

**Н.И.Киселева**Витебский государственный  
медицинский университет  
г. Витебск

## Дисфункция эндотелия при гестозе: патогенез, диагностика и лечение

*Высокая частота материнской и перинатальной заболеваемости и смертности при гестозе объясняется отсутствием точных знаний о патогенезе и, как следствие, отсутствием ранних и достоверных диагностических критериев, действенных мер лечения и профилактики. В работе рассмотрен вопрос роли оксида азота, простаглицлина и тромбосана, эндотелинов, ангиотензина II, эндотелиоцитов в патогенезе гестоза. Изложены методы исследования функции эндотелия и коррекции эндотелиальной дисфункции.*

Гестоз – это осложнение гестационного процесса, проявляющееся полиорганной и полисистемной недостаточностью, в основе которой лежат расстройства функций центральной и вегетативной нервной, сердечно-сосудистой, эндокринной систем, а также нарушения обменных процессов, иммунного ответа и других функций организма [26]. В настоящее время гестоз является одной из самых актуальных проблем современного акушерства ввиду широкой распространенности, сложности этиопатогенеза, недостаточной эффективности лечебно-профилактических мероприятий; высокой частоты материнской и перинатальной заболеваемости и смертности; снижения индекса здоровья женщин, перенесших данное осложнение беременности; больших экономических затрат на проведение интенсивной терапии и реанимации пациенток с этой патологией. Высокая частота материнской и перинатальной заболеваемости и смертности объясняется отсутствием точных знаний о патогенезе гестоза и, как следствие, отсутствием ранних и достоверных диагностических критериев, действенных мер лечения и профилактики.

### **Роль эндотелия в развитии гестоза.**

Эндотелий – это важный паракринный орган, диффузно рассеянный по всем тканям организма, непрерывно синтезирующий большое количество биологически активных веществ, важных для контроля свертывания крови и фибринолиза, регуляции тонуса сосудов и их проницаемости, ангиогенеза и т.д. Главная роль эндотелия сосудов в организме

человека – это поддержание гомеостаза путем регуляции равновесного состояния противоположных процессов: а) тонуса сосудов (вазодилатация/вазоконстрикция); б) анатомического строения сосудов (синтез / ингибирование факторов пролиферации); в) гемостаза (синтез и ингибирование факторов фибринолиза и агрегации тромбоцитов); г) местного воспаления (выработка про- и противовоспалительных факторов) [35,43,46,52,65,66].

В настоящее время многие исследователи рассматривают гестоз как острую патологию эндотелия (генерализованное поражение эндотелия сосудов или эндотелиальную дисфункцию), приводящую к нарушению сосудистого тонуса, сосудистой проницаемости, баланса между тромбогенным потенциалом сосудистой стенки и ее тромборезистентностью [4,5,12,26,27]. Уменьшение секреции эндотелием простаглицлина, эндотелиального релаксирующего фактора и абсолютное или относительное увеличение продукции тромбосана  $A_2$  и эндотелина являются ведущими факторами в патогенезе гипертензии при беременности [1,6,24,26,30,42].

Однако по вопросу, что является пусковым механизмом повреждения эндотелия, мнения исследователей расходятся. Предполагается наличие двух основных причин заболевания: плацентарной как результата сниженной плацентарной перфузии и материнской как следствия предшествующих нарушений функции эндотелия у матери, обусловленных наличием экстрагенитальных заболеваний (артериальная гипертензия, сахарный диабет, нарушение жирового обмена, заболевания почек и др.). Сочетание материнских и плацентарных причин является особенно неблагоприятным и приводит к выраженной эндотелиальной дисфункции [27].

Для объяснения роли плаценты в развитии эндотелиальной дисфункции предложено несколько теорий:

плацентарной ишемии, согласно которой развивающиеся в результате недостаточности 2-й волны инвазии трофобласта и отсутствия гестационных изменений в спиральных артериях нарушение кровотока, ишемия в маточно-плацентарной зоне [2,56] приводят к эндотелиальной дисфункции;

иммунной дезадаптации – повреждение эндотелия сосудов возникает в результате иммунологических нарушений (резкой активации цитолитических Т-лимфоцитов, усиления продукции цитокинов, отложения на поверхности эндотелия иммунных комплексов и др.)

Известно, что прикрепление плодного яйца и образование плаценты находятся под иммунологическим контролем. Иммунная дезадаптация может быть причиной патологической имплантации, а та в свою очередь плацентарной ишемии и последующей эндотелиальной дисфункции. Повреждению эндотелия сосудов способствует и чрезмерная активация системы перекисного окисления липидов, которая происходит под воздействием «цитокиновой атаки» на эндотелиоциты [14,19]. Ивановой Л.А. [7] выявлена связь между уровнем противовоспалительных цитокинов (фактор некроза опухолей, интерлейкин -1 $\beta$ ) и степенью тяжести гестоза:

накопления в сосудистой стенке липопротеинов низкой плотности – увеличенный уровень свободных жирных кислот, накопление триглицеридов эндотелиальными клетками при гестозе могут быть следствием опосредованного цитокинами оксидативного стресса, вызванного ишемией плаценты, активированными лейкоцитами или результатом сочетанного действия этих факторов [27];

наследственной предрасположенности – определенные варианты генотипов матери и эмбриона в сочетании с особенностями взаимодействия трофобласта с клетками эндометрия обуславливают нарушения его инвазии и совместно с токсическим эффектом липопротеинов низкой плотности и оксидативным стрессом способствуют прогрессированию ранее существовавшей или возникновению первичной эндотелиальной дисфункции и последующему развитию клиники гестоза [27].

Большое внимание в современных исследованиях функционального состояния эндотелия при гестозе уделяется эндотелиальному фактору вазорелаксации, представляющему собой монооксид азота (NO), который в организме синтезируется в ответ на физиологическую потребность из аминокислоты L-аргинина под влиянием фермента NO-синтетазы (NOS) [16,54,60]. NO-синтетаза существует в виде трех основных изоформ: нейрональная (n NOS), эндотелиальная (eNOS) и макрофагальная (mac NOS) или индуцибельная (iNOS). Нейрональная и эндотелиальная NOS являются ферментами со стабильной активностью, то есть стационарными, конститутивными; постоянно содержатся в клетках и тканях (эндотелиальных клетках сосудов, тромбоцитах, некоторых нейронах, мозговом

слое надпочечников, почках и др.), являются кальцийзависимыми и для проявления своей активности должны связываться с кальмодулином. Под влиянием стимулов, вызывающих повышение концентрации кальция в клетке, конститутивная NO-синтетаза активируется, что приводит к синтезу NO, который, активируя растворимую гуанилатциклазу, вызывает повышение уровня ц-ГМФ в клетках-мишенях. В сосудах NO синтезируется в эндотелии, а затем диффундирует в соседние гладкомышечные клетки, где вызывает активацию ц-ГМФ-зависимой протеинкиназы, последующее снижение концентрации кальция, ослабление сосудистой гладкой мышцы и вазодилатацию. Высказано предположение, что NO является конечной эффекторной молекулой всех нитровазодилататоров, которые активируют гуанилатциклазу [40].

Индуцибельная (кальций-независимая) NO-синтетаза в норме обычно в клетках не присутствует. Под влиянием различных факторов, связанных с процессами воспаления и свободнорадикального окисления, она вызывает образование и длительное выделение в макрофагах, нейтрофилах, моноцитах, фибробластах и других клетках больших количеств NO [41,55], который оказывает в этом случае мощное повреждающее действие на проникшие в организм чужеродные клетки и микроорганизмы, осуществляя таким образом защитную функцию.

Важнейшими стимулами, определяющими уровень базальной продукции NO в эндотелиальных клетках, являются пульсирующий характер кровотока и особенно напряжение сдвига – силы воздействия на эндотелий прилегающего потока движущейся крови, определяемой в соответствии с формулой Пуазейна. Величина напряжения сдвига пропорциональна вязкости крови и скорости кровотока и обратно пропорциональна радиусу просвета сосуда. Поэтому любое уменьшение диаметра сосуда при постоянном кровотоке вызывает увеличение напряжения сдвига, приводящее к повышению продукции NO в эндотелии. Стимуляция образования NO в эндотелиальных клетках препятствует вазоконстрикции [25].

Монооксид азота является самым мощным из всех известных эндогенных вазодилататоров. Нормально функционирующий эндотелий отличает непрерывная базальная выработка NO, что необходимо для поддержания нормального базального тонуса сосудов. Сосуды малого диаметра синтезируют больше NO, чем крупные. За счет этого NO регулирует периферическое сопротивление, артериальное давление и распределение кровотока в сосудистой сети. Поскольку NO регулирует тонус

сосудов, в том числе и резистивных, снижение синтеза или биодоступности NO приводит к вазоконстрикции и повышению периферического сосудистого сопротивления. При этом NO опосредует дилатацию почечных сосудов и соответственно контролирует функцию почек, в особенности механизмы выведения натрия из организма. Поэтому ослабление этих NO-зависимых механизмов способствует развитию гипертензии [13,47].

Монооксид азота влияет на продукцию еще двух вазоактивных веществ – простациклина и эндотелиоцитарного фактора гиперполяризации: он увеличивает образование простациклина и подавляет продукцию эндотелиоцитарного фактора гиперполяризации. Продуцируемый под действием eNOS NO не только участвует в регуляции сосудистого тонуса и артериального давления, но и выполняет следующие важные функции: ингибирует адгезию, активацию, секрецию и агрегацию тромбоцитов, а также адгезию лейкоцитов к эндотелию; подавляет освобождение митогенов из тромбоцитов; регулирует образование эндотелиоцитами эндотелина -1 и фактора активации тромбоцитов; ингибирует миграцию и пролиферацию сосудистых гладкомышечных клеток; регулирует биологическое действие ангиотензина-2 и т.д. [25,29,37,48,49,59,62].

До настоящего момента не систематизированы данные о роли нарушения синтеза NO в патогенезе развития гипертензивного синдрома у беременных. Многие исследователи [6,18,24,30,31,32,33,39,42,45] указывают на снижение активности NO-синтетазы в плаценте при гестозах, а также уровня NO в сыворотке крови беременных с преэклампсией. Однако другие авторы [8,51,53] отмечают повышение NO-синтетазной активности в тканях плаценты при этой патологии, увеличение концентрации NO и его метаболитов, ионов NO<sub>2</sub> и NO<sub>3</sub>, в материнской и пуповинной крови, в амниотической жидкости, что объясняется компенсаторными механизмами. Di Lorio R. et al. [38] отмечают повышение экскреции ионов NO<sub>2</sub> и NO<sub>3</sub> с мочой у беременных с гестозом. Следует отметить, что рядом исследователей [34,41] не найдено различий в активности NO-синтетазы и продукции NO при гестозе и неосложненной гестозом беременности.

Известно, что имеющийся относительный дефицит NO в условиях развивающегося гестоза может быть обусловлен разрушением или захватом молекулы NO свободными радикалами. Утолщение стенок артериол при дефиците NO может приводить к нарушению эндотелийзависимой вазодилатации, увеличению периферического сопротивления кровотоку и

таким образом способствовать повышению АД [22].

Нами установлено, что у беременных женщин с гестозом различной степени тяжести отмечается снижение содержания стабильных продуктов деградации монооксида азота (нитратов/нитритов) в плазме крови по сравнению с беременными женщинами с неосложненным гестозом течением беременности, и величина показателя нитраты/нитриты зависит от степени тяжести гестоза [9,11].

Некоторые авторы [3,17,21,42] определяют гестоз как состояние относительного дефицита простациклина и доминирования тромбосана. Простациклин – вазодилататор, который расширяет просвет сосудов за счет стимуляции синтеза NO; повышает проницаемость стенки сосудов; в просвете сосудов тормозит агрегацию тромбоцитов и препятствует их адгезии к стенкам сосудов. При гипертонической болезни, сахарном диабете и другой экстрагенитальной патологии уменьшается способность эндотелиальных клеток вырабатывать простациклин, поэтому гестоз быстрее возникает на фоне сопутствующей соматической патологии и всегда чреват развитием тяжелой мультисистемной дисфункции.

Недостаточная продукция простациклина или гиперпродукция тромбосана, нарушение их баланса сопровождается вазоконстрикцией прекапилляров, артериол, артерий, патологической гиперкоагуляцией, а при длительном нарушении формированием хронического диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС), снижением микроциркуляции в плаценте, ухудшением состояния плода (гипоксия, задержка внутриутробного развития) [21]. При гестозе, сопровождающимся повреждением эндотелия, снижается способность эндотелиальных клеток вырабатывать простациклины. По данным Савельевой Г.М.[17] при тяжелой форме гестоза уровень тромбосана превышает физиологические значения в 2,6 раза, тогда как содержание простациклина прогрессивно снижается по мере утяжеления гестоза. По данным Зазерской И.Е.[3] в плазме крови беременных, страдающих гестозом, содержание простациклина снижено на 11,8%, а тромбосана увеличено в 3,5 раза по сравнению со здоровыми беременными.

В последние годы большое значение в развитии эндотелиальной дисфункции при гестозе придается эндотелинам, способным как непосредственно, так и опосредованно через генерацию NO и образование ангиотензина II (А II) влиять на изменение сосудистого тонуса. Эндотелин – самое мощное сосудосуживающее вещество, синтезируемое в эндотелии. В

организме присутствует несколько форм пептида, незначительно различающихся по химическому строению, но имеющих разную физиологическую активность и локализацию в организме: эндотелин -1,2 и 3. Образование эндотелина стимулируют тромбин, А II, липопротеины низкой плотности, клеточные факторы роста, интерлейкин и другие. Простаглицлин, NO, простагландин E<sub>2</sub> и атриопептин подавляют его продукцию. В большинстве случаев эндотелин секретируется из эндотелия внутрь, к мышечным клеткам, где расположены чувствительные к нему ETA – рецепторы. Меньшая часть синтеза-руемого пептида, взаимодействуя с рецепторами ETB- типа, стимулирует синтез NO. Таким образом, один и тот же медиатор реализует две противоположные сосудистые реакции (сокращение и расслабление) посредством взаимодействия с разными типами рецепторов, опосредующими различные процессы.

Важнейшей функцией эндотелинов является участие в регуляции сосудистого тонуса, в том числе в регуляции тонуса сосудов маточно-плацентарного бассейна. Они оказывают констрикторное действие на плацентарные сосуды и сосуды пуповины, причем это действие наиболее выражено при деэндотелизации, а также способствуют нарушению кровотока в сосудах маточно-плацентарного бассейна за счет гипертонуса матки, поскольку миометрий обладает повышенной чувствительностью к ним [44,58]. Высокой чувствительностью к эндотелину обладают почечные артерии [64], деструкция эндотелия с его последующей дисфункцией приводит к повреждению почек при гестозе, что проявляется снижением почечного кровотока, клубочковой фильтрации и экскреции натрия. По данным Ивановой Л.А. и соавт. [7], Шифмана Е.М. [26] эндотелин сам может приводить к вторичной вазоконстрикции, ишемии тканей, альтерации эндотелия.

Констрикцию артериальных сосудов и ослабление эффекта NO вызывает также ангиотензин II. Это мощный медиатор окислительного стресса, стимулирующий выработку цитокинов и инициирующий тем самым воспалительный процесс в сосудистой стенке. Поврежденные эндотелиоциты секретируют ферменты, в т.ч. ангиотензин, превращающий фермент (АПФ), который не только участвует в синтезе А II, но и усиливает деградацию брадикинина. Ослабление стимуляции брадикининовых рецепторов приводит к снижению синтеза NO и вазоконстрикции.

Следует отметить, что при развитии таких симптомов гестоза, как отеки беременных, а особенно при присоединении артериальной

гипертензии, уже, по-видимому, имеет место дисбаланс систем, регулирующих сосудистый тонус с явным ослаблением депрессорных (NO, кинины) и преобладанием прессорных факторов (эндотелин 1,2 и ангиотензин II) [1]. Это неизбежно приводит к вазоспазму, увеличению периферического сопротивления кровотоку, ограничению маточно-плацентарного кровообращения, гипоперфузии тканей, в первую очередь почек и, как следствие, – к повышению артериального давления у матери и развитию фетоплацентарной недостаточности и синдрома задержки внутриутробного развития плода [42].

Важным патогенетическим фактором развития комплекса нарушений, называемых эндотелиальной дисфункцией при гестозе, может быть нарушение целостности эндотелиальной выстилки микрососудов, обнажение субэндотелиальных структур, что в свою очередь инициирует адгезию и агрегацию тромбоцитов и тромбогенез. Происходящее при гестозе повреждение эндотелия сосудов подтверждается увеличением уровня эндотелиоцитов, циркулирующих в плазме крови (ЦЭК) [5,10,14,20,27]. Циркулирующие в крови эндотелиальные клетки имеют ультраструктурные признаки повреждения (вакуолизация цитоплазмы, кратероподобные образования на поверхности клеток, исчезновение микроворсинок). Как было показано П.Д.Свечниковым [20], процесс деструкции эндотелия сосудов является системным (при гистологическом исследовании выявлено, что десквамация и деструкция эндотелия наблюдается не только в сосудах маточно-плацентарной области, но и в периферических сосудах кожи беременных с эклампсией).

Некоторые авторы рассматривают показатель ЦЭК как маркер степени тяжести, прогноза развития и эффективности лечения гестоза. Так, по данным М.С. Занулиной [5], у беременных с нефропатией II степени количество эндотелиоцитов в крови увеличивается в 2,3 раза, с нефропатией III степени – в 3,5 раза, при преэклампсии – в 4,2 раза по сравнению со здоровыми беременными. Аналогичные данные получены в исследованиях других авторов [10,23,27]. Подтверждением прогрессирования повреждения эндотелия при нарастании тяжести гестоза являются полученные данные о корреляции количества в крови клеток эндотелия со степенью тяжести заболевания (коэффициент корреляции 0,680) [20].

### **Оценка функции эндотелия.**

Определение специфических маркеров дисфункции эндотелия позволяет установить факт ее развития до появления клинических

симптомов и определить степень ее тяжести. В клинической практике функциональную активность эндотелия оценивают с помощью инструментальных методов [15]. Для этого исследуют эндотелийзависимую вазодилатацию при фармакологических пробах, пробе с реактивной гиперемией (по изменению напряжения сдвига при прекращении/восстановлении кровотока по плечевой артерии). Регистрацию динамики изменения кровотока в различных сосудистых бассейнах проводят с использованием ультразвуковой доплерографии или окклюзионной плетизмографии.

Другим методом оценки выраженности эндотелиальной дисфункции является лабораторная диагностика, основанная на оценке содержания в крови различных веществ, образующихся в эндотелии [15,27]. С этой целью применяют: определение в крови уровня десквамированных эндотелиальных клеток, стабильных продуктов деградации монооксида азота, тромбомодулина, простаглицина, тканевого активатора плазминогена, фактора Вилленбранда, ингибитора тканевого фактора и др.

Косвенно оценить состояние эндотелия можно по исследованию содержания в крови факторов, повреждающих эндотелий, уровень которых коррелирует с эндотелиальной дисфункцией. К таким факторам относятся: гиперхолестеринемия, гипергомоцистеинемия, асимметричный диметиларгинин, липопротеин, ксаетиноксидаза, цитокины ( ИЛ-1 $\beta$ ,  $\alpha$  – ФНО, ИЛ-8 и др).[15].

Наиболее простыми, доступными в практическом отношении, информативными методами оценки функционального состояния эндотелия при гестозе являются методы определения ЦЭК, стабильных продуктов деградации монооксида азота в плазме крови и оценка эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии с помощью пробы с реактивной гиперемией и применением ультразвука высокого разрешения.

### **Методы коррекции эндотелиальной дисфункции**

Терапия эндотелиальной патологии должна быть направлена на восстановление равновесия описанных выше факторов, ограничение действия одних эндотелиальных медиаторов и компенсацию дефицита других. В настоящее время существует два подхода к предупреждению и коррекции дисфункции эндотелия: немедикаментозный и медикаментозный. К немедикаментозным методам, которые имеют значительно меньше противопоказаний и побочных эффектов во время беременности, чем

медикаментозные, относятся [13,28]: диета с ограничением жиров, отказ от курения, дозированная адаптация к умеренной физической нагрузке и гипоксии (гипобарическая гипоксия).

Из медикаментозных препаратов с целью улучшения состояния эндотелия при гестозе используют:

1. Препараты, содержащие омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (рыбий жир, эйконал, полиен, полиск, теком, омега-3, РВ-1ЕFA, масло из семян льна) [27,28,60]. Механизм их действия обусловлен влиянием на метаболизм арахидоновой кислоты, что приводит к выраженному изменению баланса простаглицин-тромбоксановой системы в сторону увеличения простаглицина I<sub>2</sub>. Профилактическая доза приема эйконала, полиена, полиска, текома – по 4-12 капсул, в дозе 8,0 г/сутки. Длительность лечения проводится в зависимости от степени риска развития гестоза, но не менее 3 месяцев. Масло из семян льна принимают по 1 ст. ложке в день, рыбий жир – по 2 капсулы 3 раза в сутки.

2. Антиоксиданты – способны улучшать эндотелиальную функцию за счет влияния на продукты окислительного стресса [27,50,57, 61,63]. Их применение должно быть комплексным и комбинированным: содержать и водо- и жирорастворимые компоненты, донаторы фенольных, аскорбатных соединений, карбоновых кислот. Целесообразно одновременно использовать токоферол, аскорбиновую кислоту, унитиол. Канефрон - растительный препарат, обладает комплексным антиоксидантным, сосудорасширяющим, спазмолитическим действием, а также противовоспалительным, нефропротекторным и диуретическим. Препарат показан для профилактики гестоза во второй половине беременности. Принимают по 50 капель 3 раза в день несколькими курсами длительностью не менее 1 месяца. Можно использовать с целью лечения гестоза. Хофитол – обладает антиоксидантным, гепатопротекторным, антитоксическим, желчегонным и диуретическим свойствами. Препарат нормализует ферменты антиоксидантной защиты, внутриклеточный обмен холестерина и липидов, уменьшает образование ЛПНП, улучшает реологические свойства крови, клубочковую фильтрацию, оказывает мембраностабилизирующее действие, улучшает детоксикационную функцию печени. С целью профилактики гестоза используют по 2 таблетки 3 раза в день в течение 2-3 недель, начиная с I триместра беременности. В качестве антиоксидантной терапии эффективно применение озона, который стабилизирует окислительно-восстановительный потенциал

организма, активизирует антиоксидантную систему, повышает чувствительность микрофлоры к антибиотикам и может применяться как самостоятельное средство.

3. Деагрегантная терапия [27] – аспирин в дозе 0,06-0,1 г/сут. никотиновая кислота по 0,05 3 раза в сутки, трентал по 0,10-0,2 3 раза в сутки, курантил 25 мг 3 раза в сутки курсами 2-4 недели.

4. Антикоагулянтная терапия [27] – способствует улучшению состояния эндотелия и тем самым улучшению кровообращения как в системном, так и в маточно-плацентарном кровотоке. С этой целью используют как гепарин, так и низкомолекулярные гепарины (фраксипарин, фрагмин, клексан). Особенно перспективным антикоагулянтным средством, используемым с целью коррекции состояния эндотелия, является сулодексид (Вессел Дуэ Ф). Этот препарат обладает высокой степенью тропности к эндотелию сосудов: 90% его адсорбируется именно там. Антикоагулянтные средства нецелесообразно применять при тяжелой гестозе, при тромбоцитопении и выраженной гипертензии (АД 160/100 мм рт.ст. и выше). Клексан, фрагмин и фраксипарин для профилактики гестоза у беременных в группе высокого риска и для лечения используют подкожно 1 раз в день в течение 5-10 дней. Применение сулодексида должно начинаться с внутримышечных инъекций 1 раз в день в течение 10 дней, затем продолжаться перорально по 1 капсуле 2-3 раза в день в течение 1-2 месяцев.

5. Гипотензивные препараты:

- нитраты - восстанавливают дефицит эндогенного NO [22];

- антагонисты ионов кальция - тормозят активность АП и эндотелина в гладких мышцах сосудов, усиливая вазодилататорный эффект NO, оказывают ангиопротективный эффект, обусловленный снижением тока ионов Са через L-каналы, торможением агрегации тромбоцитов, уменьшением адгезии моноцитов и пролиферации гладкомышечных клеток, инактивацией эндотелина, ингибируют экспрессию молекул адгезии лейкоцитов [36];

- б-адреноблокаторы (целипролол, бопиндолол, небиволол) - восстанавливают эндотелиальную функцию при артериальной гипертензии, стимуляция синтеза NO опосредуется блокадой эндотелиальных 5-HT<sub>1a</sub> серотониновых рецепторов.

Таким образом, исследования последних лет убедительно свидетельствуют о том, что дисфункция эндотелия играет ведущую роль в развитии гестоза. Определение маркеров эндотелиальной дисфункции их при этом осложнении беременности имеет большое прак-

тическое значение, так как позволяет клиницисту провести раннюю диагностику гестоза, оценить степень его тяжести и осуществить контроль эффективности проводимой терапии. Коррекция эндотелиальной дисфункции при гестозе поможет существенно улучшить исход беременности как для матери, так и для плода.

## Литература

1. Блощинская И.А. Роль основных вазоактивных факторов сосудистого эндотелия в развитии гестоза // *Росс. вестник ак.-гин.* - 2003. - Том 3, №4. – С.7-10.
2. Духина Т.А., Оразмурадов А.А., Демидов Б.С. Особенности маточно-плацентарного кровотока при угрозе прерывания беременности на фоне урогенитальной инфекции
3. // *Мат. научно-практ. конф. «Амбулаторная акушерско-гинекологическая помощь».* – М., 2001. – С. 96-102.
4. Зазерская И.Е. Определение функциональной и метаболической активности тромбоцитов при позднем токсикозе беременных: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Л., 1991. – 21 с.
5. Зануйлина М.С. Особенности действия клофелина на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз у беременных с поздним токсикозом: Автореф. дис. к.м.н. – СПб., 1995. – 20с.
6. Зануйлина М.С., Петрищев Н.Н. Эндотелиальная дисфункция и ее маркеры при гестозе // *Журнал акуш. и женских болезней.* – 1997, выпуск 1. – С. 59 – 62.
7. Зозуля О.В., Рогов В.А. Оксид азота: роль в развитии осложнений беременности и в их профилактике у женщин с гипертонической болезнью и хроническим гломерулонефритом // *Терап. Архив.* - 1997. - №6. – С.17-20.
8. Иванова Л.А., Кисина Т.Е., Мозговая Е.В. Роль адгезивных молекул в патогенезе гестоза // *Актуальные вопросы клинической и экспериментальной медицины: Сб. тезисов.* – СПб.: СПбМАПО, 2002. – С.200.
9. Кинит Д.Н. Гестоз как системная воспалительная реакция: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2000.
10. Киселева Н.И. Содержание продуктов деградации NO (нитратов/нитритов) и количество циркулирующих эндотелиоцитов в крови беременных женщин с гестозами // *Фундаментальные, клинические и фармацевтические проблемы патологии человека. Сборник трудов сотрудников ВГМУ, выпуск 2.* – Витебск: ВГМУ, 2003. - С.327-329
11. Киселева Н.И., Занько С.Н., Солодков А.П. Определение циркулирующих эндотелиальных клеток в крови у беременных с гестозом // *Достижения фундаментальной, клин. мед. и фармации (тез. докл. 59-ой научной сессии университета, посвященной 70-летию ВГМУ).* - Витебск, 2004. – С.100-101
12. Киселева Н.И., Занько С.Н., Солодков А.П. Маркеры дисфункции эндотелия при гестозе //

- Дисфункции эндотелия: экспериментальные и клинич. исслед. Труды III-ей междунар. научно-практич. конфер. - Витебск: ВГМУ, 2004. - С.201- 204.
13. Макацария А.Д., Мищенко А.Л., Бицадзе В.О., Мааров С.В. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови в акушерской практике. - М.:Триада -X, 2002. - 496 с.
  14. Манухина Е.Б., Малышев И.Ю. Роль оксида азота в развитии и предупреждении дисфункции эндотелия // Вестник Вит. госуд. мед. университета. - Том 2, № 2, 2003. - С. 5-17.
  15. Медвединский И.Д. Синдром системного воспалительного ответа при гестозе // Вестник интенсивной терапии. - 2000. - № 1. - С. 21-24.
  16. Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Дисфункция эндотелия и методы ее коррекции // Дисфункции эндотелия: экспериментальные и клинич. исслед. Труды III-ей междунар. научно-практич. конфер. - Витебск: ВГМУ, 2004. - С.25- 30.
  17. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Охотин В.Е., Косяцин Н.С. Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих. - М.: Наука, 1998. - 155 с.
  18. Савельева Г.М., Ефимов В.С., Гришин В.Л., Дживелегова Г.Д. Современные понятия о возможностях коррекции нарушений гемокоагуляции при поздних токсикозах беременных // Акушерство и гинекология. - 1989. - N 5. - С. 14-17.
  19. Салов И.А., Глухова Т.Н., Чеснокова Н.П., Довгалецкий П.Я. Механизмы развития артериальной гипертензии при гестозе различной степени тяжести // Российский вестник акушер-гинеколога. - № 6. - 2003. - С. 8 -10.
  20. Салов И.А., Чеснокова Н.П., Глухова Т.Н. Закономерности развития системных обменных нарушений при гестозе // Росс.вестн. акуш.-гин. - 2002.- Т.1. - № 3 (5). - С.66-70.
  21. Свечников П.Д. Маркеры повреждения эндотелия при беременности, осложненной гестозом: Автореф. дис. ... канд. мед.наук. - СПб., 2000. - 23 с.
  22. Сидорова И.С. Поздний гестоз. - Москва, 1996. - 222 с.
  23. Супряга О.М. Роль эндотелиальной дисфункции в генезе гипертензивных состояний у беременных // Акуш. и гинек. - 1995. - №6. - С. 5-9.
  24. Тимофеева Т.В. Функциональное состояние эндотелия у беременных с нарушением функций печени на фоне ОПГ-гестоза и холлестатического гепатоза: Автореф. дис. ... канд. мед.наук. - СПб., 2003. - 27 с.
  25. Черепанова А.М. Нитроксидерические процессы и их коррекция при гестозе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Челябинск, 2003.
  26. Шебеко В.И. Эндотелий и система комплемента. - Витебск, ВГМУ, 1999. - 149 с.
  27. Шифман Е.М. Преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром. - Петрозаводск: Изд-во «ИнтелТек», 2003- 432 с.
  28. Эндотелиальная дисфункция при гестозе. Патогенез, генетическая предрасположенность, диагностика и профилактика (методические рекомендации). Мозговая Е.В., Малышева О.В., Иващенко Т.Э. и др. - СПб.: ООО «Издательство Н-Л», 2003. - С.32.
  29. Allison A, Frank B. Dietary modulation of endothelial function: implications for cardiovascular disease. // Am J Clin Nutr. - 2001. - Vol.73. - P. 673-86.
  30. Azurna H., Ishikawa M., Sekizaki S. Endothelium-depedent inhibition of platelet aggregation. // Brit. J. Pharmacol. - 1986. - V. 88. - P. 411-415.
  31. Bernheim J. Hypertension in pregnancy // Nephron. - 1997. - Vol.76, № 3. - P. 254-263.
  32. Boura A.L., Walters W.A., Read M.A. et al. // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. - 1994. - Vol. 21, № 10. - P. 737 - 748.
  33. Brennecke S.P., Gude N.M., Di Julio J.L., King R.G. Reduction of placental nitric oxide synthase activity in preeclampsia // Clin. Sci. (Colch.) - 1997. - Vol. 93, № 1. -P. 51-55.
  34. Clark B.A., Ludmir J., Epstein F.H. et al. Urinary cyclic GMF, endothelin and prostaglandin E 2 $\alpha$  in normal pregnancy and preeclampsia//Am.J.Perinatol. - 1997.- Vol.14, № 9. - P. 559-562.
  35. Conrad K.R., Davis A.K. Nitric oxide synthase activity in placenta from women with preeclampsia // Placenta. - 1995. - Vol. 16, № 8. - P. 691 - 699.
  36. Cooke J.P, Tsao P.S. Is NO an endogenous antiathero-genic molecule?// Arterioscler. Thromb. -1994. Vol. 14.- P. 653-655.
  37. Dawes M, Bret SE. The vasodilator action of nebivolol in forearm vasculature of subjects with essential hypertension.// Br J Clin Pharmacol. - 1994. - Vol.48. - P. 460-63.
  38. De Graaf J.C., Banga J.D., Moncada S et al. Nitric oxide functions as an inhibitor of platelet adhesion under flow conditions. - // Circulation. - 1992. - V. 85. - P. 2284-2290.
  39. Di Lorio R., Marioni E., Emiliani S. Nitric oxide in preeclampsia^ lack of evidence for decreased production // Eur. J. obstet. Gynecol. Reprod. Biol. - 1998. - Vol. 76, №1. - P. 65-70.
  40. Facchinett F., Longo M., Piccinini F. et al. Arginine load in preeclampsia a test of nitric oxide reserve // Prenatal and Neonatal Medicine. - 1997. - Vol.2 Suppl.1. - P.7.
  41. Feelisch m., Noack E. The in vitro metabolism of nitrovasodilators and their conversion into vasoactive species //Heart Failure Mechanisme and Management / Eds. By B.S. Levis, A. Kimchi - Berlin: Springler Verlag, 1991. - P. 241 - 255.
  42. Forstermann U., Biochemistry and molecular biology of nitric oxide synthases // Arzneimittelforschung. - 1994. - Bd.44. - S. 402-
  43. ~~40~~ Fedman S.A., Lubarsky S.L., Ahokas R.A., Nova A. Preeclampsia and related of disonders. Clinical aspects and relevance of endothelin and nitric oxide //Clin.Perinatol. - 1995. - Vol. 22. - №2. - P. 343 - 355.

44. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980; 288: 373-376.
45. Furuhashi N., Kimura H., Nagae H., Yajima A. Maternal plasma endothelin levels and fetal status in normal and preeclamptic pregnancies // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 1995. – Vol.39, № 2. – P. 88-92.
46. Garmendia J.V., Gutierrez V., Blanca I. et al. Nitric oxide in different types of hypertension during pregnancy // *Clin. Sci. (Colch.)* – 1997. – Vol. 93, №51. – P. 413-421
47. Hahn A.W., Resink T.J., Scott-Burden T. et al. Stimulation of endothelin mRNA and secretion in rat vascular smooth muscle cells: a novel autocrine function. *Cell Regulation*. 1990; 1: 649-659.
48. Khlar S. The role of nitric oxide in hypertension and renal disease progression. – *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2001. – Vol.16 (Suppl 1). – P. 60-62.
49. Kubes P., Suzuki m., Granger D.N. Nitric oxide: An endogenous modulator of leukocyte adhesion. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1991.- V.88. – P.4651-4655.
50. Lefer A.M. Nitric oxide: Nature's naturally occurring leukocyte inhibitor.// *Circulation.* – 1997.- V. 95. – P. 553-554.
51. Levine GN, Frei B, Koulouris SN, et al. Ascorbic acid reverses endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. // *Circulation.* – 1996. – P. 93.
52. Lual F., Young A., Greer I.A. NO concentration are increased in the fetoplacental circulation in preeclampsia // *Am. J. Obstet. Gynec.* – 1995. – Vol.173, № 3, pt.1. – P. 714-718.
53. Lusher T.F., Barton M. Biology of the endothelium. *Clin. Cardiol*, 1997; 10 (suppl 11), II - 3-II-10.
54. Mandach von U., lauth P., Huch R., Huch A. NO-concentration in amniotic fluid from women with preeclampsia and infections // *Prenatal and Neonatal Medicine.* – 1997. –Vol.2, Suppl.1. –
55. Maffetta M., Facchinetti F., Neri L. et al. L-arginine infusion decreases platelet aggregation // *Prenatal and Neonatal Med.* – 1997. – Vol.2, Suppl 1. – P. 27.
56. Morris N.H., Eaton B.M., Sooranna S.R. et al. NO-synthase activity in placental bed tissues from normotensive pregnant women // *Lancet.* – 1993. – Vol. 342. – P. 679-680.
57. Noguera Sanchez M.F., Ayuala Barahona T., Arredondo Soberon F., Morgan M.A. Observation on preeclampsia-eclampsia and the advances in the evolution of some laboratory tests// *Ginecol. Obstet. Mex.* – 1997. – Vol. 65. – p. 300-304.
58. O'Donnell VB, Chumley PH, Hogg N, et al. Nitric oxide inhibition of lipid peroxidation: kinetics of reaction with lipid peroxyl radicals and comparison with  $\alpha$ -tocopherol. // *Biochemistry.* – 1997. - Vol. 36. – P. 15216-23.
59. Sabry S., Mondon P., Levy M., Ferre F. et al. Endothelial modulation of vasoconstrictor responses to endothelin-1 in human placental stem villi small arteries // *Br. J. Pharmacol.* – 1995. – Vol. 115, № 6- P. 1038-1042.
60. Sarkar R., Meinberg E.G., Stanley J.C. et al. nitric oxide reversibility inhibits the migration of cultured vascular smooth muscle cells. // *Circ. Res.* – 1996. – V. 78. – P. 225-230.
61. Shlombach D., beinder E., Grunert A. L-arginine deficiency: the reensor for the disturbed NO-pathway in preeclampsia // *Prenatal and Neonatal Medicine.* – 1997. –Vol.2, Suppl.1. – P.29.
62. Solzbach U, Hornig B, Jeserich M, Just H. Vitamin C improves endothelial dysfunction of epicardial coronary arteries in hypertensive patients.//*Circulation.*–1997.–Vol.96. – P.1513-1517.
63. Stamler J.S. Redox signaling: nitrosylation and related interactions oi nitric oxide. // *Cell.* – 1994. – V. 74. – P. 931-938.
64. Ting H.H, Timimi F.K, Boles K.S, et al. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus.// *J Clin Invest.* – 1996. – Vol. 97. – P. 22-
65. Tomobe Y., Miyauchi T., Saito a., Yanagisawa M. et al. Effects of endothelin on the renal artery from spontaneously hypertensive and Wistar Kyoto rats // *Europ. J. Pharmacol.* – 1988. – Vol. 152, №3. – P. 373-374.
66. Vane J.R., Anggard E.E., Batting R.M. Regulatory functions of the vascular endothelium.// *New England Journal of Medicine.* - 1990. – Vol. 323. - P. 27-36.
67. Vaughan D.E., Rouleau J-L., Ridker P.M. et al. Effects of ramipril on plasma fibrinolytic balance in patients with acute anterior myocardial infarction. // *Circulation.* – 1997. – Vol. 96. – P.442-447.