

В. Н. Сидоренко, Л. И. Зенько

## ПРЕДИКТОРЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПРЕЭКЛАМПСИИ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

С современных позиций дисфункция сосудистого эндотелия является главным звеном в патогенезе преэклампсии, проявляясь дисбалансом между выделяемыми эндотелием вазоактивными веществами – вазодилататорами и вазоконстрикторами. Понимание механизмов развития эндотелиальной дисфункции и факторов на них влияющих, позволит разработать критерии ранней диагностики и дифференцированного подхода к профилактическому лечению. В статье представлены научные данные последних лет и собственный взгляд на патогенез преэклампсии как осложнение артериальной гипертензии с поражением почек. Изучение роли полиненасыщенных жирных кислот как основы мембраны клеток возможно позволит решить некоторые вопросы профилактики преэклампсии.

**Ключевые слова:** беременность, преэклампсия, патогенез, эндотелиальная дисфункция, оксид азота, полиненасыщенные жирные кислоты.

V. N. Sidorenko, L. I. Zen'ko

### PREDICTORS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN THE PATHOGENESIS OF PREECLAMPSIA

Vascular endothelial dysfunction is the main link in the pathogenesis of preeclampsia, manifested by an imbalance between vasoactive substances released by the endothelium – vasodilators and vasoconstrictors. Understanding of the mechanisms of endothelial dysfunction and the factors that affect them will allow us to develop criteria for early diagnosis and a differentiated approach to preventive treatment. The article presents scientific data of recent years and own author's view on the pathogenesis of preeclampsia as a complication of arterial hypertension with kidney damage. The study of the role of polyunsaturated fatty acids as the basis of the cell membrane may help to solve some issues of prevention of preeclampsia.

**Key words:** pregnancy, preeclampsia, pathogenesis, endothelial dysfunction, nitric oxide, polyunsaturated fatty acids.

Преэклампсия и эклампсия являются одной из актуальнейших проблем современного акушерства и занимают ведущее место в структуре перинатальной заболеваемости и смертности, а в ряде стран и материнской смертности. Несмотря на большое количество исследований и достижений в изучении этиологии, патогенеза, разработке новых методов профилактики и лечения, частота этих осложнений беременности продолжает оставаться высокой от 7,5 до 25 % (Сидорова И. С., 2006., Сидоренко В. Н., 2007 г.). Остаются неизвестными некоторые первопричины возникновения преэклампсии и отсутствуют достоверные лабораторные маркеры на доклинической стадии ее развития.

Преэклампсия (ПЭ) не является самостоятельным заболеванием, это одно из клинических проявлений неспособности адаптационных механизмов материнского организма адекватно обеспечивать потребности развивающегося плода, которая проявляется различной степенью выраженности

перфузионно-диффузионной недостаточности в жизненно важных органах беременной и в системе «мать–плацента–плод» [1]. Многие ученые из Европы, США, Японии и эксперты ВОЗ, согласно современным представлениям, рассматривают преэклампсию как синдром, относящийся к проявлению гипертонической болезни у беременных женщин и являющейся ранней разновидностью осложнений артериальной гипертензии (АГ) у них [2–5]. А результаты экспериментальных и клинических исследований последних лет подтверждают концепцию о важной причинно-следственной взаимосвязи между эндотелиальной дисфункцией и развитием и/или прогрессированием АГ [6–8]. По мере прогрессирования АГ развиваются нарушения функций органов-мишеней с первоначальными нарушениями органной перфузии в них за счет сужения просвета артериальных сосудов и нарушения реологических свойств крови. Среди множества других осложнений АГ преэклампсия – это первоначальный признак наруше-

ния почечной функции, проявляющийся протеинурией и отеками, как результат ухудшения почечного кровотока и снижения скорости клубочковой фильтрации, что приводит к увеличению продукции ренина юкстагломерулярными клетками почечных клубочков и повышению чувствительности клубочков к ангиотензину. Указанные процессы способствуют задержке жидкости и натрия, а также увеличению проницаемости сосудов почечных клубочков и стенок почечных канальцев для макромолекул (в т. ч. белка) при одновременном нарушении их реабсорбции, вследствие чего развиваются клинические симптомы заболевания: гипертензия, отеки и протеинурия [9]. Симптомкомплекс преэклампсии может сочетаться с другими симптомами, свидетельствующими о нарушении органной перфузии в органах с развитой кровеносной системой, с формированием специфических клинических проявлений осложнений АГ [10–13]. При вовлечении в патологический процесс центральной нервной системы (ЦНС) появляются неврологические симптомы – головная боль, нарушение зрения, повышенная возбудимость и др., определяющие высокий риск возникновения эклампсии. Печень как орган с развитой капиллярной системой также в большей или меньшей степени вовлекается в процесс перфузионных нарушений и последующего развития тканевой гипоксии с нарушением функциональной активности органа [14, 15]. Наблюдается повышение активности печеночных ферментов, снижение количества тромбоцитов и синтеза коагуляционных факторов с развитием коагулопатии, клинически появляется болезненность в правом подреберье при пальпации, желтушное окрашивание кожи и видимых слизистых оболочек, зуд кожи. Перфузионные нарушения в плаценте приводят к изменению проницаемости сосудистой стенки, развитию гипоксии, ишемии в ткани плаценты, нарушению адаптации маточного кровотока к возрастающим потребностям растущего плода, которые являются причиной осложнений беременности – фетоплацентарной недостаточности, задержки развития, антенатальной гибели плода, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. Степень тяжести органных поражений зависит от степени нарушения микроциркуляции и возникшей в результате этого степени тканевой гипоксии, от начальных дистрофических поражений вплоть до некроза [16, 17].

С позиции современной ангиологии регуляция кровообращения осуществляется центральной нервной системой, циркулирующими гормонами, биологически активными веществами и местными сосудистыми механизмами. В основе нарушения гемодинамики и микроциркуляции в органах, в том

числе в маточно-плацентарном бассейне, развивающихся при АГ и преэклампсии, лежит генерализованная дисфункция эндотелия [18, 19]. Функциональная роль эндотелия в реализации местных сосудистых механизмов по регуляции кровообращения в определенной степени прояснилась лишь сравнительно недавно. Эндотелий – однослойный пласт плоских полифункциональных клеток, выстилающих внутреннюю поверхность кровеносных и лимфатических сосудов, а также полостей сердца, которые осуществляют и контролируют многие жизненно важные процессы – гемостаз и тромборезистентность внутренней поверхности сосудов, регуляцию сосудистого тонуса, избирательную проницаемость стенки и рост ее клеток, синтез и метаболизм биологически активных молекул, контроль воспалительных и иммунных функций. Учитывая стратегическое местоположение на границе двух сред – между кровью и остальными тканями, а также множество важнейших метаболических и секреторных функций, эндотелий можно рассматривать как паракринный орган. А принимая во внимание, что общая площадь выстилаемой эндотелиальной поверхности кровеносных сосудов человека составляет около 900 м<sup>2</sup>, общий вес – приблизительно 2 кг – эндотелий можно считать крупнейшим «сердечно-сосудистым эндокринным органом, осуществляющим связь в критических ситуациях между кровью и тканями» [20].

Кардинальный пересмотр представлений об эндотелии от «целлофановой пленки» до важнейшего фактора формирования осложнений АГ, изменил и представление о повреждении эндотелиальных клеток. Гибель эндотелиальных клеток при действии различных экзогенных и эндогенных факторов рассматривалась как единственная, значимая для жизнедеятельности организма реакция эндотелиоцитов. Оказалось, что эндотелий сосудов реагирует на разнообразные воздействия не только гибелью его клеточных элементов, но и способен изменять свой метаболизм, структуру и как следствие этого, свои функциональные характеристики. В связи со значимостью и огромным разнообразием эндотелиальных функций, их изменение прямо влияет не только на состояние сосудистой стенки, но и на жизнедеятельность организма в целом. Нарушение нормального функционирования эндотелия (эндотелиальная дисфункция) является началом разнообразных патологических состояний и осложнений [21, 22].

Термин «эндотелиальная дисфункция» (ЭД) был придуман в середине 80-х годов после крупного прорыва, сделанного R. F. Furchgott и J. V. Zawadzki [23]. Авторы обнаружили способность изолированной артерии к самостоятельному изменению своего мышеч-

ного тонуса в ответ на ацетилхолин (АХ) без участия центральных (нейрогуморальных) механизмов. На протяжении ряда лет сотрудники лаборатории Furchgott вырезали спиральные полоски аорты и при действии АХ всегда регистрировали констрикторный ответ, но когда они стали использовать кольца аорты, то обнаружилось, что АХ вызывает расслабление гладкомышечных клеток (ГМК) сосудов. Исходя из этого было сделано и экспериментально подтверждено предположение о том, что кольца аорты, расслабляющиеся при действии АХ, имеют интактный эндотелий, тогда как спиральные полоски, в силу метода их приготовления, оказываются без эндотелиальной выстилки. Также авторами было сделано предположение, что эндотелий способен высвобождать некий медиатор–эндотелиальный релаксирующий фактор–endothelium-derived relaxing factor, позднее определенный как NO, который диффундируя к низлежащим ГМК, вызывает их расслабление.

Под понятием ЭД понимается патологическое состояние, характеризующееся дисбалансом между веществами с сосудорасширяющим, антитромбогенным и антимитогенными свойствами (эндотелий-зависимые релаксирующие факторы) [24] и веществами с сосудосуживающим, протромботическими и пролиферативными характеристиками (эндотелий-зависимые суживающие факторы (таблица)) [25].

В норме в ответ на различные стимулы клетки эндотелия реагируют усилением синтеза релаксирующих факторов, приводящих к расслаблению гладкомышечных клеток (ГМК) сосудистой стенки. Важнейшим среди этих факторов является оксид азота (NO), обеспечивающий вазодилатацию, ингибирующий адгезию и агрегацию тромбоцитов, оказывающий антитромботическое, антипролиферативное

и антиапоптотическое действие [26, 27]. Вазоактивные характеристики эндотелиоцитов не ограничиваются высвобождением медиаторов с релаксирующими свойствами. Эндотелий способен высвобождать вещества, индуцирующие или усиливающие сократительные реакции ГМК. Самым мощным из известных вазоконстрикторов, в 100 раз превышающий эффективность ангиотензина 2, является эндотелин-1 (ЭТ-1). Уникально, что при физиологически низкой концентрации в организме ЭТ-1 выступает как релаксирующий, а не констрикторный фактор, предпочтительно связывающийся с рецепторами соседних клеток эндотелия, а не с ГМК. Кроме того, эндотелий характеризуется более высокой чувствительностью к эндотелину, чем ГМК. При низких концентрациях ЭТ-1 ( $10^{-10}$ – $10^{-9}$  моль/л) стимулирует рецепторы эндотелия, и выделяющийся NO вызывает расслабление ГМК, но при более высоких концентрациях (более  $10^{-9}$  моль/л) ЭТ-1 связывается с рецепторами ГМК и вызывает их сокращение [28, 29]. Следовательно, функциональная полноценность эндотелия способствует снижению вазоконстрикторного эффекта ЭТ-1, а его дисфункция приводит к увеличению тонуса ГМК.

В многочисленных исследованиях показано, что неблагоприятное воздействие практически всех известных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (АГ, сахарный диабет, ожирение, гиперлипидемия) реализуется через дисфункцию эндотелия, причем риск её развития повышается в зависимости от увеличения общего числа факторов риска и их комбинации [30]. Поэтому в настоящее время ЭД рассматривают как основной механизм формирования ПЭ, АГ и её осложнений [31, 32]. Развивающаяся дисфункция эндотелия складывается из структурных и функциональных нарушений,

Таблица. Вещества, синтезируемые с участием эндотелиоцитов [27].

Факторы сокращения и расслабления сосудистой стенки	
Констрикторы	Дилататоры
Эндотелин	Оксид азота (NO)
Ангиотензин-II	Простациклин (PGI <sub>2</sub> )
Тромбоксан (TXA <sub>2</sub> )	Эндотелиновый фактор деполаризации (EDHF)
Простагландин H <sub>2</sub>	Эндотелин (низкие концентрации)
Факторы гемостаза и анти тромбоза	
Протромбогенные	Анти тромбогенные
Эндотелин-I	Оксид азота (NO)
Ангиотензин-IV	Простациклин (PGI <sub>2</sub> )
Ингибитор активатора плазминогена	Тканевой активатор плазминогена (ТРА)
Фактор Виллебранда (VIII фактор свертывания)	
Тромбоцитарный фактор роста (PDGF)	
Факторы, влияющие на рост сосудов	
Стимуляторы	Ингибиторы
Эндотелин-I	Оксид азота (NO)
Ангиотензин-II	Простациклин (PGI <sub>2</sub> )
Супероксидные радикалы	C-натрийуретический пептид



причем изменения функции эндотелия предшествуют структурным изменениям сосудистой стенки с последующим развитием перфузионных нарушений в органах и тканях. Таким образом, функция эндотелия нарушается раньше, чем появляются клинические и морфологические признаки ССЗ и ПЭ.

По нашему мнению, гипотетически патогенез преэклампсии развивается по следующей схеме: Устойчивая АГ → Эндотелиальная дисфункция (дисбаланс между веществами с сосудорасширяющими, антимиогенными, антитромбогенными свойствами и веществами с сосудосуживающими, протромботическими и пролиферативными характеристиками, с преобладанием синтеза последних) → Дислипидемия → Сосудистое ремоделирование с увеличением упругости и толщины сосудистой стенки, уменьшением внутреннего радиуса сосуда (гипертрофия и пролиферация ГМК, снижение эластичности волокон, увеличение КИМ, сужение просвета сосуда) → Перфузионные нарушения в органах-мишенях беременной – почки, головной мозг, печень, сердце, легкие, ЖКТ, сетчатка глаз (соответствующая специфическая клиническая симптоматика преэклампсии с преобладанием симптомов поражения органа – мишени, в котором развились перфузионные нарушения).

чувствительность эндотелиоцитов к вазоконстрикторам. Самый мощный из известных эндогенных вазодилататоров оксид азота образуется в результате метаболизма частично незаменимой аминокислоты L-аргинина с участием цитоплазматического фермента NO-синтазы посредством фосфоинозитидного пути передачи сигнала в клетках. Взаимодействие между внешним сигналом и его специфическим рецептором вызывает конформационные изменения последнего, следствием чего является активация мембранного стимулирующего G-белка, связанного с мембранным ферментом фосфолипазой C, которая расщепляет мембранный фосфолипид фосфатидилинозитол-4,5-дифосфат (PIP<sub>2</sub>) на два вторичных мессенджера: водорастворимый инозитолтрифосфат (IP<sub>3</sub>) и липидорастворимый диацилглицерол (DAG). Гидрофильный IP<sub>3</sub> диффундирует в цитоплазму и вызывает освобождение кальция из внутриклеточного депо (эндоплазматический ретикулум, митохондрии) [31, 37–39]. Активность IP<sub>3</sub>-рецепторов модулируется свободными жирными кислотами (арахидоновая кислота и другие полиненасыщенные жирные кислоты вызывают мобилизацию Ca<sup>2+</sup> из IP<sub>3</sub>-чувствительных Ca<sup>2+</sup>-депо). Оставшийся в мембране DAG опосредует поток внеклеточного Ca<sup>2+</sup> и активирует протеинкиназу C (ПКС),

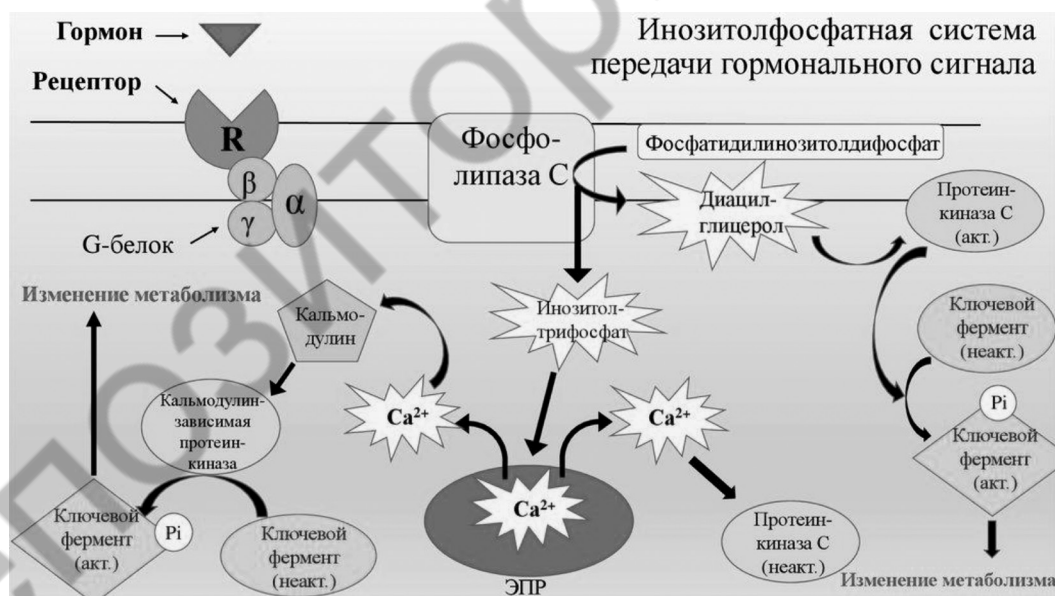


Схема. Фосфоинозитидный путь передачи сигнала (Семенчуков А. А.)

Понимание внутриклеточных молекулярных механизмов синтеза эндотелиальных релаксирующих факторов (EDRF) позволит выработать адекватную тактику в прогнозировании и профилактике ПЭ. Непосредственное участие в каскаде синтеза EDRF принимают участие Ca<sup>2+</sup>, АТФ-Mg, полиненасыщенные жирные кислоты. Липопротеиды низкой плотности и витамин D<sub>3</sub> влияют на синтез EDRF, изменяют

которая катализирует перенос фосфата с Mg<sup>2+</sup>/АТФ на различные белковые субстраты, белок активируется, запускается цепь внутриклеточных реакций, и в конечном итоге возникает ответная реакция клетки. Субстратом для ПКС является Mg<sup>2+</sup>/АТФ, свободная АТФ без связи с Mg является ингибитором её активности. Увеличение внутриклеточной концентрации Ca<sup>2+</sup> приводит к образованию комплекса

$Ca^{2+}$ -кальмодулин, который активирует NO-синтазу с образованием мощного вазодилатирующего фактора эндотелия-оксида азота [33–38]. DAG содержится в своем составе остаток арахидоновой кислоты. Образующаяся под воздействием фосфолипазы  $A_2$ , арахидоновая кислота (АК) представляет собой исходный материал для синтеза другого вазодилатора эндотелиального происхождения – простаглицина ( $PGI_2$ ). Внутриклеточная концентрация свободной АК очень мала, поэтому лимитирующей стадией биосинтеза  $PGI_2$  является освобождение АК из фосфолипидов мембран [31], причем для каталитической активности фосфолипазы  $A_2$  также необходим  $Ca^{2+}$ . В активации ПКС кроме  $Ca^{2+}$ , большое значение имеют ненасыщенные жирные кислоты, так как совместное действие DAG и полиненасыщенных жирных кислот еще больше повышает сродство ПКС к  $Ca^{2+}$  и вызывают полную активацию фермента [35, 36].

Кроме рецептор-опосредуемого механизма активации синтеза эндотелиального NO существует другой способ, проявляющийся при увеличении сдвига давления, создаваемого на стенки артерий потоком крови. Дело в том, что эндотелиальные клетки обладают каналами для ионов  $K^+$ , которые открываются при увеличении сдвига давления, что приводит к гиперполяризации и изменению электрического градиента, содействующего потоку  $Ca^{2+}$  внутрь клетки [40]. Таким образом, увеличение скорости потока крови приводит к увеличению сдвига давления и активации NO-синтазы, увеличению синтеза NO, вызывающего расслабление ГМК и уменьшение скорости потока крови. Всё это свидетельствует о том, что освобождение EDRF является важнейшим ауторегуляторным механизмом изменения диаметра сосудов при увеличении сдвига на стенку сосуда потоком крови [21, 33].

ПНЖК – обеспечивают структурные эффекты клеток за счет включения в состав фосфолипидов мембран, опосредуя трансмембранные механизмы. Многочисленные экспериментальные данные свидетельствуют о существовании в мембранах

эукариот специализированных микродоменов, обогащенных жирными кислотами и холестерином, которые были названы рафтами (raft – от англ. плот, паром), которые обеспечивают важную роль в передаче сигналов в клетках, в регуляции активности ионных каналов и ацилировании регуляторных белков для связи их с мембраной [39, 40].

ПНЖК способны встраиваться в мембраны клеток вблизи трансмембранных ионных каналов и менять их конфигурацию, изменяя активность. Регуляция активности ионных каналов непосредственно ЖК показана для разных типов ионных каналов, они меняют конфигурацию каналов для ионов натрия и блокируют его. Степень блокады тем выше, чем более активен канал исходно и чем чаще происходит его открытие. На этом фоне, напротив, активируется кальций-магниевый обмен, который осуществляется через низкоселективные каналы, лишённые «ионного фильтра» и поэтому не способные блокироваться ПНЖК [40]. Выявлена корреляционная связь между числом двойных связей в молекуле кислоты (степенью ненасыщенности) и ее эффективностью.

Характеристика жирных кислот включает в себя 2 важнейших параметра: длина углеводородной цепи и число ненасыщенных связей, которые указывают в виде отношения – «длина цепи: число связей». Как правило, местоположение двойной связи указывают, считая от последней или концевой метильной группы углеводной цепи. Эта группа получила название «омега» ( $\omega$ ) по последней букве греческого алфавита. В зависимости от положения двойной связи выделяют 2 больших класса ПНЖК –  $\omega$ -3 и  $\omega$ -6 кислоты. Как правило, все ПНЖК являются кислотами в цис-конформации, т. е. их атомы водорода при  $\omega$ -связи располагаются по одну сторону молекулы. Такая конформация молекул обеспечивает их «рыхлую» укладку в мембранах клеток и делает мембраны более текучими. В процессе производства из растительных масел гидрогенизированных жиров-маргаринов часть цис-ПНЖК переходит в транс-формы. В молекулах транс-жирных

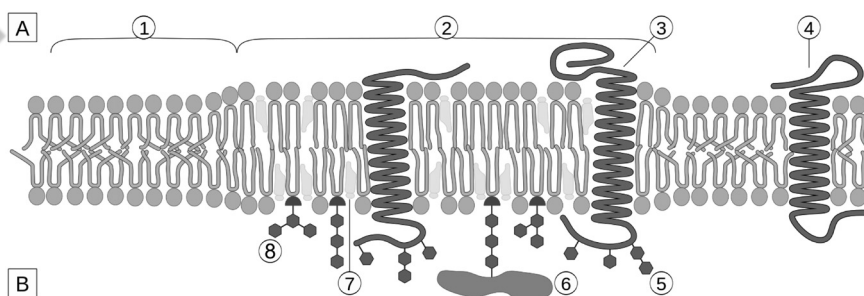


Рисунок. Строение липидного рафта (википедия): 1 – мембрана вне рафта; 2 – липидный рафт; 3 – трансмембранный белок, ассоциированный с рафтом; 4 – не-рафтовый мембранный белок; 5 – модификации гликопротеинов или гликолипидов путём гликозилирования; 6 – GPI-заякоренный белок; 7 – холестерин; 8 – гликолипид

кислот атомы водорода лежат по разные стороны двойной связи, сами молекулы имеют более компактную форму и снижают текучесть мембран [41].

Помимо EDRF в реализации ЭД играют роль эндогенные регулирующие факторы, к которым относятся и эйкозаноиды – молекулы простагландинов и лейкотриенов, регулирующие в организме процессы микроциркуляции и пролиферации клеток. В качестве естественных субстратов продукции эйкозаноидов используются средства на основе полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) [40]. Превращение ПНЖК в организме человека включает в себя окисление по двум путям – циклооксигеназному и липоксигеназному [41]. Окисляясь циклооксигеназой ПНЖК, превращаются в простагландины, которые обладают вазоактивными свойствами и способностью регулировать агрегацию тромбоцитов.  $\omega$ -6 семейство кислот дает простагландины класса 1 и 2, а  $\omega$ -3 семейство образует третий класс простагландинов. С увеличением класса простагландины усиливают свое вазодилатирующее и антиагрегационное действие, при одновременном ослаблении вазоконстрикторных и проагрегационных свойств.

Липоксигеназный путь превращения кислот дает 3 и 4 классы лейкотриенов для  $\omega$ -6 кислот, 5 класса – для  $\omega$ -3 кислот. С увеличением класса лейкотриенов ослабевают провоспалительные и атерогенные свойства.

Таким образом, продукты окисления  $\omega$ -3 ПНЖК обладают вазодилатирующими, антиагрегационными, противовоспалительными и антиатерогенными.

Незаменимые аминокислоты – линолевая, линоленовая, арахидоновая (условно), в процессе удлинения цепей из них образуются кислоты с большей длиной цепи – эйкозопентаеновая (EPA), докозопентаеновая (DPA) и докозгексаеновая (DHA) кислоты. Однако в организме человека и других млекопитающих этот синтез не превышает 3–10 %. Основными источниками длинноцепочечных  $\omega$ -3 ПНЖК являются морепродукты (жирные сорта морских рыб, чаще всего тушки и печень сардины, сельди, лосося и скумбрии, которые получают эти кислоты, поедая планктон) [39]. Линолевая кислота (семейство  $\omega$ -6 кислот) содержится в сафлоровом, подсолнечном, кукурузном масле.  $\alpha$ -линоленовая (семейство  $\omega$ -3 кислот) содержится в тыквенном, льняном, рапсовом маслах и масле грецкого ореха. Интересно отметить, что оливковое масло практически не содержит ПНЖК всех классов. Основная кислота этого масла – мононенасыщенная олеиновая кислота семейства  $\omega$ -9.

Для восполнения потребности длинноцепочечных  $\omega$ -3 ПНЖК необходимо употреблять 3–4 порции качественной морской рыбы в неделю, пред-

почтительно «дикой» норвежской или лосося, выловленного на Аляске – самые чистые и полезные источники. Поэтому приём рыбьего жира в виде готового препарата в современных условиях является более дешевым и безопасным способом восполнения длинноцепочечных  $\omega$ -3 ПНЖК.

Таким образом, рассмотрев патогенез ПЭ с позиции современных представлений (преэклампсия – проявление осложнений АГ, имеющей хроническую или гестационную форму), а ЭД, как основное патогенетическое звено в формировании этих осложнений, даёт возможность разработки эффективных схем профилактического лечения. Благодаря структурным эффектам ПНЖК, за счет включения в составе фосфолипидов в клеточные мембраны, опосредуя трансмембранные эффекты; непосредственного участия в каскаде синтеза EDRF и эйкозаноидов; множество других благоприятно влияющих эффектов на различные звенья патогенеза развития и прогрессирования эндотелиальной дисфункции при артериальной гипертензии, а значит, и преэклампсии, следует включать в первичную профилактику осложнений гестации.

### Литература

1. Алешкин, В. А., Ложкина А. Н., Загородная Э. Д. Иммунология репродукции. – Чита, 2004. – 79 с.
2. Гипертензивные нарушения при беременности: Доклад Исследовательской группы ВОЗ. – Женева, 1989. – 121 с.
3. *Hypertension in Pregnancy: the management of hypertensive disorder during pregnancy.* NICE Clinical Guideline // PROG. – 2010. – 296 p.
4. Пристром, А. М. Артериальная гипертензия беременных: диагностика, классификация, клинические формы. – Минск, 2011. – 103 с.
5. Наседкина, А. К. Эклампсия и преэклампсия беременных – причины, симптомы, принципы лечения, неотложная помощь. Роды при эклампсии. – Режим доступа: <https://www.tiensmed.ru/news/eklampsia-preeklampsia-fb1.html>. – Дата доступа: 12.09.2014.
6. Бабак, О. Я., Шапошникова Ю. Н., Немцова В. Д. Украинский терапевтический журнал. – 2004. – № 1. – С. 14–21.
7. Петрищев, Н. Н. Функциональное состояние эндотелия при ишемии-реперфузии (обзор литературы) / Н. Н. Петрищев. Т. Д. Власов // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2000. – № 2. – С. 148–163.
8. Pepine, C. J. Clinical implications of endothelial dysfunction // *Clinical cardiol.* – 1998. – Vol. 11. – P. 795–797.
9. Tkachenko, O., Shchekochikhin D., Schrier R. W. Hormones and hemodynamics in pregnancy // *Int. J. Endocrinol. Metab.* – 2014. – Vol. 12 (2). – P. e14098.
10. Савельева, Г. М., Краснопольский В. И., Стрижаков А. Н. и др. Какой классификации гестозов (преэклампсии) должен придерживаться врач в повседневной работе // Журнал акушерства и женских болезней. – 2013. – № 62(1). – С. 5–9.
11. Герасимович, Г. И. Преэклампсия как осложнение артериальной гипертензии при беременности // Журнал здравоохранение. – 2019. – № 5. – С. 16–28.
12. Belinda, J. Hypertension in pregnancy: A comprehensive update // *Cardiol. Rev.* – 2010. – Vol. 18(4). – P. 178–89.



13. Волчкова, Н. С., Субханкулова С. Ф., Субханкулова А. Ф. Артериальная гипертензия у беременных: патогенез, классификация, подходы к лечению // Вестник современной клинической медицины. – 2010. – № 3(2). – С. 16–20.
14. Цхай, В. Б., Яметова Н. М., Домрачева М. Я. Современные теории патогенеза преэклампсии. Проблема функциональных нарушений гепатобилиарной системы у беременных // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2017. – № 11(1). – С. 49–55.
15. Захарова, Т. Г., Петрова М. М. Артериальная гипертензия у беременных. – М.: Огни, 2015. – 112 с.
16. Савельева, Г. М., Шалина Р. И., Курцер М. А. с соавт. Эклампсия в современном акушерстве // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 6. – С. 4–9.
17. Доброхотова, Ю. Э., Макарова О. В. Клинические лекции по акушерству. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 544 с.
18. Айламазян, Э. К., Зайнулина М. С., Петрищев Н. Н. Журнал акушерства и женских болезней. – 1998. – № 62(1). – С. 19–23.
19. Зайнулина, М. С., Петрищев Н. Н. Журнал акушерства и женских болезней. – 1997. – № 62(1). – С. 59–62.
20. Zeiher, A. M., Drexler H., Wollshlaeger H. et al. Coronary vasomotion in response to sympathetic stimulation in humans: importance of the functional integrity of the endothelium // Journal of the American College of Cardiology. – 1989. – № 14. – P. 1181–90.
21. Лукша, Л. С., Лобанок Л. М. Функциональная роль эндотелия сосудов. Физиологические аспекты // Журнал международные обзоры по медицинским технологиям и лечебной практике. – 1999. – № 2. – С. 3–10.
22. Стенина, О. И., Захарова О. С., Бобрышев И. В., Репин В. С. Журнал итоги науки и техники. – М., 1989. – Т. 38. – С. 89–123.
23. Furchgott, R. F., Zawadzki J. V. The obligatory role of the endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine // Nature. – 1980. – Vol. 288. – P. 373–376.
24. Flammer, A. J., Luscher T. F. Human endothelial dysfunction: EDRFs // Pflugers Arch. – 2010. – Vol. 459. – P. 1005–13.
25. Virdis, A., Ghiadoni L., Taddei S. Human endothelial endothelial dysfunction: EDRFs // Pflugers Arch. – 2010. – Vol. 459. – P. 1005–23.
26. Luscher, T. F., Barton M. Biology of the endothelium // Clin. Cardiol. – 1997. – Vol. 20. – P. 3–10.
27. Verma, S., Anderson T. J. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist // Circulation. – 2002. – Vol. 105. – P. 546–9.
28. Masaki, T. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. – 1995. – Vol. 35. – P. 235–255.
29. Mehta, J. L., Lawson D. L., Yang B. C. et al. Brit. J. Pharmacol. – 1992. – Vol. 106. – P. 127–132.
30. Jousilahti, P., Vartiainen E., Tuomilehto J., et al. Sex, age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease: a prospective follow-up study of 14786 middle-aged men and women in Finland // Circulation. – 1999. – Vol. 99. – P. 1465–1472.
31. Behrendt, D., Ganz P. Endothelial function: from vascular biology to clinical applications // Am. J. Cardiol. – 2002. – Vol. 90. – P. 40–48.
32. Davignon, J., Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. 27–32.
33. Seccombe, J. F., Scaff H. V. Vasoactive factors produced by the endothelium: physiology and surgical implications. – Austiv: R. G. Landes Company, 1994. – 137 p.
34. Крутецкая, З. И., Лебедев О. Е., Курилова Л. С. Механизмы внутриклеточной сигнализации: Монография. – СПб., 2003. – 208 с.
35. Авдонин, П. В., Ткачук В. А. Рецепторы и внутриклеточный кальций. – М., 1994. – 288 с.
36. Лебедев, О. Е., Крутецкая З. И. Механизмы трансмембранной передачи сигналов в клетках. – СПб., 1994. – 75 с.
37. Mitochondrial oversight of cellular Ca<sup>2+</sup> signaling // Curr. Opin. Neurobiol. – 1998. – Vol. 8. – P. 398–404.
38. Spiegel, A., Backlund P. S., Butrynski J. E., Jones T. L. Z., Simonds W. F. The G protein connection: molecular basis of membrane association. TIBS. – 1991. – Vol. 16. – P. 338–3 omega-3 polyunsaturated fatty acids. International reviews: clinical practice and health. – 2014; 3: 121–134 (in Russian)].
39. Сидоренко, В. Н., Буланова К. Я., Лобанок Л. М. Особенности функционального состояния эндотелия сосудов плаценты при гестозе // Труды IV международной научно-практической конференции. – Витебск, 2006. – С. 214–217.
40. Сидоренко, В. Н., Лобанок Л. М., Можейко Л. Ф. Констрикторные эффекты сосудов плаценты при беременности, осложненной гестозом // Доклады Национальной академии наук Беларуси. – 2007. – № 51(5). – С. 110–113.
41. Arterburn, L. M., Hall E. B., Ohen H. Distribution, interconversion, and dose response of n-3 fatty acids in humans // Am. J. Clin. Nutr. – 2006. – Vol. 83. – P. 1467S–1476S.
42. Serhan, C. N., Hong S., Gronert K. et al. Resolvins: A family of bioactive products of omega-3 fatty acid transformation circuits by aspirin treatment that counter proinflammation signals // J. Exp. Med. – 2002. – Vol. 196(8). – P. 1025–1037.

Поступила 4.08.2020 г.