

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПРЕЭКЛАМПСИЯ-ПОДОБНОГО СОСТОЯНИЯ

© В.А. Резник<sup>1</sup>, Д.О. Иванов<sup>1</sup>, А.Я. Багров<sup>2</sup>, Н.Н. Рухляда<sup>1</sup>, Н.И. Тапильская<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

<sup>2</sup> ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН, Санкт-Петербург

Для цитирования: Резник В.А., Иванов Д.О., Багров А.Я., и др. Патогенетические особенности формирования экспериментального преэклампсия-подобного состояния // Педиатр. – 2019. – Т. 10. – № 6. – С. 27–33. <https://doi.org/10.17816/PED10627-33>

Поступила: 17.10.2019

Одобрена: 18.11.2019

Принята к печати: 23.12.2019

**Цель исследования** – изучить патогенез клинико-лабораторных синдромов преэклампсия-подобного состояния и возможность влияния на них посредством введения специфических антител к маринобуфагенину. **Материалы и методы.** В эксперименте были использованы 36 беременных крыс. 12 из них составили первую контрольную группу. 24 крысам с 12 по 19 дни беременности назначали 1,8 % раствор NaCl для моделирования преэклампсия-подобного состояния. В последующем данную выборку разделили на 2 группы. В одной группе (12 животных, вторая группа) в качестве иммунного средства внутривенно вводилась преиммунная кроличья сыворотка. В другой группе (12 животных, третья группа) производили однократное внутривенное введение поликлональных анти-маринобуфагенин антител. После инъекции антител проводили комплексную клинико-лабораторную оценку. **Результаты.** На фоне гиперсолевой диеты установлено увеличение систолического артериального давления, а также концентрации маринобуфагенина в плазме крови. Введение антител к маринобуфагенину вызывало уменьшение артериального давления. Кроме того, при формировании преэклампсия-подобного состояния установлено увеличение содержания эндоглина и sFlt1 в плаценте, а также увеличение sFlt1, коллагена-1 и уменьшение Fli-1 в грудной аорте. Назначение антител к маринобуфагенину приводило к увеличению содержания Fli-1 до уровня в контрольной группе. **Выводы.** При формировании преэклампсия-подобного состояния повышение уровня маринобуфагенина в плазме крови приводит к возрастанию содержания антиангиогенных факторов в плаценте и в грудной аорте. Внутривенное введение антител к маринобуфагенину способствует значительному повышению содержания Fli-1.

**Ключевые слова:** преэклампсия; маринобуфагенин; беременность; артериальная гипертензия.

## PATHOGENETIC FEATURES OF FORMATION OF EXPERIMENTAL PREECLAMPSIA-LIKE CONDITION

© V.A. Reznik<sup>1</sup>, D.O. Ivanov<sup>1</sup>, A.Ya. Bagrov<sup>2</sup>, N.N. Ruhlyada<sup>1</sup>, N.I. Tapilskaya<sup>1</sup>

<sup>1</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia;

<sup>2</sup> Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia

For citation: Reznik VA, Ivanov DO, Bagrov A.Ya., et al. Pathogenetic features of formation of experimental preeclampsia-like condition. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2019;10(6):27-33. <https://doi.org/10.17816/PED10627-33>

Received: 17.10.2019

Revised: 18.11.2019

Accepted: 23.12.2019

**Objective.** To study the pathogenesis of clinical and laboratory syndromes of preeclampsia-like condition and the possibility of influencing them through the introduction of specific antibodies to marinobufagenin. **Materials and methods.** 36 pregnant rats were used in the experiment. 24 rats from 12 to 19 days of pregnancy were prescribed a 1,8% NaCl solution to simulate a preeclampsia-like condition. Subsequently, this sample was divided into 2 groups. In one group (12 animals, the second group), preimmune rabbit serum was administered intraperitoneally as an immune agent. In another group (12 animals, the third group), a single intraperitoneal administration of polyclonal anti-marinobufagenin antibodies was performed. After the antibody injection, a comprehensive clinical and laboratory evaluation was performed. **Results.** Against the background of a hypersol diet, an increase in systolic blood pressure was found, as well as the concentration of marinobufagenin in blood plasma. The introduction of antibodies to marinobufagenin caused a decrease in blood pressure. In addition, the formation of a preeclampsia-like condition showed an increase in endoglin and sFlt1 in the placenta, as well as an increase in sFlt1, collagen-1 and a decrease in Fli-1 in the thoracic aorta. The appointment of antibodies to marinobufagenin led to an increase in the content of Fli-1 to the level in the control group. **Summary.** In the formation of a preeclampsia-like condition, an increase in the level of marinobufagenin in blood plasma leads to an increase in the content of antiangiogenic factors in the placenta and in the thoracic aorta. Intraperitoneal administration of antibodies to marinobufagenin contributes to a significant increase in the content of Fli-1.

**Keywords:** preeclampsia; marinobufagenin; pregnancy; arterial hypertension.

## ВВЕДЕНИЕ

Преэклампсия представляет одну из наиболее значимых проблем акушерско-гинекологической практики настоящего времени. Данный синдром входит в число ведущих состояний, способных осложнять течение беременности, оказывая существенное отрицательное влияние как на организм матери, так и на плод. По результатам проведенных ранее эпидемиологических исследований установлено, что она осложняет 2–8 % всех случаев беременности [14–16]. В общей структуре причин материнской смертности в развитых странах от 10 до 15 % приходится на преэклампсию [3, 10, 11]. На основании проведенных исследований установлено, что большую роль в патогенезе преэклампсии играют эндогенные кардиотонические стероиды, в частности маринобуфагенин (МБГ) [1, 5, 6, 9, 12]. Нейтрализация их эффекта способствует регрессу патологической симптоматики. Нами в предшествующих экспериментах была отработана модель, сопровождающаяся развитием клинико-лабораторных изменений, характерных для преэклампсии [5]. Ее использование позволяет глубже изучить механизмы развития данного синдрома.

Целью настоящего исследования являлось изучение патогенеза клинико-лабораторных синдромов преэклампсия-подобного состояния и возможность влияния на них посредством введения специфических антител к МБГ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

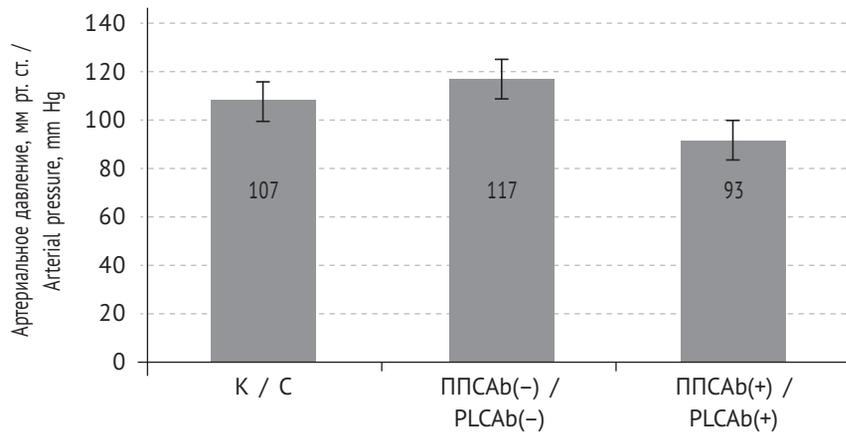
В эксперименте были использованы 36 беременных крыс линии Sprague-Dawley, весом от 225 до 250 г, находившихся в стандартизованных условиях вивария. Животные были разделены на 3 группы. 12 животных получали обычную диету (контроль, первая группа). 24 крысам с 12 по 19 дни беременности назначали 1,8 % раствор NaCl для моделирования преэклампсия-подобного состояния. В последующем данную выборку разделяли на 2 группы: в одной — 12 животным в качестве иммунного средства внутрибрюшинно вводилась преиммунная кроличья сыворотка в дозировке 50 мкг/кг (вторая группа); в другой — 12 крысам производили однократное внутрибрюшинное введение поликлональных анти-МБГ антител также в дозировке 50 мкг/кг (третья группа). Дозировка антител была достаточной для реверсирования *in vitro* 75 % активности почечной  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы, сниженной под воздействием МБГ, и составила 50 мкг/кг [4, 9]. После инъекции антител во всех группах проводили оценку систолического артериального давления с помощью хвостовой манжеты, изучали уровень

МБГ в плазме крови, измеряли вес животных, в течение 1 сут исследовали количество поглощенной жидкости и выделенной мочи, определяли уровень протеинурии, а также 24-часовую экскрецию почками  $\text{Na}^+$ . После эвтаназии оценивали количество плодов и их среднюю массу, измеряли вес плаценты, оценивали уровень эндоглина в плаценте, sFlt1 в плаценте и кольцах грудной аорты, а также измеряли количество Fli1, коллагена-1, трансформирующего фактора роста бета (ТФР-бета), коллагена-4 в кольцах грудной аорты. Подготовку образцов тканей плаценты, а также колец грудной аорты проводили по ранее отработанной методике [7]. Для оценки содержания МБГ в плазме крови использовали моноклональные анти-МБГ антитела 4G4. Для установления уровня эндоглина, sFlt1, Fli-1, проколлагена-1 и коллагена-1, коллагена-4, ТФР-бета в подготовленных образцах тканей применяли вестерн-блоттинг с использованием коммерческих наборов специфических антител. В качестве пакетов программ для статистического анализа полученных данных применялся GraphPad InStat and GraphPad Prism (GraphPad Software Inc., США) и MS Office 2007.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка параметров проводилась на 20-е сутки беременности крыс. Было установлено, что у крыс на фоне введения 1,8 % раствора натрия хлорида (1,0 мл) к этому времени наблюдается статистически достоверное повышение уровня систолического артериального давления. При этом в первой (контрольной) группе оно соответствовало  $107 \pm 2$  мм рт. ст. В то же время во второй группе животных его значение резко увеличивалось до  $117 \pm 2$  мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ). Также установлено, что на фоне введения антител к МБГ (третья группа) происходит значимое снижение данного показателя до  $93 \pm 3$  мм рт. ст., что достоверно отличалось как от данных у крыс первой ( $p < 0,05$ ), так и второй ( $p < 0,01$ ) групп. Данные представлены на рис. 1.

Исследование уровня протеинурии позволило установить, что наименьший показатель суточного выделения белка с мочой характерен для животных, получавших обычную диету (первая группа контроля), у которых он составил  $15 \pm 2$  мг/24 ч. На фоне гиперсолевой диеты отмечается достоверное повышение уровня протеинурии до  $24 \pm 1,5$  мг/24 ч ( $p < 0,05$ ). При этом введение антител к МБГ не способствует достоверному изменению протеинурии, который в данной группе соответствовал  $27 \pm 2$  мг/24 ч ( $p < 0,05$ ).



**Рис. 1.** Уровень систолического артериального давления в экспериментальных группах. К – первая группа крыс с обычной диетой (контроль), ППСAb(-) – вторая группа крыс с преэклампсия-подобным состоянием, которым не вводились антитела к МБГ, ППСAb(+) – третья группа крыс с преэклампсия-подобным состоянием, которым вводились антитела к МБГ

**Fig. 1.** The level of systolic blood pressure in the experimental groups. С – the first group of rats with a normal diet (control), PLCAb(-) – the second group of rats with preeclampsia-like condition, which were not injected with antibodies to MBG, PLCAb(+) – the third group of rats with preeclampsia-like condition, which were injected with antibodies to MBG

При формировании преэклампсия-подобного состояния в плазме крови наблюдалось существенное увеличение уровня МБГ. В частности, у животных на фоне потребления обычного количества соли его концентрация составила  $0,49 \pm 0,11$  нмоль/л. В то же время в группе, получавшей 1,8 % раствора натрия хлорида, она увеличивалась до  $1,54 \pm 0,34$  нмоль/л ( $p < 0,05$ ).

Изучение веса крыс позволило установить, что при индукции преэклампсия-подобного состояния происходит резкое снижение данного показателя. Так в контрольной группе, на фоне обычной диеты, его среднее значение составило  $346 \pm 7$  г, в то же время у крыс, получавших гиперсолевую диету, он снизился до  $240 \pm 8$  г ( $p < 0,01$ ). При этом введение антител к МБГ практически не оказывает влияния на этот показатель, способствуя лишь тенденции к недостоверному его увеличению до  $247 \pm 9$  г ( $p < 0,01$ ).

Количество поглощенной жидкости резко возрастает при формировании преэклампсия-подобного состояния и не зависит от введения антител к МБГ. В контрольной группе, в которой использовалась обычная диета, животные в течение суток потребляли  $49 \pm 3$  мл воды. В случае назначения диеты с повышенным содержанием соли этот показатель составил  $83 \pm 8$  мл — во второй группе, у которой не использовались антитела к МБГ ( $p < 0,01$ ), и  $81 \pm 9$  мл — в третьей группе, где они были введены ( $p < 0,01$ ).

Уровень суточного диуреза также в значительной степени зависел от диеты. Так в первой группе

контроля с обычным питанием средний объем выделенной за сутки мочи составил  $22 \pm 2$  мл, во второй группе, получавшей повышенное содержание соли, но без применения иммунных средств —  $65 \pm 2$  мл ( $p < 0,01$ ), а в выборке животных с введенными антителами к МБГ (третья группа) он достигал  $55 \pm 5$  мл ( $p < 0,01$ ).

Подобная динамика изменений была зафиксирована при изучении экскреции почками  $\text{Na}^+$ . Ее величина в контрольной группе соответствовала  $24 \pm 9$  мл/сут, в случае назначения 1,8 % раствора хлорида натрия (вторая группа) она достигала  $104 \pm 12$  мл/сут ( $p < 0,01$ ), а при введении антител (третья группа) —  $99 \pm 7$  мл/сут ( $p < 0,01$ ).

Формирование преэклампсия-подобного состояния закономерно приводило к уменьшению показателей среднего веса плаценты и плодов. Так у животных с обычной беременностью, получавших нормальное содержание соли, средний показатель веса плаценты соответствовал  $6,2 \pm 0,4$  г. У крыс на фоне гиперсолевой диеты (вторая группа) —  $4,7 \pm 0,5$  г ( $p < 0,05$ ), а при введении антител к МБГ (третья группа) —  $4,4 \pm 0,3$  г ( $p < 0,05$ ). Значения среднего веса плодов в группах достигали  $33 \pm 5$  г,  $22 \pm 3$  г ( $p < 0,05$ ) и  $21 \pm 2$  г ( $p < 0,05$ ) соответственно. Кроме того, нами отмечено значительное уменьшение количества плодов при развитии преэклампсия-подобного состояния. В частности в контрольной (первой) группе средняя величина этого показателя соответствовала  $12,4 \pm 0,3$ , в выборке на фоне повышенного содержания соли (вто-

Таблица 1 / Table 1

Общие данные изменения клинико-лабораторных показателей в обследованных экспериментальных группах животных ( $M \pm S$ )

General data on changes in clinical and laboratory parameters in the examined experimental groups of animals ( $M \pm S$ )

Показатель / Indication	Беременные крысы ( $n = 12$ ) / Pregnant rats ( $n = 12$ )	Беременные крысы + 1,8 % NaCl ( $n = 12$ ) / Pregnant rats + 1,8 % NaCl ( $n = 12$ )	Беременные крысы + 1,8 % NaCl + антитела к МБГ ( $n = 12$ ) / Pregnant rats + 1,8 % NaCl + antibodies MBG ( $n = 12$ )
Вес тела, г / Body weight, g	346 ± 7	240 ± 8**	247 ± 9**
Объем поглощенной жидкости, мл/24 ч / Volume of absorbed liquid, ml/24 h	49 ± 3	83 ± 8**	81 ± 9**
Суточный диурез, мл/24 ч / Daily diuresis, ml/24 h	22 ± 2	65 ± 2**	55 ± 5**
Экскреция Na <sup>+</sup> , мл/24 ч / The excretion of Na <sup>+</sup> , ml/24 h	24 ± 9	104 ± 12**	99 ± 7**
Маринобуфагенин плазмы, нмоль/л / Plasma MBG, nmol/l	0,49 ± 0,11	1,54 ± 0,34*	–
Вес плаценты, г / Weight placenta, g	6,2 ± 0,4	4,7 ± 0,5*	4,4 ± 0,3*
Вес плодов, г / Weight fetus, g	33 ± 5	22 ± 3*	21 ± 2*
Количество плодов, шт. / Quantity fetus, un.	12,4 ± 0,3	8,5 ± 1,2*	9,0 ± 1,08*

Примечание. Достоверные различия между группой без преэклампсия-подобного состояния и иными группами животных: \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ . Note. Significant differences between the group without pre-eclampsia-like condition and other animal groups: \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ .

рая группа) —  $8,5 \pm 1,2$  ( $p < 0,05$ ), а при введении антител к МБГ (третья группа) —  $9,0 \pm 1,08$  ( $p < 0,05$ ). Общие данные исследованных показателей представлены в табл. 1.

В процессе исследования образцов тканей плаценты нами было установлено, что развитие преэклампсия-подобного состояния сопровождается существенным нарастанием содержания в них антиангиогенных факторов, таких как эндоглин и sFlt1. При этом в первой группе крыс, получавших обычную диету, значение эндоглина соответствовало  $1,0 \pm 0,15$  усл. ед. Во второй группе животных, не получавших антитела к МБГ, при назначении гиперсолевой диеты данный показатель увеличивался до  $6,1 \pm 0,4$  усл. ед. ( $p < 0,01$ ), а в третьей группе после введения антител к МБГ его количество соответствовало  $6,4 \pm 0,3$  усл. ед. ( $p < 0,01$ ). При исследовании содержания sFlt1 были получены подобные результаты. Так, установлено, что в контрольной группе, на фоне применения обычной диеты, его содержание составляет  $1,0 \pm 0,15$  усл. ед. В условиях моделирования преэклампсия-подобного состояния (вторая группа) его значение увеличивается до  $2,8 \pm 0,3$  усл. ед. ( $p < 0,05$ ). Применение антител к МБГ также не способствует значимому изменению данного показателя, кото-

рый после их введения достигал в третьей группе  $2,7 \pm 0,3$  усл. ед. ( $p < 0,05$ ).

При изучении образцов колец грудной аорты нами было установлено, что уровень фактора sFlt1 в них также значительно повышается в случае формирования преэклампсия-подобного состояния. Так, если в первой группе он составил  $1,0 \pm 0,15$  усл. ед., то при использовании диеты с повышенным содержанием соли (вторая группа) его количество увеличилось до  $3,5 \pm 0,3$  усл. ед. ( $p < 0,05$ ). Назначение антител к МБГ не влияло на данный показатель, который составил при этом в третьей группе  $3,6 \pm 0,4$  усл. ед. ( $p < 0,05$ ).

При выполнении дальнейших этапов исследований было установлено, что развитие преэклампсия-подобного состояния способствует достоверному снижению в образцах тканей колец грудной аорты содержания фактора Fli-1. При этом у животных первой группы, получавших обычную диету, количество этого вещества составило в исследованных образцах  $1,0 \pm 0,1$  усл. ед. Во второй группе на фоне назначения 1,8 % натрия хлорида этот показатель резко уменьшался до  $0,2 \pm 0,05$  усл. ед. ( $p < 0,01$ ). Весьма важным при этом является тот факт, что введение антител к МБГ приводит к достоверному повышению концентрации Fli-1. Так, его значение

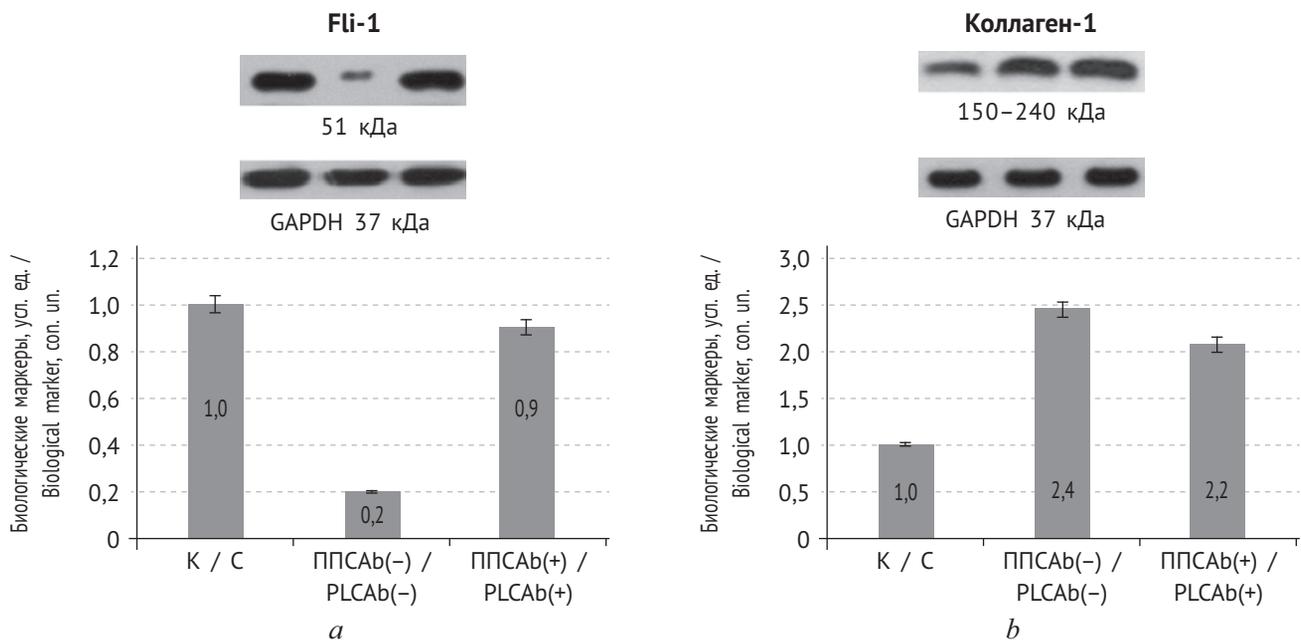


Рис. 2. Уровень биологических факторов в грудной аорте: Fli-1 (а), коллагена-1 (b). К – группа крыс с обычной диетой (контроль), ППСАб(-) – группа крыс с преэклампсия-подобным состоянием, которым не вводились антитела к МБГ, ППСАб(+), PLCАб(+), – группа крыс с преэклампсия-подобным состоянием, которым вводились антитела к МБГ

Fig. 2. The level of systolic blood pressure in the experimental groups. С – the first group of rats with a normal diet (control), PLCАб(-) – the second group of rats with preeclampsia-like condition, which were not injected with antibodies to MBG, PLCАб(+), – the third group of rats with preeclampsia-like condition, which were injected with antibodies to MBG

в третьей группе достигало  $0,9 \pm 0,1$  усл. ед. Это значение достоверно не отличалось от показателей, полученных в контрольной группе ( $p > 0,05$ ). Общие сведения представлены на рис. 2.

Содержание коллагена-1 в тканях грудной аорты также в значительной степени различалось в отдельных группах лабораторных животных. В частности, в первой группе, на фоне физиологической беременности его концентрация составила  $1,0 \pm 0,1$  усл. ед. Во второй группе при формировании преэклампсия-подобного состояния значение коллагена-1 значительно увеличивалось и достигало  $2,4 \pm 0,3$  усл. ед. ( $p < 0,01$  от данных в группе контроля). Введение антител к МБГ не приводило к значимому изменению этого показателя, который в третьей группе составил  $2,2 \pm 0,4$  ( $p < 0,01$  от данных в группе контроля). Сведения отражены на рис. 2.

Также дополнительно нами исследована вероятность формирования сосудистого фиброза на фоне активации действия ростовых факторов. С этой целью было исследовано содержание в тканях грудной аорты трансформирующего фактора роста бета (ТФР-бета), а также коллагена-4. При это обнаружено, что в случае формирования преэклампсия-подобного состояния на фоне

введения гипертонического солевого раствора не наблюдается существенного увеличения концентрации этих соединений. Так, ТФР-бета в первой группе животных, получавших обычную диету, обнаруживался в концентрации  $1,0 \pm 0,2$  усл. ед., а в группах на фоне гиперсолевой диеты его количество составило  $1,1 \pm 0,1$  усл. ед. (вторая группа, без использования антител к МБГ,  $p > 0,05$ ) и  $1,2 \pm 0,1$  усл. ед. (третья группа, при введении антител к МБГ,  $p > 0,05$ ). Аналогичные результаты получены и при изучении содержания коллагена-4. Так, его количество в группе контроля (первой) составило  $1,0 \pm 0,1$  усл. ед., во второй группе при формировании преэклампсия-подобного состояния, без введения антител к МБГ, —  $1,2 \pm 0,1$  усл. ед., а в третьей группе на фоне дополнительного введения антител к МБГ —  $1,1 \pm 0,15$  усл. ед. Общие сведения о содержании исследованных биомаркеров в грудной аорте представлены в табл. 2.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, на основании проведенного нами исследования установлено, что при формировании преэклампсия-подобного состояния у лабораторных крыс на фоне потребления избыточного

Таблица 2 / Table 2

Общие данные изменения биологических маркеров в обследованных экспериментальных группах животных ( $M \pm S$ )  
General data on changes in biological markers in the examined experimental groups of animals ( $M \pm S$ )

Биологические маркеры, усл. ед. / Biological marker, con. un.	Беременные крысы ( $n = 12$ ) / Pregnant rats ( $n = 12$ )	Беременные крысы + + 1,8 % NaCl ( $n = 12$ ) / Pregnant rats + 1,8 % NaCl ( $n = 12$ )	Беременные крысы + 1,8 % NaCl + + антитела к МБГ ( $n = 12$ ) / Pregnant rats + 1,8 % NaCl + + antibodies MBG ( $n = 12$ )
Эндоглин в плаценте / Endoglin in the placenta	1,0 $\pm$ 0,15	6,1 $\pm$ 0,4**	6,4 $\pm$ 0,3**
sFlt1 в плаценте/ sFlt1 in the placenta	1,0 $\pm$ 0,15	2,8 $\pm$ 0,3*	2,7 $\pm$ 0,3*
sFlt1 в грудной аорте/ sFlt1 in the thoracic aorta	1,0 $\pm$ 0,15	3,5 $\pm$ 0,3*	3,6 $\pm$ 0,4*
Fli-1 в грудной аорте/ Fli-1 in the thoracic aorta	1,0 $\pm$ 0,1	0,2 $\pm$ 0,05**	0,9 $\pm$ 0,1
Коллаген-1 в грудной аорте / Collagen-1 in the thoracic aorta	1,0 $\pm$ 0,1	2,4 $\pm$ 0,3**	2,2 $\pm$ 0,4**
ТФР-бета в грудной аорте / TGF-beta in the thoracic aorta	1,0 $\pm$ 0,2	1,1 $\pm$ 0,1	1,2 $\pm$ 0,1
Коллаген-4 в грудной аорте / Collagen-4 in the thoracic aorta	1,0 $\pm$ 0,1	1,2 $\pm$ 0,1	1,1 $\pm$ 0,15

Примечание. Достоверные различия между группой без преэклампсия-подобного состояния и иными группами животных: \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ . Note. Significant differences between the group without pre-eclampsia-like condition and other animal groups: \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ .

количества 1,8 % раствора натрия хлорида значительное повышение уровня МБГ в плазме крови приводит к существенному возрастанию содержания ангиогенных факторов эндоглина и sFlt1 в плаценте, а также в грудной аорте. Подобные изменения могут свидетельствовать о развитии, посредством цепи взаимосвязанных биохимических реакций, эндотелиальной дисфункции и нарушении процессов вазорелаксации [13]. Также в образцах тканей аорты установлено значимое снижение содержания Fli-1, что закономерно приводит к нарастанию уровня коллагена-1 и развитию сосудистого фиброза [8]. Подобный механизм становится возможным с учетом того, что фактор Fli-1 оказывает негативное воздействие на образование проколлагена-1 [2]. При этом внутрибрюшинное введение антител к МБГ способствует значительному повышению содержания Fli-1, что может говорить о возможности предотвращать формирование фиброзов сосудов посредством иммунотерапии. Также в нашем исследовании было установлено, что увеличение содержания коллагена-4 и ТФР-бета в данных условиях не происходит. Этот факт говорит, что активация сигнального пути с участием ТФР-бета в изученных нами условиях не играет существенной роли и не позволяет считать его одним из факторов, приводящих к формированию сосудистого фиброза.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В основе формирования симптомов преэклампсия-подобного состояния лежат два механизма. Первый механизм заключается в значительном повышении содержания ангиогенных факторов в тканях плаценты и сосудах на фоне увеличения уровня МБГ в плазме крови. Второй механизм связан со снижением содержания Fli-1 в сосудах и нарастанием уровня коллагена-1. Применение специфических антител к МБГ способствует регрессу наблюдаемой патологической симптоматики.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аверина И.В. Значение некоторых ферментных систем при физиологической беременности и преэклампсии // Педиатр. – 2011. – Т. 2. – № 4. – С. 12–15. [Averina IV. The role of some enzyme systems in normal pregnancy and pregnancy with pre-eclampsia. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2011;2(4):12-15. (In Russ.)]
2. Григорова Ю.Н. Маринобуфагенин-индуцированный фиброз сосудистой стенки и возможности его коррекции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2017. [Grigorova YuN. Marinobufagenin-induced fibrosis of the vessel wall and possibilities of its correction: [dissertation] Saint Petersburg; 2017. (In Russ.)]
3. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol*. 2009;33(3):130-137. doi: 10.1053/j.semperi.2009.02.010.

4. Fedorova OV, Agalakova NI, Talan MI, et al. Brain ouabain stimulates peripheral marinobufagenin via angiotensin II signalling in NaCl-loaded Dahl-S rats. *J Hypertens.* 2005;23(8):1515-1523. doi: 10.1097/01.hjh.0000174969.79836.8b.
5. Fedorova OV, Simbirtsev AS, Kolodkin NI, et al. Monoclonal antibody to an endogenous bufadienolide, marinobufagenin, reverses preeclampsia-induced Na/K-ATPase inhibition and lowers blood pressure in NaCl-sensitive hypertension. *J Hypertens.* 2008;26(12):2414-2425. doi: 10.1097/HJH.0b013e328312c86a.
6. Fedorova OV, Zernetkina VI, Shilova VY, et al. Synthesis of an Endogenous Steroidal Na Pump Inhibitor Marinobufagenin, Implicated in Human Cardiovascular Diseases, Is Initiated by CYP27A1 via Bile Acid Pathway. *Circ Cardiovasc Genet.* 2015;8(5):736-745. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.115.001217.
7. Fedorova OV, Ishkaraeva VV, Grigорова YN, et al. Antibody to Marinobufagenin Reverses Placenta-Induced Fibrosis of Umbilical Arteries in Preeclampsia. *Int J Mol Sci.* 2018;19(8). doi: 10.3390/ijms19082377.
8. Jamison J, Lauffenburger D, Wang JC, Wells A. PKCdelta localization at the membrane increases matrix traction force dependent on PLCgamma1/EGFR signaling. *PLoS One.* 2013;8(10):e77434. doi: 10.1371/journal.pone.0077434.
9. Lopatin DA, Ailamazian EK, Dmitrieva RI, et al. Circulating bufadienolide and cardenolide sodium pump inhibitors in preeclampsia. *J Hypertens.* 1999;17(8):1179-1187. doi: 10.1097/00004872-199917080-00018.
10. Saleem S, McClure EM, Goudar SS, et al. A prospective study of maternal, fetal and neonatal deaths in low- and middle-income countries. *Bull World Health Organ.* 2014;92(8):605-612. doi: 10.2471/BLT.13.127464.
11. Say L, Chou D, Gemmill A, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health.* 2014;2(6):e323-e333. doi: 10.1016/s2214-109x(14)70227-x.
12. Nikitina ER, Mikhailov AV, Nikandrova ES, et al. In preeclampsia endogenous cardiotoxic steroids induce vascular fibrosis and impair relaxation of umbilical arteries. *J Hypertens.* 2011;29(4):769-776. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834436a7.
13. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2005;365(9461):785-799. doi: 10.1016/S0140-6736(05)17987-2.
14. Sones JL, Davisson RL. Preeclampsia, of mice and women. *Physiol Genomics.* 2016;48(8):565-572. doi: 10.1152/physiolgenomics.00125.2015.
15. Wu P, van den Berg C, Alfirevic Z, et al. Early Pregnancy Biomarkers in Pre-Eclampsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci.* 2015;16(9):23035-23056. doi: 10.3390/ijms160923035.
16. Young BC, Levine RJ, Karumanchi SA. Pathogenesis of preeclampsia. *Annu Rev Pathol.* 2010;5:173-192. doi: 10.1146/annurev-pathol-121808-102149.

## ◆ Информация об авторах

*Виталий Анатольевич Резник* — канд. мед. наук, доцент, главный врач по акушерству и гинекологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: vitaliy-reznik@mail.ru.

*Дмитрий Олегович Иванов* — д-р мед. наук, профессор, ректор. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: doivanov@yandex.ru.

*Алексей Яковлевич Багров* — д-р. мед. наук, старший научный сотрудник. ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН. Санкт-Петербург. E-mail: aybagrov@gmail.com.

*Николай Николаевич Рухляда* — д-р. мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: nicolasr@mail.ru.

*Наталья Игоревна Тапильская* — д-р. мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: tapnatalia@yandex.ru.

## ◆ Information about the authors

*Vitaly A. Reznik* — MD, PhD, Associate Professor, Head Physician on Obstetrics and Gynecology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vitaliy-reznik@mail.ru.

*Dmitry O. Ivanov* — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Rector. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: doivanov@yandex.ru.

*Aleksey Ya. Bagrov* — MD, PhD, Dr Med Sci, Senior Researcher. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia. E-mail: aybagrov@gmail.com.

*Nikolaj N. Ruklyada* — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Obstetrics and Gynecology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: nicolasr@mail.ru.

*Natal'ya I. Tapil'skaya* — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor Department of Obstetrics and Gynecology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: tapnatalia@yandex.ru.