

Возможности оптимизации подготовки к беременности при наличии состояний, сопровождающихся эндотелиальной дисфункцией

М.А. Виноградова✉, ORCID: 0000-0001-9827-1922, e-mail: mary-grape@ya.ru

Т.В. Кирсанова, ORCID: 0000-0002-6125-590X, e-mail: a_tatya@mail.ru

Д.С. Серебрянская, ORCID: 0000-0001-8464-6789, e-mail: diaser@inbox.ru

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Резюме

Реализация репродуктивной функции является одной из главных составляющих качества жизни женщин. Несмотря на значительные успехи в терапии бесплодия и профилактике репродуктивных потерь, данные проблемы все еще остаются актуальными. Также важна своевременная диагностика различных патологических процессов для определения тактики подготовки женщин к беременности и дальнейшего ее ведения с учетом патогенетических особенностей заболеваний. Предпринимаются различные попытки оптимизации как диагностических, так и терапевтических подходов. Особое внимание направлено на выделение групп риска и обеспечение максимально эффективной подготовки к беременности, принимая во внимание возможные факторы риска неблагоприятных исходов. Адекватная диагностика фоновой патологии и применение доказанно эффективных методов прегравидарной подготовки способны обеспечить значительное улучшение исходов беременности. Особенности функционирования сосудистой системы способны сказаться как на жизни женщины в целом, так и на исходах беременности. Дисфункция эндотелия – составная часть патогенеза множества нозологий (сахарный диабет, хроническая венозная болезнь, гипертоническая болезнь, аутоиммунная патология и др.). Восстановление нарушения работы эндотелия сосудов и, как следствие, профилактика вероятных сосудистых осложнений – одна из новых целей в превентивном подходе к беременности. Многообещающим центром данного подхода рассматривается препарат сулодексид. Три основных эффекта данного препарата – антитромботический, противовоспалительный и защитный в отношении эндотелия – обеспечивают значительное расширение возможностей подготовки к беременности при многих нозологиях. В данном обзоре представлены основные его особенности и области применения.

Ключевые слова: дисфункция эндотелия, сулодексид, репродуктивные потери, хроническая венозная болезнь, прегравидарная подготовка

Для цитирования: Виноградова М.А., Кирсанова Т.В., Серебрянская Д.С. Возможности оптимизации подготовки к беременности при наличии состояний, сопровождающихся эндотелиальной дисфункцией. *Медицинский совет.* 2020;(3):68–73. doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-68-73.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Possibilities of optimization of pregnancy preparation in the presence of conditions accompanied by endothelial dysfunction

Mariya A. Vinogradova✉, ORCID: 0000-0001-9827-1922, e-mail: mary-grape@ya.ru

Tat'yana V. Kirsanova, ORCID: 0000-0002-6125-590X, e-mail: a_tatya@mail.ru

Diana S. Serebriyskaya, ORCID: 0000-0001-8464-6789, e-mail: diaser@inbox.ru

National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after academician V.I. Kulakov; 4, Oparina St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

The implementation of the reproductive function is one of the main components of women's quality of life. Despite significant progress in the treatment of infertility and prevention of reproductive losses, these problems are still relevant. It is also important to timely diagnose various pathological processes in order to determine the tactics of preparing women for pregnancy and its further management, taking into account the pathogenetic characteristics of diseases. Various attempts have been made to optimize both diagnostic and therapeutic approaches. Special attention is paid to identifying risk groups and ensuring the most effective preparation for pregnancy, taking into account possible risk factors for adverse outcomes. Adequate diagnostics of background pathology and the use of proven effective methods of pregravid preparation can significantly improve pregnancy outcomes. Peculiarities of the vascular system functioning may affect both the life of the woman in general and the outcome of pregnancy. Endothelial dysfunction is a component of pathogenesis of many

nosologies (diabetes mellitus, chronic venous disease, hypertension, autoimmune pathology, etc.). Restoration of vascular endothelial dysfunction and, as a consequence, prevention of probable vascular complications is one of the new goals in the preventive approach to pregnancy. The promising center of this approach is considered to be the drug sulodexide. The three main effects of this drug – antithrombotic, anti-inflammatory and defensive in relation to endothelium – provide a significant increase in pregnancy preparation possibilities in many nosologies. This review presents its main features and areas of use.

Keywords: endothelial dysfunction, sulodexide, reproductive losses, chronic venous disease, pregravid preparation

For citation: Vinogradova M.A., Kirsanova T.V., Serebriyskaya D.S. Possibilities of optimization of pregnancy preparation in the presence of conditions accompanied by endothelial dysfunction. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(3):68–73. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-68-73.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В основе многих патологических процессов женской репродуктивной системы лежат нарушения в работе сосудистой системы. Сбалансированность гемостаза зависит от взаимодействия плазменных и тромбоцитарных факторов, а также от нормального функционирования эндотелия сосудов. Дисфункция эндотелия может быть обусловлена воздействием различных повреждающих факторов на стенку сосуда в результате метаболических нарушений, воспаления, аутоиммунных процессов, осложнений беременности. Возникающий при этом прокоагулянтный потенциал может приводить к нарушению кровоснабжения различных органов. Эндотелиальная дисфункция является важным звеном патогенеза многих заболеваний: артериальной гипертензии, сахарного диабета, хронической венозной недостаточности, хронического эндометрита [1].

ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ ПАТОЛОГИИ

Известно, что повреждение эндотелия является важной составляющей триады Вирхова, а соответственно, неотъемлемой частью патогенеза тромботических событий. В физиологических условиях поверхностный слой эндотелия сосудов (гликокаликс) выступает в роли рецептора механического раздражения, участвует в регуляции тонуса сосудов и их проницаемости, а также контролирует взаимодействие циркулирующих клеток крови с клетками эндотелия. Повреждение гликокаликса неизбежно приводит к нарушению полноценного функционирования эндотелия и сосуда в целом. При патологических процессах, таких как атеросклероз, ишемия и диабет, происходит истончение гликокаликса и активация эндотелиальных клеток. В сочетании эти два фактора запускают каскад реакций, способных приводить к сужению сосудов и их тромбированию. Нередко в качестве причины бесплодия или невынашивания беременности рассматривается хронический воспалительный процесс, при котором нарушается микроциркуляция и страдает функция эндотелия.

Мембрана эндотелия непосредственно контактирует с током крови, и даже незначительные ее повреждения способны приводить к активации каскада свертывающей системы. К примеру, нередко у пациентов в группе риска выявляется такая патология, как хронический эндометрит (ХЭ). Это хроническое воспалительное заболевание протекает фактически бессимптомно. Недавние исследования показали потенциальное неблагоприятное воздействие ХЭ на фертильность. По данным современной литературы, распространенность ХЭ составляет до 56,8% у женщин, страдающих бесплодием, и до 67,6% у женщин с привычным невынашиванием беременности. Считается, что микроорганизмы являются основной причиной возникновения ХЭ, поскольку назначение антибиотиков является эффективной терапией для ХЭ [2]. Сообщалось, что пациенты, у которых был вылечен ХЭ, имеют более высокую частоту наступления беременности и имплантации по сравнению с пациентами с персистирующим ХЭ [3]. Учитывая то, что ХЭ – это длительный, часто полиэтиологичный воспалительный процесс, одним из его проявлений становится нарушение функции эндотелия сосудов эндометрия, приводящее к активации свертывающей системы крови и в результате к нарушению процессов инвазии трофобласта. Эти нарушения безусловно являются вторичными, но данных о возможной длительности и обратимости эндотелиальной дисфункции сосудов эндометрия после элиминации возбудителя и стихания воспалительного процесса в современной литературе не обнаружено. В подобных случаях антикоагулянтная терапия не способна устранить причину, важно избрать терапевтический подход, направленный на восстановление гликокаликса.

Наиболее перспективным средством для коррекции эндотелиальной дисфункции является сулодексид [4]. Известно, что поверхность просвета сосуда выстлана гликокаликсом, который состоит из богатого углеводами слоя протеогликанов, гиалуроновой кислоты, гликопротеинов и адсорбированных белков плазмы. Гликокаликс выполняет несколько функций, в том числе контролирует сосудистый тонус и регулирует проницаемость, ингибирует активность комплемента и взаимодействует с лейкоцитами и тромбоцитами [5, 6]. Главной из его

функций является поддержание тока крови посредством обеспечения антитромботического и профибринолитического эффекта. Ключевым звеном в этом процессе является антитромбин, который связан с гепарансульфатными протеогликанами и взаимодействует с факторами свертывания. Гепарин, сульфатированный гликозаминогликан, оказывает множественные благоприятные эффекты на эндотелий за счет защиты от активных форм кислорода, ингибирования связывания лейкоцитов и подавления цитокинов. Гепарин также связывается непосредственно с эндотелием и восстанавливает гликокаликс.

Сулодексид содержит приблизительно 80% гепарансульфата (также известного как быстро движущийся гепарин) и 20% дерматансульфата [7]. Сульфатированные домены похожи на домены гепарина и имеют общие свойства связывания с белками, хотя гепарансульфатные цепи обычно длиннее, чем у гепарина [8]. Гепарансульфат имеет молекулярную массу 7000 дальтон по сравнению с 4000–5000 дальтон для низкомолекулярного гепарина и 15000 дальтон для нефракционированного гепарина.

Дерматансульфат проявляет антикоагулянтную активность за счет угнетения активности фактора X и активации тромбина через кофактор гепарина II, природный ингибитор. Сулодексид выпускается для применения во внутривенных и внутримышечных формах вместе с оральными капсулами. Пиковые концентрации достигаются вскоре после внутривенной инъекции, уменьшаются через 1–4 ч, а затем достигают нулевой концентрации через 18 ч. В отличие от гепаринов сулодексид может всасываться в кишечнике [8–10]. Метаболизм происходит через печень, и экскреция в основном осуществляется почками. Механизмы действия сулодексида способствуют его широкому клиническому применению (рис.).

В основе действия сулодексида лежат три наиболее важных механизма: антитромботический, противовоспалительный и протективный в отношении эндотелия. Антитромботический эффект сулодексида направлен на снижение генерации тромбина благодаря антипротеазной активности как антитромбина, так и гепарина-кофактора II [12]. Сулодексид ускоряет спонтанный фибринолиз образовавшегося сгустка путем повышения тканевого активатора плазминогена и снижения

ингибитора активатора плазминогена [13], также он способен снижать агрегацию тромбоцитов [14]. Сулодексид угнетает активацию лейкоцитов и их адгезию к эндотелиальным клеткам, уменьшает высвобождение цитокинов, фактора некроза опухоли и фактора агрегации тромбоцитов из полиморфноядерных лейкоцитов [9, 15]. Считается, что гепарин и производные гепарина связывают белки острой фазы и компоненты комплемента, цитокины и факторы роста. Гепарины также ингибируют адгезию к эндотелиальным клеткам путем связывания L- и P-селектина [9, 16]. Кроме того, сулодексид усиливает эффекты высвобождения растворимого эндоглина из моноцитов, что считается важным противовоспалительным действием [17]. Уменьшая секрецию медиаторов воспаления, включая интерлейкины 1 β , 7, 8, 12, 17 и гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, сулодексид подавляет действие макрофагов [18, 19]. Считается, что гепарановый компонент подавляет производство супероксида в нейтрофилах [20]. Реактивные виды оксидов также уменьшаются за счет повышения активности супероксиддисмутазы [21].

Через гепарановый компонент осуществляется угнетение гепараназы, которая расщепляет гепарансульфатные цепи протеогликанов и способна повредить гликокаликс. Деградация гликокаликса обеспечивает более легкую адгезию воспалительных клеток, накопление липидов в интиме и высвобождение цитокинов и хемокинов, связанных с гепарансульфат-протеогликанами. Кроме того, гепараназа активирует макрофаги с помощью толлоподобных рецепторов [20]. Сулодексид также обладает многочисленными антипротеолитическими эффектами посредством модуляции ферментов серина и матриксных металлопротеиназ (ММП) [22]. ММП являются протеолитическими ферментами, которые разрушают внеклеточный матрикс и играют роль в различных патологических сосудистых процессах, включая хроническую венозную недостаточность.

Основная роль сулодексида заключается в защите и восстановлении эндотелия. Эндотелий необходим для гомеостаза коагуляционной системы с модуляцией местной воспалительной среды и регуляцией тонуса сосудов. Первостепенное значение для поддержания целостности и функции эндотелия имеют гликозаминогликаны, которые обеспечивают структурный матрикс и покрывают

- **Рисунок.** Биологические эффекты сулодексида [11]
- **Figure.** Biological effects of sulodexide [11]

Антитромботический	Противовоспалительный	Защита эндотелия
<ul style="list-style-type: none"> • Повышение tPA • Снижение PAI 	<ul style="list-style-type: none"> • Снижение активации и адгезии лейкоцитов • Снижение выработки цитокинов, TNF • Снижение агрегации тромбоцитов • Ингибирование гепараназы • Снижение протеолиза 	<ul style="list-style-type: none"> • Восстановление гликокаликса • Стабилизация факторов роста фибробластов • Снижение ММП • Ингибирование гепараназы • Регуляция сосудистого тонуса

поверхность эндотелия, чтобы помочь в регуляции проницаемости. Сулодексид поддерживает и восстанавливает функциональность эндотелиального гликокаликса из-за увеличенного количества предшественников эндотелиальных гликоаминогликанов [22].

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Исходно применение сулодексида было обусловлено преимущественно его антитромботическим эффектом и рассматривалось в контексте тромбопрофилактики. Клиническое применение было сосредоточено на хронических венозных заболеваниях и профилактике рецидивирующих венозных тромбозов. По мере накопления опыта применения при различных заболеваниях спектр патологии стал значительно шире. В настоящее время о наличии эндотелиальной дисфункции можно говорить при синдроме поликистозных яичников, сахарном диабете, ожирении, курении, артериальной гипертензии, хронических заболеваниях почек, щитовидной железы, хронической венозной недостаточности, сердечно-сосудистых заболеваниях. Необходимо отметить, что сулодексид не заменяет гепарины или прямые оральные антикоагулянты в случае наличия показаний для их назначения. Базовые его эффекты направлены на безопасное длительное превентивное применение при хронической патологии сосудистой системы.

Хроническая венозная болезнь представляет собой последствия венозной недостаточности, которые охватывают широкий спектр клинических проявлений от бессимптомной венозной гипертензии и варикозного расширения вен до развития венозной язвы. Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний может достигать 73% у женщин и 56% у мужчин [23]. Изменения в эндотелии играют важную роль в патофизиологии сердечно-сосудистых заболеваний. Эндотелиальный гликокаликс преобразует биомеханические силы в защитные биохимические сигналы, такие как производство оксида азота [24–26]. С развитием венозной гипертензии наблюдается уменьшение ламинарного потока и высокого напряжения сдвига с результирующим турбулентным или даже реверсивным течением [27]. Эти изменения в потоке приводят к адгезии лейкоцитов с дегрануляцией цитоплазматических гранул и высвобождением протеолитического фермента [28]. Благодаря этим различным механизмам происходит высвобождение медиаторов воспаления, включая хемокины, цитокины, MMP, молекулу адгезии сосудистых клеток-1, трансформирующий фактор роста бета, фактор роста фибробластов и сосудистый эндотелиальный фактор роста, которые способствуют воспалительной среде. Такое воспаление вызывает ремоделирование стенок и клапанов вен и их расширение. Это также способствует распространению венозной гипертензии с образованием варикозного расширения вен и возможным изъязвлением [29].

Помимо антитромботического, противовоспалительного и гемодинамического эффектов сулодексида,

он также усиливает экспрессию факторов роста гепатоцитов и фибробластов, которые способствуют восстановлению сосудов [23]. Принимая во внимание последовательные данные об улучшении показателей заживления язвенных дефектов, обусловленных венозной недостаточностью, на фоне терапии сулодексидом, ряд руководств рекомендуют сулодексид в качестве фармакологической терапии при изъязвлении вен [30, 29].

За последние годы накопилось достаточное количество работ, демонстрирующих возможность и эффективность применения препарата в акушерской практике. Изучение возможностей профилактики осложнений со стороны плода у женщин с гестационной артериальной гипертензией [31] показало, что включение сулодексида в комплекс лечения уменьшало относительный риск развития ФПН на 63% [32]. Имеется положительный опыт применения препарата с целью лечения и профилактики сосудистых осложнений у пациенток с СД I типа во II и III триместрах беременности. В первом триместре применение препарата не рекомендовано.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

С. 34 г. Беременность четвертая. В анамнезе одни самостоятельные роды 10 лет назад, далее однократно потеря беременности на ранних сроках, 3 года назад – антенатальная гибель плода в сроке беременности 30 недель, несмотря на терапию низкомолекулярными гепаринами с начала беременности в постоянном режиме (декомпенсированная фетоплацентарная недостаточность). Из сопутствующей патологии – варикозная болезнь нижних конечностей, аутоиммунный тиреоидит, хроническая артериальная гипертензия. На этапе планирования данной беременности назначен сулодексид 250ЛЕ 2 р/д в течение 40 дней, произведена смена антигипертензивной терапии. С 13 недель беременности в связи с повышенным риском преэклампсии назначена ацетилсалициловая кислота 100 мг/д, на более поздних сроках в связи с повторными эпизодами артериальной гипертензии проводилась коррекция дозы антигипертензивных препаратов. Оперативные роды 37 недель, мальчик 3050 г, 51 см, Апгар 8/9.

В настоящее время в целом существует общая недооценка вклада сосудистой патологии в генез осложнений и неблагоприятных исходов беременности, а также ухудшение качества жизни. Учитывая современную тенденцию к превентивным подходам в акушерстве, планирование беременности и вопросы прегравидарной подготовки должны включать оценку наличия состояний, сопровождающихся дисфункцией эндотелия, и применение эффективной коррекции данной патологии.

ВЫВОДЫ

Дисфункция эндотелия является ключевым звеном патогенеза многих патологических процессов, способ-

ных влиять на исходы беременности и качество жизни женщин. Сулодексид обладает восстанавливающим действием на эндотелий, противовоспалительным и антитромботическим эффектом. Своевременная диагностика патологии, сопровождающейся эндотелиальной дисфункцией, и назначение на прегравидарном этапе суло-

дексиды выглядит перспективным направлением в плане минимизации осложнений беременности и улучшения ее исходов.



Поступила / Received 07.02.2020
Поступила после рецензирования / Revised 22.02.2020
Принята в печать / Accepted 27.02.2020

Список литературы / References

1. Чернышковская Н.Е., Шишло В.К., Поваляев А.В. *Коррекция микроциркуляции в клинической практике*. М.: Бином; 2013. 208 с. Chernyakhovskaya N.E., Shishlo V.K., Povalyaev A.V. *Microcirculation correction in clinical practice*. Moscow: Binom; 2013. 208 p. (In Russ.)
2. Cicinelli E., De Ziegler D., Nicoletti R., Colafoglio G., Salianni N., Resta L. et al. Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies. *Fertil Steril*. 2008;89(3):677–684. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.03.074.
3. Kimura F., Takebayashi A., Ishida M., Nakamura A., Kitazawa J., Morimune A. et al. Review: Chronic endometritis and its effect on reproduction. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019;45(5):951–960. doi: 10.1111/jog.13937.
4. Hoppensteadt D.A., Fareed J. Pharmacological profile of sulodexide. *Int Angiol*. 2014;33(3):229–235. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24936531>.
5. Masola V., Zaza G., Onisto M., Lupo A., Gambaro G. Glycosaminoglycans, proteoglycans and sulodexide and the endothelium: biological roles and pharmacological effects. *Int Angiol*. 2014;33:243–254. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24936533>.
6. Zhang X., Sun D., Song J.W., Zullo J., Lipphardt M., Coneh-Gould L., Goligorsky M.S. Endothelial cell dysfunction and glyocalyx – A vicious circle. *Matrix Biol*. 2018;71–72:421–431. doi: 10.1016/j.matbio.2018.01.026.
7. Veraldi N., Guerrini M., Urso E., Risi G., Bertini S., Bensi D., Bisio A. Fine structural characterization of sulodexide. *J Pharm Biomed Anal*. 2018;156:67–79. doi: 10.1016/j.jpba.2018.04.012.
8. Coccheri S., Mannello F. Development and use of sulodexide in vascular diseases: implications for treatment. *Drug Des Devel Ther*. 2013;8:49–65. doi: 10.2147/DDDT.S6762.
9. Harenberg J. Review of pharmacodynamics, pharmacokinetics and therapeutic properties of sulodexide. *Med Res*. 1998;18(1):1–20. doi: 10.1002/(SICI)1098-1128(199801)18:1<1:1-AID-MED1>3.0.CO;2-4.
10. Milani M.R., Busutti L., Breccia A. Pharmacokinetics of sulodexide evaluation from 131-labelled fast-moving heparin after single intravenous and oral administration on man at different doses. *Brit J Clin Res*. 1992;3:161–178.
11. Carroll B.J., Piazza G., Goldhaber S.Z. Sulodexide in Venous Disease. *J Thromb Haemost*. 2019;17(1):31–38. doi: 10.1111/jth.14324.
12. Cosmi B., Cini M., Legnani C., Pancani C., Calanni F., Coccheri S. Additive thrombin inhibition by fast moving heparin and dermatan sulfate explains the anticoagulant effect of sulodexide, a natural mixture of glycosaminoglycans. *Thromb Res*. 2003;109(5–6):333–339. doi: 10.1016/S0049-3848(03)00246-9.
13. Mauro M., Ferraro G., Palmieri G.C. Profibrinolytic and antithrombotic effects of sulodexide oral administration: a double-blind, cross-over, placebo-controlled study. *Curr Ther Res*. 1992;51:342–350.
14. Cerletti C., Rajtar G., Marchi E., De Gaetano G. Interaction between glycosaminoglycans, platelets, and leukocytes. *Semin Thromb Hemost*. 1994;20(3):245–253. doi: 10.1055/s-2007-1001909.
15. Young E. The anti-inflammatory effects of heparin and related compounds. *Thromb Res*. 2008;122(6):743–752. doi: 10.1016/j.thromres.2006.10.026.
16. Ligi D., Croce L., Mosti G., Raffetto J.D., Mannello F. Chronic venous insufficiency: Transforming growth factor-beta isoforms and soluble endoglin concentration in different states of wound healing. *Int J Mol Sci*. 2017;18(10):2206. doi: 10.3390/ijms18102206.
17. Mannello F., Ligi D., Raffetto J.D. Glycosaminoglycan sulodexide modulates inflammatory pathways in chronic venous disease. *Int Angiol*. 2014;33(3):236–242. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24936532>.
18. Mannello F., Ligi D., Canale M., Raffetto J.D. Sulodexide down-regulates the release of cytokines, chemokines, and leukocyte colony stimulating factors from human macrophages: role of glycosaminoglycans in inflammatory pathways of chronic venous disease. *Curr Vasc Pharmacol*. 2014;12(1):173–185. doi: 10.2174/157016111666131126144025.
19. Ciszewicz M., Polubinska A., Antoniewicz A., Suminska-Jasinska K., Breborowicz A. Sulodexide suppresses inflammation in human endothelial cells and prevents glucose cytotoxicity. *Transl Res*. 2009;153(3):118–123. doi: 10.1016/j.trsl.2008.12.007.
20. Blich M., Golan A., Arvatz G., Sebbag A., Shafat I., Sabo E. et al. Macrophage activation by heparanase is mediated by TLR-2 and TLR-4 and associates with plaque progression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33(2):e56–e65. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.254961.
21. Andreozzi G.M. Role of sulodexide in the treatment of CVD. *Int Angiol*. 2014;33(3):255–262.
22. Mannello F., Medda V., Ligi D., Raffetto J.D. Glycosaminoglycan sulodexide inhibition of MMP-9 gelatinase secretion and activity: possible pharmacological role against collagen degradation in vascular chronic diseases. *Curr Vasc Pharmacol*. 2013;11(3):354–365. doi: 10.2174/1570161111311030010.
23. Ligi D., Mosti G., Croce L., Raffetto J.D., Mannello F. Chronic venous disease – part II: Proteolytic biomarkers in wound healing. *Biochim Biophys Acta (BBA)*. 2016;1862(10):1900–1908. doi: 10.1016/j.bbadis.2016.07.011.
24. Meissner M.H., Eklof B., Smith P.C., Dalsing M.C., DePalma R.G., Gloviczki P. et al. Secondary chronic venous disorders. *J Vasc Surg*. 2007;46(6):S68S–S83. doi: 10.1016/j.jvs.2007.08.048.
25. Chatterjee S. Endothelial mechanotransduction, redox signaling and the regulation of vascular inflammatory pathways. *Front Physiol*. 2018;9:1–16. doi: 10.3389/fphys.2018.00524.
26. Bergan JJ., Schmid-Schönbein G.W., Coleridge Smith P.D., Nicolaides A.N., Boisseau M.R., Eklof B. Chronic venous disease. *N Engl J Med*. 2006;355:488–498. doi: 10.1056/NEJMra055289.
27. Elleuch N., Zidi H., Bellamine Z., Hamdane A., Guerchi M., Jellazi N. Sulodexide in patients with chronic venous disease of the lower limbs: clinical efficacy and impact on quality of life. *Adv Ther*. 2016;33:1536–1549. doi: 10.1007/s12325-016-0359-9.
28. Raffetto J.D. Dermal pathology, cellular biology, and inflammation in chronic venous disease. *Thromb Res*. 2009;123:S66–S71. doi: 10.1016/S0049-3848(09)70147-1.
29. Mansilha A., Sousa J. Pathophysiological mechanisms of chronic venous disease and implications for venoactive drug therapy. *Int J Mol Sci*. 2018;19(6):1–21. doi: 10.3390/ijms19061669.
30. Kearon C., Kahn S.R., Agnelli G., Goldhaber S., Raskob G.E., Comerota A.J. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th ed.). *Chest*. 2008;133(6):454S–545S. doi: 10.1378/chest.08-0658.
31. Engberink O., Rorijer N.M., Lambers Heersprink H.J., Zeeuw D.D., Born van den B.-J.H., Vogt L. The blood pressure lowering potential of sulodexide – a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(6):1245–1253. doi: 10.1111/bcp.12722.
32. Кузнецова И.В. Роль прекоцепционной эндотелиальной дисфункции в развитии акушерских осложнений. *Медицинский алфавит*. 2019;1(1):53–58. doi: 10.33667/2078-5631-2019-1-1(376)-53-58.
33. Кузнецова И.В. Роль прекоцепционной эндотелиальной дисфункции в развитии акушерских осложнений. *Медицинский алфавит = Medical alphabet*. 2019;1(1):53–58. (In Russ.) doi: 10.33667/2078-5631-2019-1-1(376)-53-58.

Информация об авторах:

Виноградова Мария Алексеевна, к.м.н., заведующая отделением репродуктивной гематологии и клинической гемостазиологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: mary-grape@ya.ru

Кирсанова Татьяна Валерьевна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения репродуктивной гематологии и клинической гемостазиологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: a_tatya@mail.ru

Серебрянская Диана Сергеевна, врач-трансфузиолог отделения репродуктивной гематологии и клинической гемостазиологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: diaser@inbox.ru

Information about the authors:

Mariya A. Vinogradova, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Reproductive Hematology and Clinical Hemostasiology, Federal State Budgetary Institution "NMRC for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after academician V.I. Kulakov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Oparina street, Moscow, Russian Federation, 117997; e-mail: mary-grape@ya.ru

Tat'yana V. Kirsanova, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Reproductive Hematology and Clinical Hemostasiology, Federal State Budgetary Institution "NMRC for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after academician V.I. Kulakov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Oparina street, Moscow, Russian Federation, 117997; e-mail: a_tatya@mail.ru

Diana S. Serebriyskaya, Transfusiologist of the Department of Reproductive Hematology and Clinical Hemostasiology, Federal State Budgetary Institution "NMRC for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after academician V.I. Kulakov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Oparina St., Moscow, Russia, 117997; e-mail: diaser@inbox.ru