

УДК 618.3-06; 618.3-008.6

DOI: 10.24884/1682-6655-2018-17-4-4-10

В. А. РЕЗНИК

Новые данные о патогенезе преэклампсии

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2
e-mail: vitaliy-reznik@mail.ru

Статья поступила в редакцию 15.07.18; принята к печати 14.12.18

Резюме

В настоящее время преэклампсия является одной из наиболее актуальных проблем в акушерстве и гинекологии. Значимость данной патологии формируют как высокая частота ее встречаемости, так и существенное патологическое воздействие, оказываемое на организм матери и плода. При этом патогенез преэклампсии весьма сложен и представляет собой комплекс взаимосвязанных и дополняющих друг друга патофизиологических и биохимических реакций. Одним из основных механизмов развития преэклампсии является избыточный синтез антиангиогенных факторов, способствующих, кроме всего прочего, повышению активности ряда веществ, обладающих вазоконстрикторным действием. Эти изменения приводят к формированию плацентарной недостаточности и развитию клинической картины заболевания. Среди важнейших веществ, способствующих формированию избыточного неконтролируемого вазоспазма, выделяют эндогенные дигиталисподобные факторы (ЭДФ), регулирующие активность Na^+/K^+ -АТФазы. При этом основное значение придается ЭДФ, структурно представленным буфадиенолидами. Классическим представителем этой группы является маринобуфагенин. Он способен избирательно блокировать α -1-изоформу Na^+/K^+ -АТФазы, широко представленную в почечных канальцах, тем самым обладая свойствами выраженного вазоконстриктора.

Ключевые слова: преэклампсия, артериальная гипертензия, вазоспазм, антиангиогенные факторы, эндогенные дигиталисподобные факторы, маринобуфагенин, оубаин

Для цитирования: Резник В. А. Новые данные о патогенезе преэклампсии. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2018; 17(4): 4–10. Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-4-4-10

UDC 618.3-06; 618.3-008.6

DOI: 10.24884/1682-6655-2018-17-4-4-10

V. A. REZNIK

New data on the pathogenesis of preeclampsia

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Saint-Petersburg State Pediatric Medical University» of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia, St. Petersburg
194100, Russia, St. Petersburg, Litovskaya street, 2
e-mail: vitaliy-reznik@mail.ru

Received 15.07.18; accepted 14.12.18

Summary

Currently, preeclampsia is one of the most significant problems in obstetrics and gynecology. The significance of this pathology is determined by its high prevalence and pathological impact on the organism of both mother and fetus. The pathogenesis of preeclampsia is very complex, involving many different interrelated, complementary pathophysiological and biochemical reactions. One of the main mechanisms of preeclampsia development is the excessive synthesis of antiangiogenic factors that, among other effects, contribute to increased activity of a number of substances with vasoconstrictor action. These changes lead to the formation of placental insufficiency and the development of clinically overt disease. Among the most important substances that contribute to the formation of excessive uncontrolled vasospasm are endogenous digitalis-like factors (EDFs) which regulate the activity of Na^+/K^+ -ATPase. The most important structural class of EDFs is represented by bufadienolides. The classic representative of this group is marinobufagenin. It selectively blocks the α -1 isoform of Na^+/K^+ -ATPase, widely represented in the renal tubules thereby having the properties of potent.

Keywords: preeclampsia, gestosis, arterial hypertension, vasospasm, antiangiogenic factors, endogenous digitalis-like factors, marinobufagenin, oubain

For citation: Reznik V. A. New data on the pathogenesis of preeclampsia. Regional hemodynamics and microcirculation. 2018; 17(4): 4–10. Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-4-4-10

Среди ведущих проблем современной клинической акушерско-гинекологической практики особое значение занимает преэклампсия. Это обусловлено,

с одной стороны, высокой частотой встречаемости данного заболевания, а с другой стороны, ее способностью существенно увеличивать риск материнской

патологии и смертности. Так, по данным проведенных исследований, преэклампсия выявляется в 2–8 % всех случаев беременности [1]. При этом она рассматривается в качестве ведущей причины повышенной заболеваемости и летальных исходов у беременных женщин в целом [2]. Было установлено, что от 10 до 15 % случаев материнской смертности в развитых странах происходит на фоне протекающей преэклампсии [3–5]. Это обусловлено тем, что она способна провоцировать развитие ряда тяжелых синдромов, со стороны как организма матери, так и ребенка. У женщин преэклампсия может приводить к формированию эклампсии, HELLP-синдрома, отека легких, инфаркта миокарда, отслойки плаценты, острой почечной недостаточности, инсульта, отслойки сетчатки [6–8]. Для детского организма таковыми являются перинатальная гибель плода, задержка эмбрионального развития, вызванная гипоксией неврологическая патология, а также повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний [9–11].

Кроме того, у значительного количества пациенток, имеющих анамнестические данные на перенесенную ранее преэклампсию, в дальнейшем наблюдается прогрессирование возникшей до беременности хронической патологии или возникновение новых соматических заболеваний [12–14]. У детей, родившихся от матерей, имевших преэклампсию, чаще наблюдается задержка физического и психического развития, формируется неврологическая, сердечно-сосудистая и иная соматическая патология.

Клиническая картина преэклампсии представлена специфическим симптомокомплексом, включающем в себя развитие артериальной гипертензии, протеинурии, а также отеков. Его возникновение становится возможным вследствие развития целого ряда взаимосвязанных патофизиологических и биохимических процессов. Это обстоятельство обуславливает сложность формирования концепции патогенеза преэклампсии. В качестве ведущих процессов, лежащих в ее основе, рассматривается нарушение баланса активности антиангиогенных и проангиогенных факторов, гипоксическое поражение, формирование оксидантного стресса, а также изменение иммунного ответа.

За последнее время структура патогенеза преэклампсии была дополнена теорией об эпигенетической регуляции [15]. Она предусматривает возможность участия в патогенезе преэклампсии воспалительных реакций, возникающих при активации инфламматома, определяемого как совокупность экспрессирующих генов-регуляторов воспаления, существующих в структуре микро- и макроорганизма [16]. Существенная роль при этом принадлежит нутриентному статусу и микробиому, выступающих в качестве основных факторов, влияющих на эпигенетический профиль, а также острой и хронической стрессовой нагрузке, провоцирующей активацию асептического воспаления. Совокупность этих явлений выполняет функцию модулирующих факторов в развитии плацентарной недостаточности [15–17].

Одним из инициальных процессов, наблюдающихся на фоне ухудшения кровообращения, сопровождающегося понижением уровня кислорода в тканях при

развитии преэклампсии, является запуск ишемического каскада, в рамках которого происходит формирование оксидантного стресса. При этом было установлено, что увеличение интенсивности прооксидантных реакций наблюдается и при физиологически протекающей беременности, особенно на поздних сроках. Такое локальное проявление оксидантного стресса оказывает стимулирующее воздействие на плодные оболочки, а также увеличивает образование белков трофобласта [18]. В то же время при отсутствии патологии реакции синтеза свободных радикалов и биологически активных веществ находятся под строгим контролем ферментных и неферментных систем антиоксидантной защиты. При формировании гипоксии такой контроль утрачивается. Кроме того, для восстановления уровня метаболизма в клетках увеличивается интенсивность анаэробного гликолиза. Это приводит к формированию метаболического ацидоза, сопровождающегося повышением содержания недоокисленных продуктов, а также усилением перекисного окисления липидов (ПОЛ). На этом фоне происходит уменьшение активности митохондриальной дыхательной цепи и, соответственно, снижение продукции макроэргов. В таких условиях наблюдается нарушение действия Ca^{2+} -АТФазы, обеспечивающей поддержание ионного гомеостаза. Таким образом, происходит развитие дисбаланса содержания электролитов внутри и вне клетки с избыточным накоплением во внутриклеточном пространстве ионов Ca^{2+} . В обычных условиях Ca^{2+} , выполняя роль универсального посредника и сигнальной молекулы, участвует в обеспечении важнейших внутриклеточных реакций. Однако его повышенное содержание внутри клетки приводит к увеличению активности специфических протеаз, эндонуклеаз, участвующих в деградации различных клеточных элементов, что ведет к еще большему нарушению функции митохондрий. Это способствует пролонгированной альтерации мембранных структур и последующему значительному увеличению интенсивности ПОЛ, а также накоплению свободных радикалов. Последние, обладая свойством оказывать выраженное цитотоксическое действие, способствуют формированию клинической картины преэклампсии [19, 20].

Также значительная роль в возникновении преэклампсии отводится формированию патологического иммунного ответа матери на антигены плода. В физиологических условиях существует постоянная антигенная стимуляция материнского организма, которая необходима для инвазии трофобласта, реализации плацентации, а также осуществления ангиогенеза [21, 22]. При этом в нормальных условиях внедрение антигенов плода в кровеносную систему материнского организма достаточно невелико и находится под строгим контролем синтезируемых цитокинов, обладающих иммуносупрессивными свойствами, вследствие чего не допускается развитие гиперергического ответа. Однако в случае развития патологии может наблюдаться нарушение такого динамического иммунного статуса [23]. Подобные изменения реализуются вследствие генетически детерминированной недостаточности синтеза плацентой веществ, обладающих иммуносупрессивными свойствами,

а также при развитии воспалительных процессов в области плаценты или соматической патологии, при которой наблюдается циркуляторная гипоксия. В этих условиях может происходить снижение иммуносупрессивного потенциала плаценты, а также увеличиваться проницаемость маточно-плацентарного барьера, провоцируя развитие нарушений иммунологической толерантности [24]. Данные изменения приводят к избыточному выходу антигенов плода в кровеносную систему матери, что формирует повышенный риск развития гипериммунного ответа [25]. В результате в маточно-плацентарном комплексе реализуется последовательность биохимических реакций, результатом которых является увеличение уровня циркулирующих иммунных комплексов. Это способствует образованию значительного количества свободных радикалов, оказывающих повреждающее воздействие на клеточные мембраны, а также приводящих к альтерации эндотелия сосудов, повышению тромбообразованию и внутрисосудистой гемокоагуляции [26]. В результате возрастает вероятность ишемического поражения органов как материнского организма, так и плода.

Среди важнейших процессов, в результате которых создаются условия для плацентарной ишемической недостаточности, рассматривается нарушение полноценного ремоделирования материнских сосудов вследствие недостаточности инвазии в них трофобласта [8]. Огромное значение при этом принадлежит нарушению соотношения проангиогенных и антиангиогенных факторов [27, 28]. К наиболее значимым ангиогенным факторам относятся сосудисто-эндотелиальный фактор роста VEGF и плацентарный фактор роста PlGF. Уровень их активность в большой степени зависит от действия антиангиогенных факторов, таких как рецептор I сосудисто-эндотелиального фактора роста (sVEGF-R1), называемый также sFLT-1, и тирозинкиназный рецептор III типа (kinase insert domain receptor, KDR, или VEGF-R2) [29–31]. Проведенными исследованиями было обнаружено, что VEGF оказывает стимулирующее воздействие на формирование новых кровеносных сосудов, а также обеспечивает их выживание, проявляя тропность к обоим типам рецепторов. В то же время PlGF стимулирует пролиферацию цитотрофобласта, демонстрируя связь только с sVEGF-R1-рецепторами. Высказано предположение, что он обеспечивает вытеснение сосудисто-эндотелиального фактора роста из связи с данным рецептором, тем самым повышая вероятность его прикрепления к VEGF-R2. За счет подобных реакций обеспечивается значимый проангиогенный эффект [32]. Также полученные экспериментальные данные позволили установить, что оба фактора роста предотвращают развитие протеинурии за счет наличия у них способности к формированию и предохранению эндотелия почечных клубочков в условиях патологии [33]. К значимым антиангиогенным факторам относится эндоглин, представляющий собой мембранный протеин, локализованный в эндотелиальных клетках. Среди его функций выделяют способность регулировать проницаемость сосудистой стенки и обеспечивать формирование

капилляров. Кроме того, он принимает активное участие в поддержании тонуса сосудов, вследствие взаимодействия с синтазой оксида азота.

В случае развития преэклампсии на фоне действия гипоксии наблюдается повышенный синтез ряда антиангиогенных факторов, в частности, sVEGF-R1, что в значительной степени увеличивает вероятность связывания свободных фракций VEGF и PlGF. Эти изменения имеют важнейшее значение в развитии дисфункции эндотелия и способствуют формированию симптомов, характерных для преэклампсии. Так, в одном из экспериментальных исследований [34] установлено, что sVEGF-R1, введенный беременным крысам, способствовал развитию у последних стойкой гипертензии, протеинурии, а также отеков. В другой работе [35] было показано, что тяжесть заболевания напрямую коррелирует с уровнем антиангиогенных факторов в крови беременных. Кроме того, установлено, что уменьшение содержания в крови VEGF способствует снижению фосфорилирования синтазы оксида азота (NO) [36]. Это, в свою очередь, приводит к понижению синтеза NO, оказывающего вазодилатирующий эффект. Наиболее резкое падение уровня NO наблюдается при увеличенной продукции эндоглина, что усиливает действие эндотелина-1, проявляющего выраженное вазоконстрикторное действие [37]. Таким образом, формируется комплекс последовательных биохимических реакций, приводящий к нарушению регуляции тонуса сосудов и формированию клинической картины преэклампсии. При этом недостаточность контроля процессов вазоконстрикции выступает в качестве одного из ключевых факторов, провоцирующих развитие плацентарной недостаточности.

Помимо эндотелина-1, в качестве важнейшего компонента, способствующего формированию избыточного вазоспазма, выступают эндогенные дигиталисподобные факторы, регулирующие активность Na^+/K^+ -АТФазы (NKA). Этот фермент представляет собой транспортную мембранную аденозинтрифосфатазу, структура которой представлена тремя субъединицами: α -, β - и γ - [38]. Альфа-субъединица NKA (~112 kDa) обладает каталитической активностью и имеет участки связывания для сердечных гликозидов, АТФ, катионов и эндогенными дигиталисподобными факторами (ЭДФ). Функция β -субъединицы (40–60 kDa) заключается в поддержании активности α -субъединицы и участии в формировании модуляции сродства к ионам Na^+ и K^+ . Третья γ -субъединица NKA (8–14 kDa) обладает наименьшими размерами и обладает сопряжением с α -субъединицей. При этом она демонстрирует существенную межвидовую гомологичность [39, 40]. Эффект взаимодействия ЭДФ с NKA реализуется через запуск особого механизма — интернализацию, которая заключается в изменении плотности фермента в пространстве, посредством его погружения внутрь клетки [41, 42]. За счет этого осуществляется инактивация NKA. Посредством этих изменений реализуется биологический эффект ЭДФ, заключающийся в усилении уровня натрийуреза в ответ на повышение объема циркулирующей крови за счет уменьшения обратного захвата натрия.

При объемзависимых формах артериальной гипертензии происходит адаптационное усиление синтеза ЭДФ, способствующее уменьшению объема циркулирующей жидкости [43]. Однако необходимо отметить, что повышенная выработка ЭДФ при гипертензии может способствовать патологически высокому угнетению активности НКА, что может привести к увеличению содержания ионов Na^+ внутри клетки с последующей активацией Na^+ – Ca^{++} -обмена и, как следствие, увеличению уровня вазоконстрикции [44, 45].

По химическому строению все ЭДФ, относящиеся к кардиотоническим стероидам, разделены на две группы. К первой относятся так называемые карденолиды, одним из представителей которых является оубаин. В то же время его лишь достаточно условно можно отнести к натрийуретическим веществам, так как его эффект связан с селективным ингибированием только α -2- и α -3-изоформ НКА. Однако в почечных канальцах этот фермент представлен α -1-изоформой, на которую физиологические концентрации оубаина влияния не оказывают [46]. Вторая группа ЭДФ представлена буфаденолидами. Они образуют химические соединения, которые первоначально были обнаружены у амфибийных животных и использовались на Дальнем Востоке в качестве традиционных средств при терапии хронических форм сердечной недостаточности [46]. Классическим представителем этой группы является маринобуфагенин (МБГ). Он способен избирательно взаимодействовать с α -1-изоформой НКА, тем самым обладая свойствами выраженного вазоконстриктора. Проведенными исследованиями [44, 47] было установлено, что содержание МБГ в плазме крови значительно повышается у крыс с нормальным давлением при солевой нагрузке, а также остром увеличении объема циркулирующей крови. Аналогичные изменения были установлены и у здоровых добровольцев, а также пациентов, страдающих такими заболеваниями, как первичный альдостеронизм, хроническая почечная недостаточность и гипертоническая болезнь [48]. Кроме того, выявлено, что в лабораторных условиях *in vitro* в физиологических концентрациях МБГ оказывает значимый вазоконстрикторный эффект, а также подавляет активность α -1-изоформы НКА в образцах мозгового вещества почек и тканях аорты [49–51]. Участие МБГ в развитии артериальной гипертензии было установлено на модели солевых чувствительных крыс, у которых за счет введения гипертонического 8 %-го раствора хлорида натрия добивались устойчивого повышения давления крови. При проведении биохимического анализа в плазме и моче этих животных было обнаружено увеличенное количество МБГ. Однако введение антител к МБГ оказывало гипотензивное действие. Это доказывает возможность повышения давления посредством действия МБГ [44].

В то же время повышение уровня МБГ сопряжено с действием эндогенного оубаина. Так, у лабораторных животных на фоне солевой нагрузки отмечалось увеличение оубаина в образцах тканей головного мозга, надпочечников и плазме крови, после которого происходил подъем уровня МБГ в моче и плазме. Однако введение антител к оубаину достоверно

понижало уровень МБГ [52]. Считается, что эффект эндогенного оубаина осуществляется посредством активации ренин-ангиотензиновой системы, которая оказывает стимулирующее действие на выработку МБГ. Так, показано, что диета с высоким содержанием соли у солевых чувствительных крыс способствовала повышению концентрации эндогенного оубаина в тканях головного мозга лабораторных животных. Это приводило к увеличению количества ангиотензина II как в гипофизе, так и коре надпочечников. Вслед за этим наблюдалось увеличение содержания МБГ и угнетение активности НКА в плазме крови, что сопровождалось увеличением артериального давления [53, 54].

Интерес к ЭДФ в гестационном периоде не случаен и обусловлен тем, что даже физиологически протекающая беременность сопровождается определенной задержкой жидкости в организме и положительным балансом натрия. Концентрация ЭДФ в сыворотке крови нарастает незначительно с I триместра беременности и достигает своих максимальных величин на протяжении III триместра. При этом показано, что основным источником ЭДФ является плацента [42, 50, 55, 56].

При формировании гестационной гипертензии выявлено значительное повышение содержания ЭДФ, сопряженное с падением активности НКА, причем степень падения активности была более высокой у пациенток с тяжелыми формами преэклампсии [57, 58]. Также установлено, что при преэклампсии содержание МБГ в крови превышает цифры контрольных значений. Так, у пациенток с преэклампсией, по сравнению с группой беременных, у которых отмечалось физиологическое развитие беременности, в одни и те же сроки гестации уровень МБГ был в 4 раза выше. При этом введение моноклональных антител к МБГ приводило к повышению активности НКА в существенно большей степени, чем использование антидигоксиновых антител, являясь доказательством высокой степени участия МБГ в формировании преэклампсии [59]. Другое исследование [60] показало, что уровень МБГ в плазме крови у пациенток с преэклампсией в 2,5 раза выше, а активность НКА – на 50 % меньше, чем в контрольной группе. Инкубация *in vitro* эритроцитов совместно с моноклональными антителами к МБГ восстанавливала активность НКА до 90,9 % от показателей в контрольной группе.

Таким образом, имеющиеся данные литературы позволяют убедительно говорить о том, что в основе патогенеза преэклампсии лежит сложный комплекс взаимодействующих друг друга процессов. При этом значимая роль принадлежит существенному повышению активности ЭДФ, одним из которых является МБГ. Именно его действием, проявляющимся как на местном, так и на системном уровне, в значительной мере определяется степень выраженности клинических проявлений преэклампсии.

Работа поддержана грантом Российского научного фонда «Эндогенные кардиотонические стероиды как новая мишень в терапии преэклампсии» 18-15-00222 (2018–2020).

Конфликт интересов / Conflict of interest

Автор заявил об отсутствии конфликта интересов. / The author declares no conflict of interest.

Литература / References

- Young BC, Levine RJ, Karumanchi SA. Pathogenesis of preeclampsia. *Annu Rev Pathol.* 2010;5:173–192. Doi: 10.1146/annurev-pathol-121808-102149.
- Litwińska E, Litwińska M, Oszkowski P et al. Combined screening for early and late pre-eclampsia and intrauterine growth restriction by maternal history, uterine artery Doppler, mean arterial pressure and biochemical markers. *Adv Clin Exp Med.* 2017; 26(3):439–448. Doi: 10.17219/acem/62214.
- Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol.* 2009;33(3):130–137. Doi: 10.1053/j.semperi.2009.02.010.
- Saleem S, McClure EM, Goudar SS et al. A prospective study of maternal, fetal and neonatal deaths in low- and middle-income countries. *Bull World Health Organ* 2014;92:605–612. Doi: <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.13.127464>.
- Say L, Chou D, Gemmill A et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *The Lancet Global Health.* 2014;2(6):e323–e333. Doi: 10.1016/S2214-109X(14)70227-X.
- Karumanchi SA, Lindheimer MD. Advances in Understanding of eclampsia. *Curr Hypertens Rep.* 2008;10(4):305–312.
- Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. *Lancet.* 2010 21;376(9741):631–644. Doi: 10.1016/S0140-6736(10)60279-6.
- Magee LA, Pels A, Helewa M et al. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014;36(7):575–576. Doi: 10.1016/S1701-2163(15)30533-8.
- Browne JL, Vissers KM, Antwi E et al. Perinatal outcomes after hypertensive disorders in pregnancy in a low resource setting. *Trop Med Int Health.* 2015;20(12):1778–1786. Doi: 10.1111/tmi.12606.
- Davis EF, Lewandowski AJ, Aye C et al. Clinical cardiovascular risk during young adulthood in offspring of hypertensive pregnancies: insights from a 20-year prospective follow-up birth cohort. *BMJ Open.* 2015;5(6):e008136. Doi: 10.1136/bmjopen-2015-008136.
- Herzog EM, Eggink AJ, Willemsen SP et al. Early- and late-onset preeclampsia and the tissue-specific epigenome of the placenta and newborn. *Placenta.* 2017;58:122–132. Doi: 10.1016/j.placenta.2017.08.070.
- Boafor TK, Olayemi E, Galadanci N et al. Pregnancy outcomes in women with sickle-cell disease in low and high income countries: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2016;123(5):691–698. Doi: 10.1111/1471-0528.13786.
- White WM, Mielke MM, Araoz PA et al. A history of preeclampsia is associated with a risk for coronary artery calcification 3 decades later. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(4):519.e1–519.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2016.02.003.
- Fields JA, Garovic VD, Mielke MM et al. Preeclampsia and cognitive impairment later in life. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(1):74.e1–74.e11. Doi: 10.1016/j.ajog.2017.03.008.
- Bhargava S, Tyagi SC. Nutriepigenetic regulation by folate-homocysteine-methionine axis: a review. *Mol Cell Biochem.* 2014;387(1–2):55–61. Doi: 10.1007/s11010-013-1869-2.
- Nadeau-Vallée M, Obari D, Palacios J, et al. Sterile inflammation and pregnancy complications: a review. *Reproduction.* 2016;152(6):R277–R292. Doi:10.1530/REP-16-0453.
- Bokslag A, van Weissenbruch M., Mol BW, de Groot CJ. Preeclampsia: short and long-term consequences for mother and Early Hum Dev. 2016;102:47–50. Doi: 10.1016/j.earlhumdev.2016.09.007.
- Jauniaux E, Poston L, Burton GJ. Placental-related diseases of pregnancy: involvement of oxidative stress and implications in human evolution. *Hum Reprod Update.* 2006; 12(6):747–755. Doi: 10.1093/humupd/dml016.
- Красный А. М., Кан Н. Е., Тютюнник В. Л. и др. Окислительный стресс при преэклампсии и при нормальной беременности // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 5. – С. 90–94. [Krasnyi FV, Kan NE, Tyutyunnik VL et al. Oxidative stress in preeclampsia and in normal pregnancy. *The Journal Obstetrics and Gynecology.* 2016;5:90–94. Doi: 10.18565/aig.2016.5.90-94. (In Russ.)].
- Draganovic D, Lucic N, Jovic D. Oxidative Stress Marker and Pregnancy Induced Hypertension. *Med Arch.* 2016;70(6):437–440. Doi: 10.5455/medarh.2016.70.437-440. DOI: 10.5455/medarh.2016.70.437-440.
- Газиева И. А., Чистякова Г. Н. Маркеры нарушения регуляции ангиогенеза при угрозе прерывания беременности в первом триместре // Мед. иммунол. – 2007. – Т. 9, № 2–3. – С. 256. [Gaziyeva IA, Chistyakova GN Markers of dysregulation of angiogenesis in the threatened miscarriage in the first trimester. *Medical Immunology.* 2007; 9(2–3):256. (In Russ.)].
- Дифференцировка клеток памяти в популяции Т-хелперов при неосложненной беременности и преэклампсии / А. В. Кудряшова, Н. Ю. Сотникова, И. А. Панова, Л. В. Кадырова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2013. – Т. LXII. – Вып. 2. – С. 110–116. [Kudryashova V, Somnikova NYu, Panova IA, Kadyrova LV. Differentiation of memory cells in the population of T-helpers in uncomplicated pregnancy and preeclampsia. *Journal of obstetrics and women's diseases.* 2013; LXII (2):110–116. (In Russ.)].
- Chatterjee P, Chiasson VL, Seerangan G et al. Depletion of MHC class II invariant chain peptide or γ - δ T-cells ameliorates experimental. *Clin Sci (Lond).* 2017;131(15):2047–2058. Doi: 10.1042/CS20171008.
- Абдуллаева Н. К. Нейроиммунные аспекты преэклампсии // Росс. вестн. акушера-гинеколога. – 2014. – № 5. – С. 18–21. [Abdullaeva NK. Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa. 2014;5:18–21. (In Russ.)].
- Darmochwal-Kolarz DA, Kludka-Sternik M, Chmielewski T et al. The expressions of CD200 and CD200R molecules on myeloid and lymphoid dendritic cells in pre-eclampsia and normal pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 2012;67(6):474–481. Doi: 10.1111/j.1600-0897.2012.01126.x.
- Современные представления о патогенезе гестоза как совокупности типовых патологических процессов и патологических состояний, осложняющих течение беременности / Т. Н. Глухова, Н. П. Чеснокова, И. Е. Розожина, О. Н. Сергеева // Мед. науки. – 2016. – № 2. – С. 12–32. [Glukhova TN, Chesnokova NP, Rogozhina IE, Sergeeva ON. Modern understanding of the pathogenesis of preeclampsia as a set of sample pathological process and pathological conditions, complicated pregnancy. *Medical Sciences.* 2016;2:12–32. (In Russ.)].
- Naljayan MV, Karumanchi SA. New Developments in the Pathogenesis of Preeclampsia. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2013;20(3):265–270. Doi: 10.1053/j.ackd.2013.02.003.
- Seki H. Balance of antiangiogenic and angiogenic factors in the context of the etiology of preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014;93(10):959–964. Doi: 10.1111/aogs.12473.
- Соколов Д. И., Колобов А. В., Лесничия М. В. и др. Роль проангиогенных и антиангиогенных факторов в развитии плаценты // Мед. иммунол. – 2008. – Т. 10, № 4–5. – С. 347–352. [Sokolov DI, Kolobov AV, Lesnichija MV, Kostiouchev IN, et al. Role of pro- and antiangiogenic fac-

- tors in placental development. *Medical Immunology*. 2008; 10(4-5):347–352. (In Russ.).
30. Ходжаева З. С., Мусиенко Е. В., Сухих Г. Т. Особенности секреции про- и антиангиогенных факторов в I триместре беременности у женщин с привычным выкидышем в анамнезе // Проблемы репродукции. – 2011. – № 2. – С. 30–34. [Khodjaeva ZS, Musienko EV, Sukhykh GT. Problems of reproduction. 2011;2:30–34. (In Russ.).]
31. Соотношение ангиогенных и антиангиогенного факторов при преэклампсии / Н. Ю. Яковлева, Е. Л. Хазова, Е. Ю. Васильева, И. Е. Зазерская // Артериальная гипертензия. – 2016. – Т. 22, № 5. – С. 488–494. [Yakovleva NY, Khazova EI, Vasil'eva EY, Zazerskaya IE. Ratio of angiogenic and anti-angiogenic factors in preeclampsia. «Arterial'naya Gipertenziya» («Arterial Hypertension»). 2016;22(5):488–494. Doi:10.18705/1607-419X-2016-22-5-488-494. (In Russ.).]
32. Ульянина Е. В., Фаткуллин И. Ф. Роль сосудистого эндотелиального фактора роста в прогнозе сосудистых нарушений у беременных с синдромом задержки развития плода // Казан. мед. журн. – 2015. – Т. 96, № 2. – С. 220–223. [Ul'yanina EV, Fatkullin IF. Vascular endothelial growth factor role in predicting vascular disorders in pregnant with fetal growth restriction syndrome. *Kazan medical journal*. 2015;96(2):220–223. Doi: dx.doi.org/10.17750/KMJ2015-220. (In Russ.).]
33. Eremina V, Sood M, Haigh J et al. Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal. *J Clin Invest*. 2003;111(5):707–716. Doi: 10.1172/JCI17423.
34. Levine RJ, Lam C, Qian C et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med*. 2006;355(10):992–1005. Doi:10.1056/NEJMoa055352.
35. Волкова Е. В., Лысюк Е. Ю., Джохадзе Л. С. Роль про- и антиангиогенных факторов роста в определении степени тяжести преэклампсии // Вестн. Иванов. мед. акад. – 2013. – Т. 18, № 3. – С. 50–53. [Volkova EV, Lysiuk EYu, Djohadze LS. The role of pro- and antiangiogenic growth factors in the determination of preeclampsia severity degree bulletin of the Ivanovo Medical Academy. 2013;18(3):50–53. (In Russ.).]
36. Jin ZG, Wong C, Wu J, Berk BC. Flow shear stress stimulates Gab1 tyrosine phosphorylation to mediate protein kinase B and endothelial nitric-oxide synthase activation in endothelial cells. *J Biol Chem*. 2005;280(13):12305–9. Doi: 10.1074/jbc.M500294200.
37. Eiland E, Nzerue C, Faulkner M. Preeclampsia 2012. *J Pregnancy*. 2012;2012:586578. Doi: 10.1155/2012/586578.
38. Lingrel JB, Kuntzweiler T. Na⁺,K⁺-ATPase. *J Biol Chem*. 1994;269(31):19659–62.
39. Beguin P, Wang X, Firsov D et al. The gamma-subunit is a specific component of the Na/K-ATPase and modulates its transport function. *EMBO J*. 1997;16(14):4250–4260.
40. Blanco G, Mercer RW. Isozymes of the Na/K-ATPase: heterogeneity in structure, diversity in function. *Am J Physiol*. 1998;275(5 Pt 2):F633–50.
41. Глушаков Р. И., Прошин С. Н., Тапильская Н. И. Роль тиреоидных гормонов в регуляции ангиогенеза, клеточной пролиферации и миграции // Гены и клетки. – 2011. – Т. 6, № 4. – С. 26–33. [Glushakov RI, Proshin SN, Tapil'skaya NI. The role of thyroid hormones in the regulation of angiogenesis, cell proliferation and migration. *Genes and cells*. 2011;6(4):26–33. (In Russ.).]
42. Averina IV, Tapil'skaya NI, Reznik VA, et al. Endogenous Na/K-ATPase inhibitors in patients with preeclampsia. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2006;52(8):19–23.
43. Nikitina ER, Mikhailov AV, Nikandrova ES et al. In preeclampsia endogenous cardiotonic steroids induce vascular fibrosis and impair relaxation of umbilical. *J Hypertens*. 2011;29(4):769–776. Doi: 10.1097/HJH.0b013e32834436a7.
44. Fedorova OV, Lakatta EG, Bagrov AY. Differential effects of acute NaCl loading on endogenous ouabain like and marinobufagenin like ligands of the sodium pump in Dahl hypertensive rats. *Circulation*. 2000;102:3009–3014.
45. Morton JS, Cooke CL, Davidge ST. In Utero Origins of Hypertension: Mechanisms and Targets for Therapy. *Physiol Rev*. 2016;96(2):549–603. Doi: 10.1152/physrev.00015.2015.
46. Flier JS, Edwards MW, Daly JW, Myers CW. Widespread occurrence in frogs and toads of skin compounds interacting with the ouabain site of Na⁺/K⁺-ATPase. *Science*. 1980;208(4443):503–505.
47. Periyasamy SM, Liu J, Tanta F et al. Salt loading induces redistribution of the plasmalemmal Na/K-ATPase in proximal tubule cells. *Kidney Int*. 2005;67(5):1868–77. Doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00285.x.
48. Gonick HC, Ding Y, Vaziri ND et al. Simultaneous measurement of marinobufagenin, ouabain and hypertension associated protein in various disease states. *Clin Exp Hypertens*. 1998;20(5–6):617–627.
49. Fedorova OV, Bagrov AY. Inhibition of Na/K ATPase from rat aorta by two Na/K pump inhibitors, ouabain and marinobufagenin: evidence of interaction with different α -phosphorylation isoforms. *Am J Hypertens*. 1997;10(8):929–935.
50. Lopatin DA, Ailamazian EK, Dmitrieva RI et al. Circulating bufodienolide and cardenolide sodium pump inhibitors in preeclampsia. *J Hypertens*. 1999;17(8):1179–1187.
51. Bagrov AY, Agalakova NI, Kashkin VA, Fedorova OV. Endogenous cardiotonic steroids and differential patterns of sodium pump inhibition in NaCl-loaded salt-sensitive and normotensive rats. *Am J Hypertens*. 2009;22(5):559–563. Doi: 10.1038/ajh.2009.22.
52. Fedorova OV, Zhuravin IA, Agalakova NI, et al. Intrahippocampal microinjection of an exquisitely low dose of ouabain mimics NaCl loading and stimulates a bufodienolide Na/K-ATPase inhibitor. *J Hypertens*. 2007;25(9):1834–1844. Doi:10.1097/HJH.0b013e328200497a.
53. Leenen FHH, Ruzicka M, Huang BS. The brain and salt-sensitive hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2002;4(2):129–135.
54. Fedorova OV, Agalakova NI, Talan MI et al. Brain ouabain stimulates peripheral marinobufagenin via angiotensin II signalling in NaCl loaded Dahl-S rats. *J Hypertens*. 2005;23(8):1515–1523.
55. Fedorova OV, Simbirtsev AS, Kolodkin NI et al. Monoclonal antibody to an endogenous bufodienolide, marinobufagenin, reverses preeclampsia-induced Na/K-ATPase inhibition and lowers blood pressure in NaCl-sensitive hypertension. *J Hypertens*. 2008;26(12):2414–2425. Doi: 10.1097/HJH.0b013e328312c86a.
56. Fedorova OV, Zernetkina VZ, Shilova VY, et al. Synthesis of an endogenous steroidal Na pump-inhibitor marinobufagenin, implicated in human cardiovascular diseases, is initiated by CYP27A1 via bile acid pathway. *Circ Cardiovasc Genet*. 2015;8(5):736–745. Doi: 10.1161/CIRCGENETICS.115.001217.
57. Hopoate-Sitake ML, Adair CD, Mason LA et al. Digibind reverses inhibition of cellular rb⁺ uptake caused by endogenous sodium pump inhibitors present in serum and placenta of women with preeclampsia. *Reprod Sci*. 2011;18(2):190–199. Doi: 10.1177/1933719110385133.
58. Ma J, Esplin MS, Adair CD et al. Increasing evidence for and regulation of a human placental endogenous digitalis-like factor. *Reprod Sci*. 2012;19(4):437–448. Doi: 10.1177/1933719111424441.
59. Nikitina ER, Mikhailov AV, Nikandrova ES, et al. In preeclampsia, endogenous cardiotonic steroids induce vas-

cular fibrosis and impair vasorelaxation of umbilical arteries. *J Hypertens*. 2011;29(4):769–776. Doi: 10.1097/HJH.0b013e32834436a7.

60. Яковлева В. В., Солодовникова Н. Г., Фролова Е. В. и др. Digifab и иммунонейтрализация кардиотонических стероидов при преэклампсии (краткое сообщение) // Артериальная гипертензия. – 2011. – Т. 17, № 4. – С. 391–396. [Yakovleva VV, Solodovnikova NG, Frolova EV et al. Ratio of angiogenic and anti-angiogenic factors in preeclampsia. «Arterial'naya Gipertenziya» («Arterial Hypertension»). 2011;29(4):391–396. URL: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2016-22-5-488-494>. Doi: [org/10.18705/1607-419X-2011-17-4](https://doi.org/10.18705/1607-419X-2011-17-4). (In Russ.)].

Информация об авторе

Резник Виталий Анатольевич – канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом гинекологии детского возраста ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, e-mail: vitaliy-reznik@mail.ru.

Author information

Reznik Vitaliy A. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, e-mail: vitaliy-reznik@mail.ru.