850.
24. Friedman S. A. Preeclampsia: a review of the role of prostaglandins // *Obstet. Gynecol.* 1988. Vol. 71, № 1. P. 122–137. PMID: 3275908.
25. de Belder A. J., MacAllister R., Radomski M. W., et al. Effects of S-nitroso-glutathione in the human forearm circulation: evidence for selective inhibition of platelet activation // *Cardiovasc. Res.* 1994. Vol. 28, № 5. P. 691–694. PMID: 8025915.
26. Varga-Szabo D., Braun A., Nieswandt B. Calcium signaling in platelets // *J. Thromb. Haemost.* 2009. Vol. 7, № 7. P. 1057–1066. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03455.x.
27. Nieswandt B., Moser M., Pleines I., et al. Loss of talin1 in platelets abrogates integrin activation, platelet aggregation, and thrombus formation in vitro and in vivo // *J. Exp. Med.* 2007. Vol. 204, № 13. P. 3113–3118. PMID: 18086864.
28. Stefanini L., Boulaftali Y., Ouellette T. D., et al. Rap1-Rac1 circuits potentiate platelet activation // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012. Vol. 32, № 2. P. 434–441. DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.239194.
29. Stefanini L., Bergmeier W. RAPI-GTPase signaling and platelet function // *J. Mol. Med (Berl).* 2016. Vol. 94, № 1. P. 13–19. DOI: 10.1007/s00109-015-1346-3.

References

1. Aylamazyan E. K., Mozgovaya E. V. [Gestosis: Theory and Practice]. Moscow, 2008 (in Russ.).
2. Proskurina A. S., Nevzorova E. V., Gulina A. V., et al. [The state of the reproductive system of women in conditions of unfavorable environmental conditions of the environment]. *Bulletin of the Tambov University. A series of natural and technical sciences.* 2015. Vol. 20. No. 2. P. 363–365 (in Russ.).
3. Pinheiro M. B., Gomes K. B., Dusse L. M. [Fibrinolytic system in preeclampsia]. *Clin. Chim. Acta.* 2013. Vol. 416. P. 67–71. DOI: 10.1016/j.cca.2012.10.060.
4. Townsley D. M. Hematologic complications of pregnancy. *Semin. Hematol.* 2013. Vol. 50, № 3. P. 222–231. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2013.06.004.
5. Ghoshal K., Bhattacharyya M. Overview of Platelet Physiology: Its Hemostatic and Nonhemostatic Role in Disease Pathogenesis. *The Scientific World J.* 2014. Vol. 2014. P. 1–16. DOI: 10.1155/2014/781857.
6. McCrae K. R. Thrombocytopenia in pregnancy: differential diagnosis, pathogenesis, and management. *Blood Rev.* 2003. Vol. 17, No 1. P. 7–14. PMID: 12490206.
7. Pogorelov V. M., Kozinets G. I., Makarov I. O., et al. [Platelet parameters during normal pregnancy and preeclampsia]. *Obstetrics, gynecology and reproduction.* 2012. Vol. 6. No. 3. P. 28–33 (in Russ.).
8. Frölich M. A., Datta S., Corn S. B. Thrombopoietin in normal pregnancy and preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1998. Vol. 179, № 1. P. 100–104. PMID: 9704772.
9. Sidorenko V. N., Lobanok L. M., Mozheiko L. F. [Constrictor effects of vessels of the placenta during pregnancy complicated by preeclampsia]. *Reports of the National Academy of Sciences of Belarus.* 2007. T. 51. № 5. P. 110–113 (in Russ.).
10. Kuznik B. I. [The physiological role of platelets in hemostasis]. *Kazan. Honey. J.* 1977. № 6. P. 25–29 (in Russ.).
11. Rinehart B. K., Terrone D. A., May W. L., et al. [Change in platelet count predicts eventual maternal outcome with syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count]. *J. Matern. Fetal.* 2001. Vol. 10. No 1. P. 28–34. PMID: 11332416.

12. Felfernig-Boehm D., Salat A., Vogl S. E., et al. [Early detection of preeclampsia by determination of platelet aggregability]. *Thromb. Res.* 2000. Vol. 98, No 2. P. 139–146. PMID: 10713315.
13. Madazli R., Benian A., Gümüştaş K., et al. [Lipid peroxidation and antioxidants in preeclampsia]. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1999. Vol. 85, № 2. P. 205–208. PubMed PMID: 10584636.
14. Hayashi M., Kiumi F., Hoshimoto K., et al. Platelet aggregation response and adenosine triphosphate secretion after abdominal total hysterectomy. *Int. J. Clin. Pract.* 2003. Vol. 57, № 6. P. 461–466. PMID: 12918883.
15. Lazarov R., Konijnenberg A., van der Post J. A., et al. [Preeclampsia not (yet) predictable from the blood platelet count]. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 1999. Vol. 143. № 1. P. 10–13. PMID: 10086090.
16. Borzova N. Yu., Gerasimov A. M., Skripkina I. Yu., et al. [The role of cathepsin d in the pathogenesis of preeclampsia]. Bulletin of new medical technologies. 2009. Vol. XVI, No. 3. P. 54–56 (in Russ).
17. Rubakhova N. N., Gulyaeva L. S., Rubakhov K. O., et al. [Endothelial dysfunction after suffering gestosis, as a predictor of cardiovascular pathology]. *Medical J.* 2014. No. 1. P. 102–105 (in Russ).
18. Stalker T. J., Welsh J. D., Brass L. F. Shaping the platelet response to vascular injury. *Curr. Opin. Hematol.* 2014. Vol. 21, No 5. P. 410–417. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000070.
19. Gremmel T., Yanachkov I. B., Yanachkova M. I., et al. Synergistic Inhibition of Both P2Y1 and P2Y12 Adenosine Diphosphate Receptors As Novel Approach to Rapidly Attenuate Platelet-Mediated Thrombosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2016. Vol. 36, No 3. P. 501–509. DOI: 10.1161/ATVBAHA.115.306885.
20. Mahaut-Smith M. P., Jones S., Evans R. J. The P2X1 receptor and platelet function. *Purinergic Signal.* 2011. Vol. 7, No 3. P. 341–356. DOI: 10.1007/s11302-011-9224-0.
21. Sage S. O., Yamoah E. H., Heemskerck J. W. The roles of P(2X1) and P(2T AC) receptors in ADP-evoked calcium signalling in human platelets. *Cell Calcium.* 2000. Vol. 28, No 2. P. 119–126. PMID: 10970768.
22. Bakunovich A. V., Bichan O. D., Lobanok L. M., et al. [The effect of diadenosine tetraphosphate on the features of calcium ions deposition in platelets of pregnant women with preeclampsia]. *News of biomed. sciences: scien.-pract. and scien.-theoret. j.* 2018. Vol. 18, No 1. P. 147–155 (in Russ).
23. Aburima A., Wraith K. S., Raslan Z., et al. cAMP signaling regulates platelet myosin light chain (MLC) phosphorylation and shape change through targeting the RhoA-Rho kinase-MLC phosphatase signaling pathway. *Blood.* 2013. Vol. 122, № 20. P. 3533–3545. DOI: 10.1182/blood-2013-03-487850.
24. Friedman S. A. Preeclampsia: a review of the role of prostaglandins. *Obstet. Gynecol.* 1988. Vol. 71, No. 1. P. 122–137. PMID: 3275908.
25. de Belder A. J., MacAllister R., Radomski M. W., et al. Effects of S-nitroso-glutathione in the human forearm circulation: evidence for selective inhibition of platelet activation. *Cardiovasc. Res.* 1994. Vol. 28, No 5. P. 691–694. PMID: 8025915.
26. Varga-Szabo D., Braun A., Nieswandt B. Calcium signaling in platelets. *J. Thromb. Haemost.* 2009. Vol. 7, № 7. P. 1057–1066. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03455.x.
27. Nieswandt B., Moser M., Pleines I., et al. Loss of talin1 in platelets abrogates integrin activation, platelet aggregation, and thrombus formation in vitro and in vivo. *J. Exp. Med.* 2007. Vol. 204, № 13. P. 3113–3118. PMID: 18086864.
28. Stefanini L., Boulaftali Y., Ouellette T. D., et al. Rap1-Rac1 circuits potentiate platelet activation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012. Vol. 32, № 2. P. 434–441. DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.239194.
29. Stefanini L., Bergmeier W. RAP1-GTPase signaling and platelet function. *J. Mol. Med (Berl).* 2016. Vol. 94, No 1. P. 13–19. DOI: 10.1007/s00109-015-1346-3.

Статья поступила в редколлегию 30.11.2018
Received by editorial board 30.11.2018