



УДК 611.018.74-008:[618.3:616.9]-06

**Д.М. КАЛИМАТОВА, Е.П. ШАТУНОВА**

Самарский государственный медицинский университет, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89

## Современные представления о роли маркеров дисфункции эндотелия в развитии патологии беременности при острых респираторных заболеваниях

**Калиматова Донна Магомедовна** — аспирант кафедры акушерства и гинекологии ИПО, тел. +7-926-922-77-07, e-mail: donna10.86@rambler.ru

**Шатунова Елена Петровна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ИПО, тел. +7-927-692-52-99, e-mail: e.shatunova@mail.ru

*В статье представлены данные литературы о роли факторов дисфункции эндотелия в развитии нарушений гестации у беременных с острыми респираторными вирусными инфекциями. Показано, что одно из ключевых мест в развитии осложнений беременности, в частности преэклампсии, исследователи отводят повреждению эндотелия. Пусковым механизмом эндотелиальной дисфункции является гипоксия, развивающаяся в тканях маточно-плацентарной системы. Приведены результаты исследований, направленных на изучение медиаторов эндотелиальной дисфункции, которые вырабатываются при повреждении целостности эндотелия, что достаточно информативно для определения тяжести и исхода преэклампсии. Подтверждается важнейшая роль изучения роли сосудисто-эндотелиальных факторов в патогенезе осложнений беременности, которые могут проявляться либо быть следствием перенесенных ОРВИ, в том числе гриппа. Уровень этих маркеров коррелирует с процессами ангиогенеза плаценты и функциональной активностью трофобласта и позволяет прогнозировать развитие патологии в различные сроки беременности. Это дает возможность осуществлять своевременное начало профилактических мер и при необходимости назначать патогенетически обоснованную терапию метаболических и гемодинамических нарушений при острых респираторных вирусных инфекциях у беременных.*

**Ключевые слова:** острые респираторные заболевания, грипп, дисфункция эндотелия, беременность, гестоз.

**D.M. KALIMATOVA, E.P. SHATUNOVA**

Samara State Medical University, 89 Chapayevskaya St., Samara, Russian Federation, 443099

## Modern concepts of the role of endothelial dysfunction markers in the development of pathology in pregnant women in acute respiratory diseases

**Kalimatova D.M.** — graduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology of IPE, tel. +7-926-922-77-07, e-mail: donna10.86@rambler.ru

**Shatunova E.P.** — D. Med. Sc., Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of IPE, tel. +7-927-692-52-99, e-mail: e.shatunova@mail.ru

*This article provides information on the role of factors of endothelial dysfunction in developing of gestation disorders in pregnant women with acute respiratory viral infections. It is shown that one of the key places in the development of pregnancy complications, particularly preeclampsia, researchers assign to the damage of endothelium. The endothelial dysfunction is triggered by hypoxia, which develops in the tissues of the uteroplacental system. This article sets out the results of studies aimed at understanding the mediators of endothelial dysfunction, which are produced if the integrity of the endothelium is damaged, what is quite informative for determining the severity and outcome of preeclampsia. The importance of studying the role of vascular endothelial factors in the pathogenesis of complications of pregnancy, which can occur or be a consequence of the undergone ARVI, including flue, is reaffirmed. Level of these markers correlates with the processes of the placenta angiogenesis and trophoblast functional activity, and allows predicting the development of pathology in various terms of pregnancy. This makes possible to carry out the timely initiation of preventive measures and, if necessary, to appoint a pathogenetically substantiated therapy for metabolic and hemodynamic disorders in case of acute respiratory viral infections in pregnant women.*

**Key words:** acute respiratory diseases, flue, endothelial dysfunction, pregnancy, gestational toxicosis.



Несмотря на выдающиеся успехи инфектологии XX столетия, грипп до настоящего времени остается практически неконтролируемой глобальной инфекцией, наносящей значительный социально-экономический ущерб [1-3]. В настоящее время общепризнано, что грипп и другие острые респираторные вирусные заболевания не только представляют опасность для жизни и здоровья женщины, но и многократно повышают риск прерывания беременности, а также развития осложнений родов и в послеродовом периоде. Широкая циркуляция вирусов среди населения и разноречивый характер данных о механизмах влияния данной группы заболеваний на течение и исход беременности у человека определяют актуальность дальнейшего изучения роли ОРВИ в развитии патологии беременности, плода и новорожденного [1-4].

В настоящее время внимание специалистов обращено к новому высокопатогенному штамму вируса гриппа А(Н1N1) 2009, впервые выделенному от заболевших в конце марта-апреля 2009 г. в Калифорнии и Мексике. Распространение вируса привело к возникновению пандемии, которая объявлена ВОЗ 12 июня 2009 г. [2]. Пандемия гриппа А(Н1N1) 2009-2010 гг. и ее неблагоприятные исходы явились основанием для совершенствования организационных и лечебно-диагностических мероприятий по своевременной диагностике и терапии гриппа и его осложнений при беременности. Возбудитель гриппа, циркулировавшего в 2009-2010 гг. с высокой частотой, относится к типу А(Н1N1) Калифорния /07/2009, ему присуща более высокая контагиозность по сравнению с сезонными вариантами заболевания. Пандемия гриппа, вызванного А(Н1N1), поразила население России в 1,6 раза больше по сравнению с соответствующим показателем сезонного гриппа 2008 г., при этом среди госпитализированных больных значительной была доля беременных женщин — 7-10% [4].

Имеющиеся в настоящее время сведения о влиянии сосудисто-эндотелиальных факторов, так называемых маркеров дисфункции эндотелия (ДЭ), свидетельствуют об их роли в процессах ангиогенеза плаценты и влиянии на функциональную активность трофобласта. Это позволяет предположить участие этих факторов в патогенезе осложнений беременности и родов, частота которых значительно увеличивается у женщин, перенесших ОРВИ во время беременности [5-7]. Логично предположить, что углубленные сведения о маркерах ДЭ у беременных, результаты анализа динамики уровней этих факторов у беременных и исследование их действия на организм беременной и плода позволят своевременно осуществлять профилактические мероприятия.

Данные пандемий гриппа 1918, 1957 и 2009 годов свидетельствуют о том, что у беременных уровень заболеваемости гриппом и связанной с ним летальности выше, чем у небеременных. Еще в докладе о пандемии гриппа Н1N1 (n=1350) в 1918 г. сообщалось, что у половины беременных пациенток развивалась пневмония; примерно 50% из них умерли, летальность среди беременных в тот период составила 27% [8]. Беременность также была определена как фактор риска во время пандемии гриппа Н2N2 в 1957 году. В ходе исследования в штате Миннесота в 1957-1958 гг. грипп был ведущей причиной смерти во время беременности — почти 20% летальных исходов во время беременности были связаны с гриппом. Половина женщин

репродуктивного возраста, умерших от гриппа в течение 1957-1958 гг., были беременны [3].

По данным ВОЗ, чрезвычайно высокой является летальность при гриппе А(Н1N1). Так, на Американском континенте ее уровень колебался от 1,6 до 9%, а при постгриппозной пневмонии летальность беременных достигала 17%. На пике пандемии в отдельных регионах России заболели 14,1% беременных, состоящих на диспансерном учете, при этом тяжесть заболевания превосходила по сравнению с другими больными: умерли от осложнений 0,22-0,30% беременных [1]. Преимущественно это были женщины во II и III триместре беременности с тяжелой клинической картиной гриппа, осложнившегося пневмонией, респираторным дистресс-синдромом, полиорганной недостаточностью [1].

Общепризнано, что изменение иммунного статуса организма беременной приводят к определенному снижению уровня противовирусной и антибактериальной защиты организма, результатом такой адаптации является увеличение риска осложнений [2], а также нередко активация латентных заболеваний, в том числе вирусно-бактериальной этиологии во время беременности и в послеродовом периоде [5]. Наиболее частыми осложнениями ОРВИ у беременных являются отек легких и респираторный дистресс-синдром. Отек легких у беременных развивается обычно на фоне преэклампсии, токолитической терапии, при эмболии околоплодными водами, заболеваниях сердца, септическом шоке, аспирации большого количества жидкости или массивной инфузионной терапии [9].

Роды в остром периоде ОРВИ, особенно преждевременные, оказывают неблагоприятное воздействие на плод и новорожденного, что проявляется низкими показателями физического развития и повышенной заболеваемостью детей.

Существенное значение в патогенезе внутриутробной патологии плода и новорожденного при беременности, осложненной ОРВИ, отводят патологическим сосудистым изменениям в плаценте, тромбозу интервиллезного пространства, очаговым кровоизлияниям в базальную пластинку плаценты, оболочку и пуповину, которые, нарушая плацентарное кровообращение, неблагоприятно влияют на состояние плода и новорожденного [7, 10].

К наиболее распространенным и тяжелым осложнениям беременности, одинаково опасным для жизни и здоровья как беременной, так плода и новорожденного, относится преэклампсия, частота которой в России колеблется от 7 до 16% и не имеет тенденции к снижению. Это связано с низким индексом здоровья беременных женщин, высокой частотой экстрагенитальной патологии (до 90%), наличием стрессов, вызванных современными социально-экономическими условиями, которые усиливают дезадаптацию организма женщины в процессе развития беременности [1, 9]. К настоящему времени известно, что преэклампсия, ассоциированная с развитием ОРВИ у беременных, наиболее часто приводит к снижению массы, площади материнской поверхности плаценты, наружного диаметра пуповинной вены, вен прекофлюэнтной зоны и центральной части провизорного органа, а также увеличению частоты магистрального типа ветвления вен и формирования участков сужения венозных сосудов, что может изменять состояние системы «мать-плацента-плод» [1, 9, 10].

Преэклампсия фактически представляет собой синдром полиорганной недостаточности, возникаю-



щий или обостряющийся в связи с беременностью. В его основе лежит нарушение механизмов адаптации организма женщины к беременности. В настоящее время в группу риска по его развитию относят женщин с:

- хроническим стрессом, утомлением, что свидетельствует об инертности ЦНС и слабой адаптационной способности;
- заболеваниями почек, вегето-сосудистой дистонией, ожирением, артериальной гипертензией;
- преэклампсией во время предыдущих беременностей;
- хронической интоксикацией и инфекцией.

Преэклампсия в 70% случаев развивается у беременных с экстрагенитальной патологией. В качестве пускового механизма ее развития сторонники плацентарной теории рассматривают гуморальные факторы плацентарного происхождения. Показано, что на ранних стадиях гестации происходит торможение миграции трофобласта в артерии, при этом в извитых маточных артериях не наблюдается трансформации мышечного слоя [11]. Морфологические особенности спиральных сосудов по мере прогрессирования срока гестации предрасполагают к спазму, снижению межворсинчатого кровотока и развитию гипоксии [12]. В свою очередь гипоксия, развивающаяся в тканях маточно-плацентарного комплекса на фоне нарушения кровотока, вызывает локальное поражение эндотелия, которое в дальнейшем приобретает генерализованный характер.

Установлено, что повреждение эндотелия способствует развитию изменений, лежащих в основе патогенеза преэклампсии, повышению проницаемости сосудов и их чувствительности к вазоактивным веществам, потере их тромборезистентных свойств с формированием гиперкоагуляции и созданием условий для генерализованного вазоспазма. В свою очередь, эти сдвиги приводят к ишемическим и гипоксическим изменениям в жизненно важных органах и нарушению их функции. На фоне спазма сосудов изменяются реологические и коагуляционные свойства крови, развивается хроническая форма синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС). Одной из причин развития ДВС является дефицит антикоагулянтов — эндогенного гепарина и антитромбина III, снижение которых, по данным ряда авторов, соответствует тяжести преэклампсии [13, 14].

**Роль факторов эндотелиальной дисфункции в патогенезе осложнений беременности.** Одно из ключевых мест в развитии осложнений беременности, в частности преэклампсии, исследователи отводят повреждению эндотелия. В качестве одного из методов оценки степени тяжести преэклампсии рассматривают определение маркеров дисфункции эндотелия. В настоящее время в качестве таковых рассматривают: фактор Виллебранда, фибронектин, простаглицин, тромбосан А2, оксид азота (NO), эндотелиальный фактор релаксации, тромбомодулин, sFlt-1 (растворимая fms-подобная тирозинкиназа), VEGF (сосудисто-эндотелиальный фактор роста), маркеры оксидантного стресса: 8-изопростан и малоновый диальдегид, молекулы межклеточной адгезии и интерлейкины [15, 16].

На сегодняшний день эндотелий сосудов рассматривают как одну из основных систем регуляции сосудистого тонуса и свертывания крови. В последнее десятилетие появилось немало исследований, подтверждающих роль дисфункции эндотелия в разви-

тии преэклампсии. Впервые гипотеза об активации материнского эндотелия как основе патологического процесса при преэклампсии была высказана Roberts J., Cooper D. (2001) [17]. Полагают, что активация эндотелиальных клеток обусловлена изменениями в плаценте или системными сосудистыми заболеваниями матери, которые сопровождаются активацией тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза, повреждением и нарушением функции эритроцитов, вазоконстрикцией и нарушением маточно-плацентарного кровотока [18].

Развитие преэклампсии начинается после формирования и функционирования плаценты. Плацентарный фактор связан с неполной инвазией трофобласта в спиральные артерии матери, что приводит к недостаточной перфузии плаценты с последующей ишемией. На этом этапе начинается выработка вазоактивных (медиаторов и маркеров воспаления, фактора некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкинов) веществ, выполняющих компенсаторную функцию, со временем приводящих к нарушению целостности эндотелия сосудов, с переходом этих веществ в сосудистое русло матери и дальнейшим развитием сосудистой дисфункции в материнском кровотоке, что выражается полиорганной недостаточностью у матери [19, 20]. Вследствие плацентарной ишемии и опосредованного цитокинами оксидативного стресса увеличивается содержание липопротеидов низкой плотности, что способствует накоплению триглицеридов в эндотелии, что еще более усугубляет процесс повреждения эндотелия [21].

Пусковым механизмом эндотелиальной дисфункции является гипоксия, развивающаяся в тканях маточно-плацентарной системы. Локальное повреждение эндотелия приводит к выделению токсического эндотелина, уменьшению синтеза вазодилататоров, клеточных дезагрегантов (брадикинин, простаглицин). Повреждение эндотелия повышает его чувствительность к вазоактивным веществам, гиперкоагуляции и генерализованному вазоспазму, что выражается в гипоксии и ишемии жизненно важных органов [22].

В последнее время появились исследования, направленные на изучение значения медиаторов эндотелиальной дисфункции, которые вырабатываются при повреждении целостности эндотелия, что достаточно информативно для определения тяжести и исхода преэклампсии. Это про- и противовоспалительные цитокины, на основе которых возможно установить тяжесть и степень системного воспалительного ответа сосудистой системы — ФНО-альфа, интерлейкины-1, молекулы межклеточной адгезии, система мононуклеарных фагоцитов (нейтрофилы, моноциты, лимфоциты), количественные показатели которых растут пропорционально тяжести преэклампсии [23]. Показано, что в эндотелии сосудов плаценты при преэклампсии происходит массивные отложения иммунных комплексов и цитокинов ИЛ-8 и ИЛ-1, которые нарушают иммунный гомеостаз и целостность эндотелия, способствуя развитию плацентарной недостаточности [24].

Взаимодействие эндотелиоцитов и клеток крови обеспечивают адгезивные молекулы. В нормальном состоянии лейкоциты содержат на своей мембране небольшое количество молекул клеточной адгезии. При воспалении активированные эндотелиальные клетки индуцируют экспрессию адгезивных молекул — ICAM (интрацеллюлярных молекул клеточной адгезии) и VCAM (вазкулярных молекул клеточной адгезии) [25]. Под влиянием этих молекул проис-



ходит усиление процессов иммунной адгезии, гиперагрегации форменных элементов крови с последующим склеиванием тромбоцитов внутри сосудистой стенки с образованием внутрисосудистых пристеночных тромбов, нарушается микроциркуляция [6].

VEGF является мощным стимулятором роста сосудов, участвующих в формировании нормального плацентарного кровообращения [26]. Семейство VEGF включает ряд молекул и их рецепторов. Часть из них находится в свободном состоянии, главным образом VEGF-121 и частично VEGF-165. Другие изоформы VEGF находятся в связанном состоянии и в кровотоке практически не определяются. Содержание VEGF снижается при таких осложнениях беременности, как преэклампсии и задержка роста плода [27, 28].

Показано участие в патогенезе преэклампсии и других факторов. В частности установлено, что увеличение концентрации NSE (нейроспецифической енолазы) и GFAP (глиофибрилярного кислого протеина) сопровождается появлением клинических признаков преэклампсии [29]. У здоровых беременных уровни NSE и GFAP остаются постоянно низкими на протяжении всей беременности и не отличаются от таковых у здоровых небеременных женщин, эти факторы начинают продуцироваться в значимых количествах только после 22-й недели гестации (срок формирования высших структур мозга — неокортекса). При повышении проницаемости гематоэнцефалического барьера (гипоксия, инфекция, нарушение мозгового кровотока у плода) эти белки могут проникнуть в кровоток матери. Поскольку они являются чужеродными для материнского организма иммуногенами, то служат одной из причин повреждения эндотелия и развития гестационного эндотелиоза [30].

Молекулы адгезии плоских эндотелиальных клеток (PECAM-1) и трансмембранный гликопротеин являются важнейшими факторами формирования кровеносных сосудов. Гликопротеин экспрессируется всеми клетками сосудов и играет важнейшую роль в ангиогенезе. Сообщается о сниженной экспрессии PECAM-1 в цитотрофобластах, синцитиотрофобластах, трофобластах abortивного материала женщин, перенесших самопроизвольный аборт [31].

Оксид азота (NO), который продуцируется эндотелием сосудов матки (с участием эндотелиальной синтазы оксида азота) передает сигнал гладким мышцам, в результате чего происходит расслабление последних. В свою очередь расслабление гладких мышц способствует вазодилатации, повышая рецептивную способность эндометрия. Кроме того, повышенная экспрессия эндометриальной синтазы оксида азота (eNOS) во время секреторной фазы свидетельствует о его роли в эндометриальной рецепции и имплантации бластоцисты [32]. NO является одной из наиболее плейотропных сигнальных молекул на системном и клеточном уровне, участвующих в регуляции сосудистого тонуса, клеточного дыхания, пролиферации, апоптоза и экспрессии генов. NO принимает участие в инвазии трофобласта, развитии плаценты и является основным вазодилататором в этой ткани. В настоящее время описано влияние NO на типы клеток, участвующих в формировании сосудистого русла плаценты, а также экспрессия и функции синтазы оксида азота во время беременности [33].

В различных моделях ЗВУР на животных было показано, что экспрессия eNOS и факторов ангиогенеза выше в течение первой половины беременности

по сравнению с нормальными плодами (без ЗВУР) [34, 35]. Тем не менее к концу гестации уровень экспрессии этих молекул падает ниже наблюдаемого в нормальной плаценте [34], что свидетельствует о возможной несостоятельности компенсаторных механизмов, которые обычно поддерживают развитие плаценты и, следовательно, рост плода.

При ЗВУР и преэклампсии ворсинчатая сеть плаценты имеет более длинные капилляры с меньшим количеством разветвлений [28], отмечается также меньший калибр сосудов пуповины [36] по сравнению с нормальной плацентой. Тем не менее не было выявления изменений реакции сосудов хориона на сосудосуживающие агенты при ЗВУР [37]. В противоположность этому, ответ на NO-зависимые сосудорасширяющие агенты понижен при ЗВУР и преэклампсии, артерии хориона при ЗВУР слабо отвечают на сосудорасширяющее действие VEGF и PlGF, тогда как при преэклампсии ответ на CGRP практически отсутствует [38]. Следует отметить, что в таких сосудах реакция на экзогенный NO не изменена, однако амплитуда и частота NO-зависимых спонтанных осцилляций для артерий хориона при ЗВУР снижена, что может быть вызвано в нормальных сосудах угнетением синтеза NO [38].

В целом накапливающиеся на сегодняшний день данные подтверждают, что на основании определения уровней маркеров ДЭ, в частности сосудисто-эндотелиальных факторов роста, учитывая их роль в патогенезе преэклампсии и влияние на процесса ангиогенеза плаценты и функциональную активность трофобласта, можно прогнозировать развитие данной патологии у женщин с ОРВИ во время беременности.

### Заключение

Острые инфекционные вирусные заболевания, в первую очередь грипп, не только представляют опасность для жизни и здоровья женщины, но и многократно повышают риск прерывания беременности. Проведенный анализ источников литературы свидетельствует о важной роли ОРВИ в развитии патологии беременности, высокой является вероятность неблагоприятного воздействия на плод и новорожденного.

Известно, что одно из первых мест в структуре основных причин материнской и перинатальной смертности и развития осложнений занимает преэклампсии, которая нередко является следствием перенесенной острой респираторной вирусной инфекции, сопровождающейся плацентарной недостаточностью и гипотрофией плода. Перечень тяжелых осложнений преэклампсии позволяет рассматривать его как реальную опасность, требующую своевременной диагностики и интенсивной терапии. Анализ литературных данных подтверждает важнейшую роль изучения роли сосудисто-эндотелиальных факторов в патогенезе осложнений беременности, которые могут проявляться либо быть следствием перенесенных ОРВИ, в том числе гриппа. Уровень этих маркеров коррелирует с процессами ангиогенеза плаценты и функциональной активностью трофобласта, а следовательно, позволяет прогнозировать развитие патологии в различные сроки беременности и своевременно осуществлять начало профилактических мер, а при необходимости назначать патогенетически обоснованную терапию метаболических и гемодинамических нарушений при острых респираторных вирусных инфекциях у беременных.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Жаркин Н.А., Подобед Н.Д. Грипп и вызванная им пневмония у беременных: уроки пандемии // Журнал практического врача акушера-гинеколога. — 2010. — №1(18). — С. 11-15.
2. Dawood F.S. Emergence of a novel swine-origin influenza A(H1N1) virus in humans // N. Engl. J. Med. — 2009. — Vol. 360, № 25. — P. 2605-2615.
3. Freeman D.W., Barno A. Deaths from Asian influenza associated with pregnancy // American Journal of Obstetrics and Gynecology. — 1959. — Vol. 78. — P. 1172-1175.
4. Кравчук Т.А., Наумова В.Я., Виноходова Е.М. Совершенствование помощи беременным в условиях эпидемии гриппа H1N1 // Материалы XI Всероссийского форума «Мать и дитя — 2010». — С. 625-626.
5. Долгушина Н.В., Макацария А.Д. Эндотелиальные поражения и плацентарная недостаточность у беременных с вирусными инфекциями // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2008. — Т. 7, № 2. — С. 12-17.
6. Петрищев Н.Н. Дисфункция эндотелия: причины, механизмы, фармакологическая коррекция. — СПб: Изд-во СПбГМУ, 2003. — 184 с.
7. Aggarwal P.K., Chandel N., Jain V., Jha V. The relationship between circulating endothelin-1, soluble fms-like tyrosine kinase-1 and soluble endoglin in preeclampsia // J. Hum. Hypertens. — 2012. — Vol. 26 (4). — P. 236-241.
8. Harris J.W. Influenza occurring in pregnant women // JAMA. — 1919. — Vol. 72. — P. 978-980.
9. Кулаков В.И., Прилепская В.Н., Радзинский В.Е. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии — М.: ГОЭТАР-Медиа, 2007. — 1054 с.
10. Can M., Sancar E., Harma M. et al. Inflammatory markers in pre-eclamptic patients // Clin. Chem. Lab. Med. — 2011. — Vol. 49 (9). — P. 1469-1472.
11. Богданович Р.Н., Берестовая Т.А., Лукьянов П.А. Значение определения гормонов фетоплацентарной системы и трофобластического b1-гликопротеина у беременных с угрозой невынашивания для диагностики плацентарной недостаточности // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2005. — № 6.
12. Burton G.J., Jauniaux E., Charnock-Jones D.S. The influence of the intrauterine environment on human placental development // Int. J. Dev. Biol. — 2010. — Vol. 54 (2-3). — P. 303-312.
13. Gomes H.F., Palei A.C., Machado J.S. et al. Assessment of oxidative status markers and NO bioavailability in hypertensive disorders of pregnancy // J. Hum. Hypertens. — 2013. — Vol. 27 (6). — P. 345-348.
14. Kronborg C.S., Gjedsted J., Vittinghus E. et al. Longitudinal measurement of cytokines in pre-eclamptic and normotensive pregnancies // Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica. — 2011. — Vol. 90 (7). — P.791-796.
15. Forest J.C., Charland M., Massi J. et al. Candidate biochemical markers for screening of pre-eclampsia in early pregnancy // Clin. Chem. Lab. Med. — 2012. — Vol. 50 (6). — P. 973-984.
16. Izzedine H., Massard C., Spano J.P. et al. VEGF signalling inhibition-induced proteinuria: mechanisms, significance and management // Eur. J. Cancer. — 2010. — Vol. 46 (2). — P. 439-448.
17. Roberts J., Cooper D. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia // Lancet. — 2001. — Vol. 357. — P. 53-56.
18. Bujold E., Romero R., Chaiworapongsa T. et al. Evidence supporting that the excess of the sVEGFR-1 concentration in maternal plasma in preeclampsia has a uterine origin // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. — 2005. — Vol. 18, № 1. — P. 9-16.
19. Lawlor D.A., Macdonald-Wallis C., Fraser A. et al. Cardiovascular biomarkers and vascular function during childhood in the offspring of mothers with hypertensive disorders of pregnancy: findings from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children // Eur. Heart J. — 2012. — Vol. 33 (3). — P. 335-345.
20. Lynch A.M., Murphy J.R., Gibbs R.S. et al. The interrelationship of complement-activation fragments and angiogenesis-related factors in early pregnancy and their association with pre-eclampsia // British Journal of Obstetrics and Gynaecology. — 2010. — Vol. 117 (4). — P. 456-462.
21. Bobic S., Seys S., De Vooght V. et al. Placental growth factor contributes to bronchial neutrophilic inflammation and edema in allergic asthma // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. — 2012. — Vol. 46 (6). — P. 781-789.
22. Chen Q., Chen L., Liu B. et al. The role of autocrine TGF-1 in endothelial cell activation induced by phagocytosis of necrotic trophoblasts: a possible role in the pathogenesis of pre-eclampsia // Journal of Pathology. — 2010. — Vol. 221 (1). — P. 87-95.
23. Cozzi V., Garlanda C., Nebuloni M. et al. PTX3 as a potential endothelial dysfunction biomarker for severity of preeclampsia and IUGR // Placenta. — 2012. — Vol. 33 (12). — P. 1039-1044.
24. Dominguez F., Martinez S., Quintero A. et al. CXCL10 and IL-6 induce chemotaxis in human trophoblast cell lines // Molecular Human Reproduction. — 2008. — Vol. 14 (7). — P. 423-430.
25. Duarte-Mote J., Espinosa-Lopez R.F., Romero-Figueroa S. et al. Microangiopathy in preeclampsia: the usefulness of the peripheral blood smear // Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc. — 2012. — Vol. 50 (5). — P. 511-516.
26. Сухих Г.Т., Мурашко Л.Е. Преэклампсия: Руководство. — М: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — С. 348-349.
27. Petla L.T., Chikkala R., Ratnakar K.S. et al. Biomarkers for the management of pre-eclampsia in pregnant women // Indian J. Med. Res. — 2013. — Vol.138. — P. 60-67.
28. Raio L., Ghezzi F., Di Naro E. et al. Umbilical cord morphologic characteristics and umbilical artery Doppler parameters in intrauterine growth-restricted fetuses // J. Ultrasound Med. — 2003. — Vol. 22. — P. 1341-1347.
29. Галинова И.Л. Клинико-иммунохимическая оценка нарушений проницаемости гематоэнцефалического барьера у беременных с гестозом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2007. — 24 с.
30. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Мусаев З.М. Гестоз: диагностика, акушерская тактика и интенсивная терапия. — М.: Информ-мед, 2007. — 79 с.
31. Yurdakan G., Ekem T.E., Bahadir B. et al. Expression of adhesion molecules in first trimester spontaneous abortions and their role in abortion pathogenesis // Acta Obstet. Gynecol. Scand. — 2008. — Vol. 87. — P. 775-782.
32. Najafi T., Novin M.G., Ghazi R., Khorram O. Altered endometrial expression of endothelial nitric oxide synthase in women with unexplained recurrent miscarriage and infertility // Reprod. Biomed. — 2012. — Vol. 25. — P. 408-414.
33. Casanello P., Escudero C., Sobrevia L. Equilibrative nucleoside (ENTs) and cationic amino acid (CATs) transporters: implications in foetal endothelial dysfunction in human pregnancy diseases // Curr. Vasc. Pharmacol. — 2007. — Vol. 5. — P. 69-84.
34. Blomberg L.A., Schreier L.L., Guthrie H.D. et al. The effect of intrauterine growth retardation on the expression of developmental factors in porcine placenta subsequent to the initiation of placentation // Placenta. — 2010. — Vol. 31. — P. 549-552.
35. Zhu M.J., Du M., Hess B.W. et al. Maternal nutrient restriction upregulates growth signaling pathways in the cotyledonary artery of cow placentomes // Placenta. — 2007. — Vol. 28. — P. 361-368.
36. Bruch J.F., Sibony O., Benali K. et al. Computerized microscope morphometry of umbilical vessels from pregnancies with intrauterine growth retardation and abnormal umbilical artery Doppler // Hum. Pathol. — 1997. — Vol. 28. — P. 1139-1145.
37. Wareing M., Greenwood S.L., Fyfe G.K., Baker P.N. Reactivity of human placental chorionic plate vessels from pregnancies complicated by intrauterine growth restriction (IUGR) // Biol. Reprod. — 2006. — Vol. 75. — P. 518-523.
38. Dong Y.L., Green K.E., Vegiragu S., Hankins G.D., Martin E., Chauhan M. Evidence for decreased calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptors and compromised responsiveness to CGRP of fetoplacental vessels in preeclamptic pregnancies // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2005. — Vol. 90. — P. 2336-2343.
39. Sweeney M., Wareing M., Mills T.A. et al. Characterisation of tone oscillations in placental and myometrial arteries from normal pregnancies and those complicated by pre-eclampsia and growth restriction // Placenta. — 2008. — Vol. 29. — P. 356-365.

WWW.MFVT.RU