

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

УДК 618.3-06-08:577.112.385.2

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ – ЦЕНТРАЛЬНОЕ ЗВЕНО В ПАТОГЕНЕЗЕ ГЕСТОЗА

В.В. ГУРЕЕВ

*Курский государственный
медицинский университет*

e-mail: produmen@yandex.ru

В статье представлены современные подходы к проблеме патогенеза гестоза второй половины беременности. Основным его звеном и фактором, определяющим клиническое течение этого заболевания, является эндотелиальная дисфункция. Описанные теоретические аспекты и экспериментальные данные дают возможность обосновать новые направления профилактики и лечения гестоза.

Ключевые слова: гестоз, патогенез, эндотелиальная дисфункция.

Несмотря на значительные достижения в диагностике и лечении гестоза, он по-прежнему остается грозным заболеванием второй половины беременности. По данным различных авторов, частота его встречаемости колеблется от 6 до 20% [9, 16, 23, 24]. В структуре материнской смертности гестоз занимает 2–3-е место. На его долю приходится 15–25% случаев [18, 21, 25]. У детей, родившихся от матерей, перенесших гестоз, перинатальная заболеваемость достигает 78%, а смертность в 3–4 раза превышает популяционную. Кроме этого, страдает умственное и физическое развитие ребенка, а у женщин повышается вероятность развития хронической патологии почек и гипертонической болезни [9, 15, 18, 22, 30, 39, 55].

Этиологические аспекты развития гестоза в научных кругах по-прежнему вызывают жаркие дискуссии. Существует несколько теорий развития гестоза: иммунная, дезадаптации, ишемии плаценты, гормональная, токсического воздействия и т. д. Многие положения и результаты исследований или не отвечают на все возникшие вопросы или вообще противоречат друг другу. Неизвестно, почему клинические проявления гестоза развиваются только после 20-недельного срока гестации, почему это осложнение присуще только человеку и отсутствует у высокоразвитых животных, в том числе у человекообразных обезьян. В отношении патогенеза гестоза, хоть и остается большое количество белых пятен, определены основные его положения. Признано, что его ключевым патогенетическим звеном является генерализованная дисфункция эндотелия [1, 4, 6, 14, 18, 26]. Нарушение функционального состояния мелких артериальных сосудов приводит не только к нарушению регуляции артериального давления и микроциркуляции в тканях, что является следствием нарушения баланса между вазоконстрикторами и вазодилататорами, но и вызывает изменения в реологических и коагуляционных свойствах крови [1, 4, 8, 18, 26].

Выделяют несколько возможных причин, приводящих к нарушению функции эндотелия.

1. Накопление в крови беременных женщин метилированных аналогов L-аргинина – асимметричного диметиларгинина (ADMA) и монометиларгинина (MMA), являющихся эндогенными ингибиторами эндотелиальной NO-синтазы (eNOS)



[38]. NO является мощным сосудорасширяющим фактором, и его недостаток приводит к нарушению вазодилатации. В последние годы обнаружено, что концентрации ADMA в материнской плазме гораздо выше у женщин с преэклампсией и что повышенные концентрации ADMA являются одними из предикторов преэклампсии [63, 65, 66].

Механизм, отвечающий за наличие высоких концентраций ADMA в плазме женщин, у которых впоследствии развивается преэклампсия, остаётся неизвестным. ADMA возникает в результате катаболизма белков, содержащих остатки метилированного аргинина. Когда метилированные белки подвергаются процессу катаболизма, остатки метилированного аргинина высвобождаются в материнский кровоток. Основным путем разрушения ADMA – деградация посредством фермента диметиламиногидролазы диметиларгинина (DDAh). DDAh имеет две изоформы: DDAhI и DDAhII. Изоформа DDAhII является базисной изоформой в эндотелиальных клетках и плаценте. Предполагается, что снижение активности DDAh – это первостепенный механизм, посредством которого происходит повышение концентрации ADMA. Весомо предположение о том, что окислительный стресс является важным фактором, который способствует патогенезу преэклампсии и ингибирует активность DDAh [56]. Кроме этого, концентрации ADMA (подобно концентрациям других аминокислот) испытывают негативное влияние со стороны выделительной функции почек. Концентрации ADMA снижаются в ходе беременности (в сравнении с небеременными женщинами) [36]. У женщин с развивающейся преэклампсией концентрация ADMA может повышаться вторично из-за нарушения почечной функции [36].

2. Нарушение ангиогенеза и апоптоза в плаценте. Плацента – самый молодой в эволюционном аспекте орган. Именно его появление позволило выделиться животным в отдельный класс – млекопитающих. За короткое время он вынужден вырасти, достичь функциональной зрелости и состариться. Высокая интенсивность процессов, протекающих в плаценте, представляет собой не простое накопление массы, а цепь сложных событий ангиогенеза и апоптоза, имеющих многофакторное регулирование и обуславливающих ее динамическую перестройку на протяжении всего периода гестации.

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 [42, 44, 58, 68]. Происходит неполная инвазия цитотрофобласта в спиральные артерии матери. Уровень зрелости самих спиральных артерий при гестозе не достигает уровня при нормальной беременности [60]. В результате спиральные артерии сохраняют эндотелий, эластический слой и средний мышечный слой [42, 44, 51, 53]. Увеличенное пространство между кровотоками в спиральных артериях и ворсинами хориона, а также сохранившаяся способность самих спиральных артерий к вазоконстрикции приводит к ишемии трофобласта и повышению проницаемости фетоплацентарного барьера [46].

Процесс ангиогенеза контролируется сосудисто-эндотелиальным (VEGF) и плацентарным (PlGF) факторами роста эндотелия и рецептор-1 растворимым фактором роста эндотелия (sflt-1). Проведенные многочисленные исследования позволяют предположить, что недостаток этих факторов может привести к развитию гестоза [27, 29, 46, 54].

Образовавшиеся гуморальные факторы в ответ на ишемию, а также, возможно, антигены плода, прошедшие через фетоплацентарный барьер с повышенной проницаемостью, при попадании в организм матери провоцируют накопление в плазме асимметричного диметиларгинина (ADMA), развитие генерализованной эндотелиальной дисфункции, вторичных ишемических явлений и оксидативного стресса [5, 6, 12, 13, 31, 32]. Перечисленные патологические явления ведут к снижению выработки NO, который является не только вазодилататором, но и опосредует действие и образование факторов роста эндотелия и подавляет апоптоз в плаценте. Таким образом, происходит замыкание порочного круга: дисангиогенез провоцирует недостаток NO, недостаток NO усугубляет дисангиогенез.

3. Оксидативный стресс. В патогенезе гестоза нашел свое место и оксидативный стресс [11, 12, 13, 28, 32, 33]. Увеличение свободных радикалов и снижение активности антиоксидантных систем может возникать не только как следствие вышеописанных процессов, но и самостоятельно на фоне воздействия внешних факторов. Химически

активное соединение – NO – легко вовлекается в патологические реакции с образованием пероксинитритов, что снижает его биодоступность и способствует запуску описанных выше причин эндотелиальной дисфункции или их усугублению по принципу порочного круга. Свободнорадикальное повреждение клеточных структур и недостаток NO приводят также к усилению апоптоза в плаценте, что, несомненно, усиливает дисангиогенез.

Немаловажным фактором является то, что окислительный стресс снижает активность DDAH [44]. Это приводит, как отмечалось выше, к накоплению в крови ADMA и MMA. Таким образом, мы наблюдаем замыкание следующего порочного круга: окислительный стресс усугубляет эндотелиальную дисфункцию, эндотелиальная дисфункция усиливает ишемию и приводит к большему образованию перекисных радикалов.

Существует целый ряд факторов, которые могут служить параллельными путями реализации патологических процессов или замыкания порочных кругов. При ишемии плаценты определяется повышенное содержание эндотелина-1 (ET-1) и фактора некроза опухоли (TNF- α) [36, 61], которые снижают выработку NO.

В течение всей нормально протекающей беременности в крови определяется повышенное содержание ренина, но чувствительность к нему снижена. При преэклампсии наблюдается повышение чувствительности. Хотя механизмы этого явления до конца не ясны, вовлечение в патологический процесс ренин-ангиотензиновой системы привлекло внимание ряда авторов [64].

Повышенная концентрация гомоцистеина в плазме на ранних сроках беременности коррелирует с более высокой степенью вероятности гестоза и задержкой внутриутробного развития [37]. В эксперименте было показано, что сосудистая сеть в процессе беременности может демонстрировать повышенную чувствительность к гомоцистеину [57]. Данное влияние гомоцистеина возникает, по-видимому, в результате утраты опосредованной NO вазодилатации, характерной для окислительной деактивации кофактора NO-синтазы – тетрагидробиоптерина [57]. Концентрации гомоцистеина испытывают негативное влияние со стороны различий в питании (в частности, в питании с пониженным содержанием фолиевой кислоты и витамина B12), что ведёт к повышению уровня гомоцистеина и нарушению синтеза NO [67].

Описанная схема патогенеза гестоза представлена на рисунке, где видно, что патогенез этого заболевания связан с возникновением нескольких порочных кругов. Это определяет сложность этиопатогенетического объяснения данного заболевания и необходимость комплексного подхода к его лечению, объясняет однородную клинику гестоза при различных этиологических факторах. Другими словами, наличие одного ярко выраженного фактора может быть достаточно для запуска сложных патофизиологических событий, приводящих к клинической картине гестоза. Однако намного чаще данное заболевание развивается на фоне полного благополучия или слабо выраженных провоцирующих факторов. В данном случае, по всей видимости, играет роль комплексное их действие и взаимоопотенцирование, интегральная сумма которых при достижении определенного уровня приводит к развитию этой патологии.

Немаловажным доказательством этих утверждений служит возможность моделирования данной патологии путем воздействия на отдельные ее ключевые патогенетические точки: воспроизведение эндотелиальной дисфункции путем введения ADMA-подобного агента [10, 19, 20, 33, 41, 62], воспроизведение оксидативного стресса [47], моделирование ишемии плаценты [34, 35, 45, 47]. В то же время, по данным многих авторов, при попытке коррекции данной патологии один и тот же препарат может оказывать положительное влияние на различных моделях. Так, L-аргинин оказывает положительное влияние при ADMA-подобном гестозе и смоделированной плацентарной ишемии [19, 20, 35], а в условиях оксидативного стресса и ADMA-подобного гестоза хорошо себя проявили препараты, обладающие антиоксидантной активностью [3, 33].

Эндотелиальная дисфункция является не только фактором, обуславливающим клинические проявления гестоза, но и центральной точкой большинства звеньев его патогенеза. Терапия, направленная на ее коррекцию, предполагает не только уменьшение клинических проявлений заболевания, но и прекращение большинства событий, потенцирующих друг друга. Обнадеживающие данные получены при



коррекции в эксперименте ADMA-подобного гестоза L-аргинином, L-норвалином, резвератролом, комплексом витаминов B₆, B₉ [3, 10, 19, 20].

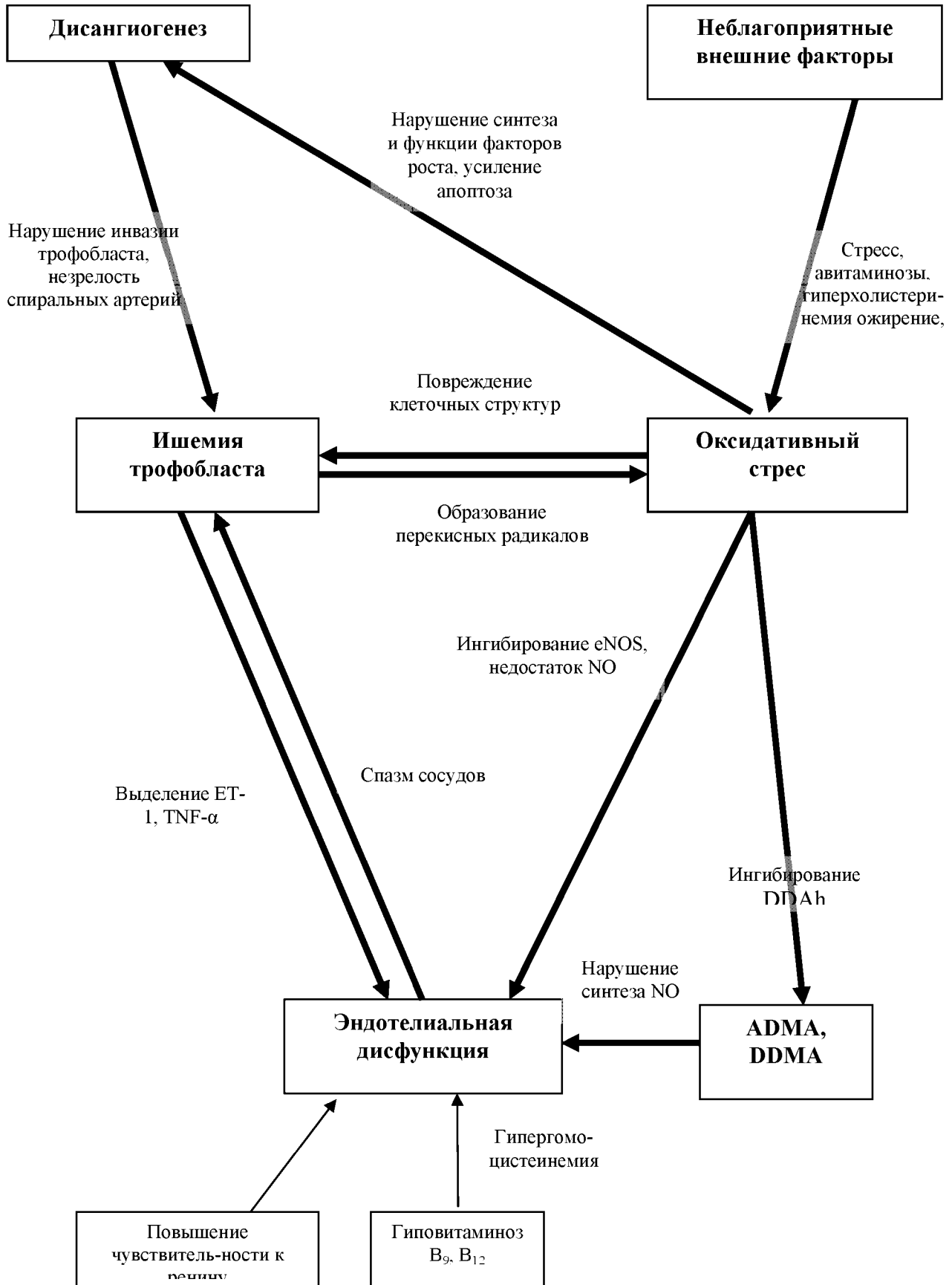


Рис. Современные представления о патогенезе гестоза

Перспективным направлением исследования коррекции системного нарушения функции эндотелия при гестозе, по нашему мнению, является изучение эндотелиопротективных свойств дистантного ишемического прекондиционирования.

История открытия и изучения ишемического прекондиционирования насчитывает более 20 лет [59]. Это явление заключается в увеличении устойчивости к ишемии ткани или органа после кратковременного эпизода ишемии-реперфузии. В первые годы основные исследования проводились в направлении изучения изменений в органе, непосредственно подвергшемся ишемическому прекондиционированию. Ишемия является одним из наиболее сильных и универсальных стимулов в организме. Ишемическое повреждение одного органа не может не отражаться на состоянии соседних органов и вызывает перестройку в функционировании различных систем целого организма. Поэтому ишемическое прекондиционирование нужно рассматривать не как четко ограниченное топографически явление, а как комплекс защитных реакций, затрагивающих различные системы органов.

Именно поэтому в последнее время все больший интерес вызывают исследования не только локальных явлений после эпизода ишемии-реперфузии или его влияния на реологию и тромбообразующие свойства крови [7, 32], но и события, происходящие в соседних органах (дистантное ишемическое прекондиционирование) [2, 7, 17, 48, 69].

Дистантное ишемическое прекондиционирование способно оказывать положительное влияние на различные звенья патогенеза гестоза: уменьшение последствия ишемических явлений за счет активации АТФ-зависимых K^+ каналов митохондрий [43]; уменьшение оксидативного стресса за счет активации ферментов антиоксидантной системы и синтеза белков теплового шока [50].

Механизм прямого эндотелиопротективного эффекта ишемического прекондиционирования до конца еще не изучен. Вероятнее всего, ишемический стимул вызывает перестройку системного характера, а изменение функции эндотелия является лишь частным моментом в общей цепи предупреждения ишемических повреждений и запускается параллельно с перестройкой системного характера.

Во время ранней фазы («классическое» или «раннее прекондиционирование») положительное влияние на эндотелий ожидается за счет выделения целого ряда гуморальных факторов (триггеров), таких как аденозин, брадикинин, опиоиды, свободные радикалы и др. Обращает на себя внимание тот факт, что все они, выделяясь в различных по строению, происхождению и функциональным задачам тканях, подвергнутых ишемии, обладают выраженной сосудодилатирующей активностью. Даже если их конечной задачей является открытие коллатералей в очаге ишемии, то реализуется она посредством эндотелия. Можно предположить, что в условиях дефицита NO триггеры, попадая в эндотелий, компенсируют повреждения сосудорасширяющих механизмов. Это способствует уравниванию механизмов регуляции тонуса сосудов и улучшает микроциркуляцию.

Во время отсроченной фазы ишемического прекондиционирования происходит активация генома. Включается индукция синтеза оксида азота, супероксиддисмутазы и других антиоксидантных ферментов, а также белков теплового шока, которые вовлечены в стабилизацию цитоскелета [50]. Улучшение функции эндотелия в эту фазу можно ожидать за счет индукции синтеза мощного вазодилататора – NO (экспрессия NO-синтазы).

Таким образом, представленные факты позволяют на патогенетическом уровне обосновать целесообразность поиска новых разносторонних подходов к лечению гестоза.

Исследование выполнено в рамках государственного задания на НИОКР (госконтракт №4.913.2011).

Литература

1. Блощинская, И.А. Роль основных вазоактивных факторов сосудистого эндотелия в развитии гестоза / И.А. Блощинская // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2003. – Т. 3, № 4. – С. 7-10.
2. Влияние дистантной ишемии-реперфузии на состояние сосудов миокарда / Т.Д. Власов, В.Г. Сиповский, Д.Э. Коржевский, М.М. Галагудза // Ученые записки СПбГМУ. – 1999. – № 6(2). – С. 68-70.



3. Гуреев, В.В. Коррекция резвератролом ADMA-подобного гестоза в эксперименте / В.В. Гуреев, В.И. Кочкаров, Е.В. Проскуракова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. – 2010. – № 22(93). – С. 53-58.
4. Зайнулина, М.С. Эндотелиальная дисфункция и ее маркеры при гестозе / М.С. Зайнулина, И.Н. Петрищев // Журнал акушерства и женских болезней. – 1997. – № 1. – С. 59-62.
5. 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.
6. 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.
7. Ишемическое прекондиционирование и дистанционное ишемическое прекондиционирование у здоровых лиц и больных стабильной стенокардией и их влияние на агрегацию тромбоцитов : дис. ... канд. мед. наук / Н.В. Галлямов. – Казань, 2009. – 130 с.
8. Киселева, Н.И. Дисфункция эндотелия: эксперим. и клин. исследования / Н.И. Киселева, С.Н. Занько, А.П. Солодков // Труды III междунар. науч.-практ. конф., 18-20 мая 2004 г. – Витебск, 2004. – С. 197-200.
9. Колгушкина, Т.Н. Гестоз: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение : метод. рекомендации / Т.Н. Колгушкина. – Минск: МГМИ, 2000.
10. Влияние L-аргинина, витамина В₆ и фолиевой кислоты на показатели эндотелиальной дисфункции и микроциркуляции в плаценте при моделировании L-NAME-индуцированного дефицита оксида азота / М.В. Корокин, М.В. Покровский, О.О. Новиков и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2011. – Т. 152, № 7. – С. 77-80.
11. Крукиер, И.И. Влияние гипоксии на интенсивность процессов ПОЛ в развивающейся плаценте / И.И. Крукиер // Механизмы интеграции биологических систем. Проблемы адаптации : сб. – Ростов н/Д., 1988. – С. 101-103.
12. Крукиер, И.И. Биохимическая характеристика мембран плаценты при физиологической беременности и гипоксических состояниях : автореф. дис. ...канд. биол. Наук / И.И. Крукиер. – Ростов н/Д, 1992. – 23 с.
13. Крукиер, И.И. Процессы радикалообразования в плаценте при плацентарной недостаточности / И.И. Крукиер // Рос. вестник акушерства и гинекологии. – 2004. – № 4. – С. 6-8.
14. Кулаков, В.И. Клинико-биохимические аспекты патогенеза гестозов / В.И. Кулаков, Л.Е. Мурашко, В.А. Бурлёв // Акушерство и гинекология. – 1995. – № 6. – С.3-5.
15. Кулаков, В.И. Новые подходы к терминологии, профилактике и лечению гестоза / В.И. Кулаков, Л.Е. Мурашко // Акушерство и гинекология. – 1998. – № 5. – С. 3-9.
16. Пути снижения материнской смертности, обусловленной акушерскими кровотечениями / В.И. Кулаков, В.Н. Серов, А.М. Абубакирова и др. // Акушерство и гинекология. – 2001. – № 1. – С. 3-4.
17. Маслов, Л.Н. Дистантное ишемическое прекондиционирование / Л.Н. Маслов, Ф. Колар, Т. Криг // Успехи физиологических наук. – 2009. – № 4. – С. 64-78.
18. Эндотелиальная дисфункция при гестозе. Патогенез, генетическая предрасположенность, диагностика и профилактика: метод. рекомендации / Е.В. Мозговая, О.В. Малышева, Т.Э. Иващенко и др. – СПб., 2003.
19. Реалии и перспективы фармакологической коррекции ADMA-eNOS-ассоциированных путей при преэклампсии / М.В. Покровский, Н.Г. Филиппенко, М.В. Корокин и др. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2010. – № 6(6). – С. 882-887.
20. 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.
21. Репина, М.А. Гестоз как причина материнской смертности / М.А. Репина // Журн. акушерства и женских болезней. – 2000. – Вып. 3. – С. 11-18.
22. Савельева, Г.М. Современные проблемы этиологии, патогенеза, терапии и профилактики гестозов / Г.М. Савельева, Р.И. Шалина // Акушерство и гинекология. – 1998. – № 5. – С. 6-9.
23. Современные подходы к диагностике, профилактике и лечению гестоза: метод. указания / Г.М. Савельева, В.Н. Серов, А.Н. Стрижаков и др. – М., 1999. – 27 с.
24. Савельева, Г.М. Достижения и перспективы перинатальной медицины / Г.М. Савельева // Акушерство и гинекология. – 2003. – № 2. – С. 3-6.
25. Серов, В.Н. Основные проблемы материнской смертности в последние 5 лет / В.Н. Серов, О.Г. Фролова, З.З. Токова // Проблемы беременности. – 2001. – № 3. – С. 15-19.
26. Сидорова, И.С. Гестоз: учеб. пособие / И.С. Сидорова – М.: Медицина, 2003.

27. Прогностические критерии тяжести течения гестоза / И.С. Сидорова, Е.И. Боровкова, А.Н. Солоницын, Т.В. Шеманаева // Проблемы беременности. – 2007. – № 17. – С. 49-54.
28. Значение нарушений микроциркуляции в патогенезе гестоза / И.С. Сидорова, Е.В. Юдина, Е.И. Боровкова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2006. – Т. 5, № 4. – С. 97-101.
29. Солоницын, А.Н. Клиническое значение маркеров ангиогенеза для определения тяжести гестоза : автореф. ...дис. канд. мед. наук. – М., 2008. – 24 с.
30. Стрижаков, А.Н. Нарушения материнской и плодовой гемодинамики в патогенезе гестоза / А.Н. Стрижаков, З.М. Мусаев, Т.Ф. Тимохина // Вестник Рос. академии мед. наук. – 2001. – № 8. – С. 43-47.
31. Супряга, О.М. Роль эндотелиальной дисфункции в генезе гипертензивных состояний у беременных / О.М. Супряга // Акушерство и гинекология. – 1995. – № 6. – С. 5-9.
32. Хецуриани, Т.Р. Факторы, участвующие в нарушении метаболизма оксида азота и развитии эндотелиальной дисфункции при преэклампсии / Т.Р. Хецуриани // Аллергология и иммунология. – Т. 5, № 3. – 2004. – С. 393-395.
33. Хецуриани, Т.Р. Роль оксигенного стресса и α_1 -рецепторов в развитии преэклампсии и ее патогенетическое лечение : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Тбилиси, 2006. – 38 с.
34. Reduced Uterine Perfusion Pressure During Pregnancy in the Rat Is Associated With Increases in Arterial Pressure and Changes in Renal Nitric Oxide / B.T. Alexander, S.E. Kassab, M.T. Miller et al. // Hypertension. – 2001. – Vol. 37. – P. 1191-1195.
35. L-Arginine Attenuates Hypertension in Pregnant Rats With Reduced Uterine Perfusion Pressure / B.T. Alexander, M.T. Llinas, W.C. Kruckeberg et al. // Hypertension. – 2004. – Vol. 43. – P. 832-836.
36. Endothelin 1 and angiotensin II in preeclampsia / A.C. Ariza et al. // Rev Invest Clin. – 2007. – Vol. 59, № 1. – P. 48-56.
37. Potential atherogenic roles of lipids, lipoprotein(a) and lipid peroxidation in preeclampsia / G. Bayhan et al. // Gynecol Endocrinol. – 2005. – Vol. 21, № 1. – P. 1-6.
38. The Role of Nitric Oxide Synthase Inhibition by Asymmetric Dimethylarginine in the Pathophysiology of Preeclampsia / R.H. Böger et al. // Gynecol. Obstet. Invest. – 2009. – Vol. 69, № 1. – P. 1-13.
39. International society for the study of hypertension in pregnancy / S.P. Brennecke, M.N. Gude, J.L. Dilulio et al. // Congress, 9-th: Abstract book. – Sydney, 1994. – P. 87.
40. Pre-eclampsia-like conditions produced by nitric oxide inhibition: effects of L-arginine, D-arginine and steroid hormones / I. Buhimschi, C. Yallampalli, K. Chwalisz et al. // Hum. Reprod. – 1995. – Vol. 10. – P. 2723-2730.
41. The nitric oxide pathway in pre-eclampsia: pathophysiological implications / I.A. Buhimschi, G.R. Saade, K. Chwalisz, R.E. Garfield // Hum. Reprod. Update. – 1998. – Vol. 4. – P. 25-42.
42. Crocker, I. Gabor Than Award Lecture 2006: pre-eclampsia and villous trophoblast turnover: perspectives and possibilities / I. Crocker // Placenta. – 2007. – Vol. 28, Suppl. A. – P. S4-13.
43. Downey, J.M. Signaling pathways in ischemic preconditioning / J.M. Downey, A.M. Davis, M.V. Cohen // Heart Fail Rev. – 2007. – Vol. 12. – P. 181-188.
44. 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. – Vol. 156(1). – P. 29-34.
45. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia: linking placental ischemia with endothelial dysfunction / J.S. Gilbert, M.J. Ryan, B.B. LaMarca et al. // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. – 2008. – Vol. 294. – P. H541-H550.
46. Studies of placental vasculogenesis: a way to understand pregnancy pathology? / F. Herr et al. // Z Geburtshilfe Neonatol. – 2009. – Vol. 213, № 3. – P. 96-100.
47. Chronic placental ischemia alters amniotic fluid milieu and results in impaired glucose tolerance, insulin resistance and hyperleptinemia in young rats / A. Heltemes, A. Gingery, E.L. Soldner et al. // Exp. Biol. Med. – 2010. – Vol. 235. – P. 892-899.
48. Ischemic preconditioning reduces the severity of ischemia/reperfusion-induced pancreatitis. / A. Dembinski, Z. Warzecha, P. Ceranowicz et al. // Eur. J. Pharmacol. – 2003. – Vol. 473(2-3). – P. 207-216.
49. Jerzak, M. Apoptosis in the first trimester human placenta: the role in maintaining immune privilege at the maternal foetal interface and in the trophoblast remodeling / M. Jerzak, P. Bischof // Eur. J. Obstet. Gynaecol. Reprod. Biol. – 2002. – Vol. 100, № 2. – P. 138-142.
50. Kloner, R.A. Consequences of Brief Ischemia: Stunning, Preconditioning, and Their Clinic Implications. Part 2 / R.A. Kloner, R.B. Jennings // Circulation. – 2001. – Vol. 104. – P. 3158-3167.



51. Fetal and maternal contributions to risk of pre-eclampsia: population based study / R. T. Lie, S. Rasmussen, H. Brunborg et al. // *BMJ*. – 1998. – Vol. 316, № 7141. – P. 1343-1347.
52. Margulies, M. Hypertensive Emergence and Eclampsia / M. Margulies, L. Voto // *Acta Obst. Gynec. Scand.* – 1997. – Vol. 76. – P. 8.
53. Mattar, F. Eclampsia risk factors for maternal morbidity / F. Mattar, B.M. Sibai // *Am. J. Obstet Gynecol.* – 2000. – Vol. 108. – P. 307-312.
54. Serum sflt1:PIGf ratio, PIGf, and soluble endoglin levels in gestational proteinuria / A. Ohkuchi et al. // *Hypertens Pregnancy*. – 2009. – Vol. 28, № 1. – P. 95-108.
55. Endothelin-1 levels in mothers with eclampsia-preeclampsia and their newborns / Z. Orbak, N. Zor, V.M. Energin et al. // *J. Trop. Pediatr.* – 1998. – Vol. 44(1). – P. 47-49.
56. Pope, A.J. Role of the PRMTDDAh-ADMA axis in the regulation of endothelial nitric oxide production / A.J. Pope, K. Karuppiah, A.J. Cardounel // *Pharmacol Res.* – 2009. – Vol. 60, № 6. – P. 461-465.
57. Moderate hyperhomocysteinemia decreases endothelial-dependent vasorelaxation in pregnant but not nonpregnant mice / R. Powers et al. // *Hypertension*. – 2004. – Vol. 44. – P. 327-333.
58. Purkerson, M.L. A history of eclampsia, toxemia and kidney in pregnancy / M.L. Purkerson L. Vekerdy // *Am. J. Nephrol.* – 1999. – Vol. 19. – P. 313-319.
59. Rezkalla, S.H. Preconditioning in humans / S.H. Rezkalla, R.A. Kloner // *Heart Fail Rev.* – 2007. – Vol. 12. – P. 201-206.
60. Hypertension in pregnancy / W.B. Robertson, T.Y. Khong, Eds F. Sharp, E.M. Symonds. – New York, 1987. – P. 101-193.
61. Roberts, L. Enhanced endothelin synthesis by endothelial cells exposed to sera from pregnant rats with decreased uterine / L. Roberts // *Hypertension*. – 2006. – Vol. 47. – P. 615-618.
62. Rosselli, M. Role of nitric oxide in the biology, physiology and pathophysiology of reproduction / M. Rosselli, R.J. Keller, R.K. Dubey // *Hum. Reprod. Update*. – 1998. – Vol. 4. – P. 3-24.
63. Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop pre-eclampsia / M.D. Savvidou et al. // *Lancet*. – 2003. – Vol. 361. – P. 1511-1517.
64. Shah, D.M. Role of the renin-angiotensin system in the pathogenesis of preeclampsia / D.M. Shah // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2005. – Vol. 288. – P. 614-625.
65. Smith, C.L. Dimethylarginine dimethylaminohydrolase activity modulates ADMA levels, VEGF expression, and cell phenotype / C.L. Smith // *Biochemical & Biophysical Research Communications*. – 2003. – Vol. 308. – P. 984-989.
66. Elevated asymmetric dimethylarginine concentrations precede clinical preeclampsia, but not pregnancies with small-for-gestational-age infants / P.D. Speer et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2008. – Vol. 198, № 1. – P. 112-117.
67. Folate supplementation during pregnancy improves offspring cardiovascular dysfunction induced by protein restriction / C. Torrens et al. // *Hypertension*. – 2006. – Vol. 47. – P. 982-987.
68. Placental vascularization in early onset small for gestational age and preeclampsia / R.H. van Oppenraaij, N.E. Bergen, J.J. Duvekot et al. // *Reproductive Science*. – 2011. – Vol. 18(6). – P. 586-593.
69. Cardioprotection by remote ischaemic preconditioning / S.R. Walsh, T. Tang, U. Sadat et al. // *British Journal of Anaesthesia*. – 2007. – Vol. 99(5). – P. 611-616.

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION – CENTRAL CHAIN IN PREECLAMPSY PATHOGENESIS

V.V. GUREEV

Kursk State Medical University

e-mail: produmen@yandex.ru

This article presents you modern view of second part pregnancy preeclampsy pathogenesis. Main leading factor determining clinical picture is endothelial dysfunction. Theoretical aspects and experimental data also given in this work, they can be helpful in planning a new preeclampsy treatment and prophylaxis strategy.

Key words: preeclampsy, pathogenesis, endothelial dysfunction.