



ЗНАЧЕНИЕ АНТИАНГИОГЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ЭНДОГЛИНА И sFLT-1, А ТАКЖЕ ЭНДОГЕННОГО ДИГИТАЛИС-ПОДОБНОГО ФАКТОРА МАРИНОБУФАГЕНИНА В ПАТОГЕНЕЗЕ ПРЕЭКЛАМПСИИ

© В.А. Резник, Д.О. Иванов, Н.Н. Рухляда, Н.И. Тапильская, И.А. Ершов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

Для цитирования: Резник В.А., Иванов Д.О., Рухляда Н.Н., и др. Значение антиангиогенных веществ эндоглина и sFLT-1, а также эндогенного дигиталис-подобного фактора маринобуфагенина в патогенезе преэклампсии // Педиатр. – 2020. – Т. 11. – № 1. – С. 5–12. <https://doi.org/10.17816/PED1115-12>

Поступила: 17.12.2019

Одобрена: 22.01.2020

Принята к печати: 17.02.2020

Цель – установить взаимосвязь действия антиангиогенных факторов sFLT-1 и эндоглина, а также маринобуфагенина в формировании симптомов преэклампсии в клинике и эксперименте. **Материалы и методы.** На первой экспериментальной фазе у беременных крыс при моделировании преэклампсия-подобного состояния исследовали изменение содержания в тканях отраженных в цели веществ, а также влияние на их концентрации антимаринобуфагениновых антител. На второй (клинической) фазе произведено изучение изменения содержания sFlt-1 и эндоглина-1 в тканях плаценты, а также маринобуфагенина в плазме крови и активность Na⁺/K⁺-АТФазы эритроцитов у беременных женщин с преэклампсией. **Результаты.** У крыс при формировании преэклампсия-подобного состояния отмечено увеличение систолического артериального давления, а также содержания в плазме крови маринобуфагенина. Введение антител к маринобуфагенину вызывало снижение артериального давления. Установлено, что при формировании преэклампсия-подобного состояния происходит повышение содержания sFlt-1 и эндоглина в плаценте и грудной аорте. У пациенток с проявлениями преэклампсии установлено, что повышение уровня артериального давления протекает на фоне повышения содержания в плазме крови маринобуфагенина, а также снижения активности Na⁺/K⁺-АТФазы эритроцитов. Формирование преэклампсии сопровождается достоверным повышением уровня антиангиогенных факторов эндоглина и sFlt-1 в плаценте. **Выводы.** При преэклампсии у беременных развитие клинической симптоматики сопровождается увеличением в тканях плаценты содержания антиангиогенных факторов эндоглина и sFlt-1 и содержания в плазме крови маринобуфагенина. Полученные данные подтверждаются результатами эксперимента, выполненного на беременных крысах с моделированием преэклампсия-подобного состояния.

Ключевые слова: беременность; преэклампсия; маринобуфагенин; антиангиогенные факторы; эндоглин; ишемия.

THE IMPORTANCE OF ANTIANGIOGENIC SUBSTANCES ENDOGLIN AND sFLT-1, AS WELL AS ENDOGENOUS DIGITALIS-LIKE FACTOR MARINOBUFAGENIN IN THE PATHOGENESIS OF PREECLAMPSIA

© V.A. Reznik, D.O. Ivanov, N.N. Ruhlyada, N.I. Tapil'skaya, I.A. Ershov

St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia

For citation: Reznik VA, Ivanov DO, Ruhlyada NN., et al. The importance of antiangiogenic substances endoglin and sFLT-1, as well as endogenous digitalis-like factor marinobufagenin in the pathogenesis of preeclampsia. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2020;11(1):5-12. <https://doi.org/10.17816/PED1115-12>

Received: 17.12.2019

Revised: 22.01.2020

Accepted: 17.02.2020

Objective. Establish the relationship between the action of antiangiogenic factors sFLT-1 and endoglin, as well as marinobufagenin in the formation of symptoms of preeclampsia in the clinic and experiment. **Materials and methods.** In the first experimental phase, preeclampsia-like state was simulated in pregnant rats, the changes in the content of substances reflected in the target tissues were studied, as well as the effect on their concentrations of anti-marinobufagenin antibodies. In the second (clinical) phase, changes in the content of sFlt-1 and endoglin-1 in placental tissues, as well as mari-

nobufagenin in blood plasma and activity of Na⁺/K⁺-ATPase of erythrocytes in pregnant women with preeclampsia were studied. **Results.** In rats, an increase in systolic blood pressure, and marinobufagenin plasma levels was observed during the formation of a preeclampsia-like condition. Administration of antibodies to marinobufagenin caused a decrease in blood pressure. Found that during the formation of a preeclampsia-like condition, there is an increase in the content of sFlt-1 in the placenta and thoracic aorta and endoglin in the placenta. In patients with preeclampsia, it was found that the increase in blood pressure occurs against the background of an increase in the content of marinobufagenin in blood plasma, as well as a decrease in the activity of Na⁺/K⁺-ATPase of erythrocytes. The formation of preeclampsia is accompanied by a significant increase in the level of antiangiogenic factors endoglin and sFlt-1 in the placenta. **Summary.** In patients with preeclampsia, the development of clinical symptoms is accompanied by an increase in the placental tissues of the content of antiangiogenic factors endoglin and sFlt-1 and the content of marinobufagenin in blood plasma. The obtained data are confirmed by the results of an experiment performed on pregnant rats with modeling of preeclampsia-like condition.

Keywords: pregnancy; preeclampsia; marinobufagenin; antiangiogenic factors; endoglin; ischemia.

ВВЕДЕНИЕ

Среди важнейших инициирующих факторов, способствующих формированию преэклампсии, рассматриваются нарушения процессов инвазии трофобласта в материнские сосуды. Это приводит к отсутствию полноценного ремоделирования последних и создает условия для развития ишемической плацентарной недостаточности [3]. Весомая роль в этих процессах отводится нарушению соотношения проангиогенных и антиангиогенных факторов [13, 14]. Активность ангиогенных веществ в существенной степени определяется антиангиогенными факторами, такими как рецептор 1 сосудисто-эндотелиального фактора роста (sVEGF-R1), известный также как sFLT-1 [2, 4, 6–8]. Кроме того, к важнейшим антиангиогенным факторам относится мембранный протеин эндоглин. В качестве его функций рассматриваются способность оказывать влияние на формирование капилляров, регулировать проницаемость сосудистой стенки и участвовать в поддержании сосудистого тонуса [3]. При формировании преэклампсии возникает избыточная экспрессия антиангиогенных факторов, ведущая к запуску ишемического каскада. Также ключевую роль в развитии преэклампсии играют эндогенные дигиталис-подобные факторы, блокирующие работу Na⁺/K⁺-АТФазы и способствующие формированию патологического спазма сосудов [1]. Одним из основных представителей данной группы является маринобуфагенин (МБГ).

Цель нашего исследования заключалась в установлении взаимосвязи действия антиангиогенных факторов sFLT-1 и эндоглина, а также МБГ в формировании симптомов преэклампсии в клинике и эксперименте.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование состояло из двух фаз. В первой (экспериментальной) были использованы 36 беременных крыс линии Sprague-Dawley, весом от 225 до 250 г. Все животные случайным образом

были разделены на 3 группы. Первая группа (контрольная) состояла из 12 животных и получала обычную диету. У 24 крыс посредством введения в рацион 1,8 % раствора NaCl с 12-го по 19-й дни беременности моделировали формирование преэклампсия-подобного состояния. Затем 12 животным, составившим вторую группу, однократно внутрибрюшинно вводили преиммунную кроличью сыворотку в дозировке 50 мкг/кг. Еще 12 животным (третья группа) также однократно внутрибрюшинно применяли поликлональные антиМБГ антитела в дозировке 50 мкг/кг. Во всех группах с помощью хвостовой манжеты оценивали систолическое артериальное давление, уровень протеинурии, исследовали уровень МБГ в плазме крови. После проведения эвтаназии посредством обескровливания животных, находящихся под воздействием кетамина, вводимого в дозировке 100 мг/кг [5], оценивали уровень эндоглина в плаценте, а также sFlt-1 в плаценте и кольцах грудной аорты.

На второй фазе (клинической) изучены изменения содержания sFlt-1 и эндоглина-1 в тканях плаценты, а также МБГ в плазме крови у беременных женщин с преэклампсией. Нами были отобраны 16 пациенток с преэклампсией (первая группа) в возрасте 29 ± 2 года и сроком гестации 36 ± 1 нед. В группу сравнения (вторая группа) входили 14 женщин с физиологической беременностью в возрасте 26 ± 1 год и гестацией 37 ± 1 нед. Перед забором биологических образцов в обеих группах проводили оценку уровня систолического и диастолического артериального давления, кроме того, изучали уровень выделения белка с мочой. Затем в аликвотах плазмы крови определяли значения МБГ и активность Na⁺/K⁺-АТФазы эритроцитов. После родоразрешения приготовленные гомогенаты плаценты, полученные от женщин обеих групп, подвергались заморозке и использовались для определения ангиогенных факторов — эндоглина и sFlt-1 — методом Вестерн-блоттинга. Подготовка образцов тканей плаценты как в первой,

так и во второй фазе, а также колец грудной аорты проводили по ранее отработанной методике [11]. С целью оценки количества МБГ в плазме крови были использованы моноклональные анти-МБГ антитела 4G4. Для определения количества эндоглина и sFlt-1 применяли вестерн-блоттинг с использованием коммерческих наборов специфических антител. Статистическая обработка данных проводилась методами непараметрического анализа с использованием прикладных пакетов программ GraphPad InStat and GraphPad Prism (GraphPad Software Inc., США) и MS Office 2007.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У животных на фоне введения в течение 1 недели 1,8 % раствора натрия хлорида (вторая и третья группы) отмечено статистически достоверное увеличение уровня систолического артериального давления. При этом в группе контроля (первая) на фоне обычной диеты оно составило 107 ± 2 мм рт. ст. Во второй группе при формировании экспериментального преэклампсия-подобного состояния его уровень увеличился и составил 117 ± 2 мм рт. ст. ($p < 0,05$). Установлено, что введение антител к МБГ (третья группа) обеспечивало значимое уменьшение систолического артериального давления до значения 93 ± 3 мм рт. ст., что достоверно отличалось от его уровня как у крыс первой группы ($p < 0,05$), так и второй ($p < 0,01$).

При изучении уровня протеинурии выявлено, что ее наименьшие показатели определяются у животных контрольной группы с обычной беременностью на фоне стандартной диеты. При этом она составила 15 ± 2 мг/сут. Во второй группе при использовании гиперсолевой диеты отмечалось существенное повышение уровня протеинурии до $24 \pm 1,5$ мг/сут ($p < 0,05$). Использование антител к МБГ (третья группа) не оказывает влияния на суточное выделение белка с мочой, которое достигает в данном случае 27 ± 2 мг/сут ($p < 0,05$).

Во второй группе при формировании экспериментального преэклампсия-подобного состояния уровень МБГ в плазме крови существенно увеличивался. Так, у животных первой контрольной группы на фоне потребления обычного количества соли он соответствовал $0,49 \pm 0,11$ нмоль/л, а во второй выборке с преэклампсия-подобным состоянием он увеличивался до $1,54 \pm 0,34$ нмоль/л ($p < 0,05$). При этом, проведенные нами ранее исследования указывают, что введение специфических антител к МБГ способно понизить этот показатель [10]. Общие данные исследованных показателей отображены на рис. 1.

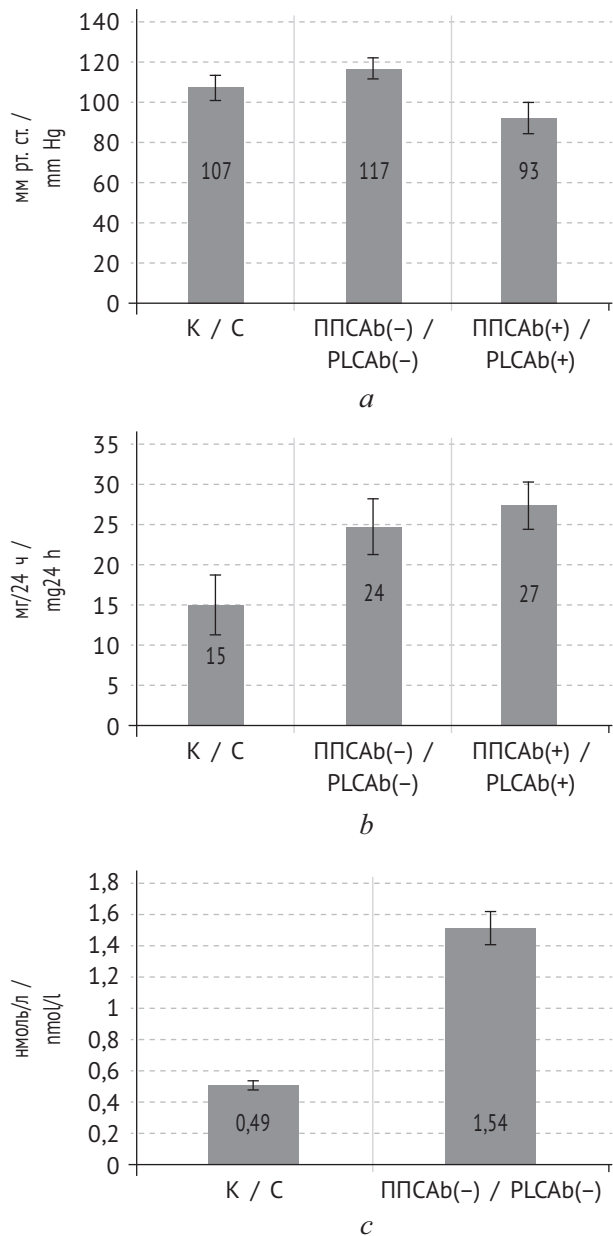


Рис. 1. Уровень систолического артериального давления (а), суточной протеинурии (b) и МБГ в плазме крови (с) в экспериментальных группах. К – группа крыс с обычной диетой (первая, контроль); ППСАб(-) – группа крыс с преэклампсия-подобным состоянием (вторая), которым не вводили антитела к МБГ; ППСАб(+), – группа крыс с преэклампсия-подобным состоянием, которым вводили антитела к МБГ (третья)

Fig. 1. The level of systolic blood pressure (a), daily proteinuria (b) and MBG in blood plasma (c) in the experimental groups. C – group of rats with a normal diet (first, control); PLSAb(-) – group of rats with preeclampsia-like condition (second), which were not injected with antibodies to MBG; PLCAb(+), – group of rats with preeclampsia-like condition, which were injected with antibodies to MBG (third)

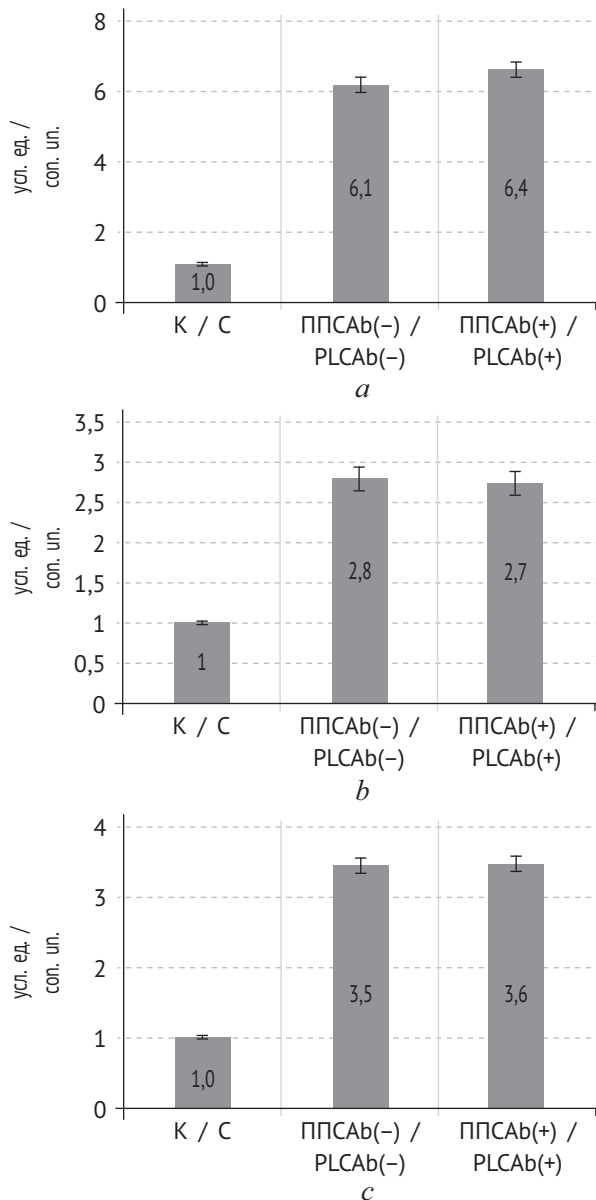


Рис. 2. Уровень биологических факторов в плаценте и грудной аорте: *a* – содержание эндоглина в плаценте; *b* – содержание sFlt-1 в плаценте; *c* – содержание sFlt-1 в грудной аорте. К – группа крыс с обычной диетой (контроль); ППСАб(-) – группа крыс с преэклампсия-подобным состоянием, которым не вводили антитела к МБГ; ППСАб(+), – группа крыс с преэклампсия-подобным состоянием, которым вводили антитела к МБГ

Fig. 2. The level of biological factors in the placenta and thoracic aorta: *a* – the content of endoglin in the placenta; *b* – the content of sFlt-1 in the placenta; *c* – the content of sFlt-1 in the thoracic aorta. C – group of rats with a normal diet (control); PLCAb(-) – group of rats with a preeclampsia-like condition that was not injected with antibodies to MBG; PLCAb(+), – group of rats with a preeclampsia-like condition that was injected with antibodies to MBG

При изучении выделенных образцов тканей плаценты было установлено, что при формировании преэклампсия-подобного состояния в них наблюдается значительное увеличение содержания антиангиогенных факторов эндоглина и sFlt-1. В частности, в первой (контрольной) группе концентрация эндоглина составила $1,0 \pm 0,15$ у. е. Во второй группе в условиях гиперсолевой диеты его значение увеличивалось до $6,1 \pm 0,4$ у. е. ($p < 0,01$), а в третьей группе при введении антител к МБГ — до $6,4 \pm 0,3$ у. е. ($p < 0,01$). Изучение количества sFlt-1 позволило установить, что в контрольной (первой) группе его содержание составляет $1,0 \pm 0,15$ у. е. При индукции преэклампсия-подобного состояния оно увеличивается до $2,8 \pm 0,3$ у. е. ($p < 0,05$). Введение антител к МБГ также не оказывает влияния на данный показатель. Величина содержания sFlt-1 в третьей группе составила при этом $2,7 \pm 0,3$ у. е. ($p < 0,05$). Похожие данные были получены при исследовании образцов колец грудной аорты. Так, установлено, что уровень sFlt-1 в них в контрольной группе составил $1,0 \pm 0,15$ у. е. В группах на фоне развития экспериментального преэклампсия-подобного состояния он был значительно выше и соответствовал $3,5 \pm 0,3$ у. е. во второй группе ($p < 0,05$) и $3,6 \pm 0,4$ у. е. в третьей ($p < 0,05$). Общие данные представлены на рис. 2.

При выполнении второй фазы исследования у всех пациенток с преэклампсией было отмечено увеличение уровня артериального давления. При этом, в контрольной группе систолическое артериальное давление составило 112 ± 2 мм рт. ст. В то же время в основной выборке пациенток с преэклампсией этот показатель достигал 150 ± 4 мм рт. ст. Полученные различия были статистически достоверны ($p < 0,001$). Величина диастолического артериального давления при преэклампсии также повышалась и составила 99 ± 2 мм рт. ст. В контрольной группе женщин с нормальной беременностью его величина соответствовала 72 ± 2 мм рт. ст. Данные значения также имели достоверное различие ($p < 0,001$).

У пациенток с преэклампсией отмечен клинически значимый уровень протеинурии. Так, в данной группе средний уровень выделения белка с мочой в сутки составил $2,12 \pm 0,46$ г/л. В то же время в контрольной группе белок в моче у части пациенток не обнаруживался, либо его значения не достигали клинически значимых величин. Средний уровень протеинурии в выборке женщин с физиологической беременностью составил $0,08 \pm 0,04$ г/л ($p < 0,01$).

Повышение уровня артериального давления и выделение белка с мочой у пациенток с пре-

эклампсией наблюдалось на фоне повышения концентрации МБГ в плазме крови. Так, его уровень у женщин с физиологической беременностью составил $0,9 \pm 0,06$ нмоль/л. В то же время при преэклампсии этот показатель был достоверно выше и достигал $1,7 \pm 0,07$ нмоль/л ($p < 0,001$).

Повышение количества МБГ сопровождалось закономерным уменьшением активности Na^+/K^+ -АТФазы эритроцитов. Так, в случае физиологической беременности ее уровень составил $3,11 \pm 0,1$ мкмоль Фн/мл в час, а при развитии преэклампсии это значение соответствовало $1,44 \pm 0,08$ мкмоль Фн/мл в час или 46,3 % величины в группе контроля ($p < 0,001$). При этом обработка образцов плазмы крови, полученных от женщин с преэклампсией, антителами к МБГ 3E9 mAbs приводила к существенному повышению уровня активности Na^+/K^+ -АТФазы до $2,31 \pm 0,19$ мкмоль Фн/мл в час или 74,3 % контрольного показателя. Это значение достоверно отличалось от величины, полученной из образцов плазмы пациенток, при отсутствии антител к МБГ ($p < 0,01$).

Корреляционный анализ, проведенный с применением непараметрического коэффициента Спирмена, позволил установить наличие сильной прямой достоверной связи между повышением уровня МБГ в плазме крови и увеличением уровня систолического артериального давления ($r_s = 0,84$, $p < 0,05$). Аналогичная корреляция установлена

при сравнении изменения уровня диастолического артериального давления и уровня МБГ ($r_s = 0,84$, $p < 0,05$). Увеличение как систолического, так и диастолического артериального давления коррелировало с изменением активности Na^+/K^+ -АТФазы эритроцитов ($r_s = -0,60$, $p < 0,05$). Между повышением уровня МБГ в плазме крови и падением активности Na^+/K^+ -АТФазы эритроцитов также существует сильная достоверная обратная корреляционная связь ($r_s = -0,72$, $p < 0,05$). Общие сведения исследованных показателей клинического исследования представлены в таблице.

Исследование содержания в плаценте двух ангиогенных факторов — эндоглина-1 и sFLT-1 позволило установить существенное нарастание содержания обоих веществ в исследованных образцах при формировании преэклампсии. В частности, при физиологической беременности концентрация эндоглина-1 составила $1,0 \pm 0,07$ у. е., а в группе с преэклампсией данный показатель был достоверно статистически выше и достигал $2,1 \pm 0,15$ у. е. ($p < 0,001$).

Такие же изменения были установлены и при исследовании содержания sFLT-1. При этом в группе женщин, имеющих физиологическую беременность, его содержание в плаценте составило $1,0 \pm 0,11$ у. е. В то же время при преэклампсии данный фактор наблюдался в более высокой концентрации — $2,3 \pm 0,15$ у. е. Полученные отли-

Изменение уровня исследованных клинико-лабораторных показателей в обследованных группах пациенток, $M \pm S$
Changes in the level of clinical and laboratory parameters studied in the examined groups of patients, $M \pm S$

Показатели / Indicators	Физиологическая беременность ($n = 14$) / Physiological pregnancy ($n = 14$)	Преэклампсия ($n = 16$) / Preeclampsia ($n = 16$)	
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст. / Systolic blood pressure, mm Hg	112 ± 2	150 ± 4	
Диастолическое артериальное давление мм рт. ст. / Diastolic blood pressure, mm Hg	72 ± 2	99 ± 2	
Уровень суточной протеинурии, г/л / The level of daily proteinuria, g/l	$0,08 \pm 0,04$	$2,12 \pm 0,46$	
Уровень МБГ в плазме крови, нмоль/л / MBG level in blood plasma, nmol/l	$0,9 \pm 0,06$	$1,7 \pm 0,07$	
Активности Na^+/K^+ -АТФазы эритроцитов мкмоль Фн/мл в час (% контрольной величины) / Activity of Na^+/K^+ -ATPase of erythrocytes mmol Fn/ml per hour (% control value)	$3,11 \pm 0,1$	Без 3E9 mAbs / Without 3E9 mAbs	С 3E9 mAbs / With 3E9 mAbs
		$1,44 \pm 0,08$ (46,3)	$2,31 \pm 0,19$ (74,3)

Примечание. МБГ — маринобуфагенин. Note. MBG – marinobufagenin

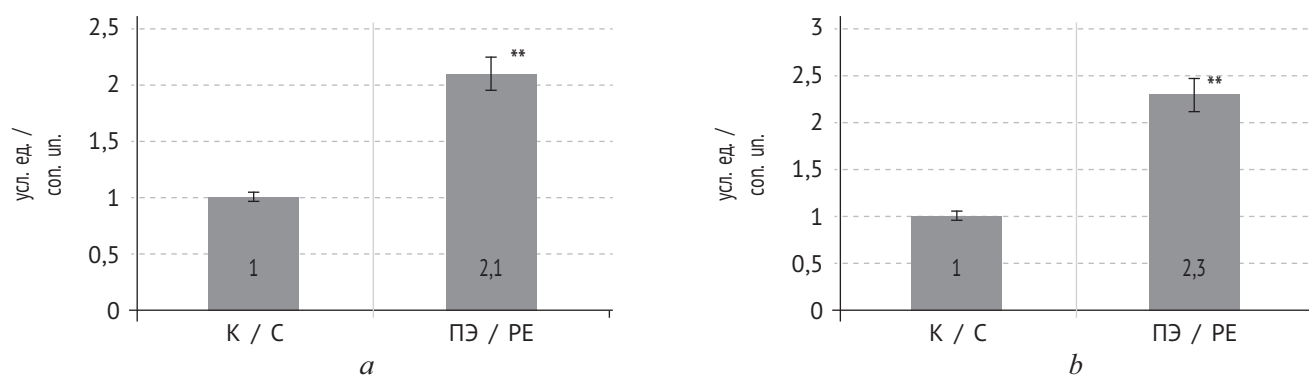


Рис. 3. Уровень содержания эндоглина-1 (а) и sFLT-1 (b) в плаценте обследованных групп пациенток. К – группа контроля, физиологическая беременность; ПЭ – основная группа, преэклампсия. ** Достоверные различия между группой К и ПЭ, $p < 0,001$

Fig. 3. The level of endothelin-1 (a) and sFLT-1 (b) in the placenta of the examined groups of patients. С – control group, physiological pregnancy; PE – main group, preeclampsia. ** Significant differences between group K and PE, $p < 0.001$

чия имели статистически достоверный характер ($p < 0,001$). Сведения о характере изменений антиангиогенных факторов представлены на рис. 3.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, при проведении экспериментальных исследований установлено, что формирование преэклампсия-подобного состояния сопровождается повышением уровня антиангиогенных факторов эндоглина-1 и sFLT-1 в тканях плаценты и в грудной аорте. Эти изменения возникают на фоне существенного повышения концентрации МБГ в плазме крови и сопровождаются развитием классических клинических проявлений этого синдрома, таких как повышение артериального давления и возникновение значимой протеинурии. Данные нарушения находят свое подтверждение и при проведении клинических исследований. В частности, у пациенток с преэклампсией выявлено значимое повышение содержания эндоглина-1 и sFLT-1 в плаценте. Уровень МБГ плазмы крови также существенно повышался. При этом установлены значимые корреляции между его изменением и повышением артериального давления. Повышение количества антиангиогенных факторов провоцирует развитие ишемической плацентарной недостаточности вследствие нарушения процесса инвазии трофобласта в материнские сосуды и невозможности полноценного ремоделирования последних в этих условиях. Эти нарушения усугубляются значимым повышением содержания в плазме крови МБГ, что приводит к снижению активности Na^+/K^+ -АТФазы. Такой механизм подтвержден нами в клиническом исследовании. В результате наблюдается увеличение внутриклеточного содержания натрия и, как следствие, — активация $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ -обмена и последующее усугубление ва-

зоконстрикции с нарастанием ишемизации тканей [9, 12]. По нашим данным, формирующиеся нарушения носят комплексный характер патогенеза, предусматривающий участие нескольких биохимических каскадов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На фоне развития преэклампсии наблюдается сочетанное повышение содержания МБГ в плазме крови и антиангиогенных факторов эндоглина-1 и sFLT-1 в плаценте, что свидетельствует о комплексном характере патогенеза наблюдающихся симптомов. Полученные при клинических наблюдениях результаты полностью подтверждаются данными, установленными в ходе экспериментального исследования при моделировании преэклампсия-подобного состояния.

Работа была поддержана грантом № 18-15-00222 «Проведение фундаментальных научных исследований и поисковых научных исследований отдельными научными группами».

Авторы благодарят за методологическую поддержку исследования А.Я. Багрова и Н.И. Агалакову.

ЛИТЕРАТУРА

1. Климанова Е.А. Связывание убаина и маринобуфагенина с Na , K -АТФазой: Дис.... канд. биол. наук. – М., 2015. – 109 с. [Klimanova EA. Svyazyvanie uabaina i marinobufagenina s Na , K -ATFazoy. [dissertation] Moscow; 2015. 109 p. (In Russ.)]
2. Козлова А.В., Витковский Ю.А. Содержание сосудисто-эндотелиального фактора роста и его растворимых форм рецепторов I и II типа в слезной жидкости при длительном применении мягких контактных линз из различных материалов // Забайкальский медицин-

- ский вестник. – 2012. – № 2. – С. 101–105. [Kozlova AV, Vitkovsky YuA. Content of vascular endothelial growth factor and its type I, II soluble receptors in tear fluid conditioned by prolonged use of soft contact lenses made of different materials. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik*. 2012;(2):101-105. (In Russ.)]
3. Мурашко А.В., Файзуллин А.Л., Мурашко Л.Е. Ангиогенные факторы роста в патогенезе преэклампсии // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2015. – Т. 2. – № 3. – С. 4–7. [Murashko AV, Faizullin AL, Murashko LE. Angiogenic growth factors in the pathogenesis of pre-eclampsia. *Arkhiv akusherstva i ginekologii im. V.F. Snegireva*. 2015;2(3):4-7. (In Russ.)]
 4. Резник В.А. Вазоактивные факторы в патогенезе преэклампсии // Артериальная гипертензия. – 2006. – Т. 12. – № 1. – С. 22–31. [Reznik V. Vasoactive factors in the preeclampsia pathogenesis. *Arterial'naiia gipertenziia*. 2006;12(1):22-31. (In Russ.)]
 5. Рыбакова А.В., Макарова М.Н. Методы эвтаназии лабораторных животных в соответствии с Европейской Директивой 2010/63 // Международный вестник ветеринарии. – 2015. – № 2. – С. 96–107. [Rybakova AV, Makarova MN. Methods of euthanasia of laboratory animals, in accordance with European Directive 2010/63. *Mezhdunarodnyy vestnik veterinarii*. 2015;(2):96-107. (In Russ.)]
 6. Соколов Д.И., Колобов А.В., Лесничи М.В., и др. Роль проангиогенных и антиангиогенных факторов в развитии плаценты // Медицинская иммунология. – 2008. – Т. 10. – № 4–5. – С. 347–352. [Sokolov DI, Kolobov AV, Lesnichya MV, et al. Role of pro- and antiangiogenic factors in placental development. *Meditsinskaiia immunologiya*. 2008;10(4-5):347-352. (In Russ.)]
 7. Ходжаева З.С., Мусиенко Е.В., Сухих Г.Т. Особенности секреции про- и антиангиогенных факторов в I триместре беременности у женщин с привычным выкидышем в анамнезе // Проблемы репродукции. – 2011. – Т. 17. – № 2. – С. 30–34. [Khodzhaeva ZS, Musienko EV, Sukhikh GT. Secretion of pro- and anti-angiogenic factors during first trimester of -pregnancy in women with habitual miscarriages in the past. *Modern reproductive technologies*. 2011;17(2):30-34. (In Russ.)]
 8. Яковлева Н.Ю., Хазова Е.Л., Васильева Е.Ю., Зазерская И.Е. Соотношение ангиогенных и антиангиогенного факторов при преэклампсии // Артериальная гипертензия. – 2016. – Т. 22. – № 5. – С. 488–494. [Yakovleva NYu, Khazova EL, Vasil'eva EYu, Zazerskaya IE. Ratio of angiogenic and anti-angiogenic factors in preeclampsia. *Arterial'naiia gipertenziia*. 2016;22(5):488-494. (In Russ.)]
 9. Fedorova OV, Lakatta EG, Bagrov AY. Differential effects of acute NaCl loading on endogenous ouabain like and marinobufagenin like ligands of the sodium pump in Dahl hypertensive rats. *Circulation*. 2000;102(24):3009-3014.
 10. 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. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328312c86a>.
 11. Fedorova OV, Ishkaraeva VV, Grigorova YN, et al. Antibody to Marinobufagenin Reverses Placenta-Induced Fibrosis of Umbilical Arteries in Preeclampsia. *Int J Mol Sci*. 2018;19(8):2377. <https://doi.org/10.3390/ijms19082377>.
 12. Morton JS, Cooke CL, Davidge ST. In Utero Origins of Hypertension: Mechanisms and Targets for Therapy. *Physiol Rev*. 2016;96(2):549-603. <https://doi.org/10.1152/physrev.00015.2015>.
 13. Naljayan MV, Karumanchi SA. New developments in the pathogenesis of preeclampsia. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2013;20(3):265-270. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2013.02.003>.
 14. Seki H. Balance of antiangiogenic and angiogenic factors in the context of the etiology of preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2014;93(10):959-964. <https://doi.org/10.1111/aogs.12473>.

◆ Информация об авторах

Виталий Анатольевич Резник — канд. мед. наук, доцент, главный врач по акушерству и гинекологии. ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: vitaliy-reznik@mail.ru.

Дмитрий Олегович Иванов — д-р мед. наук, профессор, ректор. ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: doivanov@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.

◆ Информация об авторах

Николай Николаевич Рухляда – д-р. мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии. ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: nicolasr@mail.ru.

Наталья Игоревна Тапильская – д-р. мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии. ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: tapnatalia@yandex.ru.

Иван Александрович Ершов – клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии. ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: ershov@yandex.ru.

◆ Information about the authors

Nikolaj N. Ruhlyada – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Obstetrics and Gynecology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health-care 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 Health-care of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: tapnatalia@yandex.ru.

Ivan A. Ershov – Resident Physician, Department of Obstetrics and Gynecology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ershov@yandex.ru.