

- блемы и социальная значимость. *Экология человека*. 2012; (9): 53—62.
- Макушин В.Д., Чегуров О.К. Гонартроз (вопросы патогенеза и классификации). *Гений ортопедии*. 2005; (2): 19—22.
 - Матвеева Е.Л., Макушин В.Д., Чегуров О.К. Факторный анализ биохимических и клинических показателей гонартроза. *Гений ортопедии*. 2007; (1): 81—4.
 - Гублер Е.В., Генкин А.А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. Ленинград: Медицина; 1973.
 - Matveev R.P., Bragina S.V. Osteoarthritis of the knee: problems and social importance. *Ekologiya cheloveka*. 2012; (9): 53—62. (in Russian)
 - Reginster J.Y., Pelletier J.P., Martel-Pelletier J. Osteoarthritis, Clinical and Experimental Aspects. Berlin: Springer-Verlag; 1999.
 - Makushin V.D., Chegurov O.K. Osteoarthritis (the pathogenesis and classification). *Geniy ortopedii*. 2005; (2): 19—22. (in Russian)
 - Matveeva E.L., Makushin V.D., Chegurov O.K. Factor analysis of biochemical and clinical parameters of gonarthrosis. *Geniy ortopedii*. 2007; (1): 81—4. (in Russian)
 - Gubler E.V., Genkin A.A. The Use of Nonparametric Statistics in Biomedical Research [Primenenie neparametricheskikh kriteriev statistiki v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh]. Leningrad: Meditsina; 1973. (in Russian)

Поступила 15.04.16

REFERENCES

- Dedukh N.V., Zupanets I.A., Chernykh V.F., Drogovoz S.M. Osteoarthritis. Ways of Pharmacological Correction [Osteoartrozy. Puti farmakologicheskoy korrektsii]. Khar'kov: Osnova; 1992. (in Russian)

Received 15.04.16

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 618.3-06:616.12-008-.331.1]-074

Панова И.А., Рокотьянская Е.А., Кузьменко Г.Н., Кудряшова А.В., Попова И.Г., Сытова Л.А., Назаров С.Б., Хлипунова Д.А.

МАРКЕРЫ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ И ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У БЕРЕМЕННЫХ С ГИПЕРТЕНЗИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, 153045, г. Иваново, Российская Федерация

Изучены маркеры эндотелиальной дисфункции и факторы воспаления у беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза. Проводилось клинико-лабораторное обследование 158 женщин в сроке беременности 22—37 нед. Из них 30 женщин с хронической артериальной гипертензией (ХАГ), 30 женщин с ХАГ и присоединившейся преэклампсией — ПЭ (ХАГ + ПЭ); 43 женщины с ПЭ; 55 женщин с неосложненным течением беременности без гипертензивных расстройств (контрольная группа). Установлено, что у беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза развивается эндотелиальная дисфункция и воспаление, что подтверждается увеличением в крови количества циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов, С-реактивного белка и гомоцистеина во всех группах; ростом сывороточного уровня t-PA, эндотелина (1-21), MMP-2, sVCAM-1 и IL-6 при ПЭ, в том числе и присоединившейся к ХАГ; повышением содержания IL-6 в сыворотке крови при ХАГ с присоединившейся ПЭ. Разработаны критерии, позволяющие дифференцированно диагностировать существовавшую ранее гипертензию и ПЭ, в том числе присоединившуюся к ХАГ, по уровням t-PA, sVCAM-1, эндотелина (1-21) и MMP-2 в сыворотке крови.

Ключевые слова: беременные; гипертензивные расстройства; преэклампсия; дисфункция эндотелия; факторы воспаления.

Для цитирования: Панова И.А., Рокотьянская Е.А., Кузьменко Г.Н., Кудряшова А.В., Попова И.Г., Сытова Л.А., Назаров С.Б., Хлипунова Д.А. Характер воспалительной реакции и дисфункции эндотелия у беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016; 61(10):692-696. DOI: 10.18821/0869-2084-2016-10-692-696

Panova I.A., Rokotyanskaya E.A., Kuzmenko G.N., Kudryashova A.V., Popova I.G., Sytova L.A., Nazarov S.B., Khlipunova D.A.

THE MARKERS OF INFLAMMATION REACTION AND DYSFUNCTION OF ENDOTHELIUM IN PREGNANT WOMEN WITH HYPERTENSION DISORDERS OF VARIOUS GENESIS

The V.N. Gorodkov Ivanovskii research institute of maternity and childhood of Minzdrav of Russia, 153045 Ivanovo, Russia

The markers of endothelium dysfunction and factors of inflammation in pregnant women with hypertension with hypertension disorders of various genesis were analyzed. The clinical laboratory study was carried out on the basis of sampling of 158 women at pregnancy period of 22-37 weeks. Out of this sampling 30 women had previously present chronic arterial hypertension, 30 women had chronic arterial hypertension and consecutive preeclampsia, 43 women had preeclampsia and 55 women had uncomplicated course of pregnancy without hypertension disorders (control group). It is established that in pregnant women with hypertension disorders of various genesis endothelial dysfunction and inflammation are developed/ This occurrence is confirmed by increasing of in blood of number of circulating desquamated endotheliocytes, C-reactive protein and homocystein in all groups; by increasing of serum level of t-PA, endothelin (1-21), MMP-2, sVCAM-1 and IL-6 under preeclampsia, including one consecutive to chronic arterial hypertension; by increasing of content of IL-6 in blood serum under chronic arterial hypertension with consecutive preeclampsia. The criteria are developed concerning serum content of t-PA, sVCAM-1, endothelin (1-21) and MMP-2 permitting to diagnose differentially previously present hypertension and preeclampsia, including consecutive one to chronic arterial hypertension.

Для корреспонденции: Панова Ирина Александровна, д-р мед. наук, зав. отд. акушерства и гинекологии, e-mail: ia_panova@mail.ru

Key words: *pregnant woman; hypertension disorders; preeclampsia; dysfunction of endothelium; inflammation factors*

For citation: *Panova I.A., Rokotianskaya E.A., Kuzmenko G.N., Kudryashova A.V., Popova I.G., Sytova L.A., Nazarov S.B., Khlipunova D.A. The markers of inflammation reaction and dysfunction of endothelium in pregnant women with hypertension disorders of various genesis. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics) 2016; 61 (10): 692-696 (in Russ.). DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-10-692-696*

For correspondence: *Panova I.A., doctor of medical sciences, head of department of obstetrics and gynecology. e-mail: ia_panova@mail.ru*

Conflict of interests. *The authors declare absence of conflict of interests.*

Financing. *The study had sponsor support of the Grant of the President of the Russian Federation № МК-6885.2015.7*

Received 10.05.16

Accepted 15.05.16

Введение. Многие годы проблема артериальной гипертензии у беременных не теряет актуальности и остается в центре внимания научных исследований. Гипертензивные нарушения у беременных — неоднородное понятие, включающее в себя несколько нозологических форм: хроническая (или существовавшая ранее) гипертензия, гестационная гипертензия (артериальная гипертензия, выявленная после 20 нед беременности), преэклампсия (ПЭ), эклампсия, а также ПЭ на фоне хронической гипертензии.

В настоящее время считается общепризнанным, что развитие гипертензивных нарушений у беременных — это результат сочетания множества патогенетических звеньев, центральную роль в котором играет неадекватный ответ иммунной системы матери на факторы плодоплацентарного происхождения [1—3].

Мишенью патологических воздействий является эндотелий сосудов, а клинические признаки гипертензивных нарушений у беременных — следствие развития эндотелиальной дисфункции в результате вазоспазма, оксидантного стресса и гипоксически-ишемических изменений органов-мишеней [4—6]. Вероятно, степень выраженности изменений в продукции факторов, определяющих эти процессы, лежит в основе разнообразия проявлений гипертензивных нарушений у беременных.

Цель настоящего исследования — выявить особенности экспрессии факторов, способных индуцировать дисфункцию эндотелия, и факторов, отражающих состояние эндотелия, у беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза.

Материал и методы. Проводилось клинико-лабораторное обследование 158 женщин в сроке беременности 22—37 нед. В группу женщин с существовавшей ранее артериальной гипертензией (хроническая артериальная гипертензия — ХАГ) вошли 30 беременных. Группу с ХАГ с присоединившейся ПЭ (ХАГ+ПЭ) составили 30 женщин. В группу женщин с ПЭ вошли 43 женщины с впервые выявленной артериальной гипертензией после 20-й недели беременности в сочетании с протеинурией. Контрольную группу составили 55 женщин без признаков гипертензивных расстройств и с неосложненным течением беременности на момент обследования.

Критериями исключения были острые и обострение хронических воспалительных заболеваний, аллергические реакции на момент обследования, злокачественные новообразования различной локализации, системные заболевания соединительной ткани, хроническая почечная недостаточность.

Материалом для лабораторного исследования служила периферическая кровь из локтевой вены. Количество десквамированных эндотелиоцитов (ДЭ) определяли по методу Hladovec (1978) в модификации Н.Н. Петрищева и соавт. [7].

Методом иммуноферментного анализа в периферической крови женщин определяли содержание: тканевого активато-

ра плазминогена (t-PA) («Asserachrom», Франция), активного фрагмента эндотелина (1-21) (Biomedika, Австрия), матриксной металлопротеиназы — MMP-2 (R & D Systems, США), растворимой формы адгезивной молекулы клеток сосудов — sVCAM-1 (Bender MedSystems, Австрия), IL-1 β (ООО «Цитокин», Россия), IL-6 (Bender MedSystems, Австрия), TNF α (BioSource International, США).

Методом иммунохемилюминесцентного анализа оценивали уровень гомоцистеина (Siemens, США) и высокочувствительного С-реактивного белка —hsCRP(Siemens, США).

Для статистического анализа полученных результатов использовали пакет прикладных лицензионных программ Microsoft Office 2010, Statisticafor Windows 6.0 и MedCalc v.7.4.4.1.

Результаты и обсуждение. Уровень ДЭ, а также содержание различных факторов, продуцируемых непосредственно клетками эндотелия, достаточно полно характеризуют его состояние и могут служить маркерами эндотелиальной дисфункции. Проведенные исследования показали (табл. 1), что у всех женщин, имеющих гипертензивные расстройства при беременности независимо от их генеза, было более высокое содержание ДЭ в венозной крови по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$ во всех случаях).

Достоверное повышение уровня t-PA, эндотелина и MMP-2 в сыворотке крови по сравнению с таковым в группе контроля отмечалось только у женщин с ПЭ и с ПЭ, присоединившейся к ХАГ (для t-PA $p < 0,001$, $p < 0,01$ соответственно; для эндотелина $p < 0,02$, $p < 0,01$ соответственно; для MMP-2 $p < 0,001$ в обеих группах). В группе женщин с ХГА данные показатели были сопоставимы с таковыми в контрольной группе ($p > 0,05$ во всех случаях). Это определяло достоверное повышение уровня t-PA и эндотелина в сыворотке крови в группах с ПЭ и с ПЭ, присоединившейся к ХАГ, по сравнению с аналогичными показателями в группе женщин с ХАГ (для t-PA $p < 0,02$ в обеих группах; для эндотелина $p < 0,05$, $p < 0,01$ соответственно).

Проведенный корреляционный анализ исследованных показателей выявил прямую зависимость повышения содержания ДЭ в крови от степени выраженности клинических проявлений ПЭ — уровня среднего артериального давления ($r = 0,80$, $p = 0,0001$) (рис. 1), и суточной протеинурии ($r = 0,88$, $p = 0,0001$) (рис. 2).

Изменения в содержании растворимых форм молекул межклеточной адгезии в периферической крови могли, с одной стороны, отражать уровень их экспрессии клетками эндотелия, с другой — указывать на особый механизм активации клеток, опосредованный взаимодействием данных молекул с соответствующими лигандами на эндотелии. По нашим данным (см. табл. 1), только в группах женщин с ПЭ и с ПЭ, присоединившейся к ХАГ, отмечалось достоверное повышение уровня sVCAM-1 в сыворотке крови по сравнению с показателями в контрольной группе ($p < 0,001$, $p < 0,01$ соответственно). В группе женщин с ХАГ среднее значение

Таблица 1

Содержание ДЭ, t-PA, эндотелина, MMP-2, sVCAM-1 в крови у беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза

Группа обследованных	ДЭ, кл/мкл, (M ± m)	t-PA, нг/мл (Ме (C ₂₅ —C ₇₅))	Эндотелин, фмоль/мл (Ме (C ₂₅ —C ₇₅))	MMP-2, нг/мл (M ± m)	sVCAM-1, нг/мл (M ± m)
Контрольная	5,48 ± 0,70	5,08 (3,57—5,77)	0,12 (0—0,48)	331,9 ± 20,6	905,5 ± 94,1
ХАГ	13,03 ± 1,63	6,47 (4,50—8,05)	0,38 (0—2,18)	346,9 ± 32,4	1136,4 ± 109,5
<i>p</i> ₁	<0,001				
ПЭ	15,28 ± 1,52	8,80 (6,54—13,20)	0,99 (0—8,89)	464,6 ± 26,7	1940,9 ± 249,5
<i>p</i> ₁	<0,001	<0,001	<0,01	<0,001	<0,001
<i>p</i> ₂		<0,02	<0,05		<0,01
ХАГ с ПЭ	13,53 ± 0,94	9,42 (6,46—11,9)	1,20 (0—12,8)	536,9 ± 33,4	1568,7 ± 179,3
<i>p</i> ₁	<0,001	<0,01	<0,001	<0,001	<0,01
<i>p</i> ₂		<0,02	<0,01		<0,05

Примечание. Здесь и в табл. 2 *p*₁ — достоверность различий по сравнению с контрольной группой, *p*₂ — по сравнению с группой ХАГ.

содержания sVCAM-1 не отличалось от соответствующего показателя в контрольной группе (*p* > 0,05 во всех случаях).

Большинство исследователей сходятся во мнении, что важнейшую роль в дисфункции эндотелия у женщин с гипертензивными расстройствами при беременности играет системная воспалительная реакция [8—10]. Результаты исследования уровня hsCRP, гомоцистеина в сыворотке крови, а также провоспалительных цитокинов IL-1β, IL-6 и TNFα представлены в табл. 2.

Содержание hsCRP и гомоцистеина в крови во всех группах женщин с гипертензивными нарушениями при беременности достоверно превышало показатели в контрольной группе (для hsCRP *p* < 0,01 во всех группах; для гомоцистеина *p* < 0,05 в группе с ХАГ, *p* < 0,001 в группе с ПЭ и *p* < 0,02 в группе с ХАГ и присоединившейся ПЭ). В группе женщин с ПЭ уровень гомоцистеина в сыворотке достоверно превышал аналогичный показатель в группе женщин с ХАГ (*p* > 0,02).

Анализ уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке проводился в группах женщин с ПЭ и с ХАГ, присоеди-

нившейся к ХАГ. По нашим данным, в обеих группах по сравнению с показателями в контрольной группе достоверно повышалось содержание IL-1β (*p* < 0,01 в группе с ПЭ; *p* < 0,05 в группе с ХАГ и присоединившейся ПЭ), но повышение уровня IL-6 было характерным только для группы женщин с ПЭ, присоединившейся к ХАГ (*p* < 0,01). Уровень TNFα был сопоставим в трех сравниваемых группах (*p* > 0,05 во всех случаях).

Результаты проведенных исследований легли в основу разработки ряда тестов дифференциальной диагностики генеза гипертензивных расстройств у беременных (табл. 3).

При проведении ROC-анализа было установлено, что содержание t-PA, sVCAM-1, эндотелина (1-21), MMP-2 в сыворотке крови с различной степенью чувствительности и специфичности позволяет дифференцированно диагностировать существовавшую ранее гипертензию и ПЭ, в том числе присоединившуюся к ХАГ.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что развитие всех нозологических форм гипертензивных расстройств при беременности сочеталось с усилением воспалительной реакции на системном уровне, о чем говорит повышение уровня hsCRP и гомоцистеина в сыворотке крови.

В настоящее время вопрос о том, вызывает ли воспаление структурные и функциональные изменения в стенке сосуда и приводит к гипертензии или является следствием самой гипертензии, остается нерешенным [11], однако усиление синтеза и продукции различных факторов воспаления отмечалось и при ХАГ, и при ПЭ. По данным литературы, артериальная гипертензия сопровождается ростом уровня hsCRP, TNFα, IL-6, хемокинов (MCP-1), ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) и молекул адгезии (P-селектин, sICAM-1) в плазме крови и сосудистой ткани [11, 12]. В ряде работ показано, что развитие гипертензивных расстройств, ассоциированных с беременностью, сочеталось с ростом уровня IL-1β, IL-6, IL-8, IL-12, TNFα, IFNγ в периферической крови и в плаценте [11, 13—15]. Это подтверждается и данными нашей работы. Особо следует отметить, что достоверное повышение уровня IL-6 в

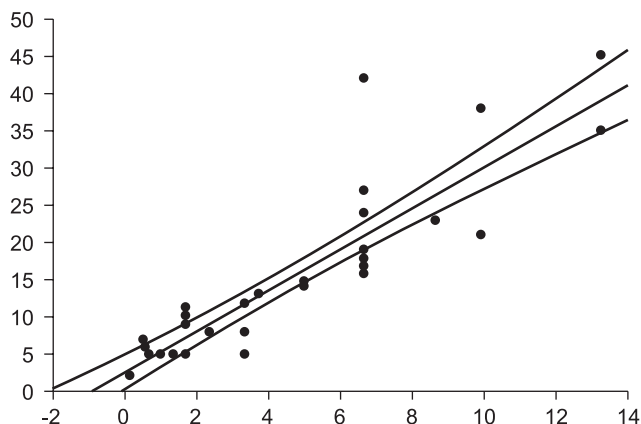


Рис. 1. Корреляционная связь между уровнем ДЭ в венозной крови и средним давлением (АД_{ср}) при ПЭ.

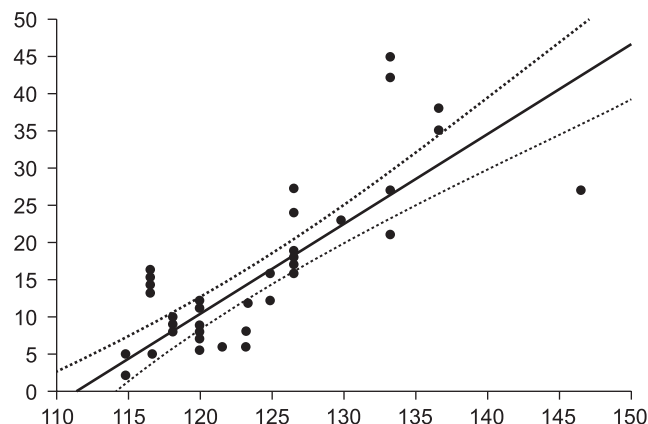


Рис. 2. Корреляционная связь между уровнем ДЭ в венозной крови и суточной протеинурией при ПЭ.

Таблица 2

Содержание hsCRP, гомоцистеина, IL-1β, IL-6, IL-8 и TNFα в сыворотке периферической крови у беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза (M ± m)

Группа обследованных	hsCRP, мг/л (Me (C ₂₅ —C ₇₅))	Гомоцистеин, мкмоль/л	IL-1β, пкг/мл	IL-6, пкг/мл	TNFα, пкг/мл
Контрольная	3,40 (2,20—4,72)	8,00 ± 0,61	19,7 ± 3,18	1,06 (0—4,90)	23,1 ± 3,30
ХАГ	9,40 (3,70—16,8)	10,6 ± 0,87	—	—	—
<i>p</i> ₁	<0,01	<0,05			
ПЭ	8,20 (3,00—17,4)	17,9 ± 1,91	121,9 ± 32,2	2,41 (0—5,50)	18,6 ± 4,67
<i>p</i> ₁	<0,01	<0,001	<0,01		
<i>p</i> ₂		<0,02			
ХАГ с ПЭ	9,70 (5,50—13,1)	13,2 ± 1,56	136,5 ± 50,8	5,47 (1,70—12,7)	28,3 ± 9,06
<i>p</i> ₁	<0,01	<0,02	<0,05	<0,01	

сыворотке крови было выявлено только при ПЭ, развившейся на фоне ХАГ. Высокий уровень продукции IL-6 был отмечен и при артериальной гипертензии вне беременности [12]. В экспериментальных моделях артериальной гипертензии показано, что стимуляция продукции IL-6 различными типами клеток происходит под воздействием ангиотензина II [16], в то же время сам IL-6 может апрегулировать экспрессию рецептора ангиотензина I, усиливая эффекты ангиотензина II в воспалении сосудов, вазоконстрикции и гипертензии [11]. Установлено, что длительное введение TNFα или IL-6 в конце беременности у крыс приводит к значительному росту внутрисосудистого давления в почках [17]. Как известно, в динамике воспалительной реакции пик синтеза и продукции IL-6 отмечается значительно позднее, чем усиление синтеза IL-1β. Длительное сохранение высокого уровня IL-6 свидетельствует о переходе воспалительной реакции в хроническую форму, что, вероятно, и происходит при ХАГ. Таким образом, характер воспалительного процесса различался в зависимости от генеза артериальной гипертензии. Возможно, это определяло особенности проявления дисфункции эндотелия при ХАГ и при ПЭ.

Так, при существовавшей ранее гипертензии в отсутствие ПЭ единственным маркером эндотелиальной дисфункции было увеличение уровня циркулирующих ДЭ в крови. Циркуляция клеток эндотелия в сосудистом русле является специфичным и наиболее объективным критерием повреждения эндотелия [18], отражая ослабление

Таблица 3

Дифференциально-диагностические критерии гипертензивных расстройств у беременных

Показатель	ХАГ	ПЭ, в том числе ХАГ с ПЭ	Чувствительность, %	Специфичность, %	AUC
t-PA, нг/мл	≤7	>7	80,0	72,2	0,853
sVCAM-1, нг/мл	≤1465,5	>1465,5	51,9	84,2	0,713
Эндотелин (1-21), фмоль/мл	<0,2	>0,2	75,4	68,4	0,706
ММР-2, нг/мл	≤377,6	>377,6		68,4	0,764

межклеточной интеграции и процессы апоптоза в эндотелии [19]. Слушивание в кровь эндотелиальных клеток происходит и при физиологических условиях, но повышение содержания ДЭ в крови при гипертензии является отражением процесса эндотелиоза, обусловленного воздействием эндотоксинов, супероксидных радикалов, гомоцистеина, гистамина и других повреждающих факторов [7, 20]. Отмечено влияние нарушений функции эндотелия на состояние здоровья новорожденного, у матери которого была ПЭ [14]. При ПЭ, в том числе и на фоне ХАГ, в дополнение к росту уровня ДЭ к факторам, отражающим эндотелиальную дисфункцию, следует отнести высокий уровень t-PA, активного фрагмента эндотелина (1-21) и ММР-2. Причем, как показали проведенные нами ранее исследования, при ПЭ высокий уровень продукции ММР-2 не

определялся его синтезом нейтрофилами и моноцитами [21]. Усиление фибринолитической, протеолитической и сосудосуживающей активности сыворотки крови при ПЭ усугубляет патологический процесс.

Исследования последних лет показывают, что эндотелиальная дисфункция, являясь патогенетической основой ПЭ, имеет общность происхождения с генерализованной внутрисосудистой воспалительной реакцией [22—24]. Активированный под влиянием воспаления эндотелий усиливает экспрессию молекул адгезии, таких как селектины, сосудистые молекулы адгезии (VCAM-1), молекулы межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) [25, 26]. Подтверждением этому служат наши данные о повышении уровня sVCAM-1 в сыворотке крови при ПЭ. Кроме того, при ПЭ отмечалось усиление экспрессии молекул адгезии L-селектина, PECAM-1 и VLA-2 нейтрофилами [27, 28], что способствует их трансмиграции и аккумуляции в стенке сосуда [29]. Все это вторично усиливает выработку цитокинов, факторов роста и матриксных металлопротеиназ (ММР).

В последнее время в качестве триггерного механизма эндотелиальной дисфункции и воспалительной реакции при ПЭ рассматривается активация клеток микрочастицами синцитиотрофобласта, уровень которых значительно возрастает в периферическом кровотоке женщин с ПЭ [30]. Развитие эндотелиальной дисфункции у беременных приводит к нарушению функций систем органов и развитию полиорганной недостаточности, к комплексным изменениям в фетоплацентарной системе.

Выводы. 1. Гипертензивные расстройства у беременных независимо от нозологической формы, сопровождаются развитием воспалительной реакции и эндотелиальной дисфункции, в максимальной степени выраженной при ПЭ.

2. Существует прямая зависимость повышения содержания циркулирующих эндотелиоцитов в крови от степени клинических проявлений ПЭ.

3. Уровень t-PA, sVCAM-1, эндотелина (1-21) и ММР-2 в сыворотке крови позволяет дифференцированно диагностировать существовавшую ранее гипертензию и ПЭ, в том числе присоединившуюся к ХАГ.

Финансирование. Работа поддержана грантом Президента РФ № МК-6885.2015.7

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 2—3, 5—6, 9—12, 16—18, 20,
23—24, 29—30 см. REFERENCES)

1. Посисеева Л.В., Посисеева Л.В., Сотникова Н.Ю. *Иммунные механизмы развития гестоза*. Иваново: «Иваново»; 2008.
4. Мурашко Л.Е., Тумбаев И.В., Ткачёва О.Н. Роль эндотелия в патогенезе гипертензии при беременности. *Проблемы беременности*. 2006; (11): 49—4.
7. Петрищев Н.Н., Беркевич О.А., Власов Т.Д., Волкова Е.В. Диагностическое значение оценки десквамированных эндотелиальных клеток в крови. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2001; (1): 50—2.
8. Медвинский И.Д. *Роль синдрома системной воспалительной реакции в патогенезе гестоза (прогноз развития, диагностика, выбор метода анестезиологической защиты)*: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Челябинск; 2004.
13. Чистякова Г.Н., Газиева И.А., Ремизова И.И. Оценка системы цитокинов при беременности, осложненной гестозом. *Акушерство и гинекология*. 2006; (2): 25—8.
14. Попова И.Г., Чаша Т.В., Кузьменко Г.Н., Ситникова О.Г., Филькина Е.В., Назаров С.Б. Лабораторная оценка функционального состояния эндотелия у доношенных новорожденных, родившихся у матерей с гестозом. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2009; (6): 12—4.
15. Сотникова Н.Ю. Роль ранних нарушений продукции цитокинов в формировании патологии беременности. *Российский иммунологический журнал*. 2007; 1(1): 258—5.
19. Петрищев Н.Н., Васина Л.В., Власов Т.Д., Гавришева Н.А., Меншутина М.А. Типовые формы дисфункции эндотелия. *Клинико-лабораторный консилум*. 2007; (18): 31—5.
21. Панова И.А. Синтез матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов периферическими фагоцитами у беременных с гипертензивными расстройствами. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2015; 64(3): 26—32.
22. Сидорова И.С., Никитина Н.А., Унания А.Л., Рзаева А.А., Кинякин В.В. Патогенетическое обоснование дифференцированного подхода к ведению беременных с артериальной гипертензией и преэклампсией. *Акушерство и гинекология*. 2013; (2): 35—40.
25. Петрищев Н.Н., Васина Л.В. Нарушение адгезионной активности как форма эндотелиальной дисфункции. *Трансляционная медицина*. 2014; (6): 5—15.
26. Белоцкий С.М., Авталион Р.Р. *Воспаление. Мобилизация клеток и клинические эффекты*. М.: Бинوم пресс; 2008.
27. Панова И.А. Экспрессия молекул клеточной адгезии фагоцитами как критерий дифференциальной диагностики гипертензивных расстройств беременных. *Акушерство и гинекология*. 2015; (7): 33—7.
28. Панова И.А., Кудряшова А.В., Хлипунова Д.А., Смирнова Е.В., Рокотьянская Е.А. и др. Характеристика зрелости и адгезионной способности нейтрофилов при преэклампсии. *Российский иммунологический журнал*. 2014; 8(3): 360—4.

Получена 10.05.16

REFERENCES

1. Posiseeva L.V., Posiseeva L.V., Sotnikova N.Yu. *Immune Mechanisms of Development of Gestosis [Immunnye mekhanizmy razvitiya gestoza]*. Ivanovo: «Ivanovo»; 2008. (in Russian)
2. Steegers E.A., von Dadelszen P., Duvekot J.J., Pijnenborg R. Preeclampsia. *Lancet*. 2010; 21(376): 631—42.
3. Shenoy V., Kanasaki K., Kalluri R. Preeclampsia: connecting angiogenic and metabolic pathways. *Trends Endocrinol. Metab.* 2010; 21(9): 529—36.
4. Murashko L.E., Tumbaev I.V., Tkacheva O.N. Role of endothelium in the pathogenesis of hypertension in pregnancy. *Problemy beremennosti*. 2006; (11): 49—4. (in Russian)
5. Wang P.H., Yang M.J., Chen C.Y., Chao H.T. Endothelial cell dysfunction and preeclampsia. *J. Chin. Med. Assoc.* 2015; 78(6): 321—2.
6. Wikström A.K., Nash P., Eriksson U.J., Olovsson M.H. Evidence of increased oxidative stress and a change in the plasminogen activator inhibitor (PAI)-1 to PAI-2 ratio in early-onset but not late-onset preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecology*. 2009; 201(6): 597—6.
7. Petrishchev N.N., Berkevich O.A., Vlasov T.D., Volkova E.V. Diagnostic value assessment of desquamated endothelial cells in the

- blood. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2001; (1): 50—2. (in Russian)
8. Medvinsky I.D. *The Role of Systemic Inflammatory Response Syndrome in the Pathogenesis of Preeclampsia (forecast, development, diagnosis, choice of method anesthetic protection)*: Diss. Chelyabinsk; 2004. (in Russian)
9. Can M., Sancar E., Harma M., Guven B., Mungan G., Acikgoz S. et al. Inflammatory markers in preeclampsia patients. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2011; 49(9): 1469—2.
10. Ramma W., Ahmed A. Is inflammation the cause of pre-eclampsia? *Biochem. Soc. Trans.* 2011; 39(6): 1619—27.
11. Sprague A.H., Khalil R.A. Inflammatory cytokines in vascular dysfunction and vascular disease. *Biochem. Pharmacol.* 2009; 78(6): 539—52.
12. Chae C.U., Lee R.T., Rifai N., Ridker P.M. Blood pressure and inflammation in apparently healthy men. *Hypertension*. 2001; 38(3): 399—3.
13. Chistyakova G.N., Gazieva I.A., Remizova I.I. Evaluation of cytokines in pregnancies complicated by preeclampsia. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2006; (2): 25—8. (in Russian)
14. Popova I.G., Chasha T.V., Kuz'menko G.N., Sitnikova O.G., Fil'kina E.V., Nazarov S.B. Laboratory evaluation of functional state of endothelium in full-term newborns born to mothers with preeclampsia. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2009; (6): 12—4. (in Russian)
15. Sotnikova N.Yu. The role of early disturbances of cytokine production in the formation of pathology of pregnancy. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal*. 2007; 1(1): 258—5. (in Russian)
16. Ruiz-Ortega M., Ruperez M., Lorenzo O., Esteban V., Blanco J., Mezzano S. et al. Angiotensin II regulates the synthesis of proinflammatory cytokines and chemokines in the kidney. *Kidney. Int. Suppl.* 2002; (82): S12—22.
17. Orshal J.M., Khalil R.A. Interleukin-6 impairs endothelium-dependent NO-cGMP-mediated relaxation and enhances contraction in systemic vessels of pregnant rats. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2004; 286(6): 1013—23.
18. Canbakan B., Keven K., Tutkac H., Danisman N., Ergun I., Nergizoglu G. Circulating endothelial cells in preeclampsia. *J. Hum. Hypertens.* 2007; 21(7): 558—63.
19. Petrishchev N.N., Vasina L.V., Vlasov T.D., Gavrishcheva N.A., Menshutina M.A. Model forms of endothelial dysfunction. *Kliniko-laboratorny konsilium*. 2007; (18): 31—5. (in Russian)
20. Prochazka M., Procházková J., Lubušký M., Pilka R., Úlehlová J., Michalec I. et al. Markers of endothelial activation in preeclampsia. *Clin. Lab.* 2015; 61(1-2): 39—6.
21. Panova I.A. Synthesis of matrix metalloproteinases and their inhibitors in peripheral phagocytes in pregnant women with hypertensive disorders. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2015; 64(3): 26—32. (in Russian)
22. Sidorova I.S., Nikitina N.A., Unanyan A.L., Rzaeva A.A., Kinyakin V.V. Pathogenetic substantiation of differentiated approach to the management of pregnant women with hypertension and preeclampsia. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2013; (2): 35—40. (in Russian)
23. Hill J.A., Olson E.N. *Muscle: Fundamental Biology and Mechanisms of Disease*. Academic Press; 2012; 1: 1329—7.
24. Ouyang Y.Q., Li S.J., Zhang Q., Cai H.B., Chen H.P. Interactions between inflammatory and oxidative stress in preeclampsia. *Hypertens. Pregnancy*. 2009; 28(1): 56—2.
25. Petrishchev N.N., Vasina L.V. Violation adhesion activity as a form of endothelial dysfunction. *Translyatsionnaya meditsina*. 2014; (6): 5—15. (in Russian)
26. Belotskiy S.M., Avtalion P.P. *Inflammation. Cell Mobilization and Clinical Effects [Vospalenie. Mobilizatsiya kletok i klinicheskie efekty]*. Moscow: Binom press; 2008. (in Russian)
27. Panova I.A. Expression of cell adhesion molecules by phagocytes, as a criterion of differential diagnosis of hypertensive disorders of pregnancy. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2015; (7): 33—7. (in Russian)
28. Panova I.A., Kudryashova A.V., Khlipunova D.A., Sмирнова Е.В., Рокотьянская Е.А. et al. Characteristic of maturity and adhesive capacity of neutrophils in preeclampsia. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal*. 2014; 8(3): 360—4. (in Russian)
29. Heerkens E.H., Izzard A.S., Heagerty A.M. Integrins 25, vascular remodeling, and hypertension. *Hypertension*. 2007; 49(1): 1—4.
30. Lok C.A., Van der Post J.A., Sturk A., Sargent I.L., Nieuwland R. The function of microparticles in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2011; 1(1): 59—65.

Received 10.05.16