

Вазоактивные факторы в патогенезе преэклампсии

В.А. Резник. Санкт-Петербургская Государственная Педиатрическая медицинская академия.

Резюме

На сегодня ни одна проблема в акушерстве не вызывает столь пристального внимания как проблема преэклампсии и эклампсии. В общей популяции беременных женщин частота преэклампсии составляет 5-10%, а эклампсии – 0,05%. В мировой литературе ежегодно публикуется более 1500 научных работ, посвященных различным аспектам этиологии, патогенеза, профилактики и лечения этого осложнения беременности, но многие вопросы так и остаются далекими от разрешения. На сегодняшний день нет единой теории этиологии и патогенеза преэклампсии, что в значительной степени затрудняет своевременную диагностику, оценку степени тяжести и проведение профилактических мероприятий. Данный обзор посвящен изучению роли эндогенных вазоактивных факторов в патогенезе гестационной гипертензии. Кроме того, детально рассмотрена роль эндогенных дигиталисоподобных ингибиторов Na/K-АТФазы (маринобуфагенин) в патогенезе преэклампсии.

Ключевые слова: преэклампсия, эклампсия, циркулирующие вазоактивные факторы, эндотелин, предсердный натрийуретический пептид, оксид азота, вазопрессин, маринобуфагенин.

Resume

Preeclampsia-eclampsia is still one of the leading causes of maternal and fetal morbidity and mortality. Despite active research for many years, the etiology of this disorder exclusive to human pregnancy is enigma. Recent evidence suggests there may be several underlying causes or predispositions leading to the signs of hypertension, proteinuria and edema, findings that allow us to make the diagnosis of the «syndrome» of preeclampsia. Despite improved prenatal care, severe preeclampsia and eclampsia still occur. Although understanding of the pathophysiology of these disorders has improved, treatment has not changed significantly in over 50 years. Although postponement of delivery in selected women with severe preeclampsia improves fetal outcome to a degree, this is not done without risk to the mother. The search for the underlying cause of this disorder and for a clinical marker to predict those women who will develop preeclampsia-eclampsia is ongoing, with its prevention the ultimate goal. Moreover, prospective longitudinal studies are needed to better assess the role of circulating angiogenic factors for the identification of women at high risk of preeclampsia and the early diagnosis of disease.

Key words: preeclampsia-eclampsia, circulating angiogenic factors, endothelin, atrial natriuretic peptide (APN), nitric oxide, vasopressin, marinobufagenin.

Преэклампсия – тяжелая форма гестоза, характеризующаяся выраженной гипертензией, протеинурией и начальными симптомами отека головного мозга (головной болью, расстройствами зрения, болями в эпигастрии, рвотой).

Эпидемиология

На сегодняшний день одной из наиболее актуальных проблем в акушерстве является проблема разработки критериев прогнозирования преэклампсии и эклампсии. В общей популяции беременных женщин частота преэклампсии составляет 5-10%, эклампсии – 0,05%. В мировой структуре материнской смертности доля преэклампсии составляет 12%, а в развивающихся странах этот показатель достигает 30%. В настоящее время преэклампсия в развивающихся странах является основной причиной перинатальной заболеваемости и смертности [1]. В 1979 – 1986 годах в Соединенных Штатах преэклампсия-эклампсия занимала второе место в структуре материнской смертности [2]. В России доля преэклампсии и эклампсии в структуре материнской смертности достигает 20% и занимает второе место после акушерских кровотечений. В индустриально развитых странах преэклампсия осложняет течение беременности в 11,2% случаев (3), и одинаково часто отмечается как в раннем, так и в позднем репродуктивном периоде. В то же время, в обзоре, представленном Saitlas A. и др. [2], продемонстриро-

вано, что риск развития преэклампсии в группе белых женщин и афроамериканок от 15 до 17 лет в 2,6 раза и 2,4 раза выше, чем в группе 25-34 летних соответственно.

Эклампсия оказывается довольно редким, но тяжелым осложнением течения беременности, причем такие осложнения наблюдаются в пропорции примерно 1 : 2000 родов в европейских и развитых странах и в пропорции от 1 : 100 до 1 : 1700 родов в развивающихся странах [4]. Предполагается, что более высокие показатели такой заболеваемости в странах с неблагоприятной экономикой являются следствием неадекватной системы дородового наблюдения при несвоевременном обращении больных в стационар [5]. В Великобритании эклампсия является причиной 10% летальных исходов среди матерей. Одной из серьезных проблем является несвоевременная диагностика – в 38 % случаев судорожный синдром выявляется до постановки диагноза преэклампсии, а в 44 % наблюдений диагностируется в послеродовом периоде [6, 7].

Таким образом, среди множества проблем, связанных с преэклампсией и эклампсией, проблема диагностики,

прогнозирования и оценки степени тяжести занимает одно из важнейших мест и имеют большое значение для акушеров-гинекологов.

Факторы риска преэклампсии

Наиболее часто преэклампсия выявляется у первобеременных [8, 9]. Ряд исследователей показали, что возникновение преэклампсии у повторнородящих женщин менее вероятно, чем у первородящих [10, 11, 12]. Skjaerven R. и др. [13] использовали данные Медицинского Регистра Рождений Норвегии, в котором имеются сведения о более, чем 1,8 миллионе рождений за 31 год, чтобы доказать, что риск преэклампсии в последующих беременностях коррелирует с интергенетическим интервалом. Когда период между родами превышал 10 лет, риск у ранее рожавшей женщины был равен риску у первородящей. Также последние данные показывают, что короткий период пребывания в браке перед зачатием предполагает более высокий риск преэклампсии [14]. Гипотеза авторов состоит в том, что преэклампсия является иммунологическим феноменом «первоотцовства». Женщины, дольше состоявшие в браке перед зачатием были дольше подвержены воздействию антигенов отца и предположительно стали более толерантными.

Значимыми факторами риска являются многоплодная беременность, частичный и полный пузырный занос [15]. Пациентки с тромбофилическими состояниями (наследственными и приобретенными) также более подвержены преэклампсии [16]. Эта тенденция прослеживается у женщин, страдающих антифосфолипидным синдромом, дефицитом фактора V Лейдена, и гипергомоцистемией [17]. Была установлена связь между антифосфолипидным синдромом и тяжелой преэклампсией [18, 19]. Считается, что основным патогенетическим звеном является тромбоз сосудов плацентарного ложа, и как следствие – плацентарная недостаточность.

Дефицит фактора V Лейдена (мутации G1691A фактора V, описанные в Лейдене (Нидерланды)) также связывается с повышенным риском преэклампсии [16]. Мутация Лейдена делает фактор V менее чувствительным к деактивации активным белком C, период циркуляции которого увеличивается в 10 раз, что приводит к повышенному образованию тромбина. Это – наиболее часто наследуемая коагулопатия, от которой страдает от 3% до 10% европейцев в гетерозиготной стадии [20].

Ряд исследователей отмечают, что женщины с преэклампсией имеют повышенный уровень гомоцистемии в плазме [21]. У жителей Нидерландов высокий уровень гомоцистемии при его определении через 10 и более недель после родов был отмечен у 12,1% женщин, у которых была преэклампсия в предыдущей беременности, и только у 4,5% женщин, у которых ее не было [16]. В обычном состоянии гипергомоцистемия является фактором риска развития тромбоэмболических осложнений.

В группе высокого риска развития преэклампсии пациентки-носители гетерозигот, отвечающих за расстройства бета-оксидации. Хотя эта подгруппа женщин немногочисленна, риск в ней может достигать 52% и более [22]. Лучшее всего из расстройств бета-оксидации с этими осложнениями описан дефицит длинной цепочки 3-гидроксиацил-КоА дегидрогеназы (дефицит ДЦАД). Эти матери не только имели более высокий риск

развития преэклампсии и острого жирового гепатоза беременных, но также риск развития синдрома HELLP [23, 24].

Нарушения липидного обмена также могут быть связаны с развитием преэклампсии. Wetka B. и др. [25] выявили высокий уровень триглицеридов и липопротеинов у женщин с тяжелой преэклампсией. Авторы утверждают, что частицы триглицеридов могут играть важную роль в выработке тромбинов и агрегации тромбоцитов.

На протяжении прошлого столетия многими исследователями изучалась роль бессолевой диеты при беременности в развитии преэклампсии. Несмотря на то, что рядом исследований, проведенных в 40-х – 60-х годах показано уменьшение случаев преэклампсии, тем не менее ограничение потребления соли при беременности не привело к снижению частоты возникновения преэклампсии.

Классификация

Как и прежде, классификация и определение гипертензивных расстройств при беременности являются поводом для разногласий. Современный вариант классификации рекомендован Американской ассоциацией акушеров-гинекологов [26]. Согласно данной классификации, официально признаны четыре категории данного состояния при беременности.

I. Преэклампсия/Эклампсия.

II. Хроническая гипертензия.

III. Преэклампсия, наложенная на хроническую гипертензию.

IV. Поздняя или транзиторная гипертензия.

I. Преэклампсия/Эклампсия.

• Преэклампсия – эпизоды гипертензии с протеинурией и (или) отеками после 20 недель. АД измеряют дважды в интервале 6 часов: 140/90 мм. рт. ст. и более или САД выше исходного на 30 мм. рт. ст. и более, ДАД выше исходного на 15 мм. рт. ст. и более свидетельствуют о гипертензии.

• Тяжелая преэклампсия:

– АД более 160/100 мм. рт. ст. (два измерения);

– протеинурия более 5 г./24 часа или 3-4 (+);

– олигурия <400 мл. за 24 часа;

– мозговые и глазные симптомы;

– отек легких, цианоз;

– боли в области эпигастрия.

• Эклампсия – серия приступов судорог или кома у больной преэклампсией.

II. Хроническая гипертензия.

• До беременности АД более 140/90 мм. рт. ст.

• До 20 недель беременности АД более 140/90 мм. рт. ст. (двукратное измерение через 6 часов).

• Гипертензия сохраняется через 6 часов после родов.

III. Преэклампсия, наложенная на хроническую гипертензию.

• Повышение САД на 30 мм. рт. ст. и ДАД на 15 мм. рт. ст. и более (двукратное измерение) по сравнению с исходным.

• Протеинурия и (или) генерализованные отеки.

IV. Поздняя (транзиторная) гипертензия

- Отсутствуют симптомы преэклампсии.
- АД нормализуется в течение 10 дней после родов.

Согласно МКБ X преэклампсия делится на легкую, среднюю и тяжелую форму в зависимости от степени повышения давления и степени протеинурии (Табл. 1).

АД возвращается к норме, и протеинурия полностью прекращается к 6 неделе после родов.

3. Хроническая гипертензия и хронические заболевания почек при беременности. Диагностированы до или во время беременности, персистируют после родов.

4. Преэклампсия на фоне хронической гипертензии.

Таблица 1

КРИТЕРИИ ГИПЕРТЕНЗИИ, ВЫЗВАННОЙ БЕРЕМЕННОСТЬЮ (ГВБ) (O13 – O15 ПО МКБ-10)

Гипертензия, вызванная беременностью, без значительной протеинурии. Легкая преэклампсия [нефропатия] (O13)	Артериальное давление выше или равно 140/90, но менее 160/110, дважды измеренное (второй раз – через 6 часов отдыха). Или повышение систолического давления более чем на 30 мм рт.ст., а диастолического более чем на 15 мм рт.ст. от исходного (исходным считается давление измеренное до 16 недель гестации). Нет отеков лица и рук, суточная протеинурия менее 0,3 грамма.
Гипертензия, вызванная беременностью, со значительной протеинурией. Преэклампсия [нефропатия] средней тяжести (O14.0)	Артериальное давление выше или равно 140/90, но менее 160/110, измеренное через 6 часов отдыха. Или повышение систолического давления более чем на 30 мм рт.ст., а диастолического более чем на 15 мм рт.ст. от исходного (исходным считается давление измеренное до 16 недель гестации). Протеинурия более 0,3 г, но менее 5 г в сутки. Отеки лица и рук могут быть.
Гипертензия, вызванная беременностью, со значительной протеинурией. Тяжелая преэклампсия (O14.1)	Артериальное давление выше или равно 160/110, измеренное через 6 часов отдыха. Или повышение систолического давления более чем на 30 мм рт.ст., а диастолического более чем на 15 мм рт.ст. от исходного (исходным считается давление измеренное до 16 недель гестации). Протеинурия более 5 г в сутки. Отеки лица и рук могут быть.
Эклампсия (O15)	Наличие судорожных припадков, тонико-клонические судороги, ассоциируемые с преэклампсией.

Многочисленные исследования проблемы гестоза привели к созданию ассоциации ОПГ-гестозов под руководством Е. Rippman (Базель, Швейцария). Автор классифицировал тяжесть гестоза с двух позиций (27):

I. Симптоматическая классификация

1. Моносимптоматический гестоз.
2. Полнесимптоматический гестоз (комбинация двух или трех симптомов).
3. Угрожающая эклампсия (объективные и субъективные симптомы).
4. Эклампсия.

II. Патогенетическая классификация

1. Сочетанный гестоз:
 - а) фоновые заболевания сосудов;
 - б) фоновые заболевания почек.
 2. Преходящий (эссенциальный) гестоз: нет признаков после родов.
 3. Неклассифицируемый гестоз.
- Поттингемское «Общество по изучению гипертензии при беременности» (Великобритания) в своей классификации гестозов не учитывает отеки (часто отмечаются при физиологической беременности). Ведущим симптомом признается гипертензия:

1. Гипертензия (гестационная): два последовательных показателя ДА/Д ≥ 90 мм.рт.ст. (интервал 4 часа и более).

- Гипертензия, индуцированная беременностью после 20 недель.
- Гипертензия, предшествовавшая беременности до 20 недель.

2. Преэклампсия – гипертензия с протеинурией после 20 недель. Протеинурия: экскреция белка $\geq 0,3$ г/сут.

5. Эклампсия. Судороги во время беременности, родов или в первые 7 дней после родов, не связанные с энцефалопатией.

6. Неклассифицируемая гипертензия и (или) протеинурия. Гипертензия и (или) протеинурия у женщин, впервые обследованных после 20 недель беременности. Эти случаи могут быть классифицированы только после родов.

Большинство отечественных авторов, в том числе Айламазян Э.К. (1993), придерживаются традиционного выделения **нефропатии** (три степени тяжести), **преэклампсии** и **эклампсии** [28]. При этом основной акцент делается на динамике артериального давления, протеинурии, отеков и сопутствующих симптомов (суточный диурез, глазные симптомы).

Патогенез преэклампсии

В настоящее время принято считать, что при преэклампсии наиболее распространенные патологические процессы, происходящие в плаценте, почках и в головном мозге, сводятся к сосудистым эндотелиальным нарушениям, причем патологические изменения в основном локализируются в области плацентарной площадки [13, 15].

При нормальном течении беременности эндотелий, внутренний эластичный слой и мышечные пластинки участка спиральных артерий, васкуляризирующих плаценту, вытесняется трофобластом и фибриносодержащим аморфным матриксом. Происходящие таким образом изменения, обуславливают понижение давления в сосудистом русле и создание дополнительного притока крови, обеспечивающей потребности плода и плаценты [21]. При преэклампсии отмечается неполноценность инвазии трофобласта в область спиральных артерий, что приводит к сужению просвета сосудов и последующему

развитию плацентарной ишемии. Усилению апоптоза трофобласта способствуют провоспалительные цитокины – TNF- α , IL-4, IL-10, IL-12, интерфероны, активация протеолиза – каспазы, изменения структуры ДНК [29, 30].

Развитие локальной ишемии в области плацентарной площадки ведет к активации перекисного окисления липидов в плаценте с накоплением токсичных продуктов, ведущих к повреждению эндотелия спиральных артерий и образованию большого количества биологически активных веществ, обладающих высокой тропностью к эндотелиальным клеткам (простагландинов P2a, тромбоксана A2, фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-1 β и т.д.) [31]. В результате роста ишемического очага, увеличения концентрации биологически активных веществ, развивается генерализованный синдром эндотелиальной дисфункции, проявляющийся так называемым материнским системным воспалительным ответом (maternal systemic inflammatory response – MSIR) [32]. Развитие материнского системного воспалительного ответа подтверждается у беременных женщин с преэклампсией обнаружением как в крови так и в околоплодных водах маркеров воспалительного процесса (активированных нейтрофилов, провоспалительных цитокинов, факторов роста, адгезивных молекул [33].

Одновременно с повышением проницаемости в местах повреждения эндотелия активируется свертывающая система крови в виде увеличения агрегации тромбоцитов. Количество тромбоцитов в периферической крови уменьшается, что свидетельствует об их повышенном потреблении. При тяжелых формах гестоза на активность свертывания крови начинает воздействовать тканевая и эритроцитарный тромбопластин, резервы противосвертывающей системы истощаются и развивается диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови. Ранняя диагностика преэклампсии на этом этапе основана на выявлении нарушений соотношения простагландин/тромбоксан A2, гипокальциемии, микроальбуминурии, увеличения содержания В-тромбомодулина, 4-фактора тромбоцитов, фактора активации тромбоцитов, функциональной активности тромбоцитов, активности ренин-ангиотензиновой системы, уровня провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6, IL-4).

Изменения в материнском организме, направленные на начальном этапе на увеличение кровотока в фетоплацентарном комплексе, в дальнейшем уже не компенсируют плацентарную ишемию, а наоборот, ее усугубляют. Если на ранних стадиях преэклампсии материнский организм в качестве меры компенсации увеличивает активность симпатно-адреналовой системы, возрастает сердечный выброс и увеличивается объемная скорость кровотока в различных органах, включая фетоплацентарный комплекс то по мере истощения компенсаторно-приспособительных реакций начинает формироваться гиподинамический тип кровообращения. Снижается сердечный выброс, повышается тонус сосудов со снижением объемной скорости кровотока в различных органах, присоединяется гиповолемия, почечная и печеночная дисфункция, нарушение функции ЦНС, легких, ДВС-синдром, нарастает плацентарная недостаточность, гипоксия и гипотрофия плода [34, 35].

На этом этапе замыкается порочный круг, при котором плацентарная ишемия, вызвав комплекс патофизиологических сдвигов у беременных, уже не компенсируется ими, а наоборот, нарушение кровообращения, ДВС-синдром и полиорганная недостаточность приводят к дальнейшему ухудшению состояния плацентарного комплекса и разорвать этот круг можно только с помощью родоразрешения [36].

Таким образом, с патогенетической точки зрения гестоз представляет собой синдром генерализованной эндотелиальной дисфункции, ведущий к спазму сосудов и нарушению тканевой перфузии, а так же активации свертывающей системы с возникновением хронического ДВС-синдрома.

Экспериментальное изучение патогенетических механизмов преэклампсии

Попытки изучения патогенетических механизмов преэклампсии, были затруднены с отсутствием приемлемых моделей этих заболеваний у животных [37]. В связи с этим, основное внимание исследователей было приковано к процессам, потенциально претендующим на роль основных патогенетических факторов. Среди них: пониженное образование эндогенных сосудорасширяющих агентов, таких как окись азота и простагландин; высокий уровень вазоконстрикторных агентов (эндотелин и тромбоксан); повышенная чувствительность к ангиотензину II. Кроме того, в серии своих исследований Graham C. и его коллеги [30] установили, что «неадекватная» внутритканевая инвазия клеток цитотрофобласта и ограниченная эндососудистая инвазия являются процессами генетически детерминированными, связанными со сниженной иммунной адаптацией. В группе «сосудистых» факторов наибольший интерес вызывает роль простагландинов, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, окиси азота, предсердного натрийуретического пептида (АНП), эндотелина, циркулирующего дигиталисноподобного фактора, адреномедулина и вазопрессина. Все перечисленные факторы выполняют функции вазодилататоров или вазоконстрикторов. Особый интерес представляет изучение действия циркулирующих вазоактивных субстанций при беременности и при преэклампсии/эклампсии [38]. К вазодилатирующим факторам относятся: фактор гиперполяризации эндотелия, простагландин I₂ (PGI₂), монооксид азота (NO), натрийуретический пептид С типа, адреномедуллин. К вазоконстрикторным факторам относятся эндотелин, тромбоксан A2, простагландин F_{2a}, эндопероксиды и другие [39].

Вазодилатирующие факторы:

Основными вазодилатирующими факторами, оказывающими влияние на сосудистый тонус и агрегацию тромбоцитов, являются эндотелиальный релаксирующий фактор (оксид азота, NO), простагландин PGI₂ и эндотелиальный гиперполяризирующий фактор (ЭГПФ).

Эндотелиальный релаксирующий фактор (оксид азота, NO). В 1980 г. R. Furchgott и J. Zawadzki сообщили об эндотелийзависимом факторе релаксации (endothelium-derived relaxing factor – EDRF), который в 1987 г. Moncada S. был идентифицирован как оксид азота (NO). Установлено, что сосуды системы кровообра-

ращения (артерии, вены и микроциркуляторное русло) находятся в постоянном активном базальном состоянии релаксации под действием непрерывно выделяемого эндотелием NO. Оксид азота не только вызывает релаксацию гладкой мускулатуры сосуда, но и угнетает адгезию и агрегацию тромбоцитов и макрофагальную активность. NO является основным стимулятором образования цГМФ. Увеличивая количество цГМФ, он уменьшает содержание кальция в тромбоцитах и гладких мышцах. Конечный эффект NO – антиагрегирующий, противосвертывающий и вазодилататорный. NO предупреждает также рост и миграцию гладких мышц сосудов, тормозит выработку адгезивных молекул, препятствует развитию спазма в сосудах. Оксид азота выполняет функции нейромедиатора, транслятора нервных импульсов, участвует в механизмах памяти, обеспечивает бактерицидный эффект [40, 41]. Основным стимулятором активности оксида азота является напряжение сдвига. Образование NO увеличивается также под действием ацетилхолина, кининов, серотонина, катехоламинов и др. При intactном эндотелии многие вазодилататоры (гистамин, брадикинин, ацетилхолин и др.) оказывают сосудорасширяющий эффект через оксид азота [18].

Seligman S. и его коллеги [42], Baylis C., Engels K. [39] провели серию исследований на беременных крысах, определяя зависимость между плацентарной недостаточностью и активностью синтеза оксида азота в почечных сосудах. Авторами получены результаты, свидетельствующие о изменениях объемов гломерулярной фильтрации, протеинурии и задержке развития плода при снижении концентрации NO [43, 44, 45].

Простациклин (Pgl2) является мощным антикоагулянтом и первым из обнаруженных вазоактивных эндотелиальных факторов. Он образуется из фосфолипидов эндотелиальных клеток, меди и адвентиции сосудов при воздействии напряжения сдвига, гипоксии, а также некоторых медиаторов, которые увеличивают также и синтез NO. Простациклин действует как антиагрегант, противосвертывающий фактор, причем механизм действия такой же, как и оксида азота: удаление ионов кальция из гладких мышц, что препятствует спазму сосудов, агрегации тромбоцитов и свертыванию крови. Стимуляторами образования простациклина являются, как и для оксида азота, напряжение сдвига, кинины и в отличие от оксида азота – ангиотензин I. Простациклин активирует аденилатциклазу, следствием чего является увеличение содержания циклического АМФ, который вызывает релаксацию сосудов и препятствует активации тромбоцитов. Участие простациклина в вазодилатации в норме, видимо, минимально, основной эффект его связан с ингибированием агрегации тромбоцитов [46].

В современной литературе активно дискутируется вопрос о роли простагландинов – вазодилататоров в патогенезе преэклампсии, ряд авторов считают снижение уровня Pgl2 одной из основных причин вазоспазма плацентарных сосудов [47, 48].

Эндотелийзависимый фактор гиперполяризации (endothelium-derived hyperpolarising factor – EDHF), также вырабатываемый эндотелиальными клетками, вызывает открытие калиевых каналов (наиболее вероятно, кальцийзависимых) в гладких мышцах и снижает их чувствительность к разнообразным констрикторным

влияниям. Характерно, что в отличие от оксида азота, ЭДПФ выделяется эндотелием не постоянно, а только под действием некоторых стимулов (ацетилхолин, брадикинин, тромбин, гистамин, субстанция Р, АДФ, АТФ и др.). Считается, что в норме преобладает релаксация, вызываемая NO, а действие фактора гиперполяризации эндотелия минимально. При снижении секреции и/или продукции NO этот фактор обуславливает регуляцию тонуса сосудов. Роль эндотелийзависимого фактора гиперполяризации в патогенезе преэклампсии до настоящего времени остается не выясненной.

Натрийуретический пептид С-типа (НУПС), образуется в основном в эндотелии и некоторых клетках крови, участвует в локальной регуляции сосудистого тонуса. НУПС вызывает релаксацию сосудов и угнетает пролиферацию ГМК. В 1984 г. идентифицирована химическая структура предсердного натрийуретического пептида (ППП) [49]. Позже были выделены и изучены мозговой натрийуретический пептид (МПП) и С-тип натрийуретического пептида (СПП). Пептиды предсердий (atrial natriuretic peptides, ANP) называют также пептидами А-типа, а мозговые (brain natriuretic peptides, BNP) – пептидами В-типа. ППП является продуктом внутриклеточного ферментативного расщепления пептида-предшественника (126 аминокислот) на С-концевой фрагмент ППП (собственно ППП – 99-126) и биологически неактивный N-концевой ППП (N-ППП или N-проППП). МПП (1-32) – гормонально активный продукт деградации проМПП. Другим остатком является неактивный N-концевой пептид (N-МПП или N-проМПП – 33-108). Говоря о СПП, имеют в виду два пептида, состоящие из 22 и 53 аминокислот, с одним предшественником – про-СПП [50]. В физиологии термин «семейство» натрийуретических пептидов (НУП) включает в себя неактивные N-фрагменты МПП и ППП, активные МПП и ППП, и два пептида СПП. Иногда в эту же группу относят гуанилин и урогуанилин, выделенные из желудочно-кишечного тракта. Показано, что эти пептиды участвуют в регуляции транспорта натрия и воды в кишечнике. В клинических исследованиях в основном фигурируют N-МПП (N-BNP), МПП (BNP), ППП (ANP).

Источником ППП являются предсердия (в гораздо меньшей степени – желудочки сердца), МПП – в основном желудочки сердца, СПП – ткань мозга и эндотелий сосудов [51]. В мозге, сосудах, почках, надпочечниках и легких выделены рецепторы натрийуретических пептидов – А, В и С. Деградация пептидов осуществляется ферментом – нейтральной эндонуклеазой, наибольшее количество которой определяется в эпителиальных клетках проксимального канальца нефрона [52].

Натрийуретические пептиды – физиологические антагонисты ангиотензина II в отношении стимуляции секреции альдостерона, усиления реабсорбции натрия и повышения сосудистого тонуса. Помимо этого, ППП и МПП усиливают проницаемость вен, вызывая перемещение жидкой части плазмы во внесосудистое пространство (снижение преднагрузки) и уменьшают тонус симпатической нервной системы (влияние на постнагрузку) [53, 54].

Zafirovska K. и соавт. определяли титр АПП в группах пациенток с физиологически протекающей беремен-

ностью ($n=178$) и пациенток с артериальной гипертензией, отмечающейся в период с 8 по 36 неделю беременности. Уровень ANP в группе женщин с нормальным давлением имели тенденцию к снижению, в период с 8 по 32 неделю. В группе женщин с гипертензией, уровень ANP в среднем возрос на 54% с 8 недели по 36 неделю [55].

Адреномедуллин (АМ) является наименее изученным вазоактивным пептидом, который секретируется не только мозговым веществом надпочечников, ядрами гипоталамуса, но и эндотелиальными клетками. АМ действует как прямой вазодилататор на гладкомышечные клетки за счет увеличения продукции циклического АМФ в результате активации аденилатциклазы.

Адреномедуллин – 52-аминокислотный пептид, впервые обнаруженный в мозговом веществе надпочечников [56]. Адреномедуллин является одним из членов семейства пептидов, связанных с генами кальцитонина. Он обладает мощным и длительным гипотензивным действием [57]. Уровень адреномедулина в плазме постепенно растет по мере развития беременности. По наблюдениям Minegishi T. и др. уровень адреномедулина в первом триместре не отличается от его уровня у небеременных женщин. При определении его концентрации в различные периоды беременности, отмечалось значимое увеличение в третьем триместре. В то же время, данный показатель был сопоставим с показателями уровня содержания адреномедулина в плазме у пациенток с преэклампсией [58]. Тем не менее, Di Iorio R. и его коллеги выявили статистически значимое увеличение концентрации гормона в околоплодных водах и плазме крови полученной из пупочной вены в группе пациенток с преэклампсией. Той же группой авторов представлены данные о значимом увеличении концентрации адреномедулина в пупочной крови женщины, у которых течение беременности осложнено задержкой внутриутробного развития плода [59].

Вазоконстрикторные факторы:

К числу важнейших эндотелийзависимых вазоконстрикторных субстанций, повышающих сосудистый тонус, агрегацию тромбоцитов и свертываемость крови, относятся эндотелин-1 (ЕТ1), тромбоксан А2, простагландин PGI_2 , ангиотензин II (АП) и др.

Эндотелин-1 (ЕТ1) является наиболее мощным из всех известных вазоконстрикторов. Процесс образования ЕТ1 включает несколько стадий. Вначале из предшественника эндотелинов (проэндотелина) образуется так называемый «большой эндотелин» (проэндотелин), который, в свою очередь, под действием эндотелин-превращающего фермента (ЭПФ) трансформируется в активный полипептид, состоящий из 21 аминокислоты, – эндотелин-1 (ЕТ1) [60]. Основным механизмом действия эндотелинов заключается в высвобождении кальция, что вызывает сокращение и рост гладких мышц сосудов, приводящие к утолщению стенки сосудов и уменьшению их диаметра – вазоконстрикции. Эффекты эндотелинов определяются и свойствами рецепторов, с которыми эндотелины соединяются. Связываясь с эндотелин А-рецепторами, они тормозят синтез NO в сосудах и вызывают сужение сосудов; присоединившись к рецепторам В-1, вызывают расширение сосудов (тормозится образование цАМФ и усиливается синтез NO)

[61]. В физиологических условиях концентрация ЕТ1 в плазме очень мала, что связано, прежде всего, с ингибированием синтеза эндотелина-1 описанными выше вазодилатирующими субстанциями (оксидом азота и простагландином PGI_2). Малые количества ЕТ1 активируют образование эндотелиальными клетками этих факторов расслабления. В более высоких концентрациях ЕТ1 стимулирует рецепторы ЕТА и ЕТВ гладкомышечных клеток, вызывая стойкую и выраженную вазоконстрикцию [62]. Образование ЕТ1 усиливается при воздействии на эндотелиальные клетки тромбина, вазопрессина, интерлейкина-1, ангиотензина II и других веществ, а также при возникновении гипоксии, повышении АД, ускорении кровотока и т.п. [63]. Большинство исследователей отмечают повышение уровня эндотелина в плазме и плацентарной ткани у пациенток с преэклампсией [64, 60, 65, 66, 67, 68]. Значительный интерес вызывают данные о динамике изменений уровня эндотелина – 1 на ранних сроках беременности, как прогностического фактора преэклампсии. По данным Napolitano M. и соавт. отмечается повышение уровня ЕТ-1 в культивированных клетках тромбоцитов плаценты беременных с преэклампсией и одновременное уменьшение концентрации NO. Авторы утверждают, что нарушение баланса между системами эндотелина и окиси азота являются основной причиной вазоконстрикции при преэклампсии [69].

Тромбоксан А2 и простагландин PGH_2a относятся к числу активных эндотелиальных вазоконстрикторов, обладающих также свойством активировать агрегацию тромбоцитов и тромбообразование. Являясь продуктами метаболизма арахидоновой кислоты, они присутствуют во многих тканях организма, в том числе в сосудистом эндотелии. Одним из факторов, стимулирующих выделение тромбоксана А2, является кальций, который в большом количестве выделяется из тромбоцитов в начале их агрегации. Тромбоксан еще больше увеличивает содержание кальция в цитоплазме тромбоцитов, что усиливает их агрегацию и реакцию освобождения. Кальций активирует фосфолипазу А2, превращающую арахидоновую кислоту в простагландин G_2 , H_2 , а последний – в тромбоксан А2.

В современной литературе имеются сообщения о корреляции уровня **PGH_2a** , тромбоксана А₂ и степени тяжести преэклампсии [46, 47]. Тем не менее, Sibai B. не отметил значимого эффекта при использовании ингибиторов простагландина у пациенток с преэклампсией [33].

Тканевой **ангиотензин II (АП)** также относится к числу мощных вазоконстрикторов, образующихся в эндотелии различных сосудистых областей. Сосудосуживающее действие ангиотензина II распространяется на все резистивные сосуды и носит генерализованный характер. Помимо прямого прессорного действия на сосуды, ангиотензин II оказывает положительное инотропное влияние на миокард, усиливая силу сердечных сокращений, увеличивая минутный объем крови, что вызывает повышение АД.

Физиологические эффекты ангиотензина II, как и других биологически активных ангиотензинов, реализуются на клеточном уровне через специфические ангиотензиновые рецепторы. К настоящему времени установлено существование нескольких подтипов ангиотензиновых рецепторов: АТ1, АТ2, АТ3 и АТ4 и др. У че-

ловека идентифицированы и наиболее полно изучены два подтипа мембраносвязанных, сопряженных с G-белком рецепторов ангиотензина II – подтипы AT1 и AT2. AT1-рецепторы локализованы в различных органах и тканях, преимущественно в гладкой мускулатуре сосудов, сердце, печени, коре надпочечников, почках, легких, в некоторых областях мозга [70].

Большинство физиологических эффектов ангиотензина II, включая и неблагоприятные, опосредуется AT1-рецепторами. К ним относятся – артериальная вазоконстрикция, в т.ч. вазоконстрикция артериол почечных клубочков (особенно выносящих), повышение гидравлического давления в почечных клубочках, усиление реабсорбции натрия в проксимальных почечных канальцах, секреция альдостерона корой надпочечников, секреция вазопрессина, эндотелина, высвобождение ренина, усиление высвобождения норадреналина из симпатических нервных окончаний, активация симпатико-адреналовой системы, пролиферация гладкомышечных клеток сосудов, гиперплазия интимы, гипертрофия кардиомиоцитов, стимуляция процессов ремоделирования сосудов и сердца. При артериальной гипертензии на фоне чрезмерной активации РААС опосредуемые AT1-рецепторами эффекты ангиотензина II прямо или косвенно способствуют повышению АД. Кроме того, стимуляция этих рецепторов сопровождается повреждающим действием ангиотензина II на сердечно-сосудистую систему, включая развитие гипертрофии миокарда, утолщение стенок артерий и др. Эффекты ангиотензина II, опосредуемые AT2-рецепторами, были обнаружены лишь в последние годы [71]. Большое количество AT2-рецепторов обнаружено в тканях плода (в т.ч. и в мозге). В постнатальном периоде количество AT2-рецепторов в тканях человека уменьшается. Экспериментальные исследования, в частности у мышей, у которых был разрушен ген, кодирующий AT2-рецепторы, позволяют предположить их участие в процессах роста и созревания, включая пролиферацию и дифференцировку клеток, развитие эмбриональных тканей, а также формирование исследовательского поведения. AT2-рецепторы найдены в сердце, сосудах, надпочечниках, почках, некоторых областях мозга, репродуктивных органах, в т.ч. в матке, атрезированных фолликулах яичников, а также в ранах кожи. Показано, что количество AT2-рецепторов может увеличиваться при повреждении тканей (в т.ч. сосудов), инфаркте миокарда, сердечной недостаточности. Предполагают, что эти рецепторы могут быть вовлечены в процессы регенерации тканей и запрограммированной гибели клеток (апоптоз) [72]. Исследования последних лет показывают, что кардиоваскулярные эффекты ангиотензина II, опосредованные AT2-рецепторами, противоположны эффектам, обусловленным возбуждением AT1-рецепторов, и являются относительно слабо выраженными. Стимуляция AT2-рецепторов сопровождается вазодилатацией, ингибированием клеточного роста, в т.ч. подавлением пролиферации клеток (эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудистой стенки, фибробластов и др.), торможением гипертрофии кардиомиоцитов. Физиологическая роль рецепторов ангиотензина II второго типа (AT2) у человека и их связь с кардиоваскулярным гомеостазом в настоящее время до конца не выяснены. Синтезированы высокоселективные

антагонисты AT2-рецепторов (CGP 42112A, PD 123177, PD 123319), которые используются в экспериментальных исследованиях РААС [73].

Другие ангиотензиновые рецепторы и их роль в организме человека и животных мало изучены. Из клеточной культуры мезангия крысы выделены подтипы AT1-рецепторов – AT1a и AT1b, различающиеся аффинностью к пептидным агонистам ангиотензина II (у человека эти подтипы не обнаружены). Из плаценты крысы выделен AT1c-подтип рецепторов, физиологическая роль которого пока не ясна. AT3-рецепторы, обладающие сродством к ангиотензину II, обнаружены на мембранах нейронов, функция их неизвестна. AT4-рецепторы найдены на эндотелиальных клетках. Взаимодействуя с этими рецепторами, ангиотензин IV стимулирует высвобождение из эндотелия ингибитора активатора плазминогена 1-го типа. AT4-рецепторы обнаружены также на мембранах нейронов, в т.ч. в гипоталамусе, предположительно, в мозге они опосредуют познавательные функции. Трощностью к AT4-рецепторам обладает, кроме ангиотензина IV, также ангиотензин III.

При значительных нарушениях функции и структуры эндотелия происходит резкая активизация ренин-ангиотензиновой системы, что делает ее повреждающим агентом [74]. Это направление действия ренин-ангиотензиновой системы усугубляется тесным взаимодействием ангиотензина II с САС – создается порочный круг: чем выше активность одной системы, тем выше, соответственно, и другой. Совместно с САС ангиотензин II вызывает:

- повышение сосудистого тонуса (сокращение гладких мышц сосудов);
- увеличение объема циркулирующей крови, что происходит благодаря активизации выделения альдостерона (увеличивающего реабсорбцию натрия) и усилению секреции АДГ (задерживающего воду в организме) [75];
- положительные трофические влияния на миокард, приводящие к увеличению минутного объема сердца;
- повышение уровня ингибитора тканевого активатора плазминогена [76].

Ангиотензин II во многом обладает противоположным действием по отношению к NO и в настоящее время признается практически его антагонистом. Ингибирование ангиотензинпревращающего фермента может восстанавливать баланс между двумя вазоактивными системами ангиотензина II и оксида азота.

В современной литературе имеются противоречивые данные о роли РААС в патогенезе преэклампсии. При физиологически протекающей беременности концентрация ренина в плазме, уровни ангиотензина II и альдостерона повышены [31, 25]. В то же время, у пациенток с преэклампсией отмечено снижение активности ренина и ангиотензина II в плазме крови [14]. Wang Y. и соавт., в ходе экспериментов с собаками, выявили, что увеличение уровня ангиотензина II не провоцирует подъемов давления крови при уменьшении притока крови к матке [47,48].

Эндогенные дигиталисоподобные ингибиторы Na/K-АТФазы. В 1993 г. Blaustein M. была сформулирована концепция натрийуретического гормона – эндогенных дигиталисоподобных ингибиторов (ЭДФ). Согласно этой гипотезе при артериальной гипертензии (осо-

бенно при объем-зависимых формах) выработка ЭДФ происходит с адаптивной целью, уменьшить объем циркулирующей жидкости посредством натрийуреза обусловленного угнетением Na/K-АТФазы в почечных канальцах. Чрезмерная продукция ЭДФ, однако, вызывает угнетение Na/K-АТФазы в мембране гладкомышечных клеток сосудов, увеличение внутрискелетной концентрации натрия приводит к активации Na-Ca обмена и усугубляет вазоконстрикцию. Таким образом, действие ЭДФ является примером мальадаптации, а побочный эффект адаптивного процесса становится существенным элементом порочного круга, лежащего в основе патогенеза артериальной гипертензии [77].

В процессе исследований патогенетической роли ингибиторов Na/K-АТФазы при артериальной гипертензии появились данные, свидетельствующие о гетерогенности ЭДФ. Подобно препаратам дигиталиса ЭДФ представлен веществами карденолидной природы. Так, оубаин или его изомер является одним из эндогенных ингибиторов Na/K-АТФазы у млекопитающих [77].

Помимо эндогенного оубаина ЭДФ млекопитающих также представлен ингибиторами НКА буфадиенолидной природы. Буфадиенолиды представляют собой кардиотонические стероиды, первоначально описанные у амфибий. В отличие от карденолидов, являющихся С-23-стероидами, имеющими в боковой цепи ненасыщенное пятичленное лактонное кольцо, буфадиенолиды представляют собой С-24-стероид с ненасыщенным шестичленным лактонным кольцом [78]. У млекопитающих ЭДФ буфадиенолидной природы представлены маринобуфадиеном (МБГ), стероидом, обладающим выраженным натрийуретическим и вазоконстрикторным действием [79, 80].

Fedorova O. и Bagrov A. (1997) изучили механизмы вазоконстрикторного действия оубаина и МБГ на изолированной аорте крысы. В этих экспериментах МБГ селективно ингибировал Na/K-АТФазы сосудистой сарколеммы (альфа-1 изоформа), в то время как оубаин проявил более высокое сродство к Na/K-АТФазы из сосудистых нервных окончаний (альфа-3 изоформа) [81]. Содержание МБГ в плазме крови существенно возрастает у больных с объем-зависимой гипертензией и у экспериментальных животных с соль-чувствительной гипертензией [79, 82, 83]. МБГ-подобный иммунореактивный материал, выделенный из мочи гипертензивных крыс линии Dahl в низких концентрациях вызывал угнетение оубаин-резистентной Na/K-АТФазы из почки крысы [79].

При физиологически протекающей беременности увеличение концентрации МБГ в сыворотке крови происходит уже в первом триместре беременности. Затем концентрация гормона в сыворотке непрерывно нарастает, и максимально высокие концентрации определяются в третьем триместре беременности [84]. Основным источником продукции МБГ у беременных, по-видимому, является плацента [84].

Уровень маринобуфадиена в сыворотке крови беременных с преэклампсией почти в три раза превышает показатели, определяемые при физиологическом течении беременности [85]. При экспериментальной гестационной гипертензии у крыс, вызванной повышенным потреблением хлористого натрия, а также сочетанием

высокосолевой диеты с приемом дезоксикортикостерона, эндогенная продукция МБГ (но не эндогенного оубаина) существенно возрастает, а введение животного антигата к МБГ вызывает гипотензивный эффект [86, 87].

Примечательно, что описано более 10 случаев успешного применения препарата DIGIBIND (аффинно-очищенных антигата к дигоксину) у больных с преэклампсией. Вследствие перекрестной иммунореактивности препарата с ЭДФ DIGIBIND связывает эндогенные ингибиторы Na/K-АТФазы и вызывает снижение артериального давления [88-90]. Таким образом, при преэклампсии МБГ и, возможно, другие эндогенные ингибиторы Na/K-АТФазы представляет собой перспективную мишень для терапии.

Заключение

Изучение патогенеза гестозов показало, что механизм их возникновения связан с ремоделированием спиральных маточных артерий и высвобождением малозвестных факторов, вызывающих изменение функции эндотелия. Генерализованная эндотелиальная дисфункция ведет к спазму сосудов и нарушению тканевой перфузии, а так же активации свертывающей системы с возникновением хронического ДВС-синдрома. В связи с этим можно предположить, что эндотелий может являться новой терапевтической мишенью при лечении гестоза.

Кроме того, в современной литературе высказываются предположения о единых генотипических и фенотипических признаках, обуславливающих развитие преэклампсии и сердечно-сосудистых заболеваний. Таким образом, беременность осложненную преэклампсией, можно считать индикатором кардиоваскулярного риска у женщины в более позднем периоде.

Список литературы

1. MacKay A.P., Berg C.J., Atrash H.K. Pregnancy-related mortality from preeclampsia and eclampsia. *Obstet. Gynecol.* 2001; 97:533-538.
2. Saftlas A.F., Olson D.R., Franks A.L. et al. Epidemiology of preeclampsia and eclampsia in the United States, 1979-1986. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1990; 163:460-465.
3. Various. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000; 183:S1-S21.
4. Croxther C.A. Eclampsia at Harare Maternity Hospital. An epidemiological study. *South African Medical Journal*, 1985; 68: 927-929.
5. Cunningham F.G., Lindheimer M.D. Hypertension in pregnancy. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326:927-932.
6. Department of Health. Report on Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the UK. 1988-90. London: DoH., 1994: 22-33.
7. Douglas K.A., Redman C.W. Eclampsia in the United Kingdom. *British Medical Journal* 1994; 309: 1395-1400.
8. Mac Gillivray J. Some observations on the incidence of preeclampsia. *J. Obstet. Gynaecol. Br. Emp.* 1958; 65:536-539.
9. Eskenazi B., Fenster L., Sidney S. A multivariate analysis of risk factors for preeclampsia. *JAMA.* 1991; 266:237-241.
10. Coonrod D.V., Hickok D.E., Zhu K. et al. Risk factors for preeclampsia in twin pregnancies: A population-based cohort study. *Obstet. Gynecol.* 1995; 85:645-650.
11. Li D.K., Wi S. Changing paternity and the risk of preeclampsia in the subsequent pregnancy. *Am. J. Epidemiol.* 2000; 151:57-62.
12. Triplin L.S., Simon L.P., Eskenazi B. Change in paternity: A risk factor for preeclampsia in multiparas. *Epidemiology* 1996; 7: 240-244.

13. Skjaerven R.S., Wilcox A.J., Lie R.T. The interval between pregnancies and the risk of preeclampsia. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346:33-38.
14. Rooillard P.Y., Hulse T.C., Perianin J. et al. Association of pregnancy-induced hypertension with duration of sexual cohabitation before conception. *Lancet* 1994; 344:973-975.
15. Van Beck E., Peeters L.H. Pathogenesis of preeclampsia: A comprehensive model. *Obstet. Gynecol. Surv.* 1998; 53:233-239.
16. Van Parnpus M.G., Dekker G.A., Wolf H. et al. High prevalence of hemostatic abnormalities in women with a history of severe preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1999; 180:1146-1150.
17. Alsuyman O.M., Castro M.A., Zuckerman E. et al. Preeclampsia and liver infarction in early pregnancy associated with the antiphospholipid syndrome. *Obstet. Gynecol.* 1996; 88:644-646.
18. Грацианский Н.А., Качалков Д.В., Давыдов С.А. Связь реакции коронарных артерий на внутрикoronарное введение ацетилхолина с факторами риска ишемической болезни сердца // *Кардиология*. – 1999. – 39. – №1. – С.25-30.
19. McMahon P., Smith J. The HELLP syndrome at 16 weeks gestation: possible association with the antiphospholipid syndrome. *Aust. NZ J. Obstet. Gynaecol.* 1997; 37:313-314.
20. Lockwood C.J. Inherited thrombophilias in pregnant patients: Detection and treatment paradigm. *Obstet. Gynecol.* 2002; 99: 333-341.
21. Dekker G.A., de Vries L.P., Doelitzsch P.M. et al. Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1995; 173:1042-1048.
22. Tyni T., Ekholm E., Pihko H. Pregnancy complications are frequent in long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1998; 178:603-608.
23. Ibidah J.A., Dasouki M.J., Strauss A.W. Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency. Variable expressivity of maternal illness during pregnancy and unusual presentation with infantile cholestasis and hypocalcaemia. *J. Inher. Metab. Dis.* 1999; 2:811-814.
24. Treem W.R., Rinaldo P., Hale D.E. et al. Acute fatty liver of pregnancy and long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Hepatology* 1994; 19:339-345.
25. Wetzka B., Winkler K., Kinner M. et al. Altered lipid metabolism in preeclampsia and HELLP syndrome: Links to enhanced platelet reactivity and fetal growth. *Semin. Thromb. Hemost.* 1999; 25:455-462.
26. Ретина М.А. Преэклампсия и материнская смертность – СПб.: Изд. Дом СПбМАПО, 2005.
27. Rippman E.T. Organization gestosis. New approaches in terminology, prevention and therapy of gestosis. – М., 1997. Р. 18-19.
28. Айламазян Э.К. Неотложная помощь при экстремальных состояниях в акушерской практике: Руководство. – М.: Медицина, 1993.
29. Dekker G.A., Robillard P.Y., Hulse T.C. Immune maladaptation in the etiology of preeclampsia: A review of corroborative epidemiologic studies. *Obstet. Gynecol. Surv.* 1998; 53:377-382.
30. Graham C.H., Postovit H., Park M.T. et al. Role of oxygen in the regulation of trophoblast gene expression and invasion. *Placenta* 2000; 21:443-450.
31. Kovats B., Main E.K., Librach C. et al. A class I antigen, HLA-G, expressed in human trophoblast. *Science* 1990; 248:220-223.
32. De Groot C.J., Bloemenkamp K.W., Duvekot E.J. et al. Preeclampsia and genetic risk factors for thrombosis: A case-control study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1999; 181:975-980.
33. Sibai B.M. Prevention of preeclampsia: A big disappointment. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1998; 179:1275-1278.
34. Lang R., Pridjian G., Feldman G. et al. Alterations in left ventricular mechanics in preeclampsia: Increased afterload or cardiomyopathy? *Am. Heart J.* 1991; 121:1768-1775.
35. Longo L.D. Maternal blood volume and cardiac output during pregnancy: A hypothesis of endocrinologic control. *Am. J. Physiol.* 1983; 245:R720-R729.
36. Lark S.L., Cotton D.B., Pivarnik J.M. et al. Position change and central hemodynamic profile during normal third-trimester pregnancy and post partum. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1991; 164:883-887.
37. Podjarny E., Baylis C., Losonczy G. Animal models of preeclampsia. *Semin. Perinatol.* 1999; 23:2-13.
38. Mabie W.C., Di Sessa T.G., Crocker L.G. et al. A longitudinal study of cardiac output in normal human pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994; 170:849-856.
39. Baylis C., Engels K. Adverse interactions between pregnancy and a new model of systemic hypertension produced by chronic blockade of endothelial-derived relaxing factor (EDRF) in the rat. *Clin. Exp. Hypertens.* 1992; B11:117-129.
40. Грбикова И.В., Шуберт Р., Серебряков В.П. NO активирует Ca^{2+} активируемый K^{+} гладкомышечных клеток хвостовой артерии крысы через GMP – зависимый механизм // *Кардиология*. – 2002. – №8. – С.34-37.
41. Зотова И.В., Затеищikov Д.А., Сидоренко Б.А. Синтез оксида азота и развитие атеросклероза // *Кардиология*. – №4, 2003 – С.58-67.
42. Seligman S.P., Bayon J.P., Clancy R.M. et al. The role of nitric oxide in the pathogenesis of preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994; 171:944-948.
43. Khalil R.A., Creas J.K., Novak I. et al. Enhanced vascular reactivity during inhibition of nitric oxide synthesis in pregnant rats. *Hypertension* 1998; 31:1065-1069.
44. Molnar M., Suto T., Toth T. et al. Prolonged blockade of nitric oxide synthesis in gravid rats produces sustained hypertension, proteinuria, thrombocytopenia, and intrauterine growth retardation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994; 170:1458-1466.
45. Yallampalli C., Garfield R.E. Inhibition of nitric oxide synthesis in rats during pregnancy produces signs similar to those of preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1993; 169:1316-1320.
46. Walsh S.W. Preeclampsia: An imbalance in placenta! Prostacyclin and thromboxane production. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1985; 152:335-340.
47. Wang Y., Walsh S.W., Kay H.H. Placental lipid peroxides and thromboxane are increased and prostacyclin is decreased in women with preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992; 167: 946-949.
48. Wang Y., Walsh S.W., Guo J. et al. The imbalance between thromboxane and prostacyclin in preeclampsia is associated with an imbalance between lipid peroxides and vitamin E in maternal blood. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1991; 165:1695-1700.
49. Kangawa K., Matsuo H. Purification and complete amino acid sequence of a human atrial natriuretic peptide (a-hANP, 22). *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 118:131-139.
50. Campese V.M., Widerhom A.M. Natriuretic peptides. In: Oparil S., Weber M.A., eds. *Hypertension: A Companion to Brenner and Rector's The Kidney*. Philadelphia: WB Saunders. 2000, 165-176.
51. Wilkins M., Redondo J., Brown L. The natriuretic-peptide family. *Lancet* 1997; 349: 1307-1310.
52. De Bold A.J., Bornstein H.B., Veress A.T. et al. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci.* 1981;28: 89-94.
53. Charles C.J., Espinosa E.A., Richards A.M. Cardiovascular actions of ANF: Contributions of renal, neurohumoral and hemodynamic factors in sheep. *Am. J. Physiol.* 1993; 264:R533-538.
54. Wiedmann P., Hasler L., Gnadinger M.P. et al. Blood levels and renal effects of atrial natriuretic peptide in normal man. *J. Clin. Invest.* 1986; 77:734-742.
55. Zafirovska K.G., Maleska V.T., Bogdanovska S.V. et al. Plasma human atrial natriuretic peptide, endothelin-1, aldosterone and plasma-renin activity in pregnancy-induced hypertension. *J. Hypertens.* 1999 ; 17:1317-1322.
56. Kitamura K., Kangawa K., Kawamoto M. et al. Adrenomedullin a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1993; 192:553-560.

57. Ishiyama Y., Kitamura K., Ichiki Y. et al. Hemodynamic effects of a novel hypotensive peptide, human adrenomedullin, in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 1993; 241:271-273.
58. Minegishi T., Nakamura M., Abe K. et al. Adrenomedullin and atrial natriuretic peptide concentrations in normal pregnancy and preeclampsia. *Mol. Hum. Reprod.* 1999; 5:767-770.
59. Di Iorio R., Marinoni E., Letizia C. et al. Adrenomedullin, a new vasoactive peptide, is increased in preeclampsia. *Hypertension*. 1998;32:758-763.
60. Clark B.A., Halverson L., Sachs B. et al. Plasma endothelin levels in preeclampsia: Elevation and correlation with uric acid levels and renal impairment. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992; 166: 962-968.
61. Orbak Z., Zor N., Energin M. et al. Endothelin-1 levels in mothers with eclampsia-preeclampsia and their newborns. *Trap. Pediatr.* 1998; 44:47-49.
62. Kohan D.E. Endothelins in the normal and diseased kidney. *Am. J. Kidney Dis.* 1997; 29:2-26.
63. Sharaawy M., Abel-Magid A.-M.A. Plasma endothelin-1 and mean arterial pressure in the prediction of preeclampsia. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1991; 53:41-49.
64. Bussen S., Sitterlin M., Streck T. Plasma endothelin and big endothelin levels in women with severe preeclampsia or HELLP-syndrome. *Arch. Gynecol. Obstet.* 1999;262:113-119.
65. Dekker G.A., Kraayenbrink A.A. et al. Increased plasma levels of the novel vasoconstrictor peptide endothelin in severe preeclampsia. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1991;40:215-220.
66. Schiffrin E.L. Endothelin: potential role in hypertension and vascular hypertrophy. *Hypertension* 1995; 25:1135-1143.
67. Singh H.L., Rahman A., Larmie E.T. et al. Endothelin-1 in fetoplacental tissues from normotensive pregnant women and women with preeclampsia. *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* 2001; 80:99-103.
68. Taylor R.N., Varma M., Teng N.H. et al. Women with preeclampsia have higher plasma endothelin levels than women with normal pregnancies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1990; 71: 675-1677.
69. Napolitano M., Miceli F., Calace A. et al. Expression and relationship between endothelin-1 messenger ribonucleic acid (mRNA) and inducible/endothelial nitric oxide synthase mRNA isoforms from normal and preeclamptic placentas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85:2318-2323.
70. Goodfriend T.L. Angiotensins: actions and receptors. In *Hypertension S. Oparil, M. Weber* 2000, 11-13.
71. Weber M.A. Angiotensin II receptor blockers. In *Hypertension S. Oparil, M. Weber* 2000, 377-378.
72. Weir M.R. Opportunities for cardiovascular risk reduction with angiotensin II receptor blockers. *Current Hypertension Reports*, 2002; 4:333-335.
73. Моисеев С. В. Блокаторы ангиотензиновых или β -адренорецепторов при артериальной гипертензии. По материалам исследования LIFE. *Клиническая фармакология и терапия*, 2002; 11 (4): С. 58-62.
74. Charles C.L., Espinosa E.A., Richards A.M. Cardiovascular actions of ANF: Contributions of renal, neurohumoral and hemodynamic factors in sheep. *Am. J. Physiol.* 1993; 264:R533-538.
75. Yandle T.G. Biochemistry of natriuretic peptides. *J. Intern. Med.* 1994; 235:561-576.
76. Kleinert H.O., Maack T., Atlas S.A. et al. Atrial natriuretic factor inhibits angiotensin, norepinephrine and potassium induced vascular contractility. *Hypertension* 1984; 6:1-5.
77. Blaustein M. P. Physiological effects of endogenous ouabain - control of intracellular Ca^{2+} stores and cell responsiveness. *Am. J. Physiol.* 1994; 264, C. 1367-1387.
78. Bagrov A.Y., Fedorova O.V., Dmitrieva R.I., Howald W.N., Hunter A.P., Kuznetsova E.A., Shpen V.M. Characterization of a urinary bufodienolide Na^{+}, K^{+} -ATPase inhibitor in patients after acute myocardial infarction. *Hypertension*. 1998; 31: 1097-103.
79. Fedorova O.V., Kolodkin N.I., Agalakova N.I., Lakatta E.G., Bagrov A.Y. Marinobufagenin, and endogenous α -1 sodium pump ligand, in hypertensive Dahl salt-sensitive rats. *Hypertension*. 2001; 37: 462-466.
80. Periyasamy S.M., Liu J., Tanta F., Kabak B., Wakefield B., Malhotra D., Kennedy D.J., Nadoor A., Fedorova O.V., Gunning W., Xie Z., Bagrov A.Y., Shapiro J.L. Salt loading induces redistribution of the plasmalemmal Na/K -ATPase in proximal tubule cells. *Kidney Int.* 2005; 67: 1868-1877.
81. Fedorova O.V., Bagrov A.Y. Inhibition of Na/K ATPase from rat aorta by two endogenous Na/K pump inhibitors, ouabain and marinobufagenin. Evidence of interaction with different α -subunit isoforms. *Am. J. Hypertens.* 1997; 10: 929-935.
82. Gonick H.C., Ding Y., Vaziri N.D., Bagrov A.Y., Fedorova O.V. Simultaneous measurement of marinobufagenin, ouabain, and hypertension-associated protein in various disease states. *Clin Exp Hypertens.* 1998; 20: 617-627.
83. Fedorova O.V., Talan M.I., Agalakova N.I., Lakatta E.G., Bagrov A.Y. Endogenous ligand of $\alpha(1)$ sodium pump, marinobufagenin, is a novel mediator of sodium chloride-dependent hypertension. *Circulation*. 2002; 105: 1122-1127.
84. Лопатин Д.Т. Роль эндогенного дигоксиноподобного фактора - маринобуфагенина, в патогенезе жесткого. *Дисс. ... канд. мед. наук. СПб, 2001.*
85. Lopatin D.A., Ailamazian E.K., Dmitrieva R.I., Shpen V.M., Fedorova O.V., Doris P.A. Bagrov A.Y. Circulating bufodienolide and cardenolide sodium pump inhibitors in preeclampsia. *J. Hypertension* 17, 1999; 1179-1187.
86. Fedorova O.V., Kolodkin N.I., Agalakova N.I., Namikas A.R., Bzhelyansky A., St-Louis J., Lakatta E.G., Bagrov A.Y. Antibody to marinobufagenin lowers blood pressure in pregnant rats on a high NaCl intake. *J Hypertens* 2005; 23: 835-842.
87. Vu H.U., Ianosi-Brimie M.R., Pridjian C.A., Whitbred J.M., Durst J.M., Bagrov A.Y., Fedorova O.V., Pridjian E.G., Puschett J.B. The involvement of marinobufagenin in a rat model of human preeclampsia. *Am J Nephrol* 2005; 25: 520-528.
88. Goodlin R.C. Antidigoxin antibodies in eclampsia. *New Engl J Med.* 1988; 318: 518-519.
89. Adair C.D., Buckalew V., Taylor K., Ernest J.M., Frye A.H., Evans C., Veille J.C. Elevated endoxin-like factor complicating a multifetal second trimester pregnancy; treatment with digoxin-binding immunoglobulin. *Am J Nephrol* 1996; 16: 529-531.
90. Adair D., Hinshaw A., Russell G., Rose J., Veille J., Buckalew V. Effects of Fab digoxin-specific antibodies on mean arterial pressure in severe preeclampsia. *Am J Hypertens* 1997; 10: 11A.