

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

© Коллектив авторов, 2023

М.М. ЗИГАНШИНА, К.Т. МУМИНОВА, З.С. ХОДЖАЕВА, И.И. БАРАНОВ, Г.Т. СУХИХ

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ
ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ НА ОСНОВании АНАЛИЗА
«ВАЗОАКТИВНОГО СТАТУСА» У ПАЦИЕНТОК С РАННЕЙ ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ**ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии
имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Гипотензивные лекарственные средства — препарат центрального действия «Допегит» и блокатор кальциевых каналов «Кордафлекс» — наиболее часто применяемые в акушерской практике препараты для лечения гипертензивных расстройств во время беременности. Однако при преэклампсии с ранним началом (рПЭ) их эффективность крайне недостаточна, что может быть связано с отсутствием влияния на продукцию эндогенного оксида азота (NO), который является ключевым вазодилататором.

Цель: 1) Изучение продукции NO и факторов, участвующих в регуляции тонуса сосудов у пациенток с рПЭ, получающих различные схемы гипотензивной терапии: однокомпонентную Допегитом и двухкомпонентную терапию Допегит+Кордафлекс. 2) Изучение связи содержания NO с показателями гемодинамики матери, фетоплацентарного комплекса и факторами, участвующими в регуляции тонуса сосудов.

Материалы и методы: В исследование включались 49 пациенток в сроках до 34⁰ недель беременности. Группу сравнения составили 16 беременных с физиологическим течением беременности. В основную группу включались 33 беременные с ПЭ: 16 получали однокомпонентную гипотензивную терапию (группа 1) и 17 — двухкомпонентную гипотензивную терапию (группа 2). У всех беременных проводились: 1) СМАД-оценка гемодинамического статуса с определением показателей, характеризующих изменения центрального давления в аорте, внутрисердечной гемодинамики и ригидности артерий; 2) доплеровская оценка маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотоков; 3) определение иммуноферментным анализом в крови факторов, регулирующих сосудистый тонус, тромбообразования, и маркеров сердечно-сосудистой недостаточности.

Результаты: Установлены значительные и значимые нарушения продукции эндогенного NO у пациенток основной группы, сочетающиеся с дисбалансом вазодилататоров/вазоконстрикторов, нарушениями гемодинамики матери и фетоплацентарного комплекса, что более выражено при двухкомпонентной терапии. Выявлена связь содержания NO с показателями гемодинамики матери и содержанием факторов-регуляторов тонуса сосудов.

Заключение: Продемонстрировано отсутствие NO-стимулирующего влияния на эндотелий Допегита и Допегита в комбинации с Кордафлексом у пациенток с рПЭ, что обуславливает значительные расстройства гемодинамики и обосновывает раннее родоразрешение этих пациенток.

Ключевые слова: гипотензивная терапия, ранняя преэклампсия, эндотелиальная дисфункция, вазодилататоры, вазоконстрикторы, вазоактивный статус, эндотелин, ангиотензин II, эндогенный оксид азота, синтаза оксида азота, асимметричный диметиларгинин, тромбоспондин, антитромбин III.

Вклад авторов: Зиганшина М.М., Ходжаева З.С., Баранов И.И., Сухих Г.Т. — концепция и дизайн исследования; Муминова К.Т., Ходжаева З.С. — сбор и обработка материала; Зиганшина М.М. — статистическая обработка данных; Зиганшина М.М., Муминова К.Т. — написание рукописи; Ходжаева З.С., Баранов И.И., Сухих Г.Т. — редактирование рукописи.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование: Работа выполнена в рамках Государственного задания МЗ РФ № 121040600435-0 «Обоснование персонализированных подходов к антигипертензивной терапии при ГРБ и ПЭ».

Одобрение Этического комитета: Исследование было одобрено локальным Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России (протокол № 5 от 27 мая 2021 г.).

Согласие пациентов на публикацию: Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Зиганшина М.М., Муминова К.Т., Ходжаева З.С., Баранов И.И., Сухих Г.Т. Патогенетическое обоснование неэффективности гипотензивной терапии на основании анализа «вазоактивного статуса» у пациенток с ранней преэклампсией. Акушерство и гинекология. 2023; 11: 60-70
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.231>

©A group of authors, 2023

M.M. ZIGANSHINA, K.T. MUMINOVA, Z.S. KHODZHAeva, I.I. BARANOV, G.T. SUKHIKH

PATHOGENETIC RATIONALE FOR THE INEFFECTIVENESS OF ANTIHYPERTENSIVE THERAPY BASED ON VASOACTIVE STATUS ANALYSIS IN PATIENTS WITH EARLY-ONSET PREECLAMPSIA

Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology,
Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

The central-acting antihypertensive drug Dopegyt and the calcium channel blocker Cordaflex are commonly used in obstetric practice for managing hypertensive disorders during pregnancy. However, in early-onset preeclampsia (ePE), their efficacy is notably diminished because of its limited impact on endogenous nitric oxide (NO) production, a critical vasodilator.

Objective: 1) Investigate NO production and factors influencing vascular tone regulation in ePE patients undergoing different antihypertensive therapy regimens: Dopegyt monotherapy and two-drug therapy (Dopegyt+Cordaflex), and 2) examine the relationship between NO, maternal hemodynamic parameters, the fetal-placental unit, and factors affecting vascular tone regulation.

Materials and methods: This study included 49 patients at up to 34th weeks of gestation. The control group consisted of 16 pregnant women with healthy pregnancies. The study group included 33 pregnant women with PE, with 16 receiving antihypertensive monotherapy (Group 1) and 17 receiving two-drug antihypertensive therapy (Group 2). All pregnant women underwent: 1) 24-hour blood pressure monitoring to assess hemodynamic status and determine parameters characterizing changes in central aortic pressure, intracardiac hemodynamics, and arterial stiffness; 2) Doppler assessment of fetoplacental and uteroplacental blood flow; and 3) determination of blood factors regulating vascular tone, thrombosis, and markers of cardiovascular insufficiency using ELISA.

Results: Patients in the study group exhibited significant disruption in endogenous NO production, coupled with vasodilator/vasoconstrictor imbalance, as well as impaired maternal and fetal-placental unit hemodynamics, which were more pronounced with two-drug therapy. There was an association between NO levels and maternal hemodynamic parameters and concentrations of factors regulating vascular tone.

Conclusions: The findings of this study indicate that the lack of a NO-stimulating effect on the endothelium of Dopegyt monotherapy and Dopegyt in combination with Cordaflex in patients with ePE leads to significant hemodynamic disturbances, justifying the early delivery of these patients.

Keywords: antihypertensive therapy, early preeclampsia, endothelial dysfunction, vasodilators, vasoconstrictors, vasoactive status, endothelin, angiotensin II, endogenous nitric oxide, nitric oxide synthase, asymmetric dimethylarginine, thrombospondin, antithrombin III.

Authors' contributions: Ziganshina M.M., Khodzhaeva Z.S., Baranov I.I., Sukhikh G.T. — conception and design of the study; Muminova K.T., Khodzhaeva Z.S. — data collection and processing; Ziganshina M.M. — statistical analysis; Ziganshina M.M., Muminova K.T. — drafting of the manuscript; Khodzhaeva Z.S., Baranov I.I., Sukhikh G.T. — editing of the manuscript.

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Funding: The study was conducted within the framework of the State Task of the Ministry of Health of the Russian Federation № 121040600435-0 "Rationale for the personalized approaches to antihypertensive therapy in GDP and PE".

Ethical Approval: The study was reviewed and approved by the Research Ethics Committee of the V.I. Kulakov NMRC for OG&P (Ref. No 5 of May 27, 2021)

Patient Consent for Publication: All patients provided informed consent for the publication of their data.

Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the findings of this study are available upon request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Ziganshina M.M., Muminova K.T., Khodzhaeva Z.S., Baranov I.I., Sukhikh G.T.
Pathogenetic rationale for the ineffectiveness of antihypertensive therapy based on
vasoactive status analysis in patients with early-onset preeclampsia.
Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2023; (11): 60-70 (in Russian)
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.231>

Как известно, для преэклампсии (ПЭ) характерны два клинических фенотипа, которые различаются по времени манифестации и имеют различный патогенез. Для ПЭ с ранним началом (рПЭ; манифестация до 34 недель гестации) характерны тяжелое течение, раннее родоразрешение и неблагоприятные перинатальные исходы [1]. Ведущим фактором патогенеза рПЭ является плацентарный. Неадекватная гестационная перестройка спиральных артерий матки, связанная с нарушением инвазии трофобласта, реализуется в сохранении мышечно-эластических эле-

ментов спиральных артерий и нарушении фетоплацентарного кровотока [2], вследствие чего в ткани плаценты развивается ишемия, инициирующая стерильное воспаление, медиаторы которого представляют собой мощные индукторы эндотелиальной дисфункции [3, 4]. Морфологические нарушения сосудистой сети фетоплацентарного комплекса, в первую очередь за счет отсутствия перехода от эпителиального к эндотелиальному фенотипу, являются причиной ранней стойкой артериальной гипертензии, которая практически не поддается фарма-

кологической коррекции [3]. Неэффективная гипотензивная терапия усугубляет тяжесть состояния матери, что проявляется в значительном увеличении общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС), снижении сердечного выброса и нарастании артериального давления (АД). Развивающаяся полиорганная недостаточность может иметь критические последствия для матери и плода, вследствие чего проводится раннее родоразрешение, которое, как правило, является единственной стратегией выбора при рПЭ [5].

Гипотензивная терапия — обязательный элемент менеджмента пациенток с ПЭ. Согласно клиническим рекомендациям [6], препаратом первой линии терапии является «Допегит» (действующее вещество метилдопа), который относится к гипотензивным лекарственным средствам (ЛС) центрального действия, стимулирующим α -адренорецепторы нейронов продолговатого мозга, что ведет к торможению сосудодвигательного центра и уменьшению симпатической импульсации. Гипотензивный эффект Допегита обусловлен снижением ОПСС, уменьшением сердечного выброса и частоты сердечных сокращений (ЧСС). При неэффективности Допегита осуществляется переход на двухкомпонентную гипотензивную терапию с дополнительным назначением препарата «Кордафлекс» (действующее вещество нифедипин), который является пролонгированным селективным блокатором кальциевых каналов клеток гладкой мускулатуры сосудов и кардиомиоцитов. Гипотензивное действие Кордафлекса связано со снижением ОПСС за счет понижения сосудистого тонуса, расширения коронарных и периферических артерий, снижения сократимости миокарда и постнагрузки на сердце [7]. Наряду со стабилизирующим влиянием на гемодинамику матери отмечается безопасность этих двух препаратов для плода, что определяет выбор гипотензивной терапии при беременности [8, 9].

Один из основных критериев эффективности гипотензивных препаратов — их влияние на синтез и высвобождение в кровоток эндогенного оксида азота (NO), который является основным фактором эндотелия, обеспечивающим релаксацию сосудов и служащим молекулой-мессенджером, сигнализирующей о нарушениях регуляции сосудистого тонуса. Показано участие NO в ингибировании межклеточной адгезии, воспаления, что способствует подавлению тромбообразования и нормальному кровотоку. Он также ограничивает ремоделирование сосудистой стенки. В микрососудах, и особенно капиллярах, NO, наряду с факторами роста, играет важную роль в стимуляции ангиогенеза [10]. Для многих гипотензивных ЛС показано их стимулирующее влияние на продукцию и повышение биодоступности NO [11], но для Допегита и Кордафлекса подобные исследования у беременных с ПЭ не проводились. Данное исследование преследовало несколько целей: 1) изучение продукции эндогенного NO совместно с комплексом факторов, взаимосвязанных с ним и участвующих в регуляции тонуса сосудов у пациенток с рПЭ, получающих различные схемы гипотензивной терапии:

однокомпонентную Допегитом и двухкомпонентную терапию Допегит+Кордафлекс; 2) изучение влияния эндогенного NO, определяемого в крови пациенток с рПЭ, получающих разные схемы гипотензивной терапии, на показатели гемодинамики матери и фетоплацентарного комплекса.

Материалы и методы

Дизайн исследования и критерии отбора в исследование

Нерандомизированное контролируемое исследование проводилось на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России» (далее — Центр) с января 2021 г. по июнь 2023 г. Организация исследования выполнялась в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (протокол, модифицированный на 64-й генеральной Ассамблее ВМА (Форталеа, Бразилия, 2013 г.)). План исследования и форма информированного согласия были рассмотрены и одобрены Комитетом по биоэтике Центра (протокол № 5 от 27 мая 2021 г.). Все пациентки подписывали информированное согласие на участие в исследовании. В исследование были включены 49 пациенток на сроках до 34 недель беременности, соответствующих клинической манифестации рПЭ. Группу сравнения (контроль) составили 16 условно здоровых беременных с физиологическим течением беременности. В основную группу были включены 33 беременные с ПЭ, из которых 16 пациенток получали однокомпонентную гипотензивную терапию (основная группа 1) и 17 пациенток — двухкомпонентную гипотензивную терапию (основная группа 2). Критериями включения были: одноплодная беременность, наступившая в естественном цикле, возраст беременной 18–43 года. Критериями включения в группу сравнения были: физиологическое течение беременности; в основную группу: диагноз ПЭ, согласно критериям, изложенным в клинических рекомендациях Минздрава РФ [6]. Критерии невключения: острые и хронические инфекционные заболевания в стадии обострения, тяжелая экстрагенитальная патология, включая онкологические, аутоиммунные заболевания. Критерии исключения: HELLP-синдром, пороки развития плода. Пациенты включались в исследование методом подбора пар на основании возраста, индекса массы тела (ИМТ) и срока беременности. Все пациентки, включенные в исследование, не придерживались какой-либо диеты.

Схемы гипотензивной терапии

Гипотензивную терапию получали все пациентки основной группы. Назначение терапии производилось при АД $\geq 140/90$ мм рт. ст., в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава РФ. Коррекция дозировки ЛС производилась по данным суточного мониторирования артериального давления (СМАД) с помощью прибора BPLab («Петр Телегин», Нижний Новгород, Россия), который рекомендован к использованию у беременных [12]. В качестве основного гипотензивного ЛС применялся Допегит в начальной дозе 750 мг/сут, с повыше-

нием при устойчивой гипертензии до 2000 мг/сут. При стойкой гипертензии, некупируемой приемом Допегита, дополнительно назначался Кордафлекс в начальной дозе 20 мг/сут, при неэффективности доза Кордафлекса повышалась до 40 мг/сут. Допегит в дозе 2000 мг/сут и Кордафлекс 40 мг/сут составили вторую схему терапии (двухкомпонентная гипотензивная терапия).

Оценка гемодинамического профиля матери

Оценка и коррекция гипотензивной терапии проводились на основании данных СМАД, BPLab («Петр Телегин», Нижний Новгород, Россия). Осциллограммы, полученные с прибора, анализировали с помощью программного обеспечения Vasotens (Россия). Регистрацию параметров гемодинамики и анализ осциллограмм проводили аналогично описанной в [13]. Определяли ряд гемодинамических показателей, характеризующих изменения центрального давления в аорте, внутрисердечную гемодинамику и ригидность артерий. Перечень регистрируемых показателей аналогичен представленному в [13, 14] и включает: максимальное аортальное диастолическое АД (макс ДАД_{ао}); максимальное аортальное систолическое АД (макс САД_{ао}); минимальное аортальное диастолическое АД (мин ДАД_{ао}); минимальное аортальное систолическое АД (мин САД_{ао}); среднее аортальное диастолическое АД (ср ДАД_{ао}); среднее аортальное систолическое АД (ср САД_{ао}); время распространения отраженной волны по участку аорты (Reflected Wave Transit Time, RWTT); оценочную скорость пульсовой волны в аорте (Aortic Pulse Wave Velocity, PWV_{ао}); индекс аугментации (AIx); индекс ригидности артерий (Ambulatory Arterial Stiffness Index, AASI) — вычисляется как AASI=1-(наклон ДАД-САД); максимальную скорость нарастания давления (maximal rate of rise of arterial pressure, (dP/dt)_{max}); амплификацию пульсового давления (Pulse Pressure Amplification, PPA); длительность периода изгнания (Ejection Duration, ED); индекс эффективности субэндокардиального кровотока (Subendocardial Viability Ratio, SEVR) [13].

Оценка маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотоков

Доплеровское исследование маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотоков производилось трансабдоминальным датчиком на аппаратах экспертного класса (прибор GE Voluson E8 (США)) и включало определение следующих показателей кровотока: пульсационного индекса (ПИ) в маточных (UtA-PI), пуповинной (UmA-PI), среднемозговой (MCA-PI) артериях, венозном протоке, а также расчет церебро-плацентарного соотношения (ЦПС). При оценке кровотока в артерии пуповины рассматривается ПИ, а также наличие или отсутствие диастолического кровотока. Венозный проток оценивался на поперечном или сагиттальном срезе брюшной полости плода с помощью цветного доплеровского картирования. Оценка кривой классифицировалась как нормальная при положительной А-волне или аномальная при отсутствующей или отрицательной А-волне.

Определение в крови факторов, регулирующих сосудистый тонус, тромбообразование, и маркеров сердечно-сосудистой недостаточности

Исследование факторов проводилось в сыворотке периферической крови пациенток методом иммуноферментного анализа на коммерческих наборах. Забор периферической крови осуществлялся из локтевой вены натощак. Кровь транспортировалась в Биобанк Центра, где обрабатывалась в соответствии с СОП Биобанка. Сыворотка крови аликвотировалась и хранилась при -80°C до исследования. В исследовании использовались коммерческие тест-системы: Biomedica (BI-20812, определение натрийуретического пропептида С-типа, NT-proCNP; BI-20082H, определение большого эндотелина-1,1-38, big); R&D systems (KGE001, определение общего NO на основе анализа нитратов/нитритов; DTSP10, определение тромбоспондина-1, TSP-1); RayBiotech, Inc (EIA-ANGII-1, определение ангиотензина II; ELH-ENOS, определение эндотелиальной синтазы оксида азота, eNOS); Enzo (ADI-900-020A, определение эндотелина-1; ADI-900-004, определение 6-кето-простогландина F_{1α}, 6-keto-PGF_{1α}); ImmunDiagnostic (K7860, определение асимметричного диметиларгинина, ADMA); Cloud-Clone Corp. (SEA837Hu, определение индуцибельной синтазы оксида азота, iNOS2); AssayPro (EA3303-1, определение анти-тромбина III). Предобработка образцов сыворотки крови для определения общего NO на основании анализа нитратов/нитритов проводилась в соответствии инструкцией фирмы R&D systems для набора KGE001. Каждый образец сыворотки крови был отфильтрован с помощью пробирки с фильтрами Amicon Ultra 0,5ML 10K 96PK для набора NO (Millipore), которые позволяют проводить ультрафильтрацию и отделять в разбавленной сыворотке крови фракцию высокомолекулярных компонентов с молекулярной массой более 10 000 кДа от фракции низкомолекулярных — менее 10 000 кДа. В последней фракции проводилось определение нитратов/нитритов.

Статистический анализ

Для статистического анализа и графического представления данных была использована программа MedCalc версии 16.4 (MedCalc, Бельгия). Нормальность распределения данных проверяли по критерию Шапиро–Уилка. Количественные данные представлены в виде медианы (Me) и максимального и минимального значения (Q0 — 0-й процентиль; Q4 — 100-й процентиль). Межгрупповые различия при сравнении трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, рассчитывались с помощью критерия Краскела–Уоллиса с поправкой Бонферрони при $p < 0,025$. Для апостериорных сравнений использовали U-критерий Манна–Уитни, при $p < 0,050$. Нулевая гипотеза отвергалась при значении p -критерия менее 0,050. Корреляционный анализ проводился с вычислением коэффициента ранговой корреляции Спирмена; различия считали значимыми при $p < 0,050$.

Результаты

Согласно представленным в таблице 1 данным, пациентки всех групп были сопоставимы по основным вмешивающимся факторам исследования: возрасту, ИМТ и сроку беременности на момент забора крови. Показатели, отражающие среднее значение АД, массы новорожденных и их оценки по Апгар, демонстрируют закономерные отличия пациенток основной группы от группы сравнения (табл. 1).

Анализ данных гемодинамики показал, что все параметры, отражающие суточные тенденции изменения АД, были значимо выше у пациенток с ПЭ на фоне обеих схем гипотензивной терапии. Основные показатели, оценивающие ригидность артерий (PWV_{ao} и RWT_T), значимо не различались между группами, однако показатель PWV_{ao}, отражающий оценочную скорость пульсовой волны в аорте, демонстрировал тенденцию к повышению при пограничном уровне значимости. При апостериорном сравнении выявлено более высокое значение PWV_{ao} у пациенток с рПЭ, принимающих двухкомпонентную терапию. Индекс аугментации (AI_x, индекс прироста пульсовой волны), который является наиболее часто используемым в клинической практике показателем, характеризующим ригидность артерий, был значимо выше у пациенток с ПЭ на фоне обеих схем терапии. Альтернативные показатели оценки гемодинамики, в частности, показатель (dP/dt)_{max}, косвенно отражающий сократимость миокарда, суммарную жесткость магистральных артерий и динамическую нагрузку, был значимо выше у пациенток с ПЭ во всех случаях наблюдения. Для показателя ED, который отражает относительную длительность периода изгнания левого желудочка, продемонстрированы значимые межгрупповые отличия, однако при апостериорном сравнении заданный уровень значимости достигнут не был (табл. 2).

Оценка гемодинамических параметров в системе мать-плацента-плод (табл. 3) показала повышение ПИ в маточных артериях (значимое) и артерии пуповины (погранично значимое). Апостериорное сравнение показало значимое увеличение UmA-PI у пациенток с рПЭ, принимающих двухкомпонентную гипотензивную терапию. Напротив, ПИ средней мозговой артерии плода и ЦПС демонстрировали значимо более высокие значения у пациенток с нормальной беременностью.

Анализ комплекса факторов, регулирующих сосудистый тонус, а также зависимых от них показателей, контролирующих тромбообразование, свидетельствует, что уровень эндогенного нитрита – основного стабильного метаболита NO, отражающего его содержание в крови, значимо снижен (в 2 раза) у пациенток с рПЭ, получающих как монотерапию, так и двухкомпонентную гипотензивную терапию. Также у этих пациенток в 8 раз повышен уровень индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS2). В крови пациенток с рПЭ на фоне обеих схем гипотензивной терапии установлен значимо более высокий уровень факторов с вазоконстрикторным эффектом – большого эндотелина-1 (в 3 раза) и ангиотензина II (в 2 раза). Содержание антитромбина III демонстрировало снижение при однокомпонентной (апостериорное сравнение не подтвердило значимость различий) и, напротив, значимое повышение при двухкомпонентной схеме терапии (табл. 4). Обращает на себя внимание факт, что содержание eNOS было высоким у пациенток с нормальной беременностью: в 3 раза превышало содержание фермента у пациенток с однокомпонентной терапией (различия не значимы в апостериорном сравнении), и в 527 раз выше, чем у пациенток с двухкомпонентной терапией (апостериорное сравнение продемонстрировало значимые различия с группой сравнения). Содержание тром-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациенток, включенных в исследование

Параметр	Группа сравнения (n=16)	Основная группа 1 (n=16)	Основная группа 2 (n=17)	p-уровень
Возраст, лет	33,0 (25–41)	32,5 (23–43)	36,0 (24–43)	0,429
ИМТ, кг/м ²	24,8 (19,6–31,1)	24,7 (18,7–30,0)	26,0 (20,2–34,1)	0,616
Срок гестации на момент взятия крови, нед.	30,5 (25,0–34,0)	30,1 (26,0–33,4)	30,2 (25,3–34,0)	0,595
САД ср. на момент забора крови, мм рт. ст.	119 (108–126)	145 (131–154)	143 (136–157)	<0,001 p _{к-1} <0,001 p _{к-2} <0,001
ДАД ср. на момент забора крови, мм рт. ст.	75 (70–82)	94 (84–105)	100 (92–109)	<0,001 p _{к-1} <0,001 p _{к-2} <0,001
Масса новорожденного при рождении, г	3315,0 (2723,0–3886,0)	1156,5 (590,0–1840,0)	1300,0 (440,0–2050,0)	<0,001 p _{к-1} <0,001 p _{к-2} <0,001
Апгар 1, балл	8 (7–8)	7 (5–7)	7 (2–8)	<0,001 p _{к-1} <0,001 p _{к-2} <0,001
Апгар 5, балл	9 (7–9)	7,5 (7–8)	8 (5–8)	<0,001 p _{к-1} <0,001 p _{к-2} <0,001

Примечание. Различия показателей значимы по критерию Краскела–Уоллиса с поправкой Бонферрони при $p < 0,025$; апостериорные сравнения выполнены с использованием критерия Манна–Уитни: $p_{к-1}$ – значения p -критерия при сравнении групп сравнения и основной 1; $p_{к-2}$ – значения p -критерия при сравнении групп сравнения и основной 2.

Жирным шрифтом выделены значения, достигшие уровня значимости.

боспондина-1 при очевидно более низком содержании у пациенток с ПЭ не достигало уровня заданной значимости (табл. 4). Маркер сердечной недостаточности NT-proCNP и метаболит простаглицина 6-keto-PGF_{1α} не демонстрировали значимых различий при межгрупповом анализе (табл. 4).

Анализ корреляционных связей в объединенной выборке пациенток (т.е. полученной объединением всех групп исследования ($n=49$)) позволил выявить зависимость ряда показателей гемодинамики матери и факторов, регулирующих сосудистый тонус, от количественного содержания нитритов, кото-

рое отражает содержание эндогенного NO в крови (табл. 5). Установлено, что показатели гемодинамики, отражающие тренды изменения АД (САД, ДАД), ригидности артерий (AIx) и функционирования миокарда ($(dP/dt)_{max}$), демонстрируют реципрокные корреляционные связи с содержанием нитритов (табл. 5). Т.е. чем выше концентрация нитритов в крови (отражающая содержание эндогенного NO), тем ниже АД, ригидность и максимальная скорость нарастания давления, что имеет логические объяснения, поскольку NO является мощным вазодилататором, вызывает расслабление гладкой мускулатуры сосудов и сни-

Таблица 2. Показатели гемодинамического статуса пациенток, включенных в исследование на сроках до 34 недель беременности

Параметр	Группа сравнения ($n=16$)	Основная группа 1 ($n=16$)	Основная группа 2 ($n=17$)	p -уровень
AASI	0,41 (0,13–0,71)	0,41 (0,07–2,00)	0,41 (0,18–0,50)	0,900
AIx, %	-56,5 (-71–(-4))	-35,0 (-71–(-7))	-41,0 (-57–(-4))	0,024 $p_{к-1}=0,026$ $p_{к-2}=0,032$ $p_{1-2}=0,892$
$(dP/dt)_{max}$, мм рт. ст./с	325,5 (223,0–465,0)	668,5 (352,0–904,0)	561,0 (173,0–861,0)	<0,001 $p_{к-1}<0,001$ $p_{к-2}=0,012$ $p_{1-2}=0,556$
ED, мс	292 (241–382)	327 (279–409)	271 (136–304)	0,019 $p_{к-1}=0,054$ $p_{к-2}=0,150$ $p_{1-2}=0,010$
PPA, %	127,5 (102,0–189,0)	132,0 (113,0–156,0)	123,0 (107,0–151,0)	0,829
PWVao, м/с	6,1 (5,6–8,5)	7,0 (5,0–9,8)	7,1 (5,8–7,8)	$0,061$ $p_{к-1}=0,084$ $p_{к-2}=0,041$ $p_{1-2}=0,751$
RWTT, м/с	125 (95–143)	132 (95–160)	130 (105–155)	0,416
SERV, %	98,5 (38,0–304,0)	130,0 (31,0–196,0)	136,0 (51,0–310,0)	0,115
ДАД макс, мм рт. ст.	82,0 (78–88)	105,5 (96–138)	108,0 (102–116)	<0,001 $p_{к-1}<0,001$ $p_{к-2}<0,001$ $p_{1-2}=1,000$
САД макс, мм рт. ст.	128,5 (124–132)	166,0 (134–188)	164,0 (142–180)	<0,001 $p_{к-1}<0,001$ $p_{к-2}<0,001$ $p_{1-2}=0,964$
ДАД мин, мм рт. ст.	64,5 (57–73)	74,0 (57–85)	79,0 (73–89)	<0,001 $p_{к-1}=0,013$ $p_{к-2}<0,001$ $p_{1-2}=0,093$
САД мин, мм рт. ст.	105,0 (92–115)	112,5 (89–128)	121,0 (105–129)	0,005 $p_{к-1}=0,030$ $p_{к-2}<0,003$ $p_{1-2}=0,147$
ДАД ср, мм рт. ст.	77,5 (70–81)	93,0 (79–105)	102,0 (93–109)	<0,001 $p_{к-1}<0,001$ $p_{к-2}<0,001$ $p_{1-2}=0,023$
САД ср, мм рт. ст.	118,5 (106–126)	137,5 (114–154)	146,5 (136–157)	<0,001 $p_{к-1}<0,001$ $p_{к-2}<0,001$ $p_{1-2}=0,297$

Примечание. Различия показателей значимы по критерию Краскела–Уоллиса с поправкой Бонферрони при $p<0,025$; апостериорные сравнения выполнены с использованием критерия Манна–Уитни: $p_{к-1}$ – значения p -критерия при сравнении групп сравнения и основной 1; $p_{к-2}$ – значения p -критерия при сравнении групп сравнения и основной; p_{1-2} – значения p -критерия при сравнении групп основной 1 и основной 2.

Жирным шрифтом выделены значения, достигшие уровня значимости, курсивом – погранично значимые значения.

Таблица 3. Усредненные скоростные показатели кровотока в сосудах матки, пуповины и мозговой артерии плода

Параметр	Группа сравнения (n=16)	Основная группа 1 (n=16)	Основная группа 2 (n=17)	p-уровень
ПИ маточных артерий (UtA-PI)	0,76 (0,45–0,97)	1,50 (1,00–1,74)	1,23 (0,48–1,98)	<0,001 <i>p_{к-1} < 0,001</i> <i>p_{к-2} = 0,001</i> <i>p₁₋₂ = 0,179</i>
ПИ артерии пуповины (UmA-PI)	0,84 (0,48–1,25)	1,26 (0,00–2,00)	1,10 (0,00–3,10)	<i>0,028</i> <i>p_{к-1} = 0,079</i> p_{к-2} = 0,005 <i>p₁₋₂ = 0,737</i>
ПИ средней мозговой артерии плода (MCA-PI)	2,03 (1,36–7,91)	1,46 (0,93–2,36)	1,54 (0,95–2,23)	0,002 <i>p_{к-1} < 0,001</i> p_{к-2} = 0,003 <i>p₁₋₂ = 0,361</i>
ЦПС	2,14 (1,77–2,96)	1,36 (0,59–1,95)	1,57 (0,39–2,45)	<0,001 <i>p_{к-1} < 0,001</i> p_{к-2} < 0,001 <i>p₁₋₂ = 0,662</i>

Примечание. Различия показателей значимы по критерию Краскела–Уоллиса с поправкой Бонферрони при $p < 0,025$; апостериорные сравнения выполнены с использованием критерия Манна–Уитни: $p_{к-1}$ – значения p -критерия при сравнении групп сравнения и основной 1; $p_{к-2}$ – значения p -критерия при сравнении групп сравнения и основной 2; p_{1-2} – значения p -критерия при сравнении групп основной 1 и основной 2.

Жирным шрифтом выделены значения, достигшие уровня значимости, курсивом – погранично значимые значения.

Таблица 4. Содержание факторов, регулирующих тонус сосудов, в периферической крови женщин на ранних сроках беременности

Факторы	Группа сравнения (n=16)	Основная группа 1 (n=16)	Основная группа 2 (n=17)	p-уровень
Нитраты, мкмоль/л	38,33 (19,77–69,39)	49,96 (2,77–163,58)	32,76 (3,41–113,15)	0,4925
Нитриты, мкмоль/л	17,50 (7,77–21,86)	8,88 (5,32–24,98)	8,11 (3,97–13,84)	<0,001 <i>p_{к-1} < 0,001</i> <i>p_{к-2} < 0,001</i> <i>p₁₋₂ = 0,291</i>
eNOS, нг/мл	42,15 (0,02–223,34)	12,91 (0,02–201,09)	0,08 (0,02–88,22)	<i>0,089</i> <i>p_{к-1} = 0,378</i> p_{к-2} = 0,026 <i>p₁₋₂ = 0,264</i>
iNOS2, нг/мл	0,04 (0,02–0,63)	0,32 (0,03–8,06)	0,27 (0,03–0,86)	0,003 <i>p_{к-1} = 0,003</i> p_{к-2} = 0,005 <i>p₁₋₂ = 0,419</i>
6-KETO-PGF _{1α} , пг/мл	18481,0 (1341,0–37332,0)	19558,7 (237,4–37332,0)	17572,8 (4502,2–31744,4)	0,672
Эндотелин-1, пг/мл	7,15 (3,90–314,99)	7,34 (4,17–13,81)	7,14 (4,83–21,22)	0,629
Большой эндотелин-1 (1-38, big), пмоль/л	0,11 (0,01–0,22)	0,38 (0,12–1,08)	0,31 (0,01–0,82)	<0,001 <i>p_{к-1} < 0,001</i> p_{к-2} = 0,029 <i>p₁₋₂ = 0,241</i>
ADMA, мкмоль/л	0,75 (0,15–1,82)	1,31 (0,31–1,91)	1,05 (0,18–1,84)	0,452
Ангиотензин II, пг/мл	0,85 (0,51–1,89)	2,07 (1,24–5,06)	1,55 (1,13–9,57)	<0,001 <i>p_{к-1} < 0,001</i> p_{к-2} = 0,005 <i>p₁₋₂ = 0,273</i>
NT-proCNP, пмоль/л	16,26 (2,31–148,69)	28,14 (2,02–49,73)	25,02 (0,83–107,38)	0,183
Антитромбин III, мкг/мл	207,69 (171,11–248,65)	198,57 (127,62–296,54)	247,78 (188,48–306,64)	0,008 <i>p_{к-1} = 0,696</i> p_{к-2} = 0,003 <i>p₁₋₂ = 0,014</i>
Тромбоспондин-1, нг/мл	160,54 (92,56–333,02)	108,19 (24,15–248,03)	102,80 (28,07–219,45)	<i>0,076</i> <i>p_{к-1} = 0,056</i> <i>p_{к-2} = 0,050</i> <i>p₁₋₂ = 1,000</i>

Примечание. Различия показателей значимы по критерию Краскела–Уоллиса с поправкой Бонферрони при $p < 0,025$; апостериорные сравнения выполнены с использованием критерия Манна–Уитни: $p_{к-1}$ – значения p -критерия при сравнении групп сравнения и основной 1; $p_{к-2}$ – значения p -критерия при сравнении групп сравнения и основной 2; p_{1-2} – значения p -критерия при сравнении групп основной 1 и основной 2.

Жирным шрифтом выделены значения, достигшие уровня значимости, курсивом – погранично значимые значения.

Таблица 5. Корреляционные связи между количественным содержанием эндогенных нитритов и показателями гемодинамического статуса матери, а также факторами, регулирующими сосудистый тонус, у пациенток объединенной выборки

Параметры	Uta-PI	Alx	(dP/dt) _{max}	ДАД _{макс}	САД _{макс}	ДАД _{мин}	САД _{мин}	ДАД _{ср}	САД _{ср}	Ang II	iNOS	TSP-1
Нитриты	-0,403*	-0,481**	-0,625***	-0,576**	-0,636***	-0,365***	-0,418*	-0,596***	-0,581**	-0,461**	-0,395*	0,407**

Примечание. *** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$.

жает ОПСС [5]. Примечательно, но расчет корреляционных связей отдельно в каждой из трех групп не продемонстрировал аналогичной системной тенденции, выявленной на объединенной выборке. В группе сравнения выявлена только одна реципрокная связь ($r_s = -0,557$; $p = 0,039$) между содержанием нитритов и максимальным значением САД. Сильная прямая связь между аналогичными показателями выявлена в основной группе 2 ($r_s = 0,928$; $p = 0,008$). В основной группе 1 выявляется прямая связь между содержанием нитритов и тромбоспондина-1 ($r_s = 0,546$; $p = 0,044$). В объединенной группе выявляется также реципрокная связь средней силы между содержанием нитритов и ПИ маточных артерий. Между содержанием нитратов и любым из исследуемых показателей гемодинамики, а также концентрацией факторов в крови значимых корреляционных связей не выявлено.

Обсуждение

При нормальной беременности возрастание объема циркулирующей крови оказывает стимулирующее влияние на эндотелий, вызывая повышенный синтез молекул, регулирующих тонус сосудов, что способствует системной вазодилатации и увеличению маточно-плацентарного кровотока [15]. Синтетическая способность эндотелия к продукции вазодилаторов становится первостепенным фактором гомеостатического контроля и поддержания физиологических значений АД в сердечно-сосудистой системе при беременности. Это подтверждается исследованиями, где установлено возрастание содержания в крови и моче беременных молекул-регуляторов сосудистого тонуса и их метаболитов, которые продуцируются эндотелиальными клетками, в частности, 6-кето-PGF1 α , являющегося метаболитом простаглицина и нитритов — метаболитов NO [5, 16, 17].

При ПЭ, напротив, нарушения гемодинамики меняют механотрансдукцию эндотелиальных клеток, что выражается в сниженном ответе на механические стимулы кровотока, понижении продукции вазодилаторов, но возрастании биосинтеза факторов, вызывающих вазоконстрикцию [18]. Результатом является потеря контроля над тонусом сосудов, развитие АГ, что обосновывает необходимость назначения корригирующей гипотензивной терапии.

Результаты, полученные в данном исследовании, свидетельствуют, что гипотензивная терапия не скор-

ректировала дисбаланс продукции вазоконстрикторов/вазодилаторов, выявленный у пациенток с рПЭ на фоне обеих схем гипотензивной терапии. Этот дисбаланс выражается в снижении уровня нитритов, повышении содержания предшественника эндотелина (большого эндотелина-1), который в меньшей степени, чем эндотелин-1, но обладает вазоконстрикторным эффектом, и ангиотензина II в крови пациенток основной группы (основной группы 1 и основной группы 2). Необходимо отметить, что проявления дисбаланса более выражены у пациенток, принимающих двухкомпонентную гипотензивную терапию, поскольку у них отмечается значимое снижение eNOS — ключевого фермента, синтезирующего NO в эндотелии. По-видимому, это можно объяснить более тяжелым гемодинамическим статусом пациенток основной группы 2, что обосновало добавление дополнительного гипотензивного препарата. Подтверждением этому являются данные гемодинамического статуса (табл. 2), поскольку ДАД ср были значимо выше в основной группе 2, чем в основной группе 1. У этих же пациенток выявлялся повышенный уровень антитромбина III, что может быть обусловлено влиянием более высоких доз Допегита в основной группе 2. Примечательно, что практически все скоростные показатели кровотока по данным доплеровского исследования у пациенток основной группы были изменены по сравнению с контролем, но не различались между основными группами 1 и 2, т.е. гипотензивная терапия не улучшала показатели гемодинамики фетоплацентарной системы, вне зависимости от схемы терапии. По-видимому, это также связано с отсутствием влияния этих ЛС на синтез NO и eNOS в сосудах фетоплацентарной системы, поскольку NO является одним из ключевых регуляторов плацентарного кровотока и его низкая продукция при ПЭ ведет к сужению сосудов плацентарного ложа и аномальной перфузии плаценты [19]. Это предположение подтверждает выявленная реципрокная связь между содержанием нитритов и ПИ маточных артерий.

Обращает на себя внимание факт, что у пациенток обеих основных групп значительно и значимо повышено содержание iNOS2 в крови. Известно, что iNOS2 активируется преимущественно в иммунных и глиальных клетках при воспалительном ответе, сопровождающемся высвобождением цитокинов. Основная функция iNOS — индуцировать гибель клеток при

воспалении путем генерации высоких, токсических доз NO [20]. Наши предшествующие исследования, в которые вошла часть выборки пациенток данного исследования, свидетельствуют, что у пациенток с рПЭ на фоне обеих схем гипотензивной терапии значимо выражен провоспалительный фон [21], что свидетельствует о наличии фактора, предрасполагающего к повышенной продукции iNOS. Проявления воспалительного стресса усугубляются повышенными концентрациями циркулирующего в крови ангиотензина II, который является мощным стимулом для продукции активных форм кислорода и провоспалительных цитокинов, вызывающих окислительный стресс, что оказывает негативный эффект на сосуды при АГ [22]. Необходимо отметить, что высокая экспрессия и активность iNOS необходимы для экспрессии генов эндотелиального стресса, защищающих от окислительного повреждения [23], вследствие чего высокий уровень iNOS может иметь и компенсаторный эффект, осуществляя протекцию эндотелиальных клеток.

Известно, что нарушение баланса между уровнями NO и ангиотензина II является центральным механизмом сердечно-сосудистых заболеваний, что особенно выражено в патогенезе АГ [24], поскольку стимуляция рецепторов ангиотензина I типа (AT1R), взаимодействие с которым обуславливает сосудосуживающую активность ангиотензина II, вызывает ингибирование экспрессии и активности eNOS [22]. Руководствуясь этими данными, мы предполагаем наличие регуляторных реципрокных взаимоотношений между ангиотензином II и факторами взаимосвязанной системы eNOS/NO. В данном исследовании нами была выявлена такая реципрокная корреляционная связь средней силы между содержанием ангиотензина II и NO в крови матери в объединенной выборке пациенток с рПЭ и здоровых беременных (табл. 5), что отражает системную тенденцию зависимости этих показателей и совпадает с данными литературы. Т.е. высокие концентрации ангиотензина II, выявленные в основной группе, подавляют продукцию и активность eNOS/NO, что и обнаружено у этих пациенток. Напротив, при более низких концентрациях ангиотензина II наблюдается более высокая продукция eNOS/NO, что и продемонстрировано в группе сравнения. Корреляционный анализ не выявил подобных связей в отдельных группах, что, по-видимому, обусловлено недостаточной мощностью исследования вследствие небольшого числа пациенток в отдельных группах. В целом корреляционный анализ на общей выборке пациенток выявил закономерные системные эффекты NO на гемодинамику и обозначил наличие баланса между NO и факторами с вазоконстрикторной активностью. Этот баланс должен проявляться в необходимом и достаточном для проявления вазодилатирующего эффекта количестве NO, поскольку низкие его количества вызывают расширение сосудов, а высокие, как указывалось выше, — токсичны для клеток. В частности, выявленная реципрокная связь средней силы между содержанием NO и индексом аугментации AIx (табл. 5) подтверждает это утверждение. Аналогично, выявленная прямая связь между NO

и тромбоспондином, который является одним из антагонистов NO, ограничивая активность eNOS и передачу NO-опосредованного сигналинга [10], может свидетельствовать о необходимости равновесия между необходимой продукцией NO и факторами, ограничивающими эту продукцию.

Таким образом, рассматриваемый комплекс параметров отражает «вазоактивный статус» пациента, поскольку характеризует как функциональные, так и синтетические особенности эндотелия и сосудов сердечно-сосудистой системы, проявляющиеся во взаимосвязанных изменениях/нарушениях гемодинамических показателей и продукции комплекса вазорегуляторных факторов. Проведенное исследование выявило критический дефицит эндогенного NO и дисбаланс факторов, регулирующих тонус сосудов, у пациенток с рПЭ на фоне двух рекомендуемых при беременности схем гипотензивной терапии. Эндогенный NO оказывает значительное влияние как на гемодинамику матери, так и на ряд параметров, регулирующих тонус сосудов и участвующих в патогенезе артериальной гипертензии на ранних сроках беременности.

Заключение

Полученные данные продемонстрировали отсутствие NO-стимулирующего влияния гипотензивных лекарственных препаратов: «Допегита» и «Допегита» в комбинации с «Кордафлексом» у пациенток с рПЭ, что обуславливает значительные расстройства гемодинамики и связанное с ними раннее родоразрешение этих пациенток. При более тяжелом течении артериальной гипертензии дополнительное назначение Кордафлекса не оказывает положительного влияния на материнскую гемодинамику и гемодинамику фетоплацентарного комплекса, а также не компенсирует выраженный дисбаланс вазоконстрикторов/вазодилататоров. СМАД-оценка гемодинамики, с учетом представленных в исследовании показателей, и определение факторов, регулирующих тонус сосудов, отражают «вазоактивный статус» пациента, исследование которого позволит осуществлять выбор патогенетически обоснованной гипотензивной терапии. Необходимым продолжением этих исследований является пересмотр подходов к гипотензивной терапии пациенток с рПЭ с акцентом на: 1) раннем выявлении больных со сниженной NO-продукцией эндотелия как фактора риска развития ПЭ; 2) разработке схем NO-направленной персонализированной терапии с учетом диеты, обогащенной метаболитами NO; приема биологически активных добавок с антиоксидантной активностью и содержащих субстраты для NOS и NO-доноры.

Литература/References

1. Masini G., Foo L.F., Tay J., Wilkinson I.B., Valensise H., Gyselaers W., Lees C.C. Preeclampsia has two phenotypes which require different treatment strategies. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2022; 226: 1006-8. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2020.10.052>.
2. Ходжаева З.С., Холин А.М., Вихляева Е.М. Ранняя и поздняя преэклампсия: парадигмы патофизиологии и клиническая практика. *Акушерство и гинеко-*

- логия. 2013; 10: 4-11. [Khodzhaeva Z.S., Kholin A.M., Vikhyaeva E.M. Early and late preeclampsia: Pathobiological paradigms and clinical practice. *Obstetrics and Gynecology*. 2013; (10): 4-11 (in Russian)].
3. *Opichka M.A., Rappelt M.W., Gutterman D.D., Grobe J.L., McIntosh J.J.* Vascular Dysfunction in Preeclampsia. *Cells*. 2021; 10(11): 3055. <https://dx.doi.org/10.3390/cells10113055>.
4. *Ziganshina M.M., Yarotskaya E.L., Bovin N.V., Sulhikh G.T.* Endothelial dysfunction as a consequence of endothelial glycocalyx damage: a role in the pathogenesis of preeclampsia. In: Lenasi H., ed. *Endothelial dysfunction – Old concepts and new challenges*. IntechOpen; 2018. <https://dx.doi.org/10.5772/intechopen.75043>.
5. *Osol G., Ko N.L., Mandalà M.* Altered endothelial nitric oxide signaling as a paradigm for maternal vascular maladaptation in preeclampsia. *Curr. Hypertens Rep.* 2017; 19(10): 82. <https://dx.doi.org/10.1007/s11906-017-0774-6>.
6. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Клинические рекомендации. 2021. [Ministry of Health of the Russian Federation. Preeclampsia. Eclampsia. Edema, proteinuria and hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and the postpartum period. Clinical guidelines. 2021. (in Russian)].
7. *Толмачева Е.А.* Лекарственные препараты в России. Справочник Видаль. Видаль-Рус; 2023; 1160 с. [Tolmacheva E.A. Medicines in Russia. Vidal Reference Book. Vidal-Rus; 2023; 1160p (in Russian)].
8. *Awaludin A., Rahayu C., Daud N.A.A., Zakiah N.* Antihypertensive medications for severe hypertension in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Healthcare (Basel)*. 2022; 10(2): 325. <https://dx.doi.org/10.3390/healthcare10020325>.
9. *Cifková R.* Hypertension in pregnancy: a diagnostic and therapeutic overview. *High Blood Press. Cardiovasc. Prev.* 2023; 30(4): 289-303. <https://dx.doi.org/10.1007/s40292-023-00582-5>.
10. *Ghimire K., Altmann H.M., Straub A.C., Isenberg J.S.* Nitric oxide: what's new to NO? *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2017; 312(3): 254-62. <https://dx.doi.org/10.1152/ajpcell.00315.2016>.
11. *Hermann M., Flammer A., Lüscher T.F.* Nitric oxide in hypertension. *J. Clin. Hypertens (Greenwich)*. 2006; 8 (12 Suppl 4): 17-29. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1524-6175.2006.06032.x>.
12. *Dorogova I.V., Panina E.S.* Comparison of the BPLab® sphygmomanometer for ambulatory blood pressure monitoring with mercury sphygmomanometry in pregnant women: Validation study according to the British Hypertension Society protocol. *Vasc. Health Risk Manag.* 2015; 11: 245-9. <https://dx.doi.org/10.2147/VHRM.S82381>.
13. *Муминова К.Т., Ходжаева З.С., Горина К.А., Шмаков Р.Г., Зиганшина М.М.* Сравнительный анализ влияния двух схем гипотензивной терапии на гемодинамические показатели матери при преэклампсии с ранним и поздним началом. *Акушерство и гинекология*. 2023; 1: 55-66. [Muminova K.T., Khodzhaeva Z.S., Gorina K.A., Shmakov R.G., Ziganshina M.M. Comparative analysis of the effect of two antihypertensive therapy regimens on maternal hemodynamic parameters in early- and late-onset preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology*. 2023; (1): 55-66 (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.290>.
14. *Ziganshina M.M., Muminova K.T., Khasbiullina N.R., Khodzhaeva Z.S., Yarotskaya E.L., Sukhikh G.T.* Characterization of vascular patterns associated with endothelial glycocalyx damage in early- and late-onset preeclampsia. *Biomedicine*. 2022; 10(11): 2790. <https://dx.doi.org/10.3390/biomedicine10112790>.
15. *Matsubara K., Higaki T., Matsubara Y., Nawa A.* Nitric oxide and reactive oxygen species in the pathogenesis of preeclampsia. *Int. J. Mol. Sci.* 2015; 16(3): 4600-14. <https://dx.doi.org/10.3390/ijms16034600>.
16. *Chappell D.L., Xiao X., Radziszewski W., Laterza O.F.* Development and validation of a LC/MS/MS method for 6-keto PGF1 α , a metabolite of prostacyclin (PGI $_2$). *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2011; 56(3): 600-3. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jpba.2011.06.019>.
17. *Гуманова Н.Г.* Оксид азота и его циркулирующие метаболиты NOx, их роль в функционировании человеческого организма и прогнозе риска сердечно-сосудистой смерти (часть II). Профилактическая медицина. 2021; 24(10): 119-25. [Gumanova N.G. Nitrogen oxide and its circulating NOx metabolites, their role in human body functioning and cardiovascular death risk prediction (part II). *Profilakticheskaya meditsina*. 2021; 24(10): 119-25. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.17116/profmed20212410119>.
18. *Chien S.* Mechanotransduction and endothelial cell homeostasis: the wisdom of the cell. *Am. J. Physiol. Heart Circ Physiol.* 2007; 292(3): 1209-24. <https://dx.doi.org/10.1152/ajpheart.01047.2006>.
19. *Dymara-Konopka W., Laskowska M.* The role of nitric oxide, ADMA, and homocysteine in the etiopathogenesis of preeclampsia – review. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(11): 2757. <https://dx.doi.org/10.3390/ijms20112757>.
20. *Knott A.B., Bossy-Wetzel E.* Impact of nitric oxide on metabolism in health and age-related disease. *Diabetes Obes. Metab.* 2010; 12 Suppl 2(0 2): 126-33. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2010.01267.x>.
21. *Муминова К.Т., Ходжаева З.С., Яроцкая Е.Л., Зиганшина М.М.* Анализ факторов, отражающих развитие стерильного воспаления, на фоне различных схем гипотензивной терапии у беременных с преэклампсией. *Медицинская иммунология*. 2023; 25(5): 1183-90. [Muminova K.T., Khodzhaeva Z.S., Yarotskaya E.L., Ziganshina M.M. Analysis of factors associated with sterile inflammation in women with pre receiving different antihypertensive treatment strategies. *Medical Immunology (Russia)*. 2023; 25(5): 1183-90. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-AOF-2809>.
22. *da Silva G.M., da Silva M.C., Nascimento D.V.G., Lima Silva E.M., Gouvêa F.F.F., de França Lopes L.G.* et al. Nitric oxide as a central molecule in hypertension: focus on the vasorelaxant activity of new nitric oxide donors. *Biology (Basel)*. 2021; 10(10): 1041. <https://dx.doi.org/10.3390/biology10101041>.
23. *Hemmrich K., Suschek C.V., Lerzynski G., Kolb-Bachofen V.* iNOS activity is essential for endothelial stress gene expression protecting against oxidative damage. *J. Appl. Physiol* (1985). 2003; 95(5): 1937-46. <https://dx.doi.org/10.1152/japplphysiol.00419.2003>.
24. *Ahmad A., Dempsey S.K., Daneva Z., Azam M., Li N., Li P.L., Ritter J.K.* Role of nitric oxide in the cardiovascular and renal systems. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19(9): 2605. <https://dx.doi.org/10.3390/ijms19092605>.

Поступила 05.10.2023

Принята в печать 24.10.2023

Received 05.10.2023

Accepted 24.10.2023

Сведения об авторах:

Зиганшина Марина Михайловна, к.б.н., в.н.с. лаборатории клинической иммунологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-11-83; mmz@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1578-8403>, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Муминова Камилла Тимуровна, к.м.н., н.с. I отделения патологии беременности, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-06-74; kamika91@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2708-4366>, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Ходжаева Зульфия Сагдуллаевна, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе Института акушерства, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-07-88, zhodzhaeva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8159-3714>, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Баранов Игорь Иванович, д.м.н., профессор, заведующий отделом научно-образовательных программ департамента организации научной деятельности, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-94-92, i_baranov@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9813-2823>, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Сухих Геннадий Тихонович, д.м.н., академик РАН, директор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-18-00, sekretariat@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7712-1260>, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Автор, ответственный за переписку: Марина Михайловна Зиганшина, mmz@mail.ru

Authors' information:

Marina M. Ziganshina, PhD (Bio), Leading Researcher at the Laboratory of Clinical Immunology, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-11-83, mmz@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1578-8403>, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

Kamilla T. Muminova, PhD, Researcher at the High Risk Pregnancy Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-06-74, kamika91@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2708-4366>, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

Zulfiya S. Khodzhaeva, Dr. Med. Sci., Professor, Deputy Director of Obstetrics Institute, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-07-88, zkhodzhaeva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8159-3714>, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

Igor I. Baranov, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Scientific and Educational Programs, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, i_baranov@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9813-2823>, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

Gennady T. Sukhikh, Dr. Med. Sci., Professor, Academician of the RAS, Director of the Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-18-00; sekretariat@oparina4.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7712-1260>, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

Corresponding author: Marina M. Ziganshina, mmz@mail.ru