

УДК: 611.013.85:618.33

DOI: 10.18413/2313-8971-2015-1-4-39-44

**Гуреев В.В.,
Анцферова О.Е.,
Локтева Т.И.,
Должиков А.А.****ВЛИЯНИЕ ГУМОРАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ ВЫДЕЛЯЕМЫХ
ПЛАЦЕНТОЙ ПРИ ЕЕ ГИПОПЕРФУЗИИ НА РАЗВИТИЕ ПЛОДА**

- 1) кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии Медицинского института НИУ «БелГУ» ул. Победы, 85, г. Белгород, РФ, 308005. e-mail: gureev@bsu.edu.ru
- 2) аспирант кафедры фармакологии, Медицинского института НИУ «БелГУ» ул. Победы, 85, г. Белгород, РФ, 308005. e-mail: 1134384@bsu.edu.ru
- 3) аспирант кафедры фармакологии, Медицинского института НИУ «БелГУ» ул. Победы, 85, г. Белгород, РФ, 308005. e-mail: 1161779@bsu.edu.ru
- 4) доктор медицинских наук, заведующий кафедрой гистологии Медицинского института НИУ «БелГУ» ул. Победы, 85, г. Белгород, РФ, 308005. e-mail: dolzhikov@bsu.edu.ru

Аннотация. Моделирование гипоперфузии правого рога матки у крыс на 14 день беременности приводило к нарушению микроциркуляции в плацентах левого рога матки, уменьшению массы и роста плодов, а так же к постимплантационной гибели плодов. Полученные данные дополняют общее представление о патогенезе преэклампсии и плацентарной недостаточности и создают предпосылки для разработки новых направлений создания эффективных лекарственных препаратов для лечения и профилактики данных патологий.

Ключевые слова: крысы, преэклампсия, плацентарная недостаточность, ишемия плаценты, гипоплазия плодов.

Gureev V.V.**HUMORAL FACTORS EFFECT ISOLATED IN ITS PLACENTA
HYPOPERFUSION ON FETAL DEVELOPMENT**

- 1) PhD in medical Sciences, Associate Professor. Department of Pharmacology. Belgorod State National Research University. 85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia. e-mail: gureev@bsu.edu.ru
- 2) graduate student of the Department of Pharmacology. Belgorod State National Research University 85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia. e-mail: 1134384@bsu.edu.ru
- 3) graduate student of the Department of Pharmacology. Belgorod State National Research University 85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia. e-mail: 116384@bsu.edu.ru
- 4) Doctor of Medical Sciences, Professor; Head of the Department of Histology. Belgorod State National Research University. 85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia. e-mail: dolzhikov@bsu.edu.ru

Abstract. Simulation hypoperfusion right uterine horn of rats on day 14 of pregnancy resulted in disruption of the microcirculation in placentas left uterine horn downsizing Plada and growth, as well as to postimplantation fetal death. The findings complement the overall understanding of the pathogenesis of preeclampsia and placental insufficiency and create preconditions for the development of new areas of the establishment of effective drugs for the treatment and prevention of these pathologies.

Keywords: rat, preeclampsia, placental insufficiency, ischemia of the placenta, fetal hypoplasia.

Введение

Преэклампсия является самым частым заболеванием беременных и занимает первое место в причинах материнской и перинатальной смертности. Патогенез этого грозного заболевания еще далек от полного понимания.

Однако, в последнее время многие авторы при морфологическом исследовании плаценты описывают специфическую гистологическую картину, заключающуюся в диспропорциях развития ее пограничного участка между материнской и плодными частями [1, 23, 27, 31].

Происходит не полная инвазия цитотрофобласта в спиральные артерии матери. Уровень перестройки самих спиральных артерий при гестозе не достигает уровня при нормальной беременности [22, 29, 30]. Увеличенное пространство между спиральными артериями и ворсинами хориона, а так же не зрелость самих спиральных артерий приводит к ишемии трофобласта и повышению проницаемости фетоплацентарного барьера.

Образовавшиеся гуморальные факторы в ответ на ишемию, а так же, возможно, антигены плода прошедшие через фетоплацентарный барьер с повышенной проницаемостью, при попадании в организм матери провоцируют накопление в плазме ассиметричного диметиларгинина (ADMA), развитие генерализованной эндотелиальной дисфункции, вторичных ишемических явлений и оксидативного стресса [6, 7, 8, 15, 16, 17, 18]. В связи с этим, актуальность приобрело направление поиска новых лекарственных препаратов для лечения и профилактики преэклампсии обладающих эндотелиопротективной, противоишемической, антиоксидантной активностью [1, 5, 12, 13, 25, 28]. Несмотря на это, данных о влиянии гуморальных факторов выделяемых плацентой при ее гипоперфузии на развитие плода и здоровые участки плаценты в доступной литературе приведено не много. В связи с этим, представленная работа посвящена исследованию развития плодов и состоянию плаценты при моделировании ее гипоперфузии.

Цель исследования: Изучить особенности развития плодов и состояние плаценты при моделировании ее гипоперфузии у крыс.

Методика исследования

Эксперимент выполнен на 20 белых крысах-самках линии Wistar массой 250–300 г. Для формирования групп беременных животных с заданными сроками, находящихся на раздельном содержании, к самкам (3 животных) подсаживали самцов (2 животных) на 24 часа. Затем животных рассаживали и через 14 суток в условии эфирного сна пальпаторно определяли наличие беременности. В наших экспериментах беременность наступала в 30-40%. Беременные самки были разделены на группы (n=10): I – интактные; II – с моделированием на 14 сутки беременности гипоперфузии правого рога матки. За прототип была взята описанная многими авторами модель гипоперфузии матки (20, 21, 24) в нашей модификации. На 14 день гестации у 10 животных проводили наложение серебряных клипс на правую

подвздошную артерии (0,2 мм) и на правую яичниковую артерию (0,1 мм). Таким образом в отличии от описанного прототипа мы получали гипоперфузию только в правом роге матки.

На 21 сутки беременности под наркозом (хлоралгидрат 300 мг/кг) вводили катетер в правую сонную артерию для регистрации показателей систолического и диастолического артериального давления (САД, ДАД), болюсное введение фармакологических агентов осуществляли в правую бедренную вену. Проводили сосудистые пробы на эндотелийзависимую вазодилатацию и эндотелийнезависимую вазодилатацию с расчетом коэффициента эндотелиальной дисфункции (КЭД) [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**].

Исследование микроциркуляции в плаценте проводили с помощью оборудования компании «Biorac systems»: полиграф MP100 с модулем лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) LDf100C и датчиком TSD144. Регистрация результатов ЛДФ производилась программой Acqknowledge версии 3.8.1, значения микроциркуляции выражались в перфузионных единицах (ПЕ) [2, 3, 4]. NO-продуцирующая функция эндотелия оценивалась на основании данных содержания стабильных метаболитов NO – нитрит-ионов NOx в сыворотке крови. Для исследования содержания жидкости в большом сальнике, производили его взвешивание с последующим высушиванием при 37⁰С в течение 24 часов и повторным взвешиванием [9, 14].

Результаты и обсуждение

Наложение клипс на правую подвздошную артерию и правую яичниковую артерию не приводило к статистически выраженному изменению артериального давления и коэффициента эндотелиальной дисфункции (таблица). У животных данной группы происходило снижение микроциркуляции в плаценте с 452,4±27,16 до 204,4±14,30 ПЕд в правом роге и до 309,0±15,80 ПЕд в левом роге матке (p<0,05). Статистически значимого изменения диуреза, протеинурии и NO – синтезирующей функции эндотелия у этих животных не выявлено.

Моделирование редуцированного кровотока в правом роге в плацентах правого рога матки возникали изменения ишемического генеза: наблюдались обширные некрозы и кровоизлияния в лабиринтной зоне, расслоение тканей на границе плаценты и стенки матки (частичная отслойка).

Сравнительная оценка состояния плодов выявила уменьшение массы и размера плодов по

сравнению с группой интактных беременных животных и постимплантационная гибель плодов.

Таблица 1

Значения морфофункциональных показателей у беременных крыс при моделировании редуцированного кровотока в правом роге матки (M±m; n=10)

Table 1

The values of morphological and functional parameters in pregnant rats at modeling the reduced blood flow in the right uterine horn (M±m; n=10)

Показатель	Группа	Беременные (интактные)	Беременные (гипоперфузия правого рога матки)
САД, мм рт. ст.		134,5±2,3	138,8±4,4
ДАД, мм рт. ст.		92,0±2,1	89,8±5,7
КЭД, усл. ед.		1,10±0,11	1,29±0,08
Микроциркуляция, ПЕд		446,3±27,46	204,4±14,30 ^{*R} 309,0±15,80 ^{*L}
NOx, мкмоль/дл		2,28±0,11	2,15±0,09 [*]
Содержание жидкости в тканях б. сальника, %		49,89±0,82	48,78±2,00
Масса плодов, г		1,73±0,06	1,13±0,06 ^{*R} 1,31±0,08 ^{*L}
Рост плодов, мм		24,59±0,42	20,89±0,45 ^{*R} 22,90±0,45 ^{*L}
Рост/вес, мм/г		14,91±0,28	19,36±0,76 ^{*R} 18,63±0,68 ^{*L}
Постимплантационная гибель, %		0	34,16±3,37 ^{*R} 18,66±5,66 ^{*L}

Примечание: САД, ДАД – систолическое и диастолическое артериальное давление (мм рт. ст.); КЭД – коэффициент эндотелиальной дисфункции (у.е.); микроциркуляция в плаценте (ПЕд); концентрация нитрит-ионов (NOx); * - p < 0,05 в сравнении с группой интактных животных; R- правый рог матки; L – левый рог матки.

Таким образом, результаты проведенного эксперимента свидетельствуют об отсутствии выраженного действия гипоперфузии правого рога матки на системную гемодинамику. Местные изменения в правом роге матки являются ожидаемыми и соответствуют литературным данным. Наибольшее значение имеют изменения наблюдаемые в левом роге матки, кровоснабжающие сосуды которого остаются интактными. По всей видимости, гуморальные факторы, которые выделяются ишемизированной плацентой правого рога [26] оказывают местное выраженное действие на сосуды интактной плаценты, так они являются наиболее чувствительны.

На основании полученных данных в отношении патогенеза развития преэклампсии и плацентарной недостаточности с определенной долей уверенности можно говорить о том, что участки ишемизированной плаценты за счет выделения гуморальных факторов могут ухудшать морфофункциональное состояние ее здоровых участков. Полученные данные создают предпосылки для создания лекарственных

препаратов лечения и профилактики данной патологии с новыми механизмами действия.

Список литературы

1. Гуреев, В.В. ADMA – eNOS – детерминированные пути фармакологической коррекции гестоза / Гуреев В.В., Покровский М.В., Корокин М.В. // – Белгород: Изд-во БелГУ, 2014. – 265 с.; ил.
2. Гуреев, В.В. Исследование роли дистантного ишемического preconditionирования в коррекции морфофункциональных нарушений короткими эпизодами ишемии-реперфузии в условии ADMA-подобного гестоза / В.В. Гуреев // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2012. – № 3. – С. 5-9.
3. Гуреев, В.В. Роль iNOS в коррекции эндотелиальной дисфункции при ADMA-подобном гестозе короткими эпизодами ишемии-реперфузии в эксперименте / В.В. Гуреев // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 8, Ч. 2. – С. 298-301.
4. Гуреев, В.В. Роль АТФ-зависимых K⁺ каналов в коррекции эндотелиальной дисфункции при ADMA-подобном гестозе короткими эпизодами ишемии-реперфузии в эксперименте / В.В. Гуреев [Электронный

ресурс] // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 5, <http://www.science-education.ru/105-7053> [37].

5. Гуреев В.В., Жилинкова Л.А., Ступакова Е.Г. Коррекция эндотелиальной дисфункции никорандилом, тетрагидробиоптерином и резвератролом при моделировании экспериментального гестоза // *Фундаментальные исследования*. – 2015. – № 1-1. – С. 58-62.

6. Гуреев, В.В. Эндотелиальная дисфункция – центральное звено в патогенезе гестоза / В.В. Гуреев // *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Сер. Медицина. Фармация*. – 2012. – Т. 17. № 4-1 (123), вып. 17/1. – С. 5–12.

7. Зайнулина, М.С. Диагностическое значение эндотелиограммы у беременных с поздним гестозом и сахарным диабетом / М.С. Зайнулина, Е.В. Мозговая, Д.А. Нианури // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 1999. – № 2. – С.22-24.

8. Зайнулина, М.С. Эндотелиальная дисфункция и ее маркеры при гестозе / М.С. Зайнулина, Н.Н. Петрищев // *Журнал акушерства и женских болезней* – 1997. – № 3. – С.18-22.

9. Иванова, Л.Б. Влияние производных ГАМК на функцию эндотелия крыс с экспериментальным гестозом / Л.Б. Иванова, В.И. Карамышева, В.Н. Перфилова // *Проблемы репродукции*. – 2012. – № 1. – С. 28-30.

10. Коррекция ADMA-подобного гестоза в эксперименте / В.В. Гуреев, С.А. Алехин, А.А. Должиков, А.С. Мостовой // *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. – 2012. – № 1. – С. 14-19.

11. Покровский М.В., Кочкаров В.И., Покровская Т.Г. и др. Методические подходы для количественной оценки развития эндотелиальной дисфункции при L-NAME-индуцированной модели дефицита оксида азота в эксперименте // *Кубанский науч. мед. вестн.* – 2006. – № 10 (91). – С. 72 – 77.

12. Покровский, М.В. Использование L-аргинина в коррекции эндотелиальной дисфункции при экспериментальной преэклампсии / М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, В.В. Гуреев // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2012. – Т. 75. № 2. – С. 14-16.

13. Реалии и перспективы фармакологической коррекции ADMA-eNOS - ассоциированных путей при преэклампсии / М.В. Покровский, Н.Г. Филиппенко, В.В. Гуреев [и др.] // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2010. – № 6 (6). – С. 882-887.

14. Резникова, Л.Б. Эндотелиопротекторная активность производных ГАМК при экспериментальном гестозе дисс. к-та мед. наук / Л.Б. Резникова. / Волгоград, 2013. – С. 165.

15. Роль нарушений окислительного метаболизма в развитии эндотелиальной дисфункции преэклампсии. *Georgian Medical News*. Tbilisi-New York. – октябрь 2004. – №7-11 (115). – С. 21-24.

16. Роль окислительного стресса в плаценте в патогенезе преэклампсии. *Georgian Medical News*.

Tbilisi-New York. – октябрь 2004. – №10 (115). – С. 21-24.

17. Супряга, О.М. Роль эндотелиальной дисфункции в генезе гипертензивных состояний у беременных / О.М. Супряга // *Акуш. и гинекол.* – 1995. – № 6. – С.5-9.

18. Факторы, участвующие в нарушении метаболизма оксида азота и развитии эндотелиальной дисфункции при преэклампсии. *Аллергология и иммунология*. Москва, Россия, т. 5, №3. 2004, С. 393-395.

19. Фармакологическая коррекция ADMA-eNOS-ассоциированных мишеней при преэклампсии / М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, В.В. Гуреев [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2011. – № 2. – С. 16-20.

20. Animal Models of Preeclampsia / E. Podjarny, G. Losonczy, C. Baylis [et al.] // *Semin Nephrol*. – 2004. – Vol. 24(6). – P. 596–606.

21. Circulating and utero-placental adaptations to chronic ischemia in the rat / J.S. Gilbert, A.J. Bauer, A. Gingery [et al.] // *Placenta*. – 2012. – Vol. 33. P. 100–105.

22. Crocker I Gabor Than Award Lecture 2006: pre-eclampsia and villous trophoblast turnover: perspectives and possibilities // *Placenta*. – 2007 – Apr; 28 Suppl A: P. 4-13.

23. Ducray, J.F. Pilot study of comparative placental morphometry in pre-eclamptic and normotensive pregnancies suggests possible maladaptations of the fetal component of the placenta / J.F. Ducray, T. Naicker, J. Moodley // *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*. – 2011. – 156(1). – P. 29-34.

24. Endothelin type A receptor antagonist attenuates placental ischemia-induced hypertension and uterine vascular resistance / K.B. Tam Tam, E. George, K. Cockrell [et al.] // *Am J Obstet Gynecol*. – 2011. – Vol. 204: 330. – P. 331–334.

25. Effect of L-arginine, vitamin b6 and folic acid on parameters of endothelial dysfunction and microcirculation in the placenta in modeling of l-name-induced no deficiency / Korokin M.V., Pokrovsky M.V., Novikov O.O. [et al.] // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2011. – № 1. – P. 70-72.

26. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia: linking placental ischemia with endothelial dysfunction / Jeffrey S. Gilbert, Michael J. Ryan [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 294: H541–H550, 2008. First published November 30, 2007; doi:10.1152/ajpheart.01113.2007.

27. Purkerson, M.L. A history of eclampsia, toxemia and kidney in pregnancy / M.L. Purkerson, L. Vekerdy // *Am. J. Nephrol*. – 1999. – 19:2. – P.313-319.

28. Remote Ischemic Preconditioning Correction in ADMA-Like Gestosis Model / Gureev V.V., Alehin S.A., Pokrovskiy M.V. [et al.] // *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. – 2014. – №5. – P. 1095-1098.

29. Robertson, W.B. Hypertension in pregnancy / W.B. Robertson, T.Y. Khong // Eds F. Sharp, E.M Symonds. – New York, 1987. – P.101-193.

30. Yamamoto T., Takahashi Y., Kuno S. et al. International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy: Book of Abstract of the 10-th World Congress. – Washington, 1996. – P.238.

Van Oppenraaij, R.H. Placental vascularization in early onset small for gestational age and preeclampsia / R.H. Van Oppenraaij, N.E. Bergen, J.J. Duvekot // *Reproductive Science*. – 2011 Jun. –18(6). – P. 586-593.

References

1. Gureev V.V., Pokrovsky M.V., Korokin M.V. ADMA – eNOS – deterministic ways of pharmacological correction of preeclampsia. Belgorod: Belgorod State University Publishing House. 2014. 265 p.; Ill.

2. Gureev V.V. Investigation of the role of ischemic preconditioning in the distant correction of morphological and functional disturbances by short episodes of ischemia-reperfusion in the condition of ADMA-like preeclampsia. *Kursk scientific-practical herald "Man and his health"*. № 3 (2012): P. 5-9

3. Gureev V.V. The role of iNOS in the correction of endothelial dysfunction in preeclampsia ADMA-like short episode ischemia-reperfusion in the experiment. *Basic Research*. № 8, Part 2 (2012): P. 298-301.

4. Gureev V.V. The role of ATP-sensitive K⁺ channels in the correction of endothelial dysfunction in preeclampsia ADMA-like short episode ischemia-reperfusion in the experiment [electronic resource]. *Modern problems of science and education* № 5 (2012). <http://www.science-education.ru/105-7053>.

5. Gureev V.V., Zhilinkova L.A., Stupakova E.G. Nikorandilom correction of endothelial dysfunction, tetrahydrobiopterin and resveratrol in modeling experimental gestosis // *Basic research*. – 2015. – № 1-1. – S. 58-62.

6. Gureev, VV Endothelial dysfunction – a central element in the pathogenesis of preeclampsia / VV Gureev // *Scientific statements Belgorod State University. Ser. Medicine. Pharmacy*. – 2012. – T. 17. № 4-1 (123), Vol. 17/1. – P. 5-12.

7. Zainulin MS Brain EV Nianuri DA Diagnostic value endoteliogrammy in pregnant women with preeclampsia and late diabetes // *Journal of Obstetrics and gynecological diseases*. – 1999. – № 2. – S.22-24.

8. Zainulin MS, NN Petrishchev Endothelial dysfunction and its markers in gestosis // *Journal of Obstetrics and Women's Diseases* – 1997. – № 3. – S.18-22.

9. Ivanov, LB Effect of GABA derivatives on endothelial function in rats with experimental preeclampsia [Text] / L.B. Ivanova, V.I. Karamysheva, V.N. Perfilova, I.N. Tyurenkov // *Problems of reproduction*. – 2012. – № 1. – S. 28-30.

10. Correction of ADMA-like preeclampsia in the experiment / V.V. Gureev, S.A. Alekhine, A.A. Dolzhikov,

A.S. Bridge // *Kursk scientific-practical herald "Man and his health"*. – 2012. – № 1. – S. 14-19.

11. Pokrovsky M.V. Kochkarev V.I., Protection T.G. et al. Methodological approaches to quantify the development of endothelial dysfunction in L-NAME-induced model of deficiency of nitric oxide in the experiment // *Cuban scientific. honey. Vestnik*. – 2006. – № 10 (91). – P. 72 – 77.

12. Pokrovsky M.V., Protection T.G., VV Gureev et al. The use of L-arginine in the correction of endothelial dysfunction in experimental preeclampsia // *Experimental and Clinical Pharmacology*. – 2012. – T. 75. № 2. – S. 14-16.

13. Realities and Perspectives of pharmacological correction of ADMA-eNOS – associated pathways in preeclampsia / M.V. Pokrovsky, N.G. Filippenko, V.V. Gureev [et al.] // *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. – 2010. – № 6 (6). – S. 882-887.

14. Reznikov, LB Endotelioprotekornaya activity of GABA derivatives in experimental gestosis diss. ... Honeyta. Science / LB Reznikov. / Volgograd, 2013. – S. 165.

15. The role of oxidative metabolism disorders in the development of endothelial dysfunction of pre-eclampsia. *Georgian Medical News. Tbilisi-New York*. N7-11 (115) October 2004, pp. 21-24.

16. The role of oxidative stress in the pathogenesis of preeclampsia placenta. *Georgian Medical News. Tbilisi-New York*. N10 (115). October 2004. pp. 21-24.

17. O.M. Supryaga The role of endothelial dysfunction in the genesis of hypertensive states in pregnancy // *Akusha. and Gynecology*. – 1995. – № 6. – S.5-9.

18. The factors involved in the metabolism disorder of nitric oxide and the development of endothelial dysfunction in preeclampsia. *Allergology and Immunology. Moscow, Russia*, vol. 5, №3. 2004, p. 393-395.

19. Pharmacological correction of ADMA-eNOS-associated target in preeclampsia / MV Pokrovsky, TG Intercession, VV Gureev [et al.] // *Obstetrics and Gynecology*. – 2011. – № 2. – S. 16-20.

20. Animal Models of Preeclampsia / E. Podjarny, G. Losonczy and C. Baylis / *Semin Nephrol*. – 2004. – Vol. 24(6). – P. 596–606. b200

21. Circulating and utero-placental adaptations to chronic ischemia in the rat / J.S. Gilbert, A.J. Bauer, A. Gingery [et al.] // *Placenta*. – 2012. – Vol. 33. P. 100–105.

22. Crocker I. Gabor Than Award Lecture 2006: preeclampsia and villous trophoblast turnover: perspectives and possibilities // *Placenta*. – 2007 – Apr; 28 Suppl A: S4 – 13.

23. Ducray J.F., Naicker T., Moodley J. Pilot study of comparative placental morphometry in pre-eclamptic and normotensive pregnancies suggests possible maladaptations of the fetal component of the placenta. // *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*. 2011 May;156(1):29-34.

24. Endothelin type A receptor antagonist attenuates placental ischemia-induced hypertension and uterine vascular resistance / K.B. Tam Tam, E. George, K. Cockrell [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2011. – Vol. 204: 330. – P. 331–e334.

25. Effect of l-arginine, vitamin b6 and folic acid on parameters of endothelial dysfunction and microcirculation in the placenta in modeling of l-name-induced no deficiency / Korokin M.V., Pokrovsky M.V., Novikov O.O. [et al.] // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* – 2011. – № 1. P. 70-72.

26. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia: linking placental ischemia with endothelial dysfunction / Jeffrey S. Gilbert, Michael J. Ryan, Babbette B. LaMarca, Mona Sedek, Sydney R. Murphy and Joey P. Granger / *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 294: H541–H550, 2008. First published November 30, 2007; doi:10.1152/ajpheart.01113.2007.

27. Purkerson M.L. Vekerdy L. A history of

eclampsia, toxemia and kidney in pregnancy // *Am. J. Nephrol.* – 1999. – 19:2. – P. 313-319.

28. Remote Ischemic Preconditioning Correction in Adma-Like Gestosis Model / Gureev V.V., Alehin S.A., Pokrovskiy M.V. [et al.] // *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences.* – 2014. – №5. – P. 1095-1098.

29. Robertson W.B., Khong T.Y. Hypertension in pregnancy // Eds F. Sharp, E.M Symonds. – New York, 1987. – P.101-193.

30. Yamamoto T., Takahashi Y., Kuno S. et al. International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy: Book of Abstract of the 10–th World Congress. – Washington, 1996. – P.238.

31. Van Oppenraaij R.H., Bergen N.E., Duvekot J.J., de Krijger R.R., Hop Ir W.C., Steegers E.A., Exalto N. Placental vascularization in early onset small for gestational age and preeclampsia. // *Reproductive Science* 2011 Jun;18(6):586-93.