

Оригинальная статья

@ Кондратюк И.В., Каракулова Ю.В., Падруль М.М., Турова Е.В., 2021

УДК: 618.3:616.12-008.331:616-071

DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-3-21-26

МОЗГОВОЙ НЕЙРОТРОФИЧЕСКИЙ ФАКТОР КАК ПРЕДИКТОР ТЯЖЕСТИ ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

И.В. Кондратюк^{1, 2}, Ю.В. Каракулова², М.М. Падруль², Е.В. Турова²

¹ ГБУЗ Пермского края «Городская клиническая больница им. М.А. Тверье»
г. Пермь, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера»
Минздрава России, г. Пермь, Российская Федерация

Введение. Было изучено количественное содержание мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в сыворотке крови беременных женщин с гипертензивными расстройствами в сроках гестации от 22 до 42 недель. Выявлена корреляция мозгового нейротрофического фактора плазмы крови с тяжестью преэклампсии и ее осложнений, таких как HELLP-синдром, отслойка плаценты. Нарастание BDNF отражает повышение компенсаторных восстановительных функций нервной системы. Повышение запаса мозгового нейротрофина при тяжелых осложнениях гипертензивных расстройств требует дальнейшего изучения патогенеза с позиций нейропластичности, что в свою очередь позволит улучшить своевременную диагностику и профилактику. **Цель исследования** — определить количественное содержание мозгового нейротрофического фактора в сыворотке крови как возможного предиктора тяжести преэклампсии и ее осложнений. **Материалы и методы.** Исследование проводилось на базе родильного дома ГKB имени М.А. Тверье, г. Пермь. Обследовано 88 беременных женщин на сроке гестации от 22 до 42 недель, 77 из них с гипертензивными расстройствами в виде хронической артериальной гипертензии, гестационной артериальной гипертензией, преэклампсии, HELLP-синдрома. Группу сравнения составили 11 беременных здоровых женщин. В группу контроля вошли 11 небеременных здоровых женщин. **Результаты.** Изучен вопрос наличия гипертензивных осложнений при беременности и их корреляция с количественным содержанием BDNF сыворотки крови. **Обсуждение.** Мозговой нейротрофический фактор, определенный в сыворотке периферической крови, является одним из лабораторных показателей, позволяющих прогнозировать вероятные проявления преэклампсии и HELLP-синдрома и достоверно определять степень тяжести этих осложнений. **Заключение.** При тяжелых осложнениях гипертензивных расстройств выявлено достоверное повышение BDNF в сыворотке крови, что в свою очередь является диагностическим маркером этих состояний.

Ключевые слова: беременность, гипертензивные расстройства, HELLP-синдром, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, преэклампсия, нейротрофины, нейротрофический фактор, BDNF.

Цитирование: Мозговой нейротрофический фактор как предиктор тяжести гипертензивных осложнений при беременности / И. В. Кондратюк, Ю. В. Каракулова, М. М. Падруль, Е. В. Турова // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 3. – С. 21-26. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-3-21-26.

Cite as: Cerebral neurotrophic factor as a predictor of the severity of hypertensive complications in pregnancy / I. V. Kondratiuk, Y. V. Karakulova, M. M. Padrul, E. V. Turova // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (3). – P. 21-26. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-3-21-26.

Рукопись поступила: 24.02.2021. Принята в печать: 17.05.2021

CEREBRAL NEUROTROPHIC FACTOR AS A PREDICTOR OF THE SEVERITY OF HYPERTENSIVE COMPLICATIONS IN PREGNANCYI.V. Kondratiuk^{1, 2}, Y.V. Karakulova², M.M. Padrul², E.V. Turova²¹ M.A. Tver'e City Clinical Hospital, Perm, Russian Federation² E.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russian Federation

Introduction. We studied the quantitative content of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the serum of pregnant women with hypertensive disorders at 22 to 42 weeks' gestation. A correlation was found between brain plasma neurotrophic factor and the severity of preeclampsia and its complications, such as HELLP syndrome, placental detachment. The increase in BDNF reflects an increase in compensatory restorative functions of the nervous system. Increased brain neurotrophin reserve in severe complications of hypertensive disorders requires further study of the pathogenesis from the standpoint of neuroplasticity, which in turn will improve timely diagnosis and prevention. **Purpose of the study** — determination of quantitative serum brain-derived neurotrophic factor as a possible predictor of the severity of preeclampsia and its complications. **Materials and methods.** The study was conducted on the basis of the M.A. Tver'e Maternity Hospital, Perm. Eighty-eight pregnant women at 22 to 42 weeks' gestation were examined, 77 of them with hypertensive disorders as chronic arterial hypertension, gestational arterial hypertension, preeclampsia, and HELLP syndrome. The comparison group consisted of 11 healthy pregnant women. The control group included 11 non-pregnant healthy women. **Results.** The presence of hypertensive complications in pregnancy and their correlation with the quantitative content of serum BDNF was studied. **Discussion.** Brain-derived neurotrophic factor determined in peripheral blood serum is one of the laboratory indicators that allow to predict the likely manifestations of preeclampsia and HELLP syndrome and reliably determine the severity of these complications. **Conclusion.** In severe complications of hypertensive disorders a reliable increase of BDNF in blood serum was revealed, which in turn is a diagnostic marker of these conditions.

Keywords: pregnancy, hypertensive disorders, HELLP syndrome, premature detachment of the normally located placenta, preeclampsia, neurotrophins, neurotrophic factor, BDNF.

ВВЕДЕНИЕ

Каждый год около 830 беременных женщин в мире умирает в результате возникновения осложнений во время беременности и в послеродовом периоде от различных предотвратимых причин [1, 2]. Одной из таких предотвратимых причин являются гипертензивные осложнения [3]. В Российской Федерации частота артериальной гипертензии (АГ) среди беременных составляет 5-30%. По данным Минздрава России, в течение последнего десятилетия гипертензивные осложнения при беременности занимают четвертое место в списке причин материнской смертности и составляют 15,7% в структуре материнских потерь [4-6]. Однако в 2018 году отмечается снижение показателя материнской смертности от преэклампсии и эклампсии. Несмотря на успехи современной науки, преэклампсия и ее осложнения остаются основной причиной перинатальной и материнской смертности [7-9].

Под гестационной АГ понимают возникновение высокого артериального давления, выше или равного 130/90 мм рт. ст., без других клинических симптомов преэклампсии после 20 недель беременности у женщин, которые прежде имели нормальное артериальное давление. АГ, возникающую до 20 недель беременности, расценивают как хроническую. Преэклампсия — это синдром мультисистемной дисфункции, возникающий при беременности, в основе которого лежит увеличение проницаемости сосудистой стенки с последующим развитием волемиических и гемодинамических нарушений [10, 11].

К тяжелым осложнениям преэклампсии относятся такие состояния, как эклампсия, HELLP-синдром, острая почечная недостаточность, отек легких, инсульт, инфаркт миокарда, отслойка плаценты, антенатальная гибель плода, кровоизлияние и отслойка сетчатки глазного яблока [10].

Многочисленные исследования направлены на изучение факторов, провоцирующих появления преэклампсии: генетических [11-13, 20], иммунологических [21-24], сосудистых [25-28]. Предикторы диагностики преэклампсии остаются до конца неизученными, что существенно ограничивает способность ее прогнозирования. На сегодняшний день в мире не существует ни одного теста с достаточной чувствительностью и специфичностью, обеспечивающего раннюю диагностику гипертензивных расстройств и их осложнений при беременности.

Одними из показателей тяжести преэклампсии, возможно, являются нейротрофины, а именно мозговой нейротрофический фактор (Brain-derived neurotrophic factor, BDNF). Нейротрофины — крупные полипептидные молекулы, относящиеся к семейству ростовых нейротрофических факторов, которые участвуют в контроле многообразных функций нервной системы в норме и при патологии. Они осуществляют структурную и функциональную организацию как отдельных клеток мозга, так и нейрональной сети в целом, являясь регуляторами нейрональной пластичности [14-17]. Одна из основных функций нейротрофинов связана со способностью противостоять окислительному стрессу и апоптозу («програм-

мируемой смерти» клетки). Нейротрофины также служат важными регуляторами нейрогенеза, образования из прогениторных (стволовых) нейрональных предшественников новых клеток [29]. Наиболее изученным является мозговой нейротрофический фактор BDNF [30].

Цель исследования — определить количественное содержание мозгового нейротрофического фактора в сыворотке крови как возможного предиктора тяжести преэклампсии и ее осложнений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе родильного дома ГКБ им. М.А. Тверье.

Объектом исследования послужили 88 беременных женщин в сроке беременности 26-41 неделя и 11 небеременных здоровых женщин. Эти пациентки были разделены на 3 группы.

Основная группа — беременные с гипертензивными расстройствами (n=77). В основную группу (1 группа) входили беременные с хронической артериальной гипертензией (n=9), с гестационной артериальной гипертензией (n=13), с умеренной преэклампсией (n=12), с тяжелой преэклампсией (n=43), с HELLP-синдромом (H (hemolysis) — внутрисосудистый гемолиз; EL (elevated liver enzymes) — повышение печеночных ферментов; LP (low platelet count) — снижение уровня тромбоцитов) (n=7), с осложненным течением преэклампсии по типу преждевременной отслойки плаценты (n=7).

Группа сравнения (2 группа) — беременные здоровые (n=11).

Группа контроля (3 группа) — небеременные (n=11).

В исследование не были включены женщины со вторичной и неклассифицируемой АГ.

Проведено комплексное обследование и анализ 88 индивидуальных карт беременных (форма № 111/у) и историй родов (форма № 096/у) в период с 2018-2019 гг.

Все пациенты дали письменное информированное согласие на осмотр, проведение исследования. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера.

Проведено общеклиническое исследование и определение мозгового нейротрофического фактора BDNF в плазме крови методом ИФА (набор SEA011Hu ELISA Kit for Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF)) у беременных женщин в сроке гестации 22-42 недели при развитии гипертензивных осложнений.

Проведено изучение акушерского анамнеза, течения беременности и родов, сопутствующей экстрагенитальной патологии. Средний возраст пациенток варьировал от 18 до 40 лет. Средний показатель был практически одинаковым во всех группах. При изучении гинекологического анамнеза в группе с гипертензивными состояниями чаще встречается дисплазия шейки матки (29; 37,7±10,8), хронический эндометрит (22; 28,6±10,1), хотя значимых статистических различий между группами нет.

Паритет женщин с гипертензивными расстройствами представлен в таблице 1. Доля первородящих в этой группе составила 66,2%.

Таблица 1
Паритет пациенток в сравниваемых группах

Паритет	Количество пациенток				P-value
	Основная группа		Группа сравнения		
	абс.	%	абс.	%	
Первородящие	51	66,2	3	27,3	0,0231*
Повторнородящие	26	33,8	8	72,7	0,0231*
Итого	77	100	11	100	

Примечание: выявлены статистически значимые различия распределения показателей между группами (p<0,05).

При статистическом анализе акушерского анамнеза получены значимые различия по показателям срока гестации, метода родоразрешения. В группе с гипертензивными расстройствами частота кесарева сечения значительно выше, чем в группе здоровых беременных (табл. 2). Средний срок гестации в группе 1 составил 35 недель, во группе 2 — 38 недель (p = 0,0004).

Таблица 2
Особенности течения беременности и родов сравниваемых групп

Течение беременности и родов	Количество пациенток				P-value
	Основная группа		Группа сравнения		
	абс.	%	абс.	%	
Кесарево сечение	49	63,6	2	23,1	0,0206*
Роды физиологические	26	33,8	9	76,9	0,0206*
Итого	77	100	11	100	

Примечание: различия между группами значимы при p<0,05.

Экстрагенитальная патология в группах распределилась следующим образом: хроническая анемия (группа 1 — 48,1±11,2%, группа 2 — 46,2±26,1, p=0,0363), хронический пиелонефрит (группа 1 — 16,9±8,4%, группа 2 — 15,4±15,4%, p=0,6771), гипотиреоз (группа 1 — 7,8±6,0%, группа 2 — 23,1±22,1, p=0,5788).

Обработку и анализ материала производили с использованием стандартных пакетов прикладных компьютерных программ Excel 2007, Medcalc. Проверка гипотезы о различии результатов исследования по периодам проводилась параметрическими (критерий Стьюдента) и непараметрическими (Критерий Вилкоксона) методами в зависимости от нормальности выборки. Различия считали достоверными при p<0,05. Результаты исследования представлены в виде среднее ± стандартное отклонение (M±STD). Корреляционный анализ зависимостей осуществлялся с помощью рангового коэффициента корреляции (r) Спирмена с учетом достоверности (p). При p<0,05 различия считались значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При сравнительном анализе уровня сывороточного BDNF у беременных в исследуемых группах было обнаружено, что женщины с гипертензивными осложнениями отличаются более высокими значениями этого показателя (рис. 1).

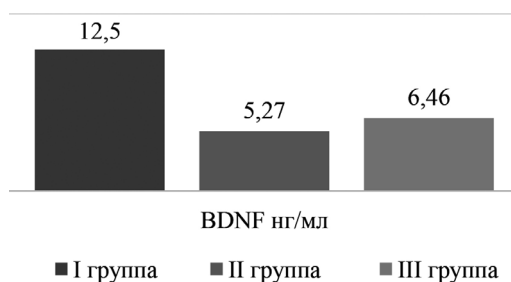


Рис. 1. Количество нейротрофического фактора в сравниваемых группах (статистически значимые различия распределения ($p=0,0007$ к группе сравнения, $p=0,0029$ к группе контроля); для остальных показателей статистически значимые различия не выявлены)

Количественное содержание сывороточного BDNF в подгруппах у женщин с гипертензивными расстройствами было значительно выше показателей групп сравнения и контроля (рис. 2).

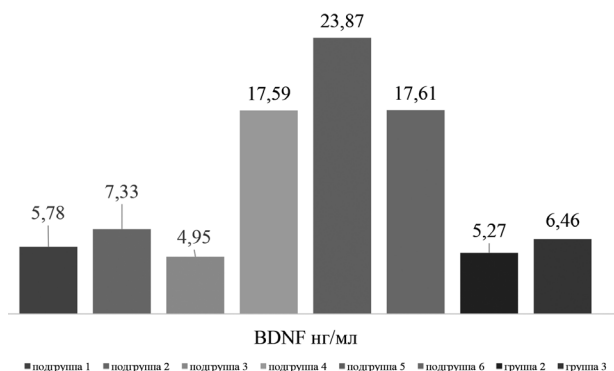


Рис. 2. Количество нейротрофического фактора в сравниваемых группах и подгруппах (статистически значимые различия распределения; для остальных показателей статистически значимые различия не выявлены; 1 подгруппа — беременные с хронической АГ; 2 подгруппа — беременные с гестационной АГ; 3 подгруппа — беременные с умеренной ПЭ; 4 подгруппа — беременные с тяжелой ПЭ; 5 подгруппа — беременные с HELLP синдромом; 6 подгруппа — беременные с отслойкой плаценты)

В подгруппе с гипертензивными расстройствами проведенный корреляционный анализ показателей сывороточного BDNF выявил прямую зависимость высокой степени с биохимическими показателями крови: креатинином ($r=0,803$ $p=0,0052$), билирубином ($r=0,803$ $p=0,0052$), аланинаминотрансферазы (АЛТ) ($r=0,803$ $p=0,0052$), аспаратаминотрансферазы (АСТ) ($r=0,803$ $p=0,0052$), с белком в моче ($r=0,803$ $p=0,0052$), и отрицательную — с ПТИ ($r=-0,670$ $p=0,0340$). В подгруппе преэклампсии присутствует обратная корреляционная зависимость сывороточного BDNF с количеством эритроцитов ($r=-0,329$ $p=0,0143$), тромбоцитов ($r=-0,333$ $p=0,0130$), с биохимическими показателями крови: глюкозой ($r=-0,336$ $p=0,0120$), белком ($r=-0,365$ $p=0,0061$), показателями коагулограммы: протромбиновым индексом ($r=-0,441$ $p=0,0007$), фибриногеном ($r=-0,434$ $p=0,0009$), тромбиновым временем ($r=-0,310$ $p=0,0211$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Во время клинических проявлений тяжелой преэклампсии, HELLP-синдроме в организме происходят патологические изменения в виде полиорганной недостаточности, которая осложняется в дальнейшем преждевременной отслойкой нор-

мально расположенной плаценты, синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания. В нашем исследовании количество мозгового нейротрофина коррелирует с возрастающей степенью тяжести гипертензивных расстройств (гестационная артериальная гипертензия, умеренная тяжелая преэклампсия, HELLP-синдром). Изучен вопрос тяжести гипертензивных осложнений при беременности и корреляция с количественным содержанием BDNF сыворотки крови. При тяжелых осложнениях гипертензивных расстройств (тяжелая преэклампсия, HELLP-синдром, преждевременная отслойка плаценты) выявлено достоверное значительное повышение мозгового нейротрофического фактора в сыворотке крови, что в свою очередь является диагностическим маркером этих состояний. Несмотря на клиническое благополучие, количественное содержание мозгового нейротрофического фактора в крови указывает на срыв системы организма, что приводит в свою очередь к синдрому полиорганной недостаточности.

Развитие тяжелых осложнений беременности, таких как преэклампсия и HELLP-синдром, как правило, связаны с проявлениями эндотелиальной дисфункции и повышением содержания мозгового нейротрофического фактора в сыворотке крови. В эмбриональном периоде мозговой нейротрофин, как и другие представители семейства, отвечает за выживание, рост и дифференцировку нейронов. В сформировавшейся нервной системе нейротрофин обеспечивает процессы нейропластичности и восстановления нейронов в условиях патологии [32]. Кроме того, мозговой нейротрофический фактор является одним из маркеров проявлений эндотелиальной дисфункции. В литературных источниках неоднократно обсуждались клинические и лабораторные проявления преэклампсии и HELLP-синдрома, которые в ряде работ авторы связывают с мозговой дисфункцией на фоне имеющейся эндотелиопатии. К сожалению, в настоящее время отсутствуют диагностически достоверные лабораторные показатели дисрегуляции работы головного мозга как важнейшего звена в патогенезе преэклампсии. На наш взгляд, мозговой нейротрофический фактор, определенный в сыворотке периферической крови, является одним из лабораторных показателей, позволяющих прогнозировать вероятные проявления преэклампсии и HELLP-синдрома и достоверно определять степень тяжести этих осложнений. Эти данные, впервые полученные нами, коррелируют с акушерскими осложнениями. Доказано, что биосинтез BDNF происходит в человеческих мегакариоцитах, впоследствии фактор накапливается и экспрессируется тромбоцитами и обнаруживается в сыворотке, и увеличение его концентрации, вероятнее всего, обусловлено усиленным высвобождением фактора при коагуляции [33].

Учитывая полученные результаты, мы считаем, что при помощи данного теста будет возможным прогнозировать такие тяжелые осложнения преэклампсии, как HELLP-синдром, отслойка плаценты. На основании полученных данных был разработан «Способ прогнозирования риска развития тяжелых осложнений преэклампсии», защищенный Патентом Российской Федерации [19]. Таким образом, впервые проведено исследование количественного содержания нейротрофического фактора в сыворотке крови беременных женщин и корреляция их с развитием акушерских осложнений, связанных с гипертензивными расстройствами.

ВЫВОДЫ

Количественное содержание мозгового нейротрофического фактора у беременных с гипертензивными расстройствами статистически значимо выше, чем у здоровых беременных и здоровых небеременных женщин.

Определение количественного содержания мозгового нейротрофического фактора в сыворотке периферической крови может быть использовано в качестве объективного маркера ранней диагностики гипертензивных расстройств и их осложнений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. ВОЗ. Материнская смертность. Информационный бюллетень № 348. Май 2012 г. – Url: <http://www.demoscope.ru/weekly/2012/0525/repod01.php>.
2. Внедрение цикла Анализа Критических Случаев в акушерской практике на уровне стационара / Европейское региональное бюро ВОЗ. – Копенгаген, 2017. – 104 с.7. – Url: <http://docs.spbmiac.ru/docs/materialy-voz/2017-god/informacionnyi-byulleten-za-sentyabr>
3. Материнская смертность в Российской Федерации в 2014 г. : Методическое письмо МЗ РФ от 09.10.2015. – 2015. – 72 с.
4. Серов, В. Н. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде : Клинические рекомендации / В. Н. Серов, Л. Н. Адамян, Е. М. Шифман // Протокол. – 2016. – С 7.
5. Радзинский, В. Е. Акушерство : Учебник / В. Е. Радзинский, А. М. Фукс. – М. : ГОЭТАР-Медиа, 2016. – 1040 с.
6. Материнские и перинатальные исходы при ранней и поздней преэклампсии / Г. В. Хлестова, А. О. Карапетян, М. Н. Шакая [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 6. – С. 41–47. – Url: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.6.41-7>.
7. Акушерство : национальное руководство : 2-е изд., перераб. и доп. / Под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова, В. Е. Радзинского. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.
8. Материнская смертность в Российской Федерации в 2018 г. : Методическое письмо МЗ РФ от 18.09.2019. – 34 с. – Url: http://oblzdrav.volgograd.ru/upload/iblock/79c/Methodicheskoe_pismo_po_MS_2018.pdf
9. Зильбер, А. П. Преэклампсия и эклампсия: клиничко-физиологические основы и алгоритмы диагностики / А. П. Зильбер, Е. М. Шифман, А. Г. Павлов – Петрозаводск, 1997. – 52 с.
10. Липатова, Е. В. Патогенетически обоснованные подходы к профилактике тяжелой преэклампсии, осложненной HELLP-синдромом / Е. В. Липатова, А. А. Игонина, Р. Р. Кафетулова // Современные аспекты профилактики заболеваний : Сборник материалов / Под ред. Г. П. Котельникова, И. И. Березина, В. А. Куркина [и др.]. – 2017. – С. 101–102.
11. Лемешевская, Т. В. Прогнозирование преэклампсии при проведении расширенного комбинированного пренатального скрининга первого триместра беременности / Т. В. Лемешевская, О. В. Прибушена. – Url: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.12.52-59>.
12. Способ персонализированного прогнозирования развития преэклампсии на основе анамнестических, фенотипических и генотипических предикторов / А. М. Торчинов, В. М. Кузнецов, А. В. Акуденко [и др.] // Проблемы репродукции. – 2018. – № 1. – С. 87–91.
13. Внедрение цикла Анализа Критических Случаев в акушерской практике на уровне стационара. – Европейское региональное бюро ВОЗ. – Копенгаген, 2017. – 104 с. 7. – <http://docs.spbmiac.ru/docs/materialy-voz/2017-god/informacionnyi-byulleten-za-sentyabr>
14. Гомазков, О. А. Апоптоз нейрональных структур и роль нейротрофических ростовых факторов. – М. : Издательство ИКАР, 2011. – 92 с. – Url: <http://www.ibmc.msk.ru/content/monography/GomazkovOA3.pdf>
15. Гомазков, О. А. Плейотропные эффекты нейротрофинов. – М. : ООО КДМ, 2010. [Gomazkov, O. A. Pleiotropic effects of neurotrophins. – М. : ООО КДМ, 2010. (In Russ.)]. – 136 с. – Url: <https://www.pharmacokinetica.ru/jour/article/view/249/247>
16. Нейротрофический и антиоксидантный потенциал нейропептидов и микроэлементов / О. А. Громова, А. В. Пронин, И. Ю. Торшин [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2015. – № 4. – Url: <https://cyberleninka.ru/article/n/nejrotroficheskiy-i-antioksidantnyy-potentsial-nejropeptidov-i-mikroelementov>.
17. Цепилов, С. В. Нейротрофины крови при хронической ишемии мозга / С. В. Цепилов, Ю. В. Каракулова // Пермский медицинский журнал, 2016. – № 6. – С. 60–65.
18. Юрьев, В. К. Основы медицинской статистики: учебно-методическое пособие / Под ред. В. С. Лучкевича. – СПб. : Изд-во СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2014. – 32 с. – Url: <http://ir.nmapo.edu.ua:8080/jspui/bitstream/lib/.pdf>
19. Патент Российская Федерация RU 2741730 С1. Способ прогнозирования риска развития тяжелых осложнений преэклампсии / Ю. В. Каракулова, М. М. Падроль, И. В. Кондратюк // Патентообладатель ФГБОУ ВО ПГМУ имени академика Е. А. Вагнера. – 2020. – Url: <https://findpatent.ru/patent/274/2741730.html>
20. Preeclampsia screening: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force / J. Henderson, J. Thompson, B. Burda, A. Cantor // JAMA. – 2017. – Vol. 317 (16). – P. 1668–1683. – Doi: 10.1001/jama.2016.18315.
21. Identification of potential early biomarkers of preeclampsia / A. Timofeeva, V. Gusar, N. Kan [et al.] // Placenta. – 2018. – № 61. – P. 61–71. – Doi: 10.1016/j.placenta.2017.11.011.
22. Iacobelli, S. Comparison of risk factors and perinatal outcomes in early onset and late onset preeclampsia: A cohort based study in Reunion Island / S. Iacobelli, F. Bonsante, P. Robillard // J. Reprod. Immunol. – 2017. – Vol. 123. – P. 12–16. – Doi: 10.1016/j.jri.2017.08.005.
23. Human infectious diseases and risk of preeclampsia: an updated review of the literature / M. Nourollahpour Shiadeh, Z. Behboodi Moghadam, I. Adam [et al.] // Infection. – 2017. – Vol. 45 (5). – P. 589–600. – Doi: 10.1007/s15010-017-1031-2.
24. Winship, A. Interleukin-11 is upregulated in preeclampsia and leads to inflammation and preeclampsia features in mice / A. Winship, E. Dimitriadis // J. Reprod. Immunol. – 2018. – № 125. – P. 32–38. – Doi: 10.1016/j.jri.2017.11.004.
25. Mean arterial pressure at 12, 22, 32 and 36 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia / A. Tayyar, K. Krithinakis, A. Wright [et al.] // Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. – 2016. – Vol. 47. – P. 573–579. – Doi: 10.1002/uog.15815.
26. Ali, S. Genetic, immune and vasoactive factors in the vascular dysfunction associated with hypertension in pregnancy / S. Ali, R. Khalil // Expert Opin Ther Targets. – 2015. – Vol. 19. – P. 1495–1515. – Doi: 10.1517/14728222.2015.1067684.
27. McMaster, K. Mitochondrial dysfunction in preeclampsia demonstrated by increased reactive oxygen species production. Poster Session II (Poster 337) / K. McMaster, V. Vaka, B. LaMarca // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2018. – Vol. 218 (1). – P. S209–S210.
28. HtrA3 Isoform-Specific ELISAs for Early Detection of Preeclampsia / Y. Wang, Y. Li, J. Hyett [et al.] // J. Biomol. Screen. – 2016. – P. 1087057116682425. – Doi: 10.1177/1087057116682425.
29. Barbacid, M. Neurotrophic factors and their receptors // Curr Opin Cell Biol. – 1995. – Vol. 7 (2). – P. 148–55.
30. Khan, N. Neurotrophins and neuropathic pain: role in pathobiology / N. Khan, M. T. Smith // Molecules. – 2015. – Vol. 20 (6). – P. 10657–88. – Doi: 10.3390/molecules200610657.

31. El Farra, J. Management of Hypertensive Crisis for the Obstetrician/Gynecologist / J. El Farra, C. Bean, J.N. Martin Jr. // Obstet. Gynecol. Clin. North. Am. – 2016. – Vol. 43 (4). – P. 623-637. – Doi: 10.1016/j.ogc.2016.07.005.
32. Barde, Y. A. Trophic factors and neuronal survival // Neuron. – 1989. – Vol. 2 (6). – P. 1525-34.
33. Measuring and Validating the Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Human Serum / Y. Naegelin, H. Dingsdale, K. Säuberli [et al.] // eNeuro. – 2018. – Vol. 5 (2). – Doi:10.1523/ENEURO.0419-17.2018/

Сведения об авторах

Кондратюк Иван Васильевич
ГКБ имени М.А. Тверье, г. Пермь, Россия
ФГБОУ ВО "ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера"
Минздрава России, г. Пермь, Россия
Email: ioann575@gmail.com
Каракулова Юлия Владимировна, д.м.н., профессор
ФГБОУ ВО "ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера"
Минздрава России, г. Пермь, Россия
Падруль Михаил Михайлович, д.м.н., профессор
ФГБОУ ВО "ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера"
Минздрава России, г. Пермь, Россия
Турова Елена Владимировна
ФГБОУ ВО "ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера"
Минздрава России, г. Пермь, Россия

Information about the authors

Ivan V. Kondratiuk
M.A. Tver'e City Clinical Hospital,
Perm, Russia
E.A. Wagner Perm State Medical University,
Perm, Russia
Email: ioann575@gmail.com
Julija V. Karakulova, PhD, Professor
E.A. Wagner Perm State Medical University,
Perm, Russia
Mihail M. Padrul, PhD, Professor
E.A. Wagner Perm State Medical University,
Perm, Russia
Elena V. Turova
E.A. Wagner Perm State Medical University,
Perm, Russia