МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение

высшего образования

**«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

**(ФГБОУ ВО «КубГУ»)**

**Факультет биологический**

**Кафедра генетики, микробиологии и биохимии**

Допустить к защите

Заведующий кафедрой

канд. биол. наук, доц.

\_\_\_\_\_\_\_\_ А. А. Худокормов

«\_\_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_2021 г.

**ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА**

**(БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА)**

**особенности показателей антикоагулянтной системы плазмы крови на разных сроках беременности**

Работу выполнил(а)\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_А. А. Васильева

(подпись)

Направление подготовки 06.03.01 Биология \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

(код, наименование)

Направленность (профиль) \_\_\_\_\_\_Биохимия\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Научный руководитель

канд. биол. наук, доцент\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_М. Л. Золотавина

(подпись)

Нормоконтролёр

канд. биол. наук, доцент\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_Н. Н. Улитина

 (подпись)

Краснодар

2021

**РЕФЕРАТ**

Выпускная квалификационная работа 49 с., 3 гл., 4 табл., 3 рис., 41 источник.

АНТИТРОМБИН III, ПРОТЕИН С, ПРОТЕИН S, ГЕМОСТАЗ,
ПЛАЗМА КРОВИ, ЗАМЕРШАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ, ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТРОМБОТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ.

Объект исследования – плазма крови беременных женщин на разных сроках беременности.

Цель работы – определить особенности изменения показателей антикоагулянтной системы плазмы крови у женщин на разных сроках беременности.

Методы исследования: хромогенный, клоттинговый, теоретические, метатеоретические, статистические.

В результате было обнаружено, что концентрация AT III в плазме крови, в процессе беременности снижалась, наиболее значительное понижение активности отмечалось в плазме крови женщин с генетическими нарушениями старше 35 лет в третьем триместре; концентрация протеина С увеличивалась, наиболее значимые изменения в 1,28 раза отмечались в плазме женщин с ранее замершей беременностью в возрасте от 25 до 34 лет; содержание протеина S имело тенденцию к снижению во время беременности.

**СОДЕРЖАНИЕ**

|  |  |
| --- | --- |
| Введение……………………………………………………………………….... | 5 |
| 1  | Аналитический обзор ………………………………………………………… | 7 |
|  | 1.1 | Антикоагулянтное звено как компонент системы гемостаза …………. | 7 |
|  | 1.2 | Характеристика антикоагулянтных показателей крови……………....... | 9 |
| 2  | Материал и методы исследования…………………………………………… | 13 |
|  | 2.1 | Материал исследования………………………………………………….. | 13 |
|  | 2.2 | Методы исследования…………………………………………................. | 14 |
|  | 2.3 | Статистическая обработка………………………………………………… | 17 |
| 3 | Особенности показателей антикоагулянтной системы плазмы крови на разных сроках беременности…………………………………………………. | 18 |
|  | 3.1 | Контингент обследуемых………………………………………………… | 18 |
|  | 3.2 | Изменения концентрации показателей антикоагулянтной системы на первом триместре беременности ………………………………………… | 19 |
|  | 3.3 | Изменения концентрации показателей антикоагулянтной системы на втором триместре беременности…………………………………………. | 25 |
|  | 3.4 | Изменения концентрации показателей антикоагулянтной системы на третьем триместре беременности ……………………………………….. | 29 |
|  | 3.5 | Динамика концентрации показателей антикоагулянтной системы на разных сроках беременности .………………………………………….... | 33 |
| Заключение……………………………………………………………………… | 43 |
| Список использованных источников………………………………………….. | 45 |

1. **ОПРЕДЕЛЕНИЯ, ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ**

АТ III – антитромбин III

MTHFR ‒ мутация фермента метилентетрагидрофолат редуктазы

PAI1 – ингибитор активности плазминогена 1 типа

**ВВЕДЕНИЕ**

Беременность – сложный и многогранный процесс, происходящий в организме женщины. В его ходе происходят изменения как во всем организме, так и непосредственно в кровеносной системе. Многочисленные гематологические преобразования начинаются с начала зачатия и идут до конца беременности, для создания благоприятных условий жизнедеятельности, которые играют роль в развитие плода и здоровья матери [10].

Во время беременности, одним из обязательных исследований является определение концентрации показателей системы гемостаза. Физиологической реакцией является процесс гиперкоагуляции, который происходит в ответ на действие антикоагулянтной системы [23; 33].Для коррекции данного нарушения применяют антикоагулянтную терапию, которая используется в совокупности с контролем показателей, но для ее реализации и выбора правильных препаратов нужно знать уровень естественных антикоагулянтов, содержащихся в крови у беременных [34]. Так в настоящее время появилось большое разнообразие современных методов определения концентраций различных веществ. Благодаря этому изучение содержания биохимических показателей компонентов антикоагулянтной системы остается по-прежнему актуальным и требуется при исследовании патологий данной системы.

Целью данной работы является – определить особенности изменения показателей антикоагулянтной системы плазмы крови у женщин на разных сроках беременности.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие задачи:

1) исследовать изменения концентрации показателей антикоагулянтной системы на первом триместре беременности в ходе течения нормальной беременности и при патологии;

2) исследовать изменения концентрации показателей антикоагулянтной системы на втором триместре беременности в ходе течения нормальной беременности и при патологии;

3) исследовать изменения концентрации показателей антикоагулянтной системы на третьем триместре беременности в ходе течения нормальной беременности и при патологии;

4) исследовать динамику показателей антикоагулянтной системы беременных.

**1 Аналитический обзор**

**1.1 Антикоагулянтное звено как компонент системы гемостаза**

Одной из основных систем, которая играет важную роль в поддержании жизнеобеспечения, сохранении реологических свойств циркулирующей крови, а также не допускающей её потери, благодаря механизмам свертывания, является система гемостаза. Система находится в тесной связи с эндокринной и центральной нервной системами. Основными компонентами системы являются сосудистая стенка, плазменные и тромбоцитарные факторы свёртывания крови, фибринолитическая система и антикоагулянтная [21; 27].

Антикоагулянтное звено относится к противосвертывающей системе, которая обеспечивает сохранение жидкого состояния крови и препятствует образованию тромбов [17; 36]. От содержания антикоагулянтов в крови зависят скорость образования тромба, его размеры, спонтанный лизис.

Компоненты антикоагулянтной системы крови можно разделить на две группы: природные и искусственные [17]. Искусственные антикоагулянты поступают в организм человека из вне, вместе с лекарственными препаратами или медикаментозной терапией. Антикоагулянты, которые образуются в организме сами, делятся на две группы и являются природными. Первые из них вырабатываются и присутствуют в крови человека постоянно, их принцип действия заключается во взаимодействии непосредственно самого антикоагулянтного компонента с активной формой факторов свертывания крови, осуществляя подавления действия и работы последних. Данные анти-коагулянты, называются первичными и в организме могут они могут быть представлены такими веществами как АТ III, протеин С и протеин S, гепарин, α2-макроглобулин, α1-антитрипсин. Другие компоненты антикоагулянтной системы образуются в результате осуществления такого процесса системы гемостаза как фибринолиз, являются вторичными и играют роль в ограничении внутрисосудистого свертывания крови и препятствуя образованию и перемещению тромбов внутри кровеносных сосудов. Происходит это когда факторы свёртывания крови после изначальной активации теряют способность к участию в механизмах свёртывания крови и характеризуются приобретением свойств антикоагулянтных компонентов крови. Так фибрин, который образуется в процессе свертывания, является фактором этого процесса, тем самым, он участвует в адсорбации и инактивации тромбина, и является антикоагулянтом, присутствуя в форме антитромбина I [30]. К таким веществам относят такие компоненты, как продукты деградации фибрина, так и фибриногена и тромбина, а также антитромбин I [38].

Антикоагулянты являются важными компонентами системы гемостаза, необходимыми для поддержания жидкого состояния крови и регулирования процесса образования тромбов. Их деятельность, как и компонентов фибринолитической системы, направленна на предотвращение избыточного тромбообразования. Результатом их взаимодействия является образование фибрина, который обеспечивает нормальное движение крови и характеристики, обеспечивающие её [18]. Изменения, происходящие с ингибиторами свертывания крови и фибринолиза, дают представление о процессах, которые происходят во всех компонентах гемостазной системы [19].

Кроме естественных, есть и искусственные антикоагулянты, которые применяются для стимулирования синтеза протромбина, фактора Х, проконвертина и проакцелерина в печени, снижение активности свёртывающей системы, для предотвращения тромбозов и эмболии, разжижении крови. Для оценки действия антикоагулянтов данной группы применяется международное нормализированное отношение, либо протромбиновое время [17].

Таким образом, антикоагулянтная система является важным и неотъемлемым компонентом свертывающей системы, включающая в свой состав природные и искусственные компоненты, обеспечивающие жидкое состояние крови.

**1.2 Характеристика антикоагулянтных показателей крови**

Во время беременности изменения, которые происходят в системе гемостаза, связанны с формированием нового круга кровообращения ‒ маточно-плацентарного [19]. По мере течения беременности в крови матери происходит увеличение концентрации фибриногена, из-за чего происходит рост коагуляционного потенциала, также происходит возрастание активности факторов внутреннего и внешнего пути свёртывания крови и к концу беременности наблюдается состояние гиперкоагуляции, которое должно компенсироваться за счёт естественных антикоагулянтов, таких как АТ III, протеин C и протеин S, являющиеся наиболее важными и информативными в клиническом отношении [25; 27].

*Антитромбин III* – α2-глобулин, молекулярной массой 58 кДа. Данное вещество состоит из 432 аминокислот. Синтезируется АТ III в печени, а также в сосудистом эндотелии [21; 32; 36]. АТ III является наиболее важным первичным антикоагулянтом, действие которого непосредственно связано с гепарином, обеспечивая жидкое состояние крови [21]. Взаимодействие гепарина и АТ III, связано со строением последнего, который состоит из двух функциональных структурных единиц – гепарин-связывающего и гепарин-ингибирующего доменов.

Роль АТ III заключается в регулировании формирования кровяного сгустка, замедлении действия тромбина, факторов Xa, IXa и XIa, а также частично факторов XIIa и VIIа.

Дефицит АТ III бывает как первичным (наследственным), так и вторичным (приобретенным). Различают два типа первичного недостатка данного антикоагулянта. Первый тип характеризуется дефицитом АТ III в гетерозиготном состоянии, при котором наблюдается отсутствие вещества в крови. При нарушении в строении АТ III развивается дефицит второго типа, когда элемент антикоагутянтной системы вырабатывается, но является дефектным [41].

Возможны случаи, когда недостаток АТ III носит не наследственный, а приобретенный характер и возникает при таких патологических процессах как закупорка кровеносных сосудов тромбами, развитии дессимированного внут-рисосудистого расстройства, почечной патологии, в том числе нефротическом синдроме, а также при приеме гепариновых препаратов [36].

Увеличение содержания АТ III наблюдается при дефиците витамина К, вирусном гепатите, воспалительном процессе [14].

И. В. Медянникова [19] и А. П. Момот [23] отмечали в своих работах, что показатели АТ III в плазме крови беременных женщин, на всех сроках данного процесса, могут незначительно повышаться при сравнении с показателями данного компонента до беременности. В это же время, согласно данным исследования Т. С. Будыкиной [7], после наступления беременности концентрация естественных антикоагулянтов, в частности АТ III, снижается. Уменьшение содержания АТ III во время физиологической беременности также отмечает в своей работе И. А. Михайлиди [22].

*Протеин С* – является витамин К-зависимым гликопротеидом плазмы крови, синтез которого происходит в гепатоцитах печени в виде неактивного профермента. Его активация происходит с помощью тромбин-тромбомоду-линового комплекса. В свою очередь, тромбомодулин в организме человека образуется в эндотелии [14; 36]. Протеин С в своем составе имеет 387 аминокислот, и его молекулярная масса составляет 57 кДа [32].

Роль протеина С заключается в инактивации факторов Va и VIIIa в при­сутствии ионов кальция, протеина S и фосфолипидов, также он способствует ингибированию образования тромбина и фактора свертывания Xа. Особен-ность антикоагулянтного действия протеина C заключается в том, что оно не осуществляется без участия кофактора – протеина S [14].

Также протеин C оказывает непосредственное влияние на фибрино-литическую систему, участвуя в подавлении высвобождения PAI1. Анти-коагулянт образует комплекс с выделившимся PAI1 и обеспечивает потерю активности последнего, тем самым обеспечивая увеличение фибринолитичес-кой активности кровеносной системы [32].

Существует два типа дефицита протеина С, он может быть, как наследственным, так и приобретенным. Первый наследуется по аутосомно-рецессивному типу, и ген протеина С находится на второй хромосоме, состоя из восьми интронов и девяти экзонов. Врожденный дефицит характеризуется тяжелым течением с возможным развитием тромбозов, ДВС-синдрома. Также снижение концентрации данного компонента в крови может сопровождать заболевания печени, дефицит витамина К, гомоцистенурии, нефротический синдром [14; 32]. У беременных недостаток в крови протеина С может служить причиной развития тромбозов, тромбоэмболии, поражений вен, органов малого таз, а также сосудов головного мозга. Дефицит данного компонента антикоагулянтной системы может вызвать внутриутробную задержку развития плода. Непрямые антикоагулянты и контрацептивы, также способствуют снижению концентрации протеина С [28]. При дефиците данного протеина у женщин во время беременности, назначается терапевтическая антикоагулянтная терапия [1]. Некоторые авторы в своих работах, отмечали, что при беременности происходит понижение содержания протеина С в плазме крови, на это указывали в своих работах А. А. Кишкун [14], А. В. Мурашко [25], а также Т. С. Будыкина [7]. Наоборот, об увеличении в плазме крови содержания протеина С при беременности, говорили в своих работах
В. В. Долгов [15],Н. В. Пизова [32] и И. А. Михайлиди [22]. На отсутствие изменений в его концентрации в плазме крови, в своей работе указывала
М. М. Клычева [16].

*Протеин S* – антикоагулянтный компонент плазмы крови, являющийся витамин К-зависимым гликопротеином. Он синтезируется в клетках печени, а также в мегакариоцитах. Протеин S в организме человека может находиться в двух формах – свободной и связанной с С4-компонентом системы комплимен-та, в которой он может непосредственно участвовать в регуляции воспалительного процесса [14; 32]. При этом связываться с активированным протеином С могут обе формы протеина S, но именно свободная характеризуется кофакторной активностью. Молекулярная масса данного антикоагулянта составляет ‒ 84 кДа [14].

Роль протеина S в организме человека заключается в ускорении разрушения таких факторов свертывания крови как V и VIII, обеспечении связывания протеина С мембранами, а также V фактором свёртывания
 крови [39].

Недостаток протеина S классифицируется на три типа: недостаток общего протеина S; недостаток свободного, при нормальном содержании общего протеина S; нарушение деятельности протеина S с ослабленным антикоагулянтным функционированием [32].

Дефицит протеина S, наблюдается при развитии таких нарушений как: тромбоз, дисфункция печени, нефротический синдром, ДВС-синдром, системная красная волчанка. Недостаток концентрации данного антикоа-гулянта в крови может быть наследственным и сопровождаться развитием кожных некрозов, тромбозом мелких кожных артерий с развитием геморрагического некроза, ДВС-синдрома при гомозиготной форме дефицита. Гетерозиготную недостаточность же сопутствует развитие артериальных тромбозов, тромбозов глубоких вен, тромбоэмболию легочной артерии [32].

По данным А. В. Мурашко [26], количество протеина S во время беременности может снижаться более чем в половину, за счёт того, что в плазме крови возрастает количество комплемента C4b-связывающего белка.

Таким образом, главными и наиболее информативными компонентами антикоагулянтной системы являются такие показатели как АТ III, протеин С и протеин S. Они являются важными компонентами системы гемостаза, отвечая за обеспечение жидкого состояния крови. При нарушении их концентрации может наблюдаться развитие различных патологических состояний. Как именно происходит их преобразование с наступлением физиологической беременности, а именно снижение, или возрастание – единого мнения у авторов до сих пор нет.

**2 Материал и методы**

Исследование проводилось с использованием измерений ООО «Современные диагностические технологии» находящегося в городе Краснодар. Были использованы данные гемостазного исследования плазмы крови женщин, находящихся в состоянии физиологической беременности на разных сроках в возрасте от 18 до 44 лет за период с ноября 2019 по октябрь 2020 года. Контрольную группу составили результаты измерений антикоагулянтных компонентов плазмы крови не беременных женщин, также в возрасте от 18 до 44 лет.

Исследования содержания компонентов антикоагулянтной системы в плазме крови проводились на автоматическом анализаторе гемостаза (коагулометре) ACL TOP 500 CTS. Анализатор данной серии обладает вместимостью до 80 образцов; выполняет определение концентрации исследуемого вещества на основании измерения его оптической плотности с дальнейшим пересчётом. Интенсивность светового потока, прошедшего через кювету, регистрирует оптический датчик. Световой поток преобразуется в сигнал, который оцифровывается и отображается на мониторе компьютера, соединенного с анализатором, в виде значения показателя. Управление и обработка результатов измерений осуществляется с использованием внешнего компьютера с установленным на нем нужным программным обеспечением.

**2.1 Материал исследования**

Материалом исследования служила плазма крови женщин трёх возрастных групп, находящихся на разных сроках беременности. По возрасту, женщин разделили на три группы: от 18 до 24 лет, от 25 до 34, и от 35 до 44 лет согласно фазам репродуктивного периода по И. В. Станоевичу [40] – ранняя, зрелая и поздняя фаза соответственно. Внутри каждой из возрастной группы, происходило разделение по триместрам беременности: I триместр (до 12 не-дель), II триместр (с 13 по 27 неделю) и III триместр (с 28 недели до момента родов) [37]. Забор венозной кров происходил с использованием вакуумных пробирок с голубой крышкой vacuette с содержащимся в них цитратом натрия. После забора плазма помещалась в центрифугу и откручивалась 15 минут при 3000 оборотах, после чего ставилась в аппарат, для измерения показателей.

**2.2 Методы исследования**

В ходе исследования нами были использованы теоретические, метатеоретические, биохимические и статистические методы, которые позволили провести и сделать выводы и заключения по изучаемой теме исследования.

*Теоретические методы.* Анализ литературы – теоретический метод, основанный на сборе и дальнейшем изучении первичной информации, которая существует на данное время. Каждое исследование всегда начинается с анализа литературы, потому как, это позволяет оценить его степень проблемы.

Изучение литературных источников, включая научные труды и статьи, позволили сделать выводы о том, насколько хорошо изучены аспекты интересующей нас темы.

Обобщение – метод, основанный на выявлении общих свойств и признаков исследуемых объектов, по которым они объединяются в группы. В нашем случае это компоненты антикоагулянтной системы и их роль в организме.

Классификация – один из наиболее эффективных теоретических методов, который позволяет организовать дальнейшую работу с изучаемым материалом. Заключается в структуризации и разделении объектов по сходным характеристикам.

Системный анализ – способ условного деления явления или объекта на составные части для изучения их особенностей и свойств. Метод применяется наиболее часто для эффективного сбора и обработки вторичной информации, в результате чего делаются выводы и заключения, а также выстраиваются гипотезы.

Синтез – метод объединения заранее известных свойств и характеристик предмета в единое целое. Ему может предшествовать анализ, с которым он тесно взаимосвязан.

Индукция и дедукция – парные и взаимодополняющие друг друга методы анализа, основанные на изучении объекта, когда известны его общие или частые свойства. Индукция предполагает умозаключение от частного к общему, в то время как дедукция позволяет судить о свойствах отдельных частей группы при наличии лишь общих её фактов.

Используя эти методы, мы сумели проанализировать изученный материал и сделать выводы.

*Метатеоретические методы.* Задачей метатеоретических методов является обеспечение целостного понимания конкретных научных теорий, создание общей картины и систематизация первичной и вторичной информации об интересующем объекте или явлении.

Диалектический метод основан на изучении исследуемого объекта в процессе его динамического изменения во времени. Его свойства рассматриваются при этом в совокупность с другими характеристиками и данными.

*Биохимические методы исследования.*Определениеконцентрации *АТ III* осуществлялось с помощью *хромогенного метода.* Он основан на образовании окрашивания в ходе прохождения реакции. Принцип данного метода состоит в том, что хромогенный субстрат добавляют в реакционную пробу. Образо-вавшийся комплекс с АТ III, осуществляет расщепление хромогенного субстра-та, с последующим высвобождением окрашенного продукта – паранитро-анилина. В связанной форме данное вещество – бесцветно, однако при высвобождении образуется жёлтое окрашивание, наблюдаемое с использо-ванием спектрофотометра, проводя количественное измерение при длине волны 405 нм. При этом, поглощение света обратно пропорционально уровню АТ III в исследуемой пробе. Осуществляли исследование на автоматическом анализаторе ACL TOP 500 CTS [8].

Референтные значения (в процентах): 83,0-128,0 [11].

Определение *протеина С* осуществлялось с помощью *хромогенного метода.* В его ходе измеряют скорость расщепления хромогенного субстрата исследуемым веществом*.* в плазме крови на данном анализаторе [15]. Протеин С гидролизует хромогенный субстрат, высвобождая при этом – паранитроанилин. Его количество находится в прямопропорциональной зависимости от содержания протеина С в образце плазмы и определяется путем измерения концентрации вещества по количеству поглощаемого раствором света, т.е. спектрофотометрически. Осуществляется контроль высвобождающегося хромогенного субстрата при длине волны 405 нм [12].

Референтные значения (в процентах): 70,0-140,0 [12].

*Протеин S* определялся с помощью *клоттингового метода*. Данный способ основан на регистрации времени между этапами добавления реактива, который вызывает свертывание плазмы крови, до момента образования сгустка фибрина, которое в свою очередь приводит к повышению мутности раствора, измеряемой с помощью оптической системы. В зависимости от присутствия веществ, которые добавляют при исследовании, можно оценить функционирование отдельных звеньев гемостаза. Так определение протеина S происходит в присутствии ионов кальция, рекомбинантного тканевого фактора, фосфолипидов, а также активированного протеина С [4, 8; 13]. Данный метод исследования обладает своими преимуществами – простотой, легкостью, доступностью и быстротой выполнения, благодаря которым получил широкое распространение [4].

Референтные значения (в процентах): 60,0-135,8 [13].

**2.3 Статистическая обработка**

Для получения точных данных и заключения по исследуемым материалам при оценке полученных данных была использована математическая обработка, включающая определение средней арифметической величины и стандартной ошибки. Расчёт данных проводится в программе Microsoft Excel 2016, где определялись средняя арифметическая величина ($\overbar{X}$), стандартная ошибка (m), а также уровень значимость различий (p).

Таким образом, при выполнении и написании выпускной квалиф-кационной работы, было использовано несколько групп методов, таких как: теоретические, метатеоретические, биохимические и статистические.

**3 Особенности показателей антикоагулянтной системы плазмы крови на разных сроках беременности**

**3.1 Контингент обследуемых**

Для статистической обработки были использованы данные плазмы крови 463 женщин, находящихся в состоянии физиологической беременности. Из них 115 женщин были в возрасте от 18 до 24 лет; в возрасте от 25 лет до 34 лет находились 192 женщины, из которых 42 женщины имели генетические тромботические предрасположенности, а 30 женщин имели ранее замершую беременность; в возрасте от 35 до 44 лет находились 156 обследуемых, 37 из которых были с генетическими тромботическими предрасположенностями. Также, для контроля были использованы данные плазмы крови 75 небеременных женщин (практически здоровых лиц), по 25 плазм крови, для каждой возрастной группы.

Таблица 1 ‒ Контингент обследуемых

|  |  |
| --- | --- |
| Триместр | Экспериментальные группы, n |
| 18-24 лет | 25-34 лет | 35-44 лет |
| Н, n | Н, n | В, n | П, n | Н, n  | П, n |
| I | 38Э1(I) | 53Э2(I) | 8Э2(Iв) | 11Э2(Iп) | 42Э3(I) | 11Э3(Iп) |
| II | 53Э1(II) | 51Э2(II) | 12Э2(IIв) | 17Э2(IIп) | 54 Э3(II) | 16Э3(IIп) |
| III | 42Э1(III) | 48Э2(III) | 10Э2(IIIв) | 14Э2(IIIп) | 36Э3(III) | 10Э3(IIIп) |
| Контрольная группа, n |
|  | 18-24 лет | 25-34 лет | 35-44 лет |
| Небере-менные женщины | 25 К1 | 25 К2 | 25 К3 |
| ПримечаниеН – нормально протекающая беременность;В – с ранее замершей беременностью в анамнезе;П – с генетической тромботической предрасположенностью;К – контрольная группа.  |

Согласно данным таблицы 1, группы Э1(I), Э1(II), Э1(III) составили данные показателей антикоагулянтной системы в плазме крови у женщин в возрасте от 18 до 24 лет на разных триместрах при нормально протекающей беременности. Э2(I), Э2(II), Э2(III) – характеризуют данные о содержании исследуемых веществ в плазме крови у обследуемых в возрасте от 25 лет до 34 лет без наличия патологии на I, II и III триместре соответственно. Группы Э3(I), Э3(II), Э3(III), соответствуют плазмам крови женщин возрастной группы от 35 до 44 лет. Э2(Iв), Э2(IIв), Э2(IIIв) соответствуют данным по содержанию антикоагулянтов на всех трех триместрах у женщин в возрасте от 25 до 34 лет при наличии ранее замершей беременности. Э2(Iп), Э2(IIп), Э2(IIIп) группы составили данные плазмы крови обследуемых с наличием генетической тромботической предрасположенности на разных этапах беременности в возрастной группе от 25 до 34 лет. Содержание антикоагулянтов в плазме крови на трёх триместрах беременности при наличии генетической предрасположен-ности в возрасте от 35 до 44 лет отражают группы Э3(Iп), Э3(IIп), Э3(IIIп). Контрольные группы составили практически здоровые женщины в не состояния физиологической беременности в возрасте от 18 до 24 лет ‒ группа К1, от 25 до 34 лет ‒ К2 и возраста от 35 до 44 лет – К3.

Таким образом, для исследования были использованы данные плазмы крови о содержании антикоагулянтов 463 беременных женщин, которые составили группы с нормально протекающей беременностью и с патологиями. Также, были использованы данные о концентрации исследуемых веществ в плазме крови у 75 женщин, находящихся вне состояния физиологической беременности как контрольные группы.

**3.2 Изменения концентрации показателей антикоагулянтной системы на первом триместре беременности**

В ходе работы, нами были рассмотрены изменения показателей антикоагулянтной системы плазмы крови, таких как АТ III, протеин С и протеин S при нормально протекающей беременности, с имеющимися в анамнезе ранее замершими беременностями, а также при наличии у женщин генетической тромботической предрасположенности в первом триместре беременности.

Таблица 2 ‒ Показатели антикоагулянтной системы плазмы крови в I триместре беременности

|  |  |
| --- | --- |
| Показатель / Референтные значения, % | Группа исследования |
| 18-24 лет | 25-34 лет | 35-44 лет |
| Э1(I) | К1 | Э2(I) | Э2(Iв) | Э2(Iп) | К2 | Э3(I) | Э3(Iп) | К3 |
| AT III83,0-128,0 | 93,8\*\*+10,7 | 99,0+12,1 | 88,8\* \*\* #+9,4 | 91,5\* +12,1 | 88,1\*+4,8 | 103,3+9,3 | 95,8\* \*\* #+11,4 | 95,6!+11,4 | 104,0+12,1 |
| Протеин С70,0-140,0 | 106,0+18,1 | 97,8+17,7 | 103,8+15,4 | 105,4 +6,8 | 102,0 +8,0 | 98,0+13,2 | 105,5+15,3 | 99,0 +11,4 | 105,0+20,2 |
| Протеин S60,0-135,8 | 49,7\*+9,3 | 79,1+26,1 | 51,7\*+20,2 | 58,3+3,5 | 51,0 +9,6 | 83,2+18,5 | 55,8\*+22,8 | 40,8 +4,0 | 92,8+16,1 |
| Примечания\* – р<0,01 ‒ значимость различий показателя плазмы крови с показателями соответствующей контрольной группы;\*\* – р<0,05 ‒ значимость различий показателя плазмы крови между группами сравнения;! – р<0,05 ‒ значимость различий показателя плазмы крови с показателями соответствующей контрольной группы;# – р<0,01 ‒ значимость различий показателя плазмы крови между группами сравнения. |

Согласно данным, представленным в таблице 2, в плазме крови женщин в возрасте от *18 лет до 24 лет,* концентрация АТ III в первом триместре беременности снижена относительно показателей контрольной группы К1 в 1,05 раза, однако, оставались в пределах референтных значений, данные находились в зоне значимости р<0,05; концентрация протеина С в плазме группы Э1(I), согласно данным таблицы 2 повышена по сравнению с содержанием протеина С в плазме у К1, увеличение отмечено в 1,08 раза относительно данных плазмы крови группы К1, но соответствовали референтным значениям; из таблицы 2, также мы можем заметить, что содержание протеина S в плазме женщин группы Э1(I) резко снижено, относительно показателей группы контроля К1 в 1,6 раза, а показатели выходили за рамки референтных значений, что являлось достоверным, так как данные находились в зоне значимости р<0,01.

Согласно данным таблицы 2, у женщин в возрасте от *25 до 34 лет* в первом триместре беременности отмечалось уменьшение концентрации АТ III в плазме крови по сравнению с содержанием данного антикоагулянта в крови у группы К2. Снижение концентрации АТ III, произошло в 1,16 раза, данные оставались в пределах референтных значений и являлись достоверными, так как находились в зоне значимости р<0,01; в плазме группы Э2(I) в первом триместре, исходя из таблицы 2, происходило увеличение содержания протеина С в крови в 1,06 раза, относительно группы К2; также отмечалось снижение концентрации протеина S в плазме крови женщин группы Э2(I) во время первого триместра беременности в 1,6 раза. Данные входили в зону значимости р<0,01 и являлись достоверными. Можно отметить, что данное снижение показателя значительнее, чем у женщин в возрасте от 18 до 24 лет.

В возрасте *от 35 лет до 44 лет*, согласно данным таблицы 2, у группы Э3(I) содержание АТ III в плазме крови в первом триместре беременности снижалось по сравнению с группой контроля К3 в 1,08 раза, также данные попадали в зону значимости р<0,01 и являлись достоверными; содержание протеина С в плазме крови у группы Э3(I) практически равно таковым показателям у группы К3 в отличии от других групп, где отмечалось увеличение концентрации данного антикоагулянта; согласно данным таблицы 2, в плазме крови у экспериментальной группы Э3(I), количество протеина S снизилось в 1,7 раза относительно группы К3, что являлось наиболее значительным отклонением среди представленных возрастных групп, данные являлись достоверными, так как находились в зоне значимости р<0,01.

При изучении содержания в плазме крови АТ III в первом триместре у женщин с нормально протекающей беременностью отмечалось, что концент-рация данного вещества снижалась относительно показателей контрольной группы. Сниженное содержание АТ III в плазме крови женщин может быть связанно с тем, что в ходе беременности физиологической реакцией является процесс гиперкоагуляции [20]. В результате нарушения нормальной деятельности свертывающей системы происходит больший расход компонентов антикоагулянтной системы, в частности АТ III, и как следствие снижение его концентрации в плазме крови. В результате этого увеличивается риск развития во время беременности тромбоза вен, характеризующийся уменьшением концентрации АТ III в плазме крови [7].

В ходе определения концентрации протеина С в плазме крови экспериментальных групп в первом триместре беременности все показатели превышали значения контрольных групп сравнения. Возможность увеличения концентрации данного показателя отмечал в своей работе В. В. Долгов [15]. Это может быть связанно с увеличением концентрации в организме женщины гормонов – эстрогенов, синтезирующихся в плаценте, по мере протекания беременности. Эстрогены стимулируют развитие тканей, участвующих в размножении, увеличивают чувствительность миометрия во время родовой деятельности к действию окситоцина. Они оказывают индуцирующий
эффект на компоненты свертывающей системы крови, на протеин С и осуществляют большое ингибиторное влияние на PAI-1, участвуют в активации системы фибринолиза, и уменьшении риска развития тромбозных нарушений [5].

При определении содержания протеина S в крови беременных, в первом триместре беременности, мы можем отметить общую тенденцию к снижению концентрации данного показателя. Что объясняется тем, что количество протеина S во время беременности может снижаться более чем в половину, за счёт возрастания в крови количества такого компонента системы комплемента, как ‒ C4b-связывающего белка. Происходит перераспределение в плазме крови в соотношении свободной и связанной формы протеина S. В следствии этого осуществляется уменьшение доли его свободной части, которая и обладает антикоагулянтной активностью [26].

Как мы можем заметить из данных таблицы 2, во время беременности у женщин возраста *от 25 до 34 лет, с ранее замершими беременностями* в анамнезе, у группы Э2(Iв) в первом триместре концентрация AT III в плазме крови находилась в пределах референтных значений, однако была снижена относительно показателей контроля. Так содержание антикоагулянта в плазме крови беременных женщин, понижалось относительно показателей контрольной группы К2 в 1,13 раза. Также, данные находились в зоне значимости р<0,01, и являлись достоверными; из данных таблицы 2 отмечается, что происходило возрастание содержания протеина С в плазме крови у женщин группы Э2(Iв) в 1,08 раза относительно контроля К2; показатели концентрации протеина S в плазме крови во время беременности, у группы Э2(Iв), оказывались пониженными, по сравнению с его содержанием у группы К2 в
1,5 раза, и находились за пределами границы референтных значений.

Концентрация АТ III в плазме крови у женщин с имеющейся ранее замершей беременностью, незначительно понижена, что может быть следствием снижения содержания естественных антикоагулянтов в плазме крови в результате генетического дефекта, о возможности чего и утверждает в своей работе Г. В. Блощинская [6].

Повышение концентрации протеина С в плазме крови возможно из-за эстрогеновых препаратов, которые выравнивают гормональный статус женщины в период подготовки к родам, для стимуляции тканей
размножении [9].

Снижение концентрации протеина S в плазме крови беременных женщин происходит из-за увеличения С4b-переносящего белка [26].

Согласно данным таблицы 2, отмечается, что при наличии *генетической тромботической предрасположенности* у женщин *в возрасте от 25 до 34 лет* в первом триместре беременности у группы Э2(Iп) концентрация AT III в плазме крови понижена относительно содержания такового у контрольной группы К2 в 1,17 раза, находились в зоне значимости р<0,01 и являлись достоверным; концентрация протеина С в плазме крови у группы Э2(Iп) возрастала в первом триместре беременности в 1,04 раза относительно содержания антикоагулянта в плазме крови контрольной группы К2; концентрация протеина S в плазме крови женщин, составивших экспериментальную группу Э2(Iп), характеризовалась снижением во время первого триместра беременности, которое составило относительно группы контроля К2 1,6 раза.

У обследуемых в возрасте *от 35 лет при наличии генетической тромботической предрасположенности* в первом триместре в группе Э3(Iп) концентрация АТ III в плазме крови ниже в 1,12 раза в сравнении с результатами контрольной группой К3, согласно данным таблицы 2 (р<0,05); концентрация протеина С в плазме крови экспериментальной группы Э3(Iп), снижалась в 1,06 раза по сравнению с его содержанием в плазме группы К3, в то время как в остальных случаях происходило повышение концентрации антикоагулянта, на данном этапе беременности; концентрация протеина S, согласно данным таблицы 2, у группы Э3(Iп) в 2,27 раза снижалась относительно контрольной группы К3, что являлось наиболее значительным снижением данного антикоагулянтного компонента в первом триместре беременности.

К понижению концентрации AT III на первых сроках беременности могут привести: гетерозиготный фактор Лейден, протромбиновая мутаза, дефицит протеина S [35].

Таким образом, при нормально протекающей беременности, концентрация АТ III на первом триместре беременности в плазме крови женщин группы Э1(I) снижалась в 1,05 раза, у группы Э2(I) в 1,15 раза, а у женщин группы Э3(I) в 1,08 раза; при наличии в анамнезе замершей беременности у обследуемых группы Э2(Iв) содержание АТ III уменьшалась в 1,13 раза; при генетической тромботической предрасположенности у группы Э2(Iп) концентрация АТ III снижена в 1,17 раза, а у обследуемых группы Э3(Iп) – уменьшение происходило в 1,12 раза. Концентрация протеина С в плазме крови у женщин с нормально протекающей беременностью в группе Э1(I) возрастала в 1,08 раза, у группы Э2(I) в 1,06 раза, а у группы Э3(I) оставалась практически неизменной; при наличии замершей беременности, содержание протеина С у группы Э2(Iв) повышалось в 1,08 раза. С наличием генетической тромботической предрасположенности возрастание концентрации протеина С происходило в 1,04 раза у обследуемых группы Э2(Iп), а у женщин группы Э3(Iп) протеин С снижался в 1,06 раза. Содержание протеина S у групп Э1(I) и Э2(I) ‒ снижалось в 1,6 раза в плазме, а в группе Э3(I) ‒ в 1,7 раза; при замершей беременности в группе Э2(Iв) протеин S снижался в 1,5 раза, у группы Э2(Iп) с тромботической предрасположенностью, оказывался сниженым в 1,6 раза, а концентрация протеина S у обследуемых группы Э3(Iп) понижалась наиболее значительно – в 2,27 раза.

**3.3** **Изменения концентрации показателей антикоагулянтной системы на втором триместре беременности**

При изучении показателей антикоагулянтной системы, были рассмотрены изменения АТ III, протеин С и протеин S, при нормально протекающей беременности и с наличием патологии.

Таблица 3 ‒ Показатели антикоагулянтной системы плазмы крови на II три-местре беременности

|  |  |
| --- | --- |
| Показатель / Референтные значения, % | Группа исследования |
| 18-24 лет | 25-34 лет | 35-44 лет |
| Э1(II) | К1 | Э2(II) | Э2(IIв) | Э2(IIп) | К2 | Э3(II) | Э3(IIп) | К3 |
| AT III83,0-128,0 | 82,9\*#+13,7 | 99,0+12,1 | 90,1\*#+8,95 | 92,1\*+13,3 | 92,6!+11,0 | 103,3+9,3 | 89,6\*#+8,5 | 95,1!+9,2 | 104,0+12,1 |
| Протеин С70,0-140,0 | 106,6+18,8 | 97,8+17,7 | 109,8!+23,3 | 111,4\*+5,3 | 115,0+5,4 | 98,0+13,2 | 113,8!+14,3 | 123,3+18,2 | 105,0+20,2 |
| Протеин S60,0-135,8 | 48,6\*+14,4 | 79,1+26,1 | 47,2\*+15,2 | 55,6 +5,3 | 48,7+13,9 | 83,2+18,5 | 54,6\*+15,6 | 50,0 +22,2 | 92,8+16,1 |
| Примечания\* – р<0,01 ‒ значимость различий показателя плазмы крови с показателями соответствующей контрольной группы;\*\* – р<0,05 ‒ значимость различий показателя плазмы крови между группами сравнения;! – р<0,05 ‒ значимость различий показателя плазмы крови с показателями соответствующей контрольной группы;# – р<0,01 ‒ значимость различий показателя плазмы крови между группами сравнения. |

Согласно данным таблицы 3, изменения концентрации АТ III в плазме крови во втором триместре у женщин с нормально протекающей беремен-ностью в возрасте *от 18 лет до 24 лет*, в группе Э1(II) мы можем отметить, что относительно содержания антикоагулянта в плазме у контрольной группы К1, AT III снижался в 1,2 раза, однако показатели незначительно выходили за нижнюю границу референтных значений, и являлись достоверными, соответствуя зоне значимости р<0,01; содержание протеина С в плазме крови женщин, составивших группу Э1(II), исходя из данных таблицы 3, повышались относительно группы К1 в 1,09 раза; также у обследуемых группы Э1(II) происходило уменьшение количества протеина S в 1,6 раза по сравнению с содержанием антикоагулянта в плазме крови контрольной группы К1, что являлось достоверным, так как находилось в зоне значимости р<0,01.

Согласно данным таблицы 3, во втором триместре беременности у женщин в возрасте *от 25 лет и до 34 лет* группы Э2(II) концентрация АТ III в плазме крови снижалась по сравнению с данными о содержании данного антикоагулянта у контрольной группы К2, однако показатели находились пределах референтных значений в отличии от группы Э1(II). Так снижение концентрации антикоагулянта происходило в 1,15 раза, что оказывалось достоверным, попадая в зону значимости р<0,01; количество протеина С в плазме крови у женщин экспериментальной группы Э2(II), повышалось относительно группы К2 в 1,12 раза, что находилось в зоне значимости р<0,05; в плазме женщин группы Э2(II), согласно данным таблицы 3, наблюдалось снижение концентрации протеина S в плазме крови в 1,76 раза, относительно группы К2, что сильно выходило за пределы референтных значений. Данные находились в зоне значимости р<0,01 и являлись достоверными.

Согласно данным таблицы 3, отмечалось изменение концентраций антикоагулянтов в плазме крови у группы возраста *от 35 до 44 лет*. Так, содержание АТ III в плазме крови в группе Э3(II) относительно контрольной группы К3 снижалось в 1,16 раза, что во втором триместре беременности, являлось наименее значительным среди представленных экспериментальных групп, и данные достоверны, так как находились в зоне значимости р<0,01; также у экспериментальной группы Э3(II) в плазме крови, наблюдался рост концентрации протеина С в 1,08 раза, по сравнению с группой К3, при этом это возрастание ‒ наименьшее изменение концентрации в сравнении с группами Э1(II) и Э2(II); так, относительно группы Э2(II), в плазме крови женщин группы Э3(II), содержание протеина С оказывалось больше в 1,04 раза, что находилось в области значимости р<0,05; из данных таблицы 3, отмечалось, что у группы Э3(II) снижение концентрации протеина S в плазме крови составляло 1,7 раза относительно группы К3, что значительно выходило за пределы референтных значений, данные являлись достоверными, так как находились в зоне значимости р<0,01. Также, отмечалось, что в плазме у женщин группы Э2(II) и Э3(II) снижение протеина S относительно содержания такового в контрольных группах практически равное, и данные показатели находились в области значимости р<0,05.

Так снижение содержания АТ III можно объяснит тем, что происходит увеличение общего объема крови, в частности из-за формирования нового круга кровообращения ‒ маточно-плацентарного [19].

Изменение концентрации протеина С во время протекания беременности, может происходить в связи с увеличением концентрации PAI-1 и угнетением фибринолитической активности крови [24].

Из данных таблицы 3, в возрасте *от 25 до 34 лет у женщин с ранее замершей беременностью* во втором триместре у экспериментальной группы Э2(IIв), концентрация AT III в плазме крови снижалась в 1,12 раза, относительно контрольной группы К2 и находились в зоне значимости р<0,05; также, у группы Э2(IIв); содержание протеина С в плазме крови повышалось во втором триместре в 1,14 раза, по сравнению с К2, что являлось достоверным, входя в зону значимости р<0,01; концентрация протеина S в плазме у женщин группы Э2(IIв), оказывалась сниженной в 1,5 раза, по сравнению с контрольной группой К2.

При наличии у женщины в возрасте *от 25 до 34 лет генетической тромботической предрасположенности*, у группы Э2(IIп) отмечается сниже-ние содержания АТ III в плазме крови по сравнению с группой контроля К2 в 1,12 раза, что находилось в зоне значимости р<0,05; содержание в плазме крови протеина С у группы Э2(IIп), относительно контроля возрастало в 1,17 раза в плазме крови; концентрация протеина S в плазме крови у группы Э2(IIп) оказывалось пониженной в 1,7 раза по сравнению с группой контроля К2.

У женщин *старше 35 лет, при наличии генетической тромботической предрасположенности*, в плазме крови, группы Э3(IIп), согласно данным таблицы 3, содержание АТ III оказывалось сниженным в 1,09 раза, чем в плазме у группы К3, при этом данные находились в зоне значимости р<0,05; концентрация протеина С в плазме крови, у группы Э3(IIп) увеличивалась в 1,17 раза по сравнению с содержанием такового у контрольной группы К3; также, в соответствии с таблицей 3, концентрация протеина S, у женщин экспериментальной группы Э3(IIп) снижалась в 1,9 раза, что являлось наиболее значительным среди всех групп данного триместра.

Такие изменения показателей антикоагулянтной системы, возможны при наличии в генах мутаций, затрагивающих программирование MTHFR, что влечет за собой развитие в организме беременной состояния гипергомо-цистеинемии. Данное состояние будет оказывать большое влияние как отдельно на антикоагулянтную систему, так и на весь гемостаз в целом. Гипергомоцистеинемия осуществляет возрастание коагуляционного процесса за счёт активации протеина С и ингибирования и блокировки АТ III. Помимо этих нарушений возникает торможение фибринолиза, что в совокупности ведет к риску нарушения процесса протекания беременности [31].

Таким образом концентрация АТ III в плазме крови женщин с нормально протекающей беременностью во втором триместре группы Э1(II) снижалось в 1,2 раза, у группы Э2(II) в 1,15 раза, а у Э3(II) в 1,16 раза; с ранее замершей беременностью у экспериментальной группы Э2(IIв) содержание АТ III снижено в 1,12 раза; при наличии генетической тромботической предрас-положенности концентрация данного антикоагулянта в плазме у группы Э2(IIп) уменьшалась в 1,12 раза, а в Э3(IIп) в 1,09 раза. Содержание в плазме крови протеина С у женщин с нормально протекающей беременностью повышалась у группы Э1(II) в 1,09 раза, у Э2(II) в 1,12 раза и у Э3(II) увеличение достигало 1,08 раза; при наличии ранее замершей беременности концентрация протеина С у группы Э2(IIв) увеличение составляло 1,14 раза; с генетической тромботической предрасположенностью у группы Э2(IIп) содержание протеина С возросло в 1,17 раза, как и у Э3(IIп). Концентрация протеина S во втором триместре беременности у женщин с нормально протекающей беременностью группы Э1(II) снижалась в 1,6 раза, в группе Э2(II) в 1,76 раза, а у Э3(II) в 1,7 раза; с ранее замершей беременностью во втором триместре в группе Э2(IIв) уменьшалось в 1,5 раза содержание протеина S; при наличии тромботической предрасположенности концентрация данного протеина у группы Э2(IIп) снижена в 1,7 раза, а у Э3(IIп) в 1,9 раза.

**3.4** **Изменения концентрации показателей антикоагулянтной системы на третьем триместре беременности**

В ходе исследования также было определенно содержание Таких показателей антикоагулянтной системы как АТ III, протеин С и протеин S на этапе третьего триместра беременности у женщин разного возраста.

Таблица 4 ‒ Показатели антикоагулянтной системы плазмы крови на III триместре беременности

|  |  |
| --- | --- |
| Показатель / Референтные значения, % | Группа исследования |
| 18-24 лет | 25-34 лет | 35-44 лет |
| Э1(III) | К1 | Э2(III) | Э2(IIIв) | Э2(IIIп) | К2 | Э3(III) | Э3(IIIп) | К3 |
| AT III83,0-128,0 | 85,1\* \*\*+12,6 | 99,0+12,1 | 89,7\* \*\*+13,9 | 96,0 +13,8 | 96,7+14,1 | 103,3+9,3 | 88,4\*+10,4 | 83,3\*+12,2 | 104,0+12,1 |
| Протеин С70,0-140,0 | 99,2#+6,3 | 97,8+17,7 | 113,1\*#+22,2 | 125,0\*+6,8 | 114,6+6,2 | 98,0+13,2 | 110,5#+15,9 | 109,8+12,2 | 105,0+20,2 |
| Протеин S60,0-135,8 | 46,8\*+15,8 | 79,1+26,1 | 43,9\*+14,1 | 57,2 +7,5 | 44,6+8,0 | 83,2+18,5 | 40,6\*+8,6 | 42,0 +9,2 | 92,8+16,1 |
| Примечания\* – р<0,01 ‒ значимость различий показателя плазмы крови с показателями соответствующей контрольной группы;\*\* – р<0,05 ‒ значимость различий показателя плазмы крови между группами сравнения;! – р<0,05 ‒ значимость различий показателя плазмы крови с показателями соответствующей контрольной группы;# – р<0,01 ‒ значимость различий показателя плазмы крови между группами сравнения. |

Согласно данным таблицы 4, отмечалось, что в третьем триместре в плазме крови у возрастной группы *от 18 лет до 24 лет* с нормально протекающей беременностью происходило снижение содержания АТ III; у группы Э1(III) по сравнению с контролем К1, показатели понижены в 1,16 раза, причем данные являлись достоверными, так как попадали в зону значимости р<0,01; при анализе содержания протеина С в плазме крови беременных женщин группы Э1(III), наблюдалось, что концентрация антикоагулянта приближалась к значениям таковой у группы контроля К1 данного компонента с разницей всего в 1,01 раза; как отмечается из данных таблицы 4, концентрация протеина S в плазме крови экспериментальной группы Э1(III) значительно снижалась относительно группы контроля К1 в 1,7 раза, данные являлись достоверными, так как находились в зоне значимости р<0,01.

Согласно данным таблицы 4, в возрасте *от 25 до 34 лет*, концентрация АТ III во время третьего триместра в плазме крови группы Э2(III) снижалась в 1,15 раза, относительно содержания показателя у контрольной группы К3, что также являлось достоверным (р<0,01); стоит отметить, что снижение антикоагулянта у этой возрастной группы было практически схоже с таковым у группы Э1(III) и находилось в зоне значимости р<0,05; в плазме крови группы Э2(III), согласно данным таблицы 4, мы можем отметить, что происходило наиболее значительное возрастание содержания протеина С у групп с нормально протекающей беременностью относительно показателей контроль-ной группы, достигавшее 1,15 раза, что являлось достоверным, так как попадало в область значимости р<0,01; в рамках группы Э2(III) в плазме крови отмечалось снижение концентрации протеина S в плазме крови почти в половину ‒ 1,9 раза, если сравнивать её с содержанием антикоагулянта в плазме крови группы К2, что являлось достоверным, так как находилось в зоне значимости р<0,01.

Из данных таблицы 4 видно, что у женщин возраста *от 35 лет до 44 лет*, а именно в третьем триместре, в группе Э3(III) отмечалось уменьшение концентрации АТ III в плазме крови относительно контрольной группы К3 в 1,18 раза, данные являлись достоверными, так как попадали в область значимости р<0,01; исходя из данных таблицы 4, также отмечалось, что у беременных экспериментальной группы Э3(III) наблюдался рост концентрации протеина С в плазме крови и увеличение составляло 1,05 раза относительно содержания данного антикоагулянта у контрольной группы К3; также у группы Э3(III) отмечалось, снижение концентрации протеина S относительно группы К3 и достигало 2,28 раза, что являлось наиболее значительным отклонением среди всех групп, данные относительно контроля были достоверны, так как попадали в зону значимости р<0,01.

Таким образом, на третьем триместре беременности наблюдалось снижение концентрации AT III и протеина S в плазме крови, а содержание протеина С, наоборот, возрастало если сравнивать показатели с концентрацией у групп контроля.

Такие снижения концентрации АТ III в плазме крови, являются необходимыми для обеспечения защиты матери от чрезмерного кровотечения во время родов, о чём непосредственно и говорил М. М. Mišan [3] в своей работе.

Во время протекания беременности, самые низкие, на ее протяжении, показатели протеина С должны наблюдаться на III триместре беременности [2]. Такую картину мы непосредственно наблюдали из данных таблицы 4, у женщин первой возрастной группы, то есть в возрасте от 18 лет до 24 лет. Происходило это в связи с увеличением по мере протекания
беременности концентрации PAI-1, и угнетением фибринолитической активности крови [24].

Снижение протеина S в плазме крови обусловлено перераспределением свободной и связанной формы данного протеина во время беременности, так как уменьшается свободная форма, которая отвечает за антикоагулянтную активность.

При наличии у женщин в возрасте *от 25 до 34 лет ранее замершей беременности*, в третьем триместре у группы Э2(IIIв) отмечалось снижение в плазме крови концентрации АТ III в 1,07 раза, по сравнению к таковым у контрольной группы К2; содержание протеина С в плазме крови группы Э2(IIIв) характеризовалось увеличением концентрации относительно контрольной группы К2 в 1,28 раза, что являлось достоверным, так как находилось в зоне значимости р<0,01, это мы и можем заметить из данных таблицы 4; концентрация протеина S в плазме крови у женщин эксперименталь-ной группы Э2(IIIв), согласно данным таблицы 4, снижалось в 1,5 раза отно-сительно содержания антикоагулянта в группе К2.

Согласно исследованию В. Е. Радзинского [29], на группу возрастную от 24 до 30 лет приходится до 17 процентов риска спонтанного прерывания беременности. Также, автор отмечал, что чем больше в анамнезе у женщины моментов невынашивания плода, тем больше риска выкидыша при планировании следующей беременности. Стоит отметить, что дефицит АТ III представляет опасность большую опасность для женщины и может стать одной из возможных причин прерывания беременности.

Также, согласно таблице 4, при наличии у женщин *от 25 лет до 34 лет с наличием генетических отклонений связанных с системой гемостаза* содержание АТ III в третьем триместре у группы Э2(IIIп) снижалось относительно контрольной группы К2 в 1,07 раза; исходя из данных таблицы 4, у обследуемых группы Э2(IIIп) отмечалось, что концентрация протеина С возрастала в 1,17 раза, по сравнению с его содержанием в плазме крови у обследуемых контрольной группы К2; концентрация протеина S в плазме крови в третьем триместре беременности у женщин экспериментальной группы Э2(IIIп), согласно таблице 4, снижалась в 1,9 раза, относительно контрольной группы К2.

У обследуемых возраста *от 35 до 44 лет с наличием генетических тромботических предрасположенностей* группыЭ3(IIIп), согласно данным таблицы 4, содержание АТ III в третьем триместре беременности снижалось в 1,25 раза, по сравнению с контролем К3, что попадало в зону значимости р<0,01, и данные являлись достоверными; у той же группы беременных, концентрация такого антикоагулянта как протеин С в плазме крови, возрастала по сравнению с группой контроля К3 в 1,05 раза; содержание протеина S у женщин экспериментальной группы Э3(IIIп) уменьшалось в 2,21 раза, и всё также оставалось за рамками референтных значений.

Таким образом, концентрация АТ III у женщин с нормально протекающей беременностью в третьем триместре в группе Э1(III) снижалась в 1,16 раза, у группы Э2(III) в 1,15 раза, а у группы Э3(III) в 1,18 раза; при наличии ранее замершей беременности снижение АТ III составляло в группе Э2(IIIв) 1,07 раза; у женщин группы Э2(IIIп) уменьшение содержания АТ III осуществлялось в 1,07 раза, а у группы Э3(IIIп) в 1,25 раза. Концентрация протеина С в третьем триместре при нормально протекающей беременности у группы Э1(III) повышалась в 1,01 раза, у группы Э2(III) увеличение составляло 1,15 раза и у Э3(III) – в 1,05 раза; при наличии ранее замершей беременности у группы Э2(IIIв) содержание протеина С увеличено возрастало в 1,28 раза; данный антикоагулянт при тромботической генетической предрасположен-ности у группы Э2(IIIп) повышался в 1,17 раза, а у группы Э3(IIIп) в 1,05 раза. Концентрация протеина S у обследуемых с нормально протекающей беременностью группы Э3(III) снижалась в 1,7 раза, у группы Э2(III) в 1,9 раза, а у группы Э3(III) снижение наиболее значительное – в 2,28 раза; с ранее замершей беременностью у группы Э2(IIIв) уменьшение содержания протеина произошло в 1,5 раза. При наличии генетической тромботической предрас-положенности у обследуемых группы Э2(IIIп) концентрация протеина S снижалась в 1,9 раза, а у Э3(IIIп) в 2,21 раза.

**3.5** **Динамика концентрации показателей антикоагулянтной системы на разных сроках беременности**

В ходе выполнения нашей работы, следуя поставленной задаче, нами была исследована плазма крови беременных женщин с нормально протекающей беременностью, с ранее замершей беременностью в анамнезе и при наличии генетических тромботических отклонений. Также была рассмотрена плазма крови практически здоровых женщин, находящихся вне состояния беременности, как групп контроля, непосредственно для сравнения изменения содержания наиболее значимых показателей антикоагулянтной системы, таких как АТ III, протеин С и протеин S.

Изменения концентрации антикоагулянта АТ III в динамике как при нормально протекающей беременности, так и с наличием отклонений, представлены на рисунке 1.

Примечания

|  |
| --- |
| \* – р<0,01 ‒ значимость различий показателя плазмы крови с показателями соответствующей контрольной группы;! – р<0,05 ‒ значимость различий показателя плазмы крови с показателями соответствующей контрольной группы;# – р<0,01 ‒ значимость различий показателя плазмы крови между группами сравнения; \*\* – р<0,05 ‒ значимость различий показателя плазмы крови между группами сравнения;?? – р<0,05 ‒ значимость различий показателя плазмы крови между группами с тромботической предрасположенностью;№ – р<0,05 ‒ значимость различий показателя плазмы крови между группами с тромботической предрасположенностью и нормально протекающей беременностью^ – р<0,05 ‒ значимость различий показателя плазмы крови между группами с тромботической предрасположенностью и замершей беременностью;Н – нормально протекающая беременность;В – с ранее замершей беременностью в анамнезе;П – с генетической тромботической предрасположенностью;К – контрольная группа. |

Рисунок 1 – Изменения концентрации АТ III на протяжении всей беременности

Из рисунка 1 мы отмечаем, что на протяжении *нормально протекающей беременности* у женщин в возрасте от 18 до 24 лет показатели концентрации АТ III в плазме крови по сравнению с данными группы контроля, оказывались неравномерно сниженными. В первом триместре показатели уменьшались в 1,05 раза, во втором триместре уменьшение произошло более значительное в 1,2 раза. В третьем триместре отмечалось возрастание содержания АТ III в плазме крови по сравнению с показателями предыдущего триместра. Так, по сравнению с контролем, концентрация антикоагулянта в плазме крови уменьшалась в 1,16 раза.

Также из рисунка 1, было отмечено, что в пределах возрастной группы от 25 до 34 лет, происходило снижение концентрации АТ III в плазме крови по сравнению с данными о содержании антикоагулянта у контрольной группы, однако показатели оставались в практически на одном уровне в течении всей беременности, отклоняясь от показателей контроля в первом триместре беременности в 1,16 раза, во втором в 1,15 раза, и в плазме крови в третьем триместре снижение происходило в 1,15 раза, все эти показатели являлись достоверными относительно контрольных цифр (p<0,01). Таким образом снижение концентрации АТ III в плазме крови беременных происходило в среднем в 1,15 раза у средней возрастной группы, так как сравнивая показатели первого и второго триместра, обнаруживалась их достоверность относительно друг друга (p<0,01), как и при сравнении данных плазмы крови женщин находящихся на первом и третьем триместре (p<0,05).

Согласно рисунку 1, концентрация AT III, у женщин от 35 лет до 44 лет на протяжении беременности постепенно снижалась по сравнению с показате-лями содержания данного антикоагулянта у контрольной группы. Так в первом триместре концентрация АТ III уменьшалась в 1,08 раза, во втором триместре его содержание снижалось в 1,16 раза. На этапе третьего триместра беременности уменьшение составляло 1,18 раза и являлось максимальным среди всех групп с нормально протекающей беременностью. Все данные о содержании антикоагулянта у старшей возрастной группы на трёх триместрах являлись достоверным относительно контроля (p<0,01).

У женщин возраста *от 25 до 34 лет при наличии ранее замершей беременности* концентрация АТ III в плазме крови на протяжении всего срока беременности была сниженной относительно показателей контрольной группы, что отмечалось из рисунка 1. В первом триместре содержание AT III в плазме крови женщин снижено относительно показателей контрольной группы в 1,13 раза. Ко второму триместру, она уменьшалась в 1,12 раза, и относительно контроля данные о содержании в плазме АТ III являлись достоверными (p<0,01). А в третьем триместре наблюдался рост содержания AT III в плазме крови относительно двух предыдущих и в сравнении с контрольной группой, снижение составило 1,07 раза. Таким образом на протяжении беременности происходил рост концентрации AT III в плазме крови женщин, у которых были диагностированы ранее замершие беременности, однако показатели были снижены относительно контрольной группы.

Стоит отметить, что у женщин, с наличием ранее замершей беремен-ности, показания которых были проанализированы, имеется генетическая предрасположенность к тромбофилии – патологическому состоянию, для которого характерно черезмерное тромбообразование. Женщины с данной патологией имеют высокую вероятность потери беременности, внутриутробной гипоксии, а также задержки роста плода [6]. В своей работе, А. Ю. Рудзевич [35], отмечал, что есть множество мутаций, которые приводят к дефициту компонентов антикоагулянтной системы, все из которых оценить невозможно, поэтому в таких случаях оценивают не мутацию генов, а конечный белок, в частности его дефицит.

У женщин с наличием *генетических тромботических предрасположен-ностей в возрастной группе от 25 до 34 лет,* как отмечается из рисунка 1, концентрация AT III в плазме крови в первом триместре беременности снижалась относительно показателей контрольной группы в 1,17 раза, данные являлись достоверными (p<0,01). Во втором триместре содержание АТ III в плазме крови уменьшалось в 1,12 раза по сравнению с контрольной группой, а в третьем триместре разница концентрации антикоагулянта в плазме крови по сравнению с контролем составила 1,07 раза. То есть, относительно контрольной группы показатели концентрации АТ III были снижены более значительно, но по мере прогрессирования процесса беременности, они увеличивались в своем содержании. В это же время у женщин данного возраста с нормально развивающейся беременностью показатели AT III в плазме крови на протяжении всей беременности оставались в пределах одного уровня.

У беременных в возрасте *от 35 лет до 44 лет с имеющимися генетическими тромботическими предрасположенностями* снижение кон-центрации АТ III на этапе первого и второго триместра беременности снижено в 1,1 раза. В третьем триместре снижение антикоагулянта в плазме крови было более значительное ‒ в 1,25 раза и при сравнении со вторым триместром, являлось достоверным (p<0,05), что отмечалось из рисунка 1.

В ходе работы было рассмотрено изменение протеина С плазмы крови в ходе беременности в динамике, представленное на рисунке 2.

Примечания

|  |
| --- |
| \* – р<0,01 ‒ значимость различий показателя плазмы крови с показателями соответствующей контрольной группы;! – р<0,05 ‒ значимость различий показателя плазмы крови с показателями соответствующей контрольной группы;# – р<0,01 ‒ значимость различий показателя плазмы крови между группами сравнения; \*\* – р<0,05 ‒ значимость различий показателя плазмы крови между группами сравнения;× – р<0,01 ‒ значимость различий показателя плазмы крови между группами с замершей беременностью;? – р<0,01 ‒ значимость различий показателя плазмы крови между группами с тромботической предрасположенностью;?? – р<0,05 ‒ значимость различий показателя плазмы крови между группами с тромботической предрасположенностью;Н – нормально протекающая беременность;В – с ранее замершей беременностью в анамнезе;П – с генетической тромботической предрасположенностью;К – контрольная группа. |

Рисунок 2 – Изменения концентрации протеина С на протяжении всей беременности

Содержание протеина С, в отличии от АТ III, имело тенденцию к увеличению, относительно данных о его концентрации в плазме крови у контрольных групп. Так, из рисунка 2 видно, что у женщин *с нормально протекающей беременностью в возрасте от 18 до 24 лет* содержание протеина С в первом триместре беременности возрастало в 1,08 раза. Во втором триместре повышение протеина в плазме составляло 1,09 раза, так что данные о содержании антикоагулянта практически равно на первых двух триместрах, что являлось достоверным (p<0,05), а в третьем триместре беременности концентрация была практически равна таковой у контрольной группы, с разницей всего в 1,01 раза. То есть, по мере протекания беременности содержание протеина С в плазме крови с началом беременности возрастало, а к её концу приближалось к значению показателей группы контроля.

У женщин в возрасте *от 25 до 34 лет* концентрация протеина С, согласно рисунку 2, постепенно увеличивалась. Так в первом триместре содержание антикоагулянта повышалась относительно контрольной группы в 1,06 раза. Во втором триместре концентрация протеина С возрастала в 1,12 раза, а в третьем триместре происходило его наиболее значительное увеличение в 1,15 раза, что являлось достоверным относительно контроля (p<0,01).

У обследуемых в возрасте *от 35 лет до 44 лет*, содержание протеина С было повышено относительно контрольной группы, но увеличение проис-ходило волнообразно. Так, исходя из рисунка 2, в первом триместре беременности увеличение происходило менее значительное с отличием в несколько десятых, относительно группы контроля. Во втором триместре рост в плазме крови протеина С составлял 1,08 раза. А в третьем триместре, по сравнению со вторым, концентрация снизилась, но все еще была повышенной относительно показателей контрольной группы в 1,05 раза.

Из рисунка 2 отмечается, что в плазме крови происходило возрастание протеина С в плазме крови на всех сроках у женщин *с ранее наблюдавшейся замершей беременностью* в возрасте от 25 до 34 лет. Так в первом триместре происходило увеличение в 1,08 раза, на втором триместре наблюдался рост содержания протеина С в плазме крови в 1,14 раза. А у женщин в третьем триместре беременности возрастание наиболее значительное ‒ в 1,28 раза, что являлось достоверным (p<0,01).

Возрастание содержания протеина С возможно из-за приемов эстрогеновых препаратов, которые выравнивают гормональный статус женщины в период подготовки к родам, для стимуляции тканей
размножении [9].

Согласно рисунку 2, при изучении изменения концентрации протеина С наблюдалось возрастание на всех этапах беременности *при наличии генетических нарушений системы гемостаза у женщин от 25 до 34 лет*. Однако на втором и третьем триместре его концентрация была примерно на одном уровне, а в первом триместре содержание протеина С в плазме крови возрастало в 1,04 раза, а в двух последующих происходило возрастание
в 1,17 раза, что между собой являлось достоверным (p<0,05). Это увеличение было более значительным, чем у показателей здоровых беременных женщин соответствующего возраста.

У женщин в возрасте *от 35 лет до 44 лет с имеющимися генетическими тромботическими предрасположенностями* содержание протеина С в плазме крови в первом триместре беременности характеризовалось уменьшением концентрации относительно контрольной группы, в то время как во всех остальных случаях, наблюдалось его увеличение. Снижение происходило в 1,06 раза. Далее, по мере прогрессирования беременности происходило возрастание содержания данного компонента антикоагулянтной системы, относительно контрольной группы в 1,17 раза во втором триместре, а в третьем в 1,04 раза.

Часто, одной из причин прерывания беременности могут являться нарушения в системе протеина С, которые проявляются как следствие его уменьшение из-за генетических дефектов. Поэтому в старшей возрастной группе наличие данного фактора может сильно негативно сказаться на состоянии беременной, как большей группы риска.

В ходе работы, были рассмотрены изменения концентрации протеина S как при нормально протекающей беременности, так и с генетической тромботической предрасположенностью, а также с наличием в анамнезе ранее замершей беременности, что и представлено на рисунке 3.

Примечания

|  |
| --- |
| \* – р<0,01 ‒ значимость различий показателя плазмы крови с показателями соответствующей контрольной группы;Н – нормально протекающая беременность;В – с ранее замершей беременностью в анамнезе;П – с генетической тромботической предрасположенностью;К – контрольная группа. |

Рисунок 3 – Изменения концентрации протеина S на протяжении всей беременности

Концентрация протеина S в плазме крови женщин *с нормально протекающей беременностью в возрасте от 18 до 24 лет,* как мы можем заметить из рисунка 3, имела тенденцию к снижению, относительно содержания протеина характерной для контрольной группы на всех сроках беременности. Также значения показателей оказывались за нижней границей референсных значений. Так, в первом триместре и во втором, концентрация протеина S в плазме крови оказывалась сниженной в 1,6 раза относительно содержания антикоагулянта у контрольной группы, а в третьем триместре опускалась до 1,7 раза. Все показатели являлись достоверными относительно концентрации протеина S в плазме крови у группы контроля (p<0,01).

Также, при *нормально протекающей беременности* у женщин возраста от *25 до 34 лет*, отмечалось снижение концентрации протеина S в плазме крови на всех её сроках, исходя из рисунка 3. Причем снижение было более сильное, чем у женщин группы от 18 до 24 лет. Так в первом триместре наблюдалось уменьшение содержания протеина S в 1,6 раза. Во втором триместре в плазме крови концентрация протеина S оказывалась сниженной в 1,76 раза, а в третьем триместре уменьшение было практически в половину ‒ в 1,9 раза. Изменение концентрации антикоагулянта на всех триместрах являлось достоверным относительно содержания протеина в плазме крови у группы контроля (p<0,01).

По мере прогрессирования процесса беременности у женщин в возрасте *от 35 до 44 лет*, исходя из рисунка 3, отмечается снижение концентрации протеина S относительно показателей контрольной группы. Так в первом триместре уменьшение содержания протеина происходило в 1,7 раза, как и во втором триместре. В третьем триместре снижение концентрации протеина S было наиболее значительным, среди исследуемых групп, и составляло 2,28 раза. Все показатели являлись достоверными относительно концентрации протеина в плазме крови у группы контроля (p<0,01).

Отмечается из рисунка 3, что показатели концентрации протеина S в плазме крови во время беременности, осложненной *ранее имевшейся замершей беременностью* у женщин в возрасте от 25 до 34 лет на протяжении всего срока оставались примерно на одном уровне, но были снижены на протяжении всей беременности в 1,5 раза, что происходило в результате увеличения С4b-переносящего белка [26].

У женщин с наличием в анамнезе *генетических тромботических предрасположенностей от 25 до 34 лет,* концентрация протеина S по мере протекания беременности снижалась, как и у здоровых женщин и уменьшалась постепенно в 1,6 раза, в 1,7 раза и в 1,9 раза соответствуя первому, второму и третьему триместру беременности.

У беременных в возрасте *от 35 лет до 44 лет с имеющимися генети-ческими тромботическими предрасположенностями* концентрация в плазме крови протеина S во время беременности оказывалась сниженной. Однако понижение содержания было волнообразное и по мере протекания беремен-ности относительно контрольной группы составляло 2,27 раза в первом триместре, 1,9 раза во втором и 2,2 раза в третьем триместре беременности. Такое снижение концентрации протеина S именно на первом триместре являлось максимальным среди всех групп на этом этапе беременности.

Таким образом, концентрация AT III в плазме крови, в процессе беременности снижалась; в возрасте от 25 до 34 лет снижение носила постепенный и равномерный характер на протяжении всей беременности, в то время, как у группы, с генетическими нарушениями старше 35 лет к третьему триместру уменьшение было в 1,25 раза и являлось максимальным; концентрация протеина С увеличивалась, относительно контроля; у женщин до 24 лет она приближалась к контрольным значениям к концу беременности, а с ранее замершей беременностью возраста от 25 до 34 лет, наоборот к третьему триместру происходило его наиболее значительное увеличение в 1,28 раза; также при наличии генетических тромботических предрасположенностей у старшей возрастной группы, отмечалось на первом триместре снижение концентрации протеина С, в отличии от остальных; содержание протеина S постоянно оказывалось сниженным и за нижней гарницей референтных значений, где более значительное снижение было на третьем триместре у старшей возрастной группы с нормально протекающей беременностью.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

В ходе данной работы нами были выявлены следующие особенности изменения компонентов антикоагулянтной системы в плазме крови женщин на разных сроках беременности.

1) в первом триместре значительное снижение концентрации АТ III отмечалось в плазме беременных с генетическими нарушениями Э2(Iп) ‒ в 1,17 раза, а менее значительные изменения были отмечены в плазме группы Э1(I) ‒ в 1,05 раза; протеин С в плазме женщин группы Э1(I) был повышен в 1,18 раза, в плазме групп женщин среднего возраста в норме и при патологии – Э2(I), Э2(Iв), Э2(Iп) возрастание произошло в 1,06 раза; концентрация протеина С в плазме группы Э3(Iп) снижался в 1,06 раза; концентрация протеина S в плазме всех групп равномерно повышался в 1,6 раза, за исключением плазмы беременных с генетической предрасположенностью Э3(Iп), где уменьшение концентрации составляло – 2,27 раза в сравнении с показателями групп контроля;

2) концентрация АТ III в плазме крови женщин во втором триместре в группе Э1(II) была ниже нормы в 1,2 раза, в плазме группы среднего возраста было практически равное уменьшение концентрации, в среднем в 1,13 раза, в плазме группы Э3(II) ‒ в 1,16 раза; содержание в плазме крови протеина С значительно увеличивалось в плазме крови групп с генетическими отклонениями Э3(IIп) в 1,17 раза, в плазме группы с нормально протекающей беременностью Э1(II) – в 1,19 раза, в плазме групп среднего возраста увеличение концентрации – в 1,16 раза; содержание протеина S в плазме крови беременных экспериментальных групп с нормой и патологией было отмечено равномерное снижение, в среднем в 1,7 раза;

3) концентрация АТ III в третьем триместре значительно снижалась в плазме крови группы с тромботической предрасположенностью Э3(IIIп)
в 1,25 раза, в плазме обследуемых младшей возрастной группы – равномерно понижалась в 1,15 раза; содержание в плазме крови протеина С у значительно увеличивалось в плазме крови группы с ранее замершей беременностью в анамнезе Э3(IIв) – в 1,28 раза; концентрация протеина S в плазме крови группы Э3(IIIп) снижалась в 2,28 раза, у остальных групп – в 1,8 раза;

4) концентрация AT III в плазме крови, в процессе беременности снижалась; в возрасте от 25 до 34 лет снижение было практически равномер-ное, в плазме крови группы, с генетическими нарушениями старше 35 лет к третьему триместру уменьшение было в 1,25 раза; концентрация протеина С увеличивалась в плазме крови женщин до 24 лет она приближалась к значениям контроля к концу беременности, в плазме крови беременных с ранее замершей беременностью возраста от 25 до 34 лет к третьему триместру происходило наиболее значительное увеличение в 1,28 раза; в плазме крови беременных с генетически тромботическими предрасположенностями старшей возрастной группы в первом триместре концентрация протеина С снижалась в отличии от остальных групп; содержание протеина S в плазме было сниженным относительно показателей контрольной группы и референтных значений, где значительное понижение концентрации было отмечено в плазме женщин старшей возрастной группы на третьем триместре с нормально протекающей беременностью.

Таким образом, работа выполнена и цель исследования была достигнута.

**СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Arias’ Practical Guide to High Risk Pregnancy and Delivery : A South Asian Perspective / A. Bhide, S. Arulkumaran, K. Damania, S. Daftary 5th Edition / ‒ India : ELSEVIER, 2020. ‒ Р. 359. ‒ ISBN 978-81-312-5650-3.

2. Free protein s reference ranges in gravidas without hereditary and acquired thrombophilia. / А. Basaran, Ö. Deren, Y. Buyukasik, M. Basaran // Indian J Hematol Blood Transfus. ‒2015. ‒ №31(2). ‒ Р. 286-291.

3. Mišan, M. M. / Normal reference ranges for laboratory tests in pregnancy / M. M. Mišan, D. Zoričić, L. Honović // Medicina Fluminensis. ‒ 2014. ‒ №50.
 ‒ P. 54-60. ‒ ISSN 1848-820X.

4. Безруков, А. В. Новые программируемые анализаторы показателей гемостаза / А. В. Безруков, Е. Н. Ованесов // Клинико-лабораторный консилиум. ‒ 2007. ‒ № 16. ‒ С. 94-96. ‒ ISSN 2077-5059.

5. Биохимия : учебник / под ред. Е. С. Северина. – 5-е изд., исп. и доп. ‒ Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. ‒ 768. ‒ ISBN 978-5-9704-4881-6.

6. Блощинская, Г. В. Оптимизация использования антикоагулянтной терапии при профилактике гестационных осложнений у беременных с тромбофилией / Г. В. Блощинская, И. А. Блощинская // [Дальневосточный медицинский журнал](https://cyberleninka.ru/journal/n/dalnevostochnyy-meditsinskiy-zhurnal). ‒ 2019. ‒ №2. ‒ С. 79-84. ‒ ISSN 1994-519.

7. Будыкина, Т. С. Эффективный инструмент оценки состояния гемостаза во время беременности : тромбофотометрия динамическая (тромбодинамика) / Т. С. Будыкина, В. М. Гурьева, Ф. Ю. Верхоломова // Российский вестник акушера-гинеколога. ‒ 2015. ‒ № 15(4). ‒ С. 95-100. ‒ ISSN 1726-6122.

8. Дифференциальная диагностика нарушений системы гемостаза с использованием инструментов и реагентных систем / под ред. С. А. Васильева, В. В. Самойленко ‒ Москва : Instrumentation Laboratory, 2014. ‒ 73 с. ‒ ISBN: 8-1899-9564-2.

9. Ефименко, О. А. Гемостаз и женские половые гормоды. .Обзор литературы / А. О. Ефименко, И. А. Родионова // Репродуктивная ендокринологiя. ‒ 2018. ‒ №1. ‒ С. 22-26. ‒ ISSN 2309-4117.

10. Иванец, Т. Ю. Референсные интервалы для основных параметров клинического анализа крови в динамике физиологической беременности. Сравнительный анализ с беременностью после ЭКО и ПЭ / Т. Ю. Иванец, Ю. В. Кесслер, В. Г. Колодько // Клиническая лабораторная диагностика. ‒ 2017.
 ‒ № 62. ‒ С. 18-24. ‒ ISSN 0869-2084.

11. Инструкция по применению реагента Хемосил антитромбин // Instrumentation Laboratory : [сайт]. ‒ 2021. ‒ URL : https://www.instrumentation
laboratory.com/en/hemosil-reagents-scrollto=title-container--6 (дата обращения 08.03.2021);

12. Инструкция по применению реагента Хемосил протеин С // Instrumentation Laboratory : [сайт]. ‒ 2021. ‒ URL https://manualzz.com/doc/
it/5563301/hemosi-protein-c---ilex-medical-systems (дата обращения 10.03.2021);

13. Инструкция по применению реагента Хемосил протеин // Instrumentation Laboratory : [сайт]. ‒ 2021. ‒ URL https://www.instrumentation
laboratory.com/en/hemosil-reagents-scrollto=title-container--6 (дата обращения 08.03.2021);

14. Кишкун, А. А. Руководство по лабораторным методам диагностики / А. А. Кишкун. ‒ Москва : «ГЭОТАР-Медиа», 2007. – 800 с. ‒ ISBN: 5-9704-0316-4.

15. Клиническая лабораторная диагностика : национальное руководство : в 2 т. – Т. 1. / под ред. В. В. Долгова, В. В. Меньшикова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2012. ‒ 928 с. – ISBN 978-5-9704-2129-1.

16. Клычева, М. М. Особенности регуляции процессов гемостаза в поздние сроки беременности нормально протекающей беермености : специальность 03.03.01 «Физиология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук / Клычева Майя Михайловна ; «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова». ‒ Иваново, 2018. ‒ 142 с. ‒ Библиогр.: с. 14-15.

17. Кольман, Я. Наглядная биохимия : пер. с англ. Т. П. Мословой / Я. Кольман, К.-Г. Рём. ‒ 6-е изд. ‒ Москва : Лаборатория знаний, 2020. ‒ 509 с. ‒ ISBN 978-5-00101-217-7.

18. Кудинова, И. Ю. Роль фибринолитической активности крови в предотвращении венозных тромбоэмболических осложнений при физиологической беременности : специальность 14.01.21 «Гематология и переливание крови» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Кудинова Ирина Юрьевна ; Алтайский государственный медицинский университет. – Барнаул, 2018. – 95 с. – Библиогр.: с. 11-13.

19. Медянникова, И. В. Гемостазиологический контроль при беремен-ности / И. В. Медянникова // Клиницист. ‒ 2014. ‒ № 1. ‒ С. 47-52. ‒ ISSN 1818-8338.

20. Мельников, А. П. Рациональная антикоагулянтная терапия при беременности / А. П. Мельников, В. А. Петрухин, И. А. Половинкина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. ‒ № 1. ‒ С. 23-28. ‒ ISSN 2309-6122.

21. Методы клинических лабораторных исследований / Под ред. профессора В. С. Камышникова. 8-е изд. – Москва : МЕДпресс-информ, 2016. – 736 с. ‒ ISBN 978-5-00030-273-6.

22. Михайлиди, И. А. К вопросу о нарушениях в системе протеина С с разнообразной акушерской патологией в анамнезе у беременных / И. А. Михай-лиди // Акушерство, гинекология и репродукция. ‒ 2014. ‒ № 3. ‒ С.59-64.

23. Момот, А. П. Физиологическая беременность как модель несос-тоявшегося тромбоза / А. П. Момот // Акушерство и гинекология. ‒ 2017.
‒ № 2. ‒ С. 44-52. ‒ ISSN 2541-8491.

24. Муратова, А. Ю. Биохимические и генетические основы патогенеза тромбофилии у беременных женщин и влияние на систему гемостаза новорожденных : специальность 14.03.03 «Патологическая физиология» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Муратова Анна Юрьевна ; Северо-Кавказский федеральный университет. ‒ Ставрополь, 2017. ‒ 332 с. – Библиогр.: с. 28-35.

25. Мурашко, А. В. Антикоагулянтная терапия при беременности / А. В. Мурашко // Трудный пациент. ‒ 2009. ‒ Т. 7, № 1-2. ‒ С. 5-10. ‒ ISSN 2074-1995.

26. Мурашко, А. В. Течение беременности и свертывающая система крови / А. В. Мурашко, Ю. С. Драпкина, Н. С. Королева // Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева. ‒ 2016. ‒ № 3. ‒ С. 181-186. ‒ ISSN 2313-8726.

27. Мусинов, И. М. Система гемостаза / И. М. Мусинов // Вестник российской военно-медицинской академии. ‒ 2016. ‒ № 3. – С. 167-170. – ISSN 182-7392.

28. Назаренко, Г. И. / Клиническая оценка результатов лабораторных исследований / Г. И. Назаренко, А. А. Кишкун. ‒ Москва : Медицина, 2000.
– 544с. ‒ ISBN 5-225-04579-0.

29. Неразвивающаяся беременность. Методические рекомендации МАРС (Международной дисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины) / В. Е. Радзинский. ‒ Москва : Редакция журнала StatusPraesens, 2015. ‒ 48 с. ‒ ISBN 978-5-905796-73-9.

30. Патофизиология системы гемостаза. Методические разработки для самостоятельной работы студентов лечебного и педиатрического факультетов / Под редакцией проф. Г. В. Порядина. ‒ Москва : изд-во РГМУ, 2013. ‒ 38 с. ‒ ‒ ISBN: 8-1979-9569-2.

31. Пестрикова, Т. Ю. Коррекция гемостазиологических нарушений у пациенток с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза / Т. Ю. Пестрикова, И. В. Юрасов, Е. А. Юрасова, Т. Д. Ковалева // Гинекология. ‒ 2013. ‒ №5. ‒ С. 25-28. ‒ ISSN: 2079-5696.

32. Пизова, Н. В. Тромбофилии : генетические полиморфизмы и сосудистые катастрофы / Н. В. Пизова. ‒ Москва : ИМА-ПРЕСС, 2013. ‒ 248 с. ‒ ISBN 978-5-904356-18-7.

33. Прасмыцкий, О. Т. Свертывающая система крови у беременных женщин с гестозом при оперативном родоразрешении / О. Т. Прасмыцкий, А. А. Шматова, А. В. Барбулат // Медицинский журнал. ‒ 2012. ‒ №3. С. 106-111.

34. Применение антикоагулянтов в клинической практике : пособие для врачей / И. И. Потапова, М. Г. Русаленко, Е. С. Евсейчик, О. П. Кононова. – Гомель : изд-во ГУ РНПЦ РМиЭЧ, 2018. – 40 с. ‒ ISBN 978-5-904476-18-9.

35. Рудзевич, А. Ю. Изменения гемостаза у беременных с тромбофилией, возможность профилактики осложнений беременности при приобретенной тромбофилии и антифосфолипидном синдроме / А. Ю. Рудзевич // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2019. – № 1. – С. 48-54. ‒ ISSN 2500-0780.

36. Самаль, Т. Н. Клиническая патофизиология гемостаза и кислотно-основного состояния : учебно-методическое пособие / Т. Н. Самаль. – Минск : изд-во БГМУ, 2019. – 31 с. – ISBN 978-985-21-0241-4.

37. Сидорова И. С. Течение и ведение беременности по триместрам / И. С. Сидорова, И. О. Макаров. ‒ Москва : Медицинское информационное агентство, 2009. ‒ 298 с.

38. Система гемостаза : физиология, патофизиология и медикаментозная коррекция : учебно-методическое пособие / Э. С. Питкевич, Т. С. Угольник, А. А. Лызиков, Ю. И. Брель. – Гомель: изд-во Гомельского государственного медицинского университета, 2007. – 44 с. ‒ ISSN 978-985-6679-85-8.

39. Современные лабораторные тесты и их интерпретация / А. И Паль-чевский, А. А. Кириллов, А. А. Мельник, М. Тиссен. ‒ Киев : Книга плюс, 2006. ‒ 296 с. ‒ ISBN 966-7619-83-4.

40. Станоевич, И. В. Дискуссионные аспекты физиологии женской репродуктивной системы : медицинская и демографическая проблемы /
И. В. Станоевич // Российский вестник акушера-гинеколога, 2012. ‒ №12. ‒ С. 73-77. ‒ ISSN 1726-6122.

41. Тромбофилия и беременность / М. В. Галайко, О. В. Рыбина, М. С. Литвиненко [и др.] // Клиническая онкогематорогия. Фундаментальные исследования и клиническая практика. ‒ 2017. ‒ № 10. ‒ С. 409-422. ‒ ISSN 1997-6933.