

DOI: <https://doi.org/10.51922/2074-5044.2022.4.31>

Л. И. Зенько, В. Н. Сидоренко, О. И. Клыга

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ РОЛЬ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ В РЕАЛИЗАЦИИ ГЕСТАЦИОННОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ПРЕЭКЛАМПСИИ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

В статье показана роль сосудистого эндотелия в патогенезе гестационной гипертензии и преэклампсии, занимающих ведущее место в структуре перинатальной заболеваемости и смертности. Представлены собственные данные и наиболее крупных клинических исследований, посвященных изучению прогностической значимости маркеров эндотелиальной дисфункции, включая определение биохимических маркеров, а также функциональные пробы оценки эндотелийзависимой вазодилатации. Оценка состояния эндотелия во время беременности с позиции современных представлений может стать многообещающим методом прогнозирования развития гипертензивных расстройств во время беременности.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, гестационная гипертензия, преэклампсия, эндотелийзависимая вазодилатация.

L. I. Zenko, V. N. Sidorenko, O. I. Klyga

THE FUNCTIONAL ROLE OF VASCULAR ENDOTHELIUM IN THE REALIZATION OF GESTATIONAL HYPERTENSION AND PREECLAMPSIA

The article shows the role of vascular endothelium in the pathogenesis of gestational hypertension and preeclampsia, which occupy a leading place in the structure of perinatal morbidity and mortality. The authors present their own data and the largest clinical studies devoted to the study of the prognostic significance of markers of endothelial dysfunction, including the determination of biochemical markers, as well as functional tests for the evaluation of endothelium-dependent vasodilation. Assessment of the state of the endothelium during pregnancy from the perspective of modern ideas can become a promising method for predicting the development of hypertensive disorders during pregnancy.

Key words: endothelial dysfunction, gestational hypertension, preeclampsia, endothelium-dependent vasodilation.

Спозиции современной ангиологии регуляция кровообращения осуществляется центральной нервной системой, циркулирующими гормонами, биологически активными веществами и местными сосудистыми механизмами. 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 по-

верхность 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 м², а общий вес – приблизительно 2 кг – эндотелий можно считать крупнейшим «сердечно-сосудистым эндокринным органом, осуществляющим связь в критических ситуациях между кровью и тканями» [1].

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 [2–4].

Термин «эндотелиальная дисфункция» (ЭД) был придуман в середине 80-х годов после крупного прорыва, сделанного R. F. Furchgott и J. V. Zawadzki [5]. Авторы обнаружили способность изолированной артерии к самостоятельному изменению своего мышечного 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 рассла-

бление 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 антимиотическими свойствами (эндотелий-зависимые релаксирующие факторы) [6] и веществами с сосудосуживающим, протромботическими и пролиферативными характеристиками (эндотелий-зависимые суживающие факторы) [7].

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 [17, 18]. 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 чувстви-

ностью 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 [19, 20]. Следовательно, функциональная полноценность эндотелия способствует снижению вазоконстрикторного эффекта ЭТ-1, а его дисфункция приводит к увеличению тонуса ГМК.

Активированные клетки эндотелия также начинают секретировать в значительных количествах биологически активные вещества межклеточного взаимодействия, которые практически не синтезируются в физиологических условиях – ICAM (Inter-Cellular Adhesion Molecule – молекула межклеточной адгезии), VCAM (Vascular Cell Adhesion Molecule – сосудкулярная молекула клеточной адгезии). Под влиянием медиаторов воспаления (TNF- α (Tumor Necrosis Factor – фактор некроза опухоли-альфа), интерлейкина-1, интерферона- γ) происходит активация экспрессии эндотелиальными клетками ICAM, VCAM, которые играют важную роль в адгезии лейкоцитов к поверхности эндотелия, формировании иммунного воспаления (развитие васкулопатии) [14–16], а также адгезии тромбоцитов, с последующим запуском каскада сосудисто-тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза (развитие коагулопатии).

В многочисленных исследованиях показано, что неблагоприятное воздействие практически всех известных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (АГ, сахарный диабет, ожирение, гипер- и дислипидемия) реализуется через дисфункцию эндотелия, причем риск её развития повышается в зависимости от увеличения общего числа факторов риска и их комбинации [21]. Поэтому в настоящее время ЭД рассматривают как основной механизм формирования АГ и её осложнений, вплоть до развития преэклампсии [22, 23]. Развивающаяся дисфункция эндотелия складывается из структурных и функциональных нарушений, причем изменения функции эндотелия предшествуют структурным

изменениям сосудистой стенки с последующим развитием перфузионных нарушений в органах и тканях. Таким образом функция эндотелия нарушаются раньше, чем появляются клинические и морфологические признаки ССЗ и ПЭ.

В основе нарушений гемодинамики и микроциркуляции в органах, в том числе в маточно-плацентарном бассейне, эволюционирующих при АГ, лежит генерализованная дисфункция эндотелия [24, 25]. 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.

Преэклампсия – это первоначальный признак нарушения почечной перфузии, 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, протеинурия и могут быть отеки [26]. Симптоматический комплекс преэклампсии может сочетаться с другими симптомами, свидетельствующими о нарушении органной перфузии в органах с развитой кровеносной системой, с формированием специфических клинических проявлений осложнений АГ [27–30]. 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 [31, 32]. 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 роста, антенатальной гибели плода, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты [35]. Степень тяжести органных поражений зависит от степени нарушения микроциркуляции и возникшей в результате этого степени тканевой гипоксии, от начальных дистрофических поражений вплоть до некроза [33, 34].

Недостаточное понимание патогенеза преэклампсии существенно ограничивает разработку достоверных прогностических методов диагностики и эффективных мер профилактики. В силу тесной связи с патофизиологией гестационной гипертензии и преэклампсии оценка функции сосудистого эндотелия вызывает повышенный интерес исследователей. Для того чтобы дисфункция эндотелия прочно заняла место первичной основы приложения терапевтических и профилактических усилий, необходимо найти соответствующий диагностический инструмент отбора пациентов и контроля эффективности лечения. Для масштабного проникновения в клиническую практику этот метод должен быть легким в использовании, неинвазивным, недорогим, обладать высокой репродуктивностью, чувствительностью и специфичностью.

Широкий спектр эндотелиальных функций и разнообразие секретируемых веществ позволяют подойти к диагностике функции эндотелия с разных сторон. Перспективным представляется возможность определения

циркулирующих в крови эндотелиальных продуктов, концентрация которых увеличивается при патологии беременности – эндотелина-1, фактора Виллебранда, активатора тканевого плазминогена, ингибитора активатора плазминогена, тромбомодулина, молекул адгезии, спущенных эндотелиальных клеток и их фрагментов (микрочастиц) [8].

Однако методы оценки функции эндотелия с использованием биохимических маркеров не получили широкого распространения в клинической практике в силу неспецифичности и выраженной лабильности результатов в зависимости от внешних условий (состояния беременной, наличия сопутствующих заболеваний, времени проведения теста и др.). При этом функциональные тесты оценки эндотелийзависимой вазодилатации показали высокую эффективность в отношении прогнозирования преэклампсии, особенно в сочетании с другими специфическими маркерами патологии беременности.

Термин «эндотелийзависимая вазодилатация» обозначает вазомоторную реакцию артерий в виде дилатации в ответ на выброс клетками эндотелия оксида азота под действием возросшей силы напряжения сдвига. Данный механизм лежит в основе всех неинвазивных тестов, применяемых с целью оценки функции эндотелия. Однако результаты проведенных исследований у беременных, посвященных оценке эндотелийзависимой вазодилатации при преэклампсии, неоднозначны и зачастую противоречат друг другу. В ряде работ показано, что функция эндотелия при гестационной гипертензии и преэклампсии может сопровождаться увеличением дилатационного ответа сосудов, по сравнению с физиологически протекающей беременностью, что связывают с усилением сердечного выброса на фоне АГ [9, 10]. Большинство авторов отмечает ухудшение эндотелийзависимой вазодилатации у беременных с гестационной гипертензией и преэклампсией по сравнению как со здоровыми, так и с не беременными [11–13].

Цель исследования. Оценить показатели эндотелийзависимой вазодилатации у бере-

менных с физиологическим течением беременности и с развитием гестационной гипертензии и преэклампсии.

Материалы и методы

В результате проведенного нами исследования у 105 беременных, находившихся под наблюдением в женской консультации УЗ «Вилейская ЦРБ», из которых у 38 диагностировано осложнение беременности в виде гестационной гипертензии и преэклампсии, у 67 констатировано нормальное течение беременности. Оценка состояния эндотелиальной функции проводилась в сроке беременности 20–24 недели (окончание второй волны инвазии трофобласта) по данным УЗИ периферического кровотока по плечевой артерии с использованием метода реактивной гиперемии, которое проводилось на аппарате SIMENS ACUSON S 1000 2019 года выпуска (производство США) линейным датчиком в цветном доплеровском режиме. Для создания повышенного напряжения сдвига, кровотока по артерии плеча прекращался на 3 минуты путем раздутия манжетки до давления, на 50 мм. рт. ст. превышающего систолическое. Измерение производилось исходно и спустя минуту после декомпрессии манжеты, которая вызывала ускорение кровотока по плечевой артерии и соответственно напряжение сдвига, что стимулирует выработку здоровым эндотелием вазодилатирующих продуктов – поток-опосредованная дилатация (ПОД) – $\frac{d}{d_0}$ до компрессии, d после компрессии %.

Результаты исследования

В результате проведенного нами исследования установлены достоверные отличия показателей поток-опосредованной дилатации в основной и контрольной группах. В основ-

ной группе показатель прироста диаметра плечевой артерии после окклюзионной пробы у беременных, у которых впоследствии развились гестационная гипертензия и преэклампсия составил $3,8 \pm 1,3\%$, причем коррелировал со степенью гипертензивных осложнений – у 5 беременных с преэклампсией средней и тяжелой степени показатель был в пределах $1,5 \pm 1,2\%$. У женщин контрольной группы с физиологически протекающей беременностью показатель прироста диаметра плечевой артерии после окклюзионной пробы составил $13,5 \pm 4,6\%$; $p < 0,05$.

Выводы. Таким образом, применение методов оценки эндотелийзависимой вазодилатации с целью определения прогноза развития гестационной гипертензии и преэклампсии требует проведения дополнительных исследований. Это связано, во-первых, с тем, что на сегодняшний день не разработано единого протокола проведения окклюзионной пробы и правил интерпретации полученных результатов. Также в различных лабораториях используются собственные пороговые значения прироста диаметра плечевой артерии для той или иной группы здоровых пациентов и с патологией. Во-вторых, результаты опубликованных работ и проведенных собственных исследований, неоднозначны и противоречивы. Вероятно, необходимо выявить группы риска при беременности, у которых определение функции эндотелия будет наиболее информативным в плане прогноза развития гестационной гипертензии и преэклампсии. Несомненно, комбинация нескольких методов оценки функции эндотелия может существенно повысить их прогностическую значимость в отношении развития гипертензивных расстройств во время беременности.

Литература

1. 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: 1181–90.

2. Лукша Л.С., Лобанок Л.М. Функциональная роль эндотелия сосудов. Физиологические аспекты. Журнал международные обзоры по медицинским технологиям и лечебной практике. 1999; 2: 3–10.

3. Стенина О.И., Захарова О.С., Бобрышев И.В., Репин В.С. Журнал итоги науки и техники. Москва. 1989. Т. 38: 89–123.

4. 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. 214–217 с.
5. Furchgott R.F. and Zawadzki J.V. The obligatory role of the endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980; 288: 373–376.
6. Flammer A.J., Luscher T.F. Human endothelial dysfunction: EDRFs. *Pflugers Arch*. 2010; 459: 1005–13.
7. Virdis A., Ghiadoni L., Taddei S. Human endothelial endothelial dysfunction: EDRFs. *Pflugers Arch*. 2010; 459: 1005–23.
8. Van Ierssel S.H., Jorens P. G., Van Craenenbroeck E.M., Conraads V.M. The endothelium, a protagonist in the pathophysiology of critical illness: focus on cellular markers. *Biomed. Res. Int*. 2014; 2014: 985813 9. Noori M., Donald A.E., Angelakopoulou A., Hingorani A.D., Williams D.J. Prospective study of placental angiogenic factors and maternal vascular function before and after preeclampsia and gestational hypertension. *Circulation*. 2010; 122 (5): 478–87.
9. Bosio P.M., McKenna P.J., Conroy R., O’Herlihy C. Maternal central hemodynamics in hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet. and Gynecol*. 1999; 94: 978–84.
10. Takase B., Goto T., Hamabe A., Uehata A., Kuroda K. et al. Flowmediated dilation in brachial artery in the second half of pregnancy and prediction of preeclampsia. *J. Hum. Hypertens*. 2003; 17 (10): 697–704.
11. Kamat R., Jain V., Bahl A. Serial estimation of flow mediated dilatation in women at risk of hypertensive disorders of pregnancy. *Int. J. Cardiol*. 2011; 149 (1): 17–22.
12. Brandao A.H., Félix L.R., do Carmo Patrício E., Leite H.V., Cabral A.C. Difference of endothelial function during pregnancies as a method to predict preeclampsia. *Arch. Gynecol. Obstet*. 2014; 290 (3): 471–7.
13. Петухов В.А. Эндотелиальная дисфункция: современное состояние вопроса (по материалам научного симпозиума). Хирургия, приложение к журналу Consilium Medicum. 2008; 1: 3–11.
14. Фомина М.П., Дивакова Т.С., Ржеусская Л.Д. Эндотелиальная дисфункция и баланс ангиогенных факторов у беременных с плацентарными нарушениями. *Медицинские новости*. 2014; 3: 63–7.
15. Chen X., Scholl T.O. Maternal biomarkers of endothelial dysfunction and preterm delivery. *PLOS One*. 2014; 9 (1): 1–8.
16. Luscher T. F., Barton M. Biology of the endothelium. *Clin. Cardiol*. 1997; 20: 3–10.
17. Verma S., Anderson T. J. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation* / 2002; 105: 546–9.
18. Masaki T. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol*. 1995. V. 35. P. 235–255.
19. Mehta J.L., Lawson D.L., Yang B.C. et al. *Brit. J. Pharmacol*. 1992. V. 106. P. 127–132.
20. 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.
21. Behrendt D., Ganz P. Endothelial function: from vascular biology to clinical applications. *Am. J. Cardiol*. 2002. Vol. 90. P. 40–48.
22. Davignon J., Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*. 2004. Vol. 109. P. 27–32.
23. Айламазян Э.К., Зайнулина М. С., Петрищев Н.Н. Журнал акушерства и женских болезней. 1998; 62(1): 19–23.
24. Зайнулина М.С., Петрищев Н.Н. Журнал акушерства и женских болезней. 1997; 62(1): 59–62.
25. Tkachenko O., Shchekochikhin D., Schrier R.W. Hormones and hemodynamics in pregnancy. *Int. J. Endocrinol. Metab*. 2014; 12 (2): e14098
26. 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): 5–9.
27. Герасимович Г. И. Преэклампсия как осложнение артериальной гипертензии при беременности. Журнал здравоохранение. 2019; 5: 16–28.
28. Belinda J. Hypertension in pregnancy: A comprehensive update. *Cardiol. Rev*. 2010; 18(4): 178–89.
29. Волчкова Н. С., Субханкулова С.Ф., Субханкулова А.Ф. Артериальная гипертония у беременных: патогенез, классификация, подходы к лечению. Вестник современной клинической медицины. 2010; 3(2): 16–20.
30. 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): 49–55.
31. Захарова Т.Г., Петрова М.М. Артериальная гипертензия у беременных. Москва: Огни; 2015. 112 с.
32. Савельева Г.М., Шалина Р.И., Курцер М.А. с соавт. Эклампсия в современном акушерстве. Акушерство и гинекология. 2010; 6: 4–9.
33. Доброхотова Ю.Э., Макарова О.В., ред. Клинические лекции по акушерству. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 544 с.
34. Сидоренко В.Н., Лобанок Л.М., Можейко Л.Ф. Стрикторные эффекты сосудов плаценты при беременности, осложненной гестозом. Доклады Национальной академии наук Беларуси. 2007. 51(5): 110–113.

References

1. 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: 1181–90.

2. Luksha L.S., Lobanok L.M. the Functional role of the vascular endothelium. *Physiological aspect. Journal of international reviews on medical technologies and medical practice*. 1999; 2: 3–10. (in Russian)

3. *Stenina O.I., Zakharova O.S., Bobryshev I.V., Re-pin V.S.* journal of results of science and technology. Moscow. 1989. Vol. 38: 89–123. (in Russian)
4. *Sidorenko V.N., Bulanova K.Ya., Lobanok L.M.* Features of the functional state of the placental vascular endothelium during gestosis. Proceedings of the IV international scientific and practical conference. Vitebsk, 2006, 214–217 p. (in Russian)
5. *Furchgott R.F. and Zawadzki J. V.* The obligatory role of the endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature.* 1980; 288: 373–376.
6. *Flammer A.J., Luscher T.F.* Human endothelial dysfunction: EDRFs. *Pflugers Arch.* 2010; 459: 1005–13.
7. *Virdis A., Ghiadoni L., Taddei S.* Human endothelial endothelial dysfunction: EDRFs. *Pflugers Arch.* 2010; 459: 1005–23.
8. *van Ierssel S.H., Jorens P.G., Van Craenenbroeck E.M., Conraads V.M.* The endothelium, a protagonist in the pathophysiology of critical illness: focus on cellular markers. *Biomed. Res. Int.* 2014; 2014: 985813
9. *Noori M., Donald A.E., Angelakopoulou A., Hingorani A.D., Williams D.J.* Prospective study of placental angiogenic factors and maternal vascular function before and after preeclampsia and gestational hypertension. *Circulation.* 2010; 122 (5): 478–87.
9. *Bosio P.M., McKenna P.J., Conroy R., O’Herlihy C.* Maternal central hemodynamics in hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet. and Gynecol.* 1999; 94: 978–84.
10. *Takase B., Goto T., Hamabe A., Uehata A., Kuroda K. et al.* Flowmediated dilation in brachial artery in the second half of pregnancy and prediction of pre-eclampsia. *J. Hum. Hypertens.* 2003; 17 (10): 697–704.
11. *Kamat R., Jain V., Bahl A.* Serial estimation of flow mediated dilatation in women at risk of hypertensive disorders of pregnancy. *Int. J. Cardiol.* 2011; 149 (1): 17–22.
12. *Brandao A.H., Félix L. R., do Carmo Patrício E., Leite H.V., Cabral A.C.* Difference of endothelial function during pregnancies as a method to predict preeclampsia. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2014; 290 (3): 471–7.
13. *Petukhov V.A.* Endothelial dysfunction: the current state of the issue (based on the materials of the scientific symposium). *Surgery, appendix to the journal Consilium Medicum.* 2008; 1: 3–11. (in Russian)
14. *Fomina M.P., Divakova T.S., Rzhesskaya L.D.* Endothelial dysfunction and the balance of angiogenic factors in pregnant women with placental disorders. *Medical news.* 2014; 3: 63–7. (in Russian)
15. *Chen X., Scholl T.O.* Maternal biomarkers of endothelial dysfunction and preterm delivery. *PLOS One.* 2014; 9 (1): 1–8.
16. *Luscher T.F., Barton M.* Biology of the endothelium. *Clin. Cardiol.* 1997; 20: 3–10.
17. *Verma S., Anderson T. J.* Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation /* 2002; 105: 546–9.
18. *Masaki T.* *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1995. V. 35. P. 235–255.
19. *Mehta J.L., Lawson D.L., Yang B.C. et al.* *Brit. J. Pharmacol.* 1992. V. 106. P. 127–132.
20. *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.
21. *Behrendt D., Ganz P.* Endothelial function: from vascular biology to clinical applications. *Am. J. Cardiol.* 2002. Vol. 90. P. 40–48.
22. *Davignon J., Ganz P.* Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation.* 2004. Vol. 109. P. 27–32.
23. *Aylamazyan E.K., Zainulina M.S., Petrishchev N.N.* *Journal of obstetrics and women’s diseases.* 1998; 62(1): 19–23. (in Russian)
24. *Zainulina M. S., Petrishchev N. N.* *Journal of obstetrics and women’s diseases.* 1997; 62(1): 59–62. (in Russian)
25. *Tkachenko O., Shchekochikhin D., Schrier R.W.* Hormones and hemodynamics in pregnancy. *Int. J. Endocrinol. Metab.* 2014; 12 (2): e14098
26. *Savelyeva G.M., Krasnopolsky V.I., Strizhakov A.N. and oth.* What classification of gestosis (preeclampsia) should the doctor follow in his daily work. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney.* 2013; 62(1): 5–9. (in Russian)
27. *Gerasimovich G. I.* Preeclampsia as complication of hypertension in pregnancy. *Healthcare.* 2019; 5: 16–28. (in Russian)
28. *Belinda J.* Hypertension in pregnancy: A comprehensive update. *Cardiol. Rev.* 2010; 18(4): 178–89.
29. *Volchkova N.S., Subhankulova S.F., Subhankulova A.F.* Arterial hypertension in pregnant women: pathogenesis, classification, treatment approaches. *Bulletin of modern clinical medicine.* 2010; 3(2): 16–20. (in Russian)
30. *Tskhai V.B., Ametov N.M., Domracheva M.J.* the Modern theory of the pathogenesis of preeclampsia. The problem of functional disorders of the hepatobiliary system in pregnant women. *Obstetrics, gynecology and reproduction.* 2017; 11(1): 49–55. (in Russian)
31. *Zakharova T.G., Petrova M.M.* Arterial hypertension in pregnant women. Moscow: Ognj; 2015. 112 p. (in Russian)
32. *Saveleva G.M., Shalina R.I., Kurzer M.A. et al.* Eclampsia in early obstetrics. *Obstetrics and gynecology.* 2010; 6: 4–9. (in Russian)]
33. *Dobrokhotova Yu.E., Makarova O.V., ed.* *Clinical lectures on obstetrics.* Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 544 p. (in Russian)
34. *Sidorenko V.N., Lobanok L.M., Mozheyko L.F.* Constrictor effects of placental vessels in pregnancy complicated by gestosis. *Reports of the National Academy of Sciences of Belarus.* 2007. 51(5): 110–113. (in Russian)

Поступила 28.06.2022 г.