

На правах рукописи

Попова Ирина Геннадьевна

**ФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ, РОДИВШИХСЯ У
МАТЕРЕЙ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ: МЕХАНИЗМЫ ЕЕ НАРУШЕНИЙ В
ПРОЦЕССЕ РАННЕЙ ПОСТНАТАЛЬНОЙ АДАПТАЦИИ**

3.3.3. Патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Иваново – 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении
«Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени
В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

Назаров Сергей Борисович – доктор медицинских наук, профессор,

Официальные оппоненты:

Власов Тимур Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор, декан лечебного факультета и заведующий кафедрой патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ройтман Евгений Витальевич – доктор биологических наук, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии Института материнства и детства Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Дегтярев Дмитрий Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: Бюджетное учреждение высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет»

Защита состоится «15» мая 2025 года в 14:00 часов на заседании диссертационного совета 24.1.180.01, созданного на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»,
по адресу: 125315, г. Москва, ул. Балтийская, д. 8.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ «НИИОПП»,
а также на сайте <http://www.niiopp.ru/>

Автореферат разослан

«___»_____2025 года

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор биологических наук

Н.Б Панкова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

В структуре акушерской патологии ведущее место занимает преэклампсия (ПЭ) матери во время беременности, которая является основной причиной перинатальной заболеваемости и смертности. Частота преэклампсии колеблется от 7% до 19 % и не имеет тенденции к снижению [Адамян Л.В. и др., 2021; Anderson, U.D. et al. 2015]. Эндотелиальная дисфункция является важным патогенетическим механизмом преэклампсии, влияние ее на здоровье новорожденных часто недооценивается, поскольку у новорожденных детей могут отсутствовать патологические проявления [В.Н. Перфилова, 2014; Pisaneschi S. et al. 2013; Gumina D.L. et al. 2017; Padmini E., Lavanya S., 2011]. Нарушения функции эндотелия занимают одно из ключевых мест в развитии многих заболеваний, а эффективное лечение нарушений невозможно без своевременной оценки эндотелиальной дисфункции, однако трудности ее диагностики у новорожденных связаны с особенностями становления функциональной активности эндотелия в периоде ранней постнатальной адаптации на фоне недоношенности и сопутствующей неонатальной патологии [Кузьменко Г.Н., 2021]. Считается, что ранний неонатальный период у детей, характеризуется особенностями функции эндотелия в зависимости от гестационного возраста [Попова И.Г. и др., 2020]. Широко обсуждается проблема дисфункции эндотелия сосудов в формировании патологического процесса в системе мать–плацента–плод. Эти нарушения приводят к развитию хронической внутриутробной гипоксии плода, и как следствие, внутриутробной задержке развития плода, рождению детей с перинатальными поражениями ЦНС, кардиоваскулярными осложнениями, геморрагическими нарушениями, нарушениями функции эндокринной, иммунной, дыхательной и других систем [Перфилова В.Н. и др., 2014; Pisaneschi S et al., 2013; Gumina D.L. et al., 2017; Padmini E., Lavanya S., 2011]. Изучение механизмов формирования нарушений функции эндотелия у новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией, позволит оптимизировать ведение этой категории пациентов и будет способствовать снижению инвалидизации, неонатальной и младенческой смертности и улучшению качества их жизни [Попова И.Г. и др., 2019; Кузьменко Г.Н., и др., 2018]. В связи с этим актуальным являются исследования направленные на выявление причин и характере эндотелиальных нарушений у новорожденных.

Степень разработанности темы исследований

Считается, что патофизиологические механизмы развития ПЭ закладываются на ранних этапах беременности и обусловлены неполноценной инвазией трофобласта с последующим формированием метаболических повреждений в системе мать-плацента-плод [Сидорова И.С., 2016; Сидорова И.С., Никитина Н.А., 2018]. В доступной литературе перинатальный аспект исследований ограничен изучением особенностей течения беременности и родов, оценкой состояния детей на момент рождения [Leyva I et al., 2016; Сидорова И.С., 2015]. Сведения по оценке функции эндотелия разрозненные. Опубликованы данные по оценке гемостатической функции у новорожденных [Toulon P. et al, 2016, Кузьменко Г.Н., 2022], исследованы патофизиологические аспекты сосудов пуповины [Проценко Е.В., 2021, Molnár A. et al., 2014]. Показано, что новорожденные от матерей с преэклампсией не отличались от тех, кто родился после неосложненных беременностей по показателям циркулирующих биомаркеров воспаления - СРБ и кальпротектина по маркерам окислительного стресса [Braekke K. et al, 2015, 2016]. Выявлена взаимосвязь между задержкой роста плода и преэклампсией, в основе этого лежат различные плацентарные и сердечно-сосудистые механизмы [Marasciulo F., 2021, Доброхотова Ю.Э., 2015]. В последние годы большое внимание уделяется изучению эндотелиальных клеток-предшественников (ЭКП), считают, что они отражают состояние эндотелия, его повреждение и регенеративные возможности [Szpera-Gozdziewicz A., Breborowicz G.H, 2014]. В настоящее время широко обсуждается проблема ангиогенной функции эндотелия сосудов в системе мать-плацента-плод [Иванов Д. О., 2016]. Доказано, что на различных этапах ангиогенеза чрезвычайно важную роль играют факторы, образующиеся в эндотелии, кроме того, на поверхности эндотелия есть рецепторы, с которыми взаимодействуют регуляторы ангиогенеза, образующиеся в других клетках [Мельникова Ю.С. и др. 2015]. В последние годы появляется все больше доказательств роли эндогенного сероводорода (H₂S) в регуляции ряда физиологических функций, как регулятора кровяного давления, участия в воспалительных процессах, стимуляции ангиогенеза [Ситдикова Г.Ф. и др., 2014; Rebbecca M. et al., 2015, Колесников С.И. и др., 2015]. Известно, что окислительный стресс является одним из патогенетических механизмов нарушений гестационного периода: бесплодие, невынашивание, преэклампсия, которые могут привести к рождению недоношенных детей [Гармаза Ю. М. и др., 2013, Poston L. et al., 2011].

Цель научного исследования – установить механизмы нарушений функций эндотелия у новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией, для прогнозирования перинатальной патологии

Задачи научного исследования

1. Оценить регенераторную функцию эндотелия на основании определения экспрессии молекул CD34, CD133, CD45, VEGFR-2 в пуповинной крови новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией.
2. Выявить биохимические особенности функции сосудистого эндотелия у новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией, на основании определения в пуповинной крови и крови новорожденных в 1-е сутки жизни маркеров вазомоторной функции эндотелия: суммарных нитратов и нитритов, сероводорода, эндотелина 1; маркеров ангиогенной функции: сосудисто-эндотелиального фактора роста, ангиопоэтина I, VE-кадгерина; гемостатической функции: тромбомодулина, t-PA, PAI-1; показателей свободнорадикального окисления и антиоксидантной активности.
3. Определить структурные, ультраструктурные особенности эндотелия пупочного канатика и особенности экспрессии VEGF, аннексина-V, AGTR1 в венозном эндотелии сосудов пупочного канатика новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией.
4. Определить в лизате эндотелиальных клеток, выделенных из вены пуповины, концентрацию регуляторов вазомоторной функции - эндотелиальной NO-синтазы, цГМФ, регулятора ангиогенеза - ангиогенина и показателей свободнорадикального окисления и антиоксидантной активности для оценки функциональной активности эндотелиоцитов сосудов пуповины новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией.
5. Изучить особенности полиморфизма генов (ADD1, AGT, AGDTR1, AGTR2, CYP11B2, GNB3, NOS3), ассоциированных с развитием дисфункции сосудистой стенки у новорожденных от матерей с преэклампсией.
6. Дать характеристику состояния здоровья новорожденных и провести анализ факторов, способствующих развитию перинатальной патологии у новорожденных от матерей с преэклампсией.
7. Разработать критерии прогнозирования перинатальной патологии, развившейся у новорожденных вследствие выявленных эндотелиальных нарушений с учетом

патогенетической значимости и информативности отдельных показателей функции эндотелия.

Научная новизна исследования

Впервые установлено, что у доношенных новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией, нарушение регенераторной функции эндотелия проявляется повышением количества как зрелых эндотелиоцитов с фенотипом CD45-CD133+VEGFR2+CD34-, так и эндотелиальных клеток-предшественников с фенотипом CD45-CD133+VEGFR2+CD34-, что ассоциировано с повреждением эндотелия и свидетельствует об активации регенераторных процессов в сосудах пуповины и у плода. У недоношенных новорожденных от матерей с преэклампсией установлено повышение только количества эндотелиальных клеток-предшественников, и при умеренной, и при тяжелой преэклампсии матери.

Впервые установлено, что у доношенных новорожденных в пуповинной крови выявлены изменения вазомоторной функции эндотелия, проявляющиеся повышением содержания эндотелина-1 при умеренной преэклампсии матери. У недоношенных новорожденных отмечено снижение H_2S в пуповинной крови и при умеренной и при тяжелой преэклампсии матери. В венозной крови новорожденного на 1-е сутки жизни отмечено повышение содержания NOx у доношенных и недоношенных новорожденных и при умеренной и при тяжелой преэклампсии матери, повышение H_2S отмечено только у недоношенных новорожденных при умеренной преэклампсии матери. Изменения ангиогенной функции в пуповинной крови у доношенных новорожденных от матерей с преэклампсией проявлялось снижением VEGF и повышением VE-кадгерина, и при умеренной, и при тяжелой преэклампсии матери, у недоношенных новорожденных отмечено только повышение VE-кадгерина при тяжелой преэклампсии матери. Изменения ангиогенной функции на 1-е сутки жизни у доношенных новорожденных проявлялось повышением VEGF при умеренной преэклампсии матери и повышением ангиопоэтина-1, и при умеренной, и при тяжелой преэклампсии матери. У недоношенных новорожденных на 1-е сутки жизни отмечено повышение VEGF только при умеренной преэклампсии, снижение VE-кадгерина, и при умеренной, и при тяжелой преэклампсии матери.

Впервые выявлено, что повышение уровней ангиопоэтина-1 в пуповинной крови позволяет прогнозировать развитие церебральной ишемии у новорожденных от матерей с ПЭ в периоде ранней постнатальной адаптации, разработан критерий прогнозирования церебральной ишемии (патент № 2770561). Определены

прогностические параметры развития легкой, средней и тяжелой степеней тяжести церебральной ишемии у новорожденных от матерей с преэклампсией в периоде ранней постнатальной адаптации (патент № 2775706).

Установлено, что у доношенных новорожденных от матерей тяжелой преэклампсией в венозной крови на 1-е сутки жизни выявлены изменения гемостатической функции эндотелия, проявляющиеся признаками повреждения эндотелия и повышением фибринолитической активности крови, о чем свидетельствует повышение в крови уровней тканевого активатора плазминогена, ингибитора активации плазминогена 1 типа и тромбомодулина. У недоношенных новорожденных в венозной крови на 1-е сутки жизни отмечено изменение гемостатической функции проявлялось повышением ингибитора активации плазминогена 1 типа и тромбомодулина, и при умеренной, и при тяжелой преэклампсии матери. Полученные данные свидетельствуют о риске развития геморрагических осложнений у детей.

Впервые выявлено, что повышение концентрации тромбомодулина в пуповинной крови позволяет прогнозировать развитие тяжелой дыхательной недостаточности у новорожденных от матерей с преэклампсией в раннем неонатальном периоде (патент № 2751287).

Впервые установлено, что при умеренной преэклампсии отмечалось повышение экспрессии в эндотелии пуповины аннексина-5 как при доношенной, так и при недоношенной беременности и снижение экспрессии VEGF при недоношенной беременности. При тяжелой преэклампсии отмечалась экспрессия AGTR1 в венозном эндотелии на фоне снижения экспрессии аннексина-5 и повышение экспрессии VEGF при доношенной беременности, при недоношенной беременности экспрессия AGTR1 отмечалась на фоне снижения экспрессий аннексина-5 и VEGF. В лизате эндотелиальных клеток, выделенных из вены пуповины, отмечалось повышение функциональной активности клеток эндотелия пуповины, что проявлялось повышением маркера окислительного стресса ($tg\alpha$) и уровней регуляторов ангиогенеза (цГМФ и ангиогенина), и при умеренной, и при тяжелой преэклампсии матери и не зависело от срока гестации.

Повышение концентрации эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) и ангиогенина (ANG) в лизате эндотелиальных клеток, выделенных из вены пуповины, позволяет прогнозировать внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК) в раннем

неонатальном периоде у недоношенных новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией (патент № 2792565).

Впервые выявлено, что у новорожденных, родившихся от матерей с преэклампсией, чаще встречались неблагоприятные генотипы, ассоциированные с развитием дисфункции сосудистой стенки ADD1 1378 G/T, AGT 704 T/C, AGT 704 C/C, AGTR2 1675 A/A, NOS3(-786) C/C, NOS3 894T/T и аллели ADD1 1378T, AGT 704 C, AGTR2 1675A, NOS3(-786) C, NOS3 894T. У новорожденных от матерей без преэклампсии достоверно чаще встречались благоприятные варианты генотипов, характеризующих функциональное состояние сосудистой стенки ADD1 1378 G/G, AGT 704 T/T, CYP11B2(-344) C/C, NOS3(-786) T/T, NOS3 894 G/G и аллеля NOS3(-786) T. Выявленные изменения полиморфизма генов, характеризующих сосудистую стенку, у новорожденных, родившихся у матерей с ПЭ, свидетельствуют о повышенном риске развития нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы у этих детей в периоде ранней постнатальной адаптации и последующей жизни.

Выявлено, что у новорожденных, родившихся от матерей с умеренной преэклампсией, диагностировались в неонатальном периоде умеренная асфиксия, дыхательные нарушения, перинатальные поражения центральной нервной системы (церебральная ишемия II степени, внутричерепные кровоизлияния II степени). У новорожденных от матерей с тяжелой преэклампсией чаще диагностировались в неонатальном периоде тяжелая асфиксия, дыхательные нарушения с более продолжительной респираторной поддержкой, перинатальное поражение центральной нервной системы (церебральная ишемия II и III степени, внутричерепные кровоизлияния I - II степени).

Теоретическая и практическая значимость результатов исследования

Расширены представления о механизмах нарушения функции эндотелия у новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией:

- выявлены ассоциации изменения регенераторного потенциала эндотелия и повышением содержания зрелых эндотелиальных клеток и эндотелиальных клеток-предшественников в пуповинной крови новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией;
- выявлены особенности изменения вазомоторной, ангиогенной и гемостатической функции эндотелия сосудов пуповины и сосудов у новорожденных в периоде ранней постнатальной адаптации в зависимости от степени тяжести преэклампсии и срока гестации;

- установлена роль изменения экспрессии в венозной эндотелии сосудистых факторов (VEGF, аннексина-5, AGTR1) и повышения в лизате эндотелиальных клеток, выделенных из вены пуповины, маркера окислительного стресса (tga) и уровней регуляторов ангиогенеза (цГМФ и ангиогенина) в формировании эндотелиальной дисфункции у плода при преэклампсии матери.
- выявлены особенности полиморфизма генов, характеризующих сосудистую стенку у новорожденных, родившихся от матерей с преэклампсией.

Для неонатологов и детских реаниматологов предложены:

- новые способы прогнозирования перинатальной патологии у новорожденных: для прогнозирования тяжелой дыхательной недостаточности у новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией (патент № 2751287 от 12.07.2021); для прогнозирования внутрижелудочковых кровоизлияний у недоношенных новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией (патент № 2792565 от 22.03.2023); для прогнозирования церебральной ишемии у новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией (патент № 2770561 от 18.04.2022); для прогнозирования степени тяжести церебральной ишемии у новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией (патент № 2775706 от 06.07.2022).

Положения, выносимые на защиту

1. У новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией, на фоне оксидантного стресса имеет место дисфункция эндотелия с нарушением регенераторной, вазомоторной, ангиогенной и гемостатической функций, степень выраженности которой зависит от срока гестации и тяжести преэклампсии.
2. Эндотелиальная дисфункция у новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией, проявляется выраженными структурными нарушениями венозных эндотелиоцитов на клеточном и ультраструктурном уровнях, что последовательно сопровождается изменением функциональной активности эндотелия пупочного канатика.
3. Эндотелиальная дисфункция является одним из патогенетических механизмов формирования у новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией, перинатальной патологии: перинатальные поражения ЦНС (церебральная ишемия, ВЖК), дыхательные нарушения (РДСН, врожденная пневмония на фоне РДСН, врожденная пневмония).
4. На основании полученных данных разработаны способы прогнозирования перинатальной патологии у новорожденных от матерей с преэклампсией.

Степень достоверности полученных данных

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные автором в диссертации, основаны на изучении большого объема результатов экспериментальных, клинических и лабораторных исследований. В работе были использованы современные методы исследований, адекватные поставленным задачам. Выводы соответствуют цели и задачам диссертации и вытекают из полученных автором результатов.

Апробация результатов

Материалы диссертации были доложены и обсуждены: на 8 Международном конгрессе по репродуктивной медицине, 16-19 января 2024 года; XVIII ежегодный Всероссийский конгресс специалистов перинатальной медицины: «Организация, технологии, качество», г. Москва, 3-4 октября 2023 года; 4-ом Всероссийском научно-практическом конгрессе с международным участием «Инновации в акушерстве, гинекологии и репродуктологии» 18-20 октября 2023 года, Санкт-Петербург; XXIV Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя», Москва, 27-29 сентября 2023 года; XVI Региональном научно-образовательном форуме «Мать и Дитя», Москва, 28-30 июня 2023 года; на XXXV Международном конгрессе «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» 7-10 июня 2022 г., Москва; на Научно-практической конференции «Пятые Городковские чтения», Иваново, 2020; XXI Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя», Москва, 2020; I Национальном Конгрессе с международным участием ЛАБРИН 2019 «Лабораторные технологии в репродуктивной медицине и неонатологии от науки к практике» Москва, 2019; XII Международной конференции «Микроциркуляция и гемореология», Ярославль, 2019; XX Юбилейном Всероссийском Научно-образовательном форуме «Мать и Дитя – 2019», Москва, 2019; XIX Всероссийском Научно-образовательном форуме «Мать и Дитя», 2018, Москва; Научных чтениях, посвященных итогам XIX Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и Дитя» и VI Съезда Акушеров-гинекологов России, 2018, Иваново; XVIII Всероссийском Научно-образовательном форуме «Мать и Дитя», Москва, 2017; XVI Всероссийском Научном форуме с международным участием «Мать и дитя», Москва, 2015; 8-ой Международной конференции «Системное кровообращение, гемореология и микроциркуляция» Ярославль, 2011; Научной конференции Российской Академии естественных наук «Социально-экономические проблемы развития современной науки», посвященной 20-летию РАЕН и 15-летию ИО РАЕН Иваново, 2010.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 18-415-370002 «Особенности эндотелиальных клеток – предшественников и молекулярных маркеров функции эндотелия у новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией», результаты вошли в отчет по гранту.

Публикации результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 61 печатная работа, из них 13 статей – в рецензируемых научных изданиях по специальности 3.3.3. Патологическая физиология, и 5 патентов.

Структура и объем диссертации

Диссертация написана по традиционному типу, изложена на 245 листах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, собственных результатов исследования, их обсуждения, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы содержит 465 источников, из них 160 отечественных авторов и 305 зарубежный источник литературы. Диссертация иллюстрирована 15 рисунками, 33 таблицами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 250 детей после рождения и на 1-е сутки жизни. Основную группу составили 150 новорожденных, родившихся у матерей с ПЭ разной степени тяжести, из них 75 новорожденных, родившихся у матерей с умеренной ПЭ и 75 новорожденных, родившихся у матерей с тяжелой ПЭ. Основная группа новорожденных, родившихся у матерей с ПЭ была также разделена по гестационному возрасту, из них у 80 новорожденных гестационный возраст составил 32–37 недель (недоношенные новорожденные) и у 70 новорожденных – 38–41 недель (доношенные новорожденные). Контрольную группу составили 100 детей, родившихся у женщин без признаков ПЭ, из них 50 детей родились в сроке гестации 32–37 недель (недоношенные новорожденные) и 50 новорожденных в сроке 38–41 недель (доношенные новорожденные).

Подбор детей проводили с учетом критериев невключения в исследуемую группу, которыми являлись: у матери наличие острых и обострение хронических воспалительных заболеваний, аллергических реакций на момент обследования, злокачественных новообразований различной локализации, системных заболеваний соединительной ткани, хронической почечная недостаточность; у новорожденных наличие гемолитической болезни новорожденных, сепсиса, менингита, врожденных

пороков развития, травматических перинатальных поражений центральной нервной системы.

Исследование проводилось на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – доктор медицинских наук, профессор А. И. Малышкина).

Определение циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников в пуповинной крови методом проточной цитометрии

Фенотипирование эндотелиальных клеток пуповинной крови осуществлялось методом многоцветной проточной цитофлуориметрии с помощью моноклональных антител, на приборе FACSCanto II. Циркулирующие эндотелиальные клетки определялись как CD45-CD133+VEGFR2+CD34-, эндотелиальные клетки - предшественники (ЭПК) определялись как: CD45-CD133+VEGFR2+CD34+.

Метод выделения эндотелиоцитов из вены пуповины

Выделение эндотелиальных клеток из вены пуповины проводили методом J.C. Gerlach и соавт. [Gerlach J.C., 2001]. Количество клеток эндотелия подсчитывали методом фазово-контрастной микроскопии, результат количества подсчитанных клеток умножают на 104/л [J. Hladovec, 1978, Петрищев Н.Н., 2001]. Полученную суспензию клеток разливали на аликвоты, которые в необходимом объеме, содержат 500 клеток. Лизат клеток получали путем замораживания суспензии клеток при температуре -70°C.

Определение показателей свободнорадикального окисления и антиоксидантной активности методом хемилюминисценции в пуповинной крови, крови новорожденного и лизате клеток

Для оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной активности был выбран метод индуцированной хемилюминисценции (ХЛ). Исследование ХЛ проводили на биохемилюминометре «БХЛ-07» (Россия). В качестве индукторов ХЛ использовали фармакопейный препарат «Гидроперит», содержащий 34% пероксид с сульфатом железа II (FeSO_4) – «Sigma-Aldrich» (США).

Определение маркеров вазомоторной функции эндотелия

Определение в крови суммарных нитратов и нитритов (NO_x) проводилось путем восстановления нитратов в нитриты в присутствии хлорида ванадия [Miranda К.М., 2001].

Определение в крови сероводорода (H_2S) проводилось по методу Qu K. et al. (2006).

Иммуноферментный анализ (ИФА)

Исследовали пуповинную и венозную кровь новорожденных. В крови определяли уровни: VEGF-A - набором реактивов фирмы Affymetrix (Австрия), результат выражался в пг/мл; VE-кадгерин - набором реактивов фирмы Cloud-Clone Corp. (США), результат выражался в нг/мл; ангиопоэтин-1 - набором реактивов фирмы RayBio (США), результат выражался в пг/мл. Уровни t-РА и PAI-1 наборами реактивов фирмы Technoclone TC (Австрия), TM – набором реактивов фирмы Cloud-Clone Corp. (США). В лизатах эндотелиальных клеток проводили определение цГМФ набором реактивов фирмы «Enzo» (Швеция), результат выражался в пмоль/мл; определение eNOS набором реактивов фирмы «RayBiotech» (США), результат выражался в нг/мл; определение ангиогенина наборами реактивов фирмы «RayBiotech» (США), результат выражался в пг/мл. Исследования проводились методом ИФА на микропланшетном ридере EL-808 (BIO-TEKINSTRUMENTSINC., USA).

Морфологическая характеристика плацент

Осуществлялась при помощи морфологического исследования, включающего обзорную гистологию с окраской препаратов гематоксилином и эозином и гистостереометрию с использованием компьютерной программы «ВидеоТест-Морфология-4.0».

Иммуногистохимическое исследование

Иммуногистохимическое исследование проводили стандартным иммунопероксидазным методом с использованием первичных мышиных моноклональных антител к VEGF и аннексину V (Santa Cruz) в рабочем разведении 1:200. Визуализацию комплексов антиген-антитело осуществляли при помощи системы детекции Dako REAL EnVision Detection System («Dako», Германия), результат оценивали полуколичественным методом: отрицательный (-), слабо- (+), умеренно-выраженный (++), выраженный (+++).

Генетическое исследование

Выделение тотальной геномной ДНК из 100 мкл цельной венозной крови проводили сорбентным методом с использованием набора «Проба-ГСГенетика» («ДНК-технология», Россия). Однонуклеотидные полиморфизмы: ADD1 G1378T (rs4961), AGT T704C (rs699), AGT C521T (rs4762), AGTR1 A1166C (rs5186), AGTR2

G1675A (rs1403543), CYP11B2 -344 C/T (rs1799998), GNB3 C825T (rs5443), NOS3 -786 T/C (rs2070744), NOS3 G894T (rs1799983) определяли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием прибора DTprime5 («ДНК-технология», Россия) и набора «Кардиогенетика» («ДНК-технология», Россия).

Статистическая обработка результатов

Математическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Statistica 13.0 («StatSoft»). Проверку гипотезы о нормальном распределении осуществляли, используя критерий Шапиро-Уилка. При нормальном распределении рассчитывали среднее значение (M) и ошибку среднего (m), использовали t -тест Стьюдента для определения статистической значимости. Признаки, распределение которых отличается от нормального, представлены в виде медианы (Me) и квартилей $Q1$ и $Q3$ в формате $Me (Q1;Q3)$. Использовали критерии Манна-Уитни и Колмогорова-Смирнова для определения статистической значимости в случае независимых выборок и критерий Вилкоксона при парных сравнениях. Взаимосвязь между показателями оценивали при помощи коэффициента корреляции Спирмена. Различия относительных показателей определяли с использованием критерия хи-квадрат. Для количественной оценки различных факторов риска использовали расчет отношения шансов (ОШ) с использованием онлайн калькулятора OpenEpi: OpenSourceEpidemiologicStatisticsforPublicHealth (Version 3.03, www.OpenEpi.com). ROC-анализ проводили с помощью программы MedCalc v7.4.4.1. Все результаты статистической обработки считали статистически значимыми при $p < 0,05$ (95% уровень статистической значимости). Различия относительных показателей определяли с использованием критерия Стьюдента, Фишера, хи-квадрат и считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристика регенераторного потенциала пуповинной крови новорожденных

На данном этапе исследования проводили определение в пуповинной крови количества зрелых эндотелиальных клеток - определялись как CD45-CD133+VEGFR2+CD34- и эндотелиальных клеток-предшественников (ЭКП) определялись как CD45-CD133+VEGFR2+CD34+. На основании исследований выявлено, что в пуповинной крови при преэклампсии отмечается повышение

количества как зрелых эндотелиоцитов, так и эндотелиальных клеток-предшественников. У доношенных новорожденных отмечено повышение количества как зрелых эндотелиоцитов, так и эндотелиальных клеток-предшественников (рис. 1, 2).

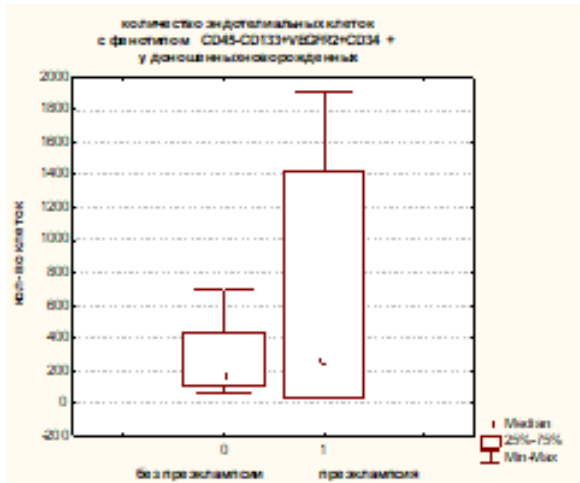


Рисунок 1. Количество эндотелиальных клеток с фенотипом CD45-CD133+VEGFR2+CD34+ у доношенных новорожденных

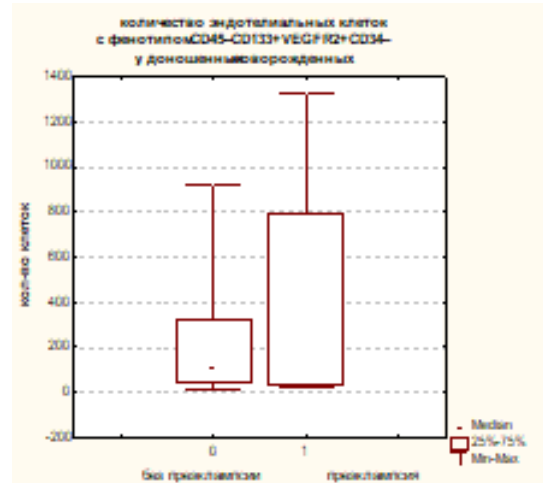


Рисунок 2. Количество эндотелиальных клеток с фенотипом CD45-CD133+VEGFR2+CD34- у доношенных новорожденных

У недоношенных новорожденных от матерей с ПЭ отмечено повышение только количества ЭКП у детей и при умеренной, и при тяжелой ПЭ у матери (рис. 3, 4).

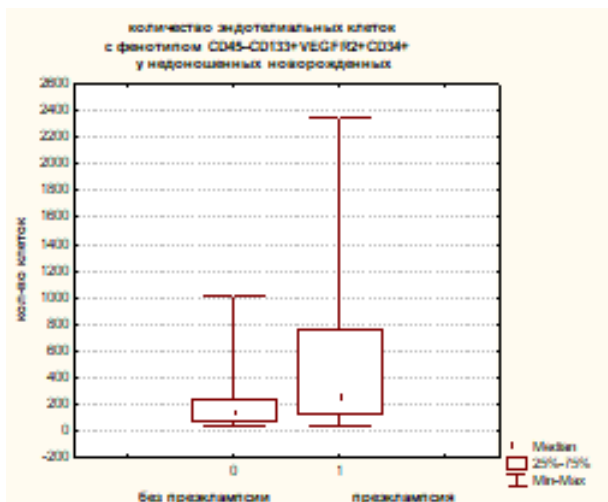


Рисунок 3. Количество эндотелиальных клеток с фенотипом CD45-CD133+VEGFR2+CD34+ у недоношенных новорожденных

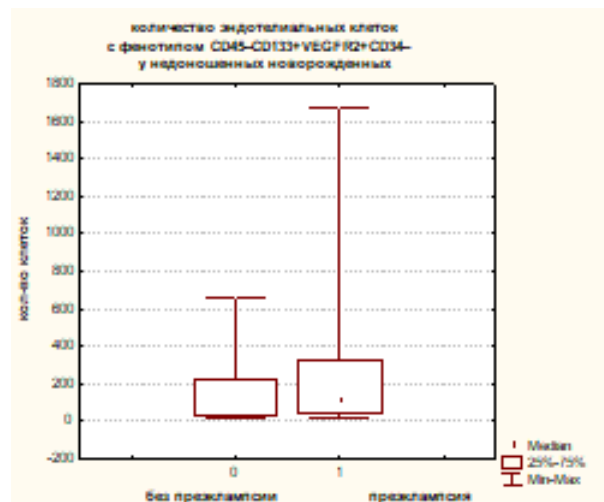


Рисунок 4. Количество эндотелиальных клеток с фенотипом CD45-CD133+VEGFR2+CD34- у недоношенных новорожденных

Причем, у детей от матерей с тяжелой степенью ПЭ процент ЭКП от общего числа ядродержащих клеток был в 2,6 раза выше, чем, у детей при умеренной ПЭ матери, что, вероятно, является компенсаторным механизмом в организме новорожденного. По данным корреляционного анализа выявлены положительные взаимосвязи у недоношенных новорожденных между количеством эндотелиальных клеток предшественников и ростом ребенка ($rs=0,65;p=0,027$). У недоношенных новорожденных выявлено статистически значимое снижение количества ЭКП при хронической гипоксии плода в период беременности ($rs=0,63;p=0,022$) и тенденция к повышению количества этих клеток при острой гипоксии плода во время родов.

Таким образом, по данным исследований у новорожденных от матерей с ПЭ выявлено повышение общего количества ЦЭК и отмечено увеличение количества как зрелых эндотелиоцитов, так и ЭКП по сравнению с детьми без ПЭ. У детей от матерей с тяжелой ПЭ отмечалось повышение количества ЭКП и снижение количества зрелых эндотелиальных клеток, что, вероятно, ассоциировано с нарушением эндотелиальной функции. CD45-CD133+VEGFR2+CD34+ клетки участвуют в репарации поврежденного эндотелия, и количество клеток в крови отражает его регенераторный потенциал.

Характеристика биохимических маркеров, характеризующих функции эндотелия, в пуповинной и венозной крови новорожденных

Проведена оценка вазомоторной, ангиогенной, гемостатической функций эндотелия и оксидантного стресса в пуповинной и венозной крови новорожденных на 1-е сутки жизни.

Анализ маркеров вазомоторной функции эндотелия (таблица 1) показал, что в пуповинной крови содержание эндотелина-1 у новорожденных от матерей с ПЭ был повышен в общей группе, а также у новорожденных от матерей и с умеренной и с тяжелой ПЭ. В венозной крови у новорожденных основной группы отмечено достоверное повышение концентрации NOx по сравнению с контролем.

У новорожденных, родившихся у матерей с умеренной ПЭ, отмечено достоверное повышение уровней NOx по сравнению с контролем, при тяжелой ПЭ матери выявлено снижение уровней NOx по сравнению с контролем и с умеренной ПЭ матери. В венозной крови у новорожденных основной группы отмечено повышение H_2S и при умеренной и при тяжелой ПЭ матери по сравнению с контролем.

Таблица 1. Особенности содержания NOx и H₂S в пуповинной и венозной крови новорожденных от матерей с ПЭ и без ПЭ, (Ме [25-75%])

Показатель	дети от матерей без ПЭ n = 30	дети от матерей с ПЭ		
		основная группа n = 60	умеренная ПЭ матери n = 35	тяжелая ПЭ матери n = 25
NOx, мкмоль/л в пуповинной крови	112 [92;120]	120 [92; 148]	105 [102,5; 125,5]	99 [92; 105]
p ₁				
NOx, мкмоль/л в венозной крови	254 [180; 325]	302,5 [245;360]	300 [256;384]	232 [256;384]
p ₁		0,045	0,036	0,036
p ₂				0,023
H ₂ S, мкмоль/л в пуповинной крови	30 [25; 38]	33 [23; 43]	31,5 [23; 40,5]	27,7 [23; 32,5]
p ₁				
H ₂ S, мкмоль/л в венозной крови	33,5 [23; 43]	44 [28; 58]	40 [26;52]	42 [28; 58]
p ₁		0,018	0,016	0,018
Эндотелин 1, пг/мл в пуповинной крови	14,5 [10,6; 18,6]	17,6 [14,6;33,1]	18,2 [16,5;19,2]	16,8 [14,1; 33,1]
p ₁		0,042	0,037	-
Эндотелин 1, пг/мл в венозной крови	17,1[12,4;48,4]	11,4 [10,1;18,2]	11,2 [10,1;17,9]	11,2 [10,1;18,2]
p ₁		0,024	0,025	0,025

Примечание – p₁ – статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой, p₂ – статистическая значимость различий между новорожденными от матерей с умеренной и тяжелой ПЭ

При оценке содержания маркеров в зависимости от срока гестации отмечено, что в венозной крови доношенных новорожденных выявлено достоверное повышение уровней NOx в общей группе, при умеренной и при тяжелой ПЭ у матери по сравнению с контролем (таблица 2).

У недоношенных новорожденных основной группы в пуповинной крови содержание H₂S было достоверно снижено при умеренной и при тяжелой ПЭ матери по сравнению с контролем. В венозной крови отмечено повышение NOx при умеренной ПЭ матери, при тяжелой ПЭ выявлено достоверное снижение NOx по сравнению с контролем. Содержание H₂S было повышено у детей основной группы и при умеренной ПЭ матери (таблица 3).

Таблица 2. Особенности содержания NOx и H₂S в пуповинной и венозной крови у доношенных новорожденных от матерей с ПЭ и без ПЭ, Ме (25-75%)

Показатель	доношенные новорожденные от матерей без ПЭ n = 25	доношенные новорожденные от матерей с ПЭ, n=60		
		основная группа, n = 35	умеренная ПЭ матери n = 18	тяжелая ПЭ матери n = 12
NOx, мкмоль/л в пуповинной крови	40,3 [21;61]	34,6 [20;42]	35,2 [22;42]	28,8 [20;35]
p ₁				
NOx, мкмоль/л в венозной крови	128 [102;178]	178 [125;236]	170 [125;220]	198 [132;236]
p ₁		0,004	0,013	0,009
H ₂ S, мкмоль/л в пуповинной крови	33,2 [27;39]	32 [27;36]	33,5 [27;39]	29 [25;34]
p ₁				
H ₂ S, мкмоль/л в венозной крови	31 [20;40]	0,4 [28;61]	27,1 [19;39]	41,3 [26;60]
p ₁				

Примечание – p₁ – статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой

Таблица 3. Особенности содержания NOx и H₂S в пуповинной и венозной крови у недоношенных новорожденных от матерей с ПЭ и без ПЭ, Ме (25-75%)

Показатель	недоношенные новорожденные от матерей без ПЭ n = 25	недоношенные новорожденные от матерей с ПЭ, n=60		
		основная группа n = 35	умеренная ПЭ матери n = 18	тяжелая ПЭ матери n = 12
NOx, мкмоль/л в пуповинной крови	109 [104;164]	103,5 [99;124]	120 [102;128]	99 [92;105]
p ₁				
NOx, мкмоль/л в венозной крови	288 [272;348]	366 [243;451]	450 [424;452]	232 [144;254]
p ₁			0,018	0,009
H ₂ S, мкмоль/л в пуповинной крови	37 [30;45]	30 [25;35]	33 [24;39]	25,5 [25; 28]
p ₁		0,035	0,044	0,013
H ₂ S, мкмоль/л в венозной крови	37 [22;45]	47 [22;61]	47 [40;61]	38,5 [22;58]
p ₁		0,013	0,031	

Примечание – p₁ – статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой

Уровень эндотелина-1 в пуповинной крови новорожденных был повышен и при умеренной и при тяжелой ПЭ матери (таблица 4). В венозной крови у новорожденных от матерей с ПЭ выявлено достоверное снижение эндотелина-1 в общей группе и при умеренной и при тяжелой ПЭ у матери.

Таблица 4. Содержание эндотелина-1 в пуповинной и венозной крови доношенных и недоношенных новорожденных, родившихся у матерей с ПЭ и без ПЭ, (Me [Q₁; Q₃])

Показатель	доношенные новорожденные		недоношенные новорожденные	
	дети от матерей без ПЭ n = 15	дети от матерей с ПЭ n = 30	дети от матерей без ПЭ n = 15	дети от матерей с ПЭ n = 30
Эндотелин-1, пг/мл в пуповинной крови	15,3 [10,1;22,1]	15,6 [14,5;16,8]	16,8 [11,9;18,9]	16,8 [11,4;33,1]
p ₁				
Эндотелин-1, пг/мл в венозной крови	19,8 [16,2;23,5]	12,1 [11,4;12,9]	16,2 [10,8;32,1]	12,9 [11,1;27,2]
p ₁				

Примечание – p₁ – статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой

Таким образом, выявленные изменения содержания NOx, H₂S и эндотелина-1 в крови новорожденных, родившихся у матерей с ПЭ, направлено на обеспечение вазодилатации, что вероятно является компенсаторной реакцией организма в период постнатальной адаптации организма ребенка, направленной на жизнеобеспечение.

При исследовании маркеров ангиогенной функции эндотелия (табл. 5) выявлено, что содержание VE-кадгерина в венозной крови у новорожденных от матерей с ПЭ достоверно снижено по сравнению с контролем, а также при умеренной ПЭ и тяжелой ПЭ у матери, что свидетельствует о нарушении межклеточной интеграции и повышении проницаемости сосудистой стенки.

При исследовании сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) в пуповинной крови у новорожденных от матерей с ПЭ в общей группе и при тяжелой ПЭ матери выявлено достоверное повышение, по сравнению с контролем. В венозной крови у новорожденных от матерей с ПЭ выявлено достоверное повышение VEGF в общей группе и при умеренной ПЭ матери по сравнению с контролем, что свидетельствует о повышении проницаемости сосудистой стенки и активации процессов ангиогенеза у этих детей.

Уровни ангиопоэтина 1 были достоверно повышены и в пуповинной и в венозной крови у новорожденных от матерей с ПЭ в общей группе, а также при умеренной и тяжелой ПЭ у матери.

При исследовании маркеров ангиогенной функции эндотелия в пуповинной крови у доношенных новорожденных от матерей с ПЭ в общей группе выявлено достоверное повышение VE-кадгерина (p=0,013) и снижение VEGF (p=0,008), что

свидетельствует об активации процессов ангиогенеза у этих детей. При оценке результатов у недоношенных новорожденных от матерей с ПЭ отмечено только достоверное повышение VE-кадгерина ($p=0,026$), содержание VEGF и ангиопоэтина 1 имели тенденцию к повышению, однако, без достоверных различий. Полученный дисбаланс ангиогенных факторов свидетельствует о более выраженном повреждении эндотелия у этих детей. В венозной крови у доношенных новорожденных от матерей с ПЭ в общей группе выявлено достоверное повышение VEGF ($p=0,001$) и ангиопоэтина 1 ($p=0,001$). При оценке результатов у недоношенных новорожденных от матерей с ПЭ отмечено достоверное снижение содержания VE-кадгерина ($p=0,007$) и повышение VEGF ($p=0,048$).

Таблица 5. Особенности содержания маркеров ангиогенной функции эндотелия в пуповинной и венозной крови новорожденных от матерей с ПЭ и без ПЭ, (Me [Q1; Q3])

Показатель	дети от матерей без ПЭ, n = 30	дети от матерей с ПЭ, n=60		
		основная группа n = 60	умеренная ПЭ матери n = 35	тяжелая ПЭ матери n = 25
VE-кадгерин, нг/мл в пуповинной крови	4,1 [3,1; 5,3]	5,35 [3,75; 6,1]	4,95 [4,1; 6,1]	5,45 [3,4; 6,1]
p ₁				
VE-кадгерин, нг/мл в венозной крови	61,7 [46,2; 71,4]	47,2 [40,1; 50,6]	48,1 [40,1; 53,3]	46,2 [40,9; 47,7]
p ₁		0,013	0,010	0,018
VEGF, пг/мл в пуповинной крови	106 [80; 130]	146 [105; 207]	132 [105; 165]	176 [144; 207]
p ₁		0,008		0,004
VEGF, пг/мл в венозной крови	136 [98;105]	202 [161; 263]	205,5 [136; 260]	174 [161; 277]
p ₁		0,032	0,035	
Ангиопоэтин 1, пг/мл в пуповинной крови	3350 [2880; 5687]	5622 [4522; 8023]	4927 [4240; 7999]	7209 [5183; 8096]
p ₁		0,007	0,011	0,032
Ангиопоэтин 1, пг/мл в венозной крови	2857 [2634;4292]	3828 [3255;4809]	3820 [3221;4599]	5951 [4809;7094]
p ₁		0,021	0,025	0,0001

Примечание – p₁ – статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой

Выявлена взаимосвязь между уровнем ангиопоэтина 1 в пуповинной крови и развитием церебральной ишемии у новорожденных, родившихся у матерей с ПЭ. Определено, что при содержании ангиопоэтина 1 в пуповинной крови равном 2721

пг/мл или более у этих детей отмечается развитие церебральной ишемии в раннем неонатальном периоде с точностью 90,5%. Разработан «Способ прогнозирования церебральной ишемии у новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией». Получен патент на изобретение № RU 2770561 C1 от 18.04.2022.

Выявлена взаимосвязь между уровнем ангиопоэтина 1 в пуповинной крови и степенью тяжести церебральной ишемии у новорожденных, родившихся у матерей с ПЭ. Отмечено, что при его значении, равном 2720 пг/мл или менее, у детей в раннем неонатальном периоде не развивается церебральная ишемия, при его значении в пределах от 2721 до 3663 пг/мл – отмечено развитие церебральной ишемии легкой степени тяжести, в пределах от 3664 до 5623 пг/мл - развитие церебральной ишемии средней степени тяжести, при его значении 5624 пг/мл или более - развитие церебральной ишемии тяжелой степени тяжести. На основании этих данных разработан способ прогнозирования степени тяжести церебральной ишемии у новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией. беременности с точностью 88%. Получен патент на изобретение № 2775706 «Способ прогнозирования степени тяжести церебральной ишемии у новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией».

Таким образом, у новорожденных от матерей с ПЭ выявлено повышение VEGF, ангиопоэтина 1 в пуповинной крови, что вероятно, вызвано влиянием длительной внутриутробной гипоксии и носит компенсаторный характер. Полученные изменения, возможно, направлены на минимизацию ишемического воздействия на органы и системы плода. Выявленное у новорожденных от матерей с ПЭ в венозной крови снижение VE-кадгерина, повышение VEGF и ангиопоэтина-1 свидетельствует о повреждении эндотелия, повышении проницаемости сосудистой стенки и активации процессов ангиогенеза, которые обусловлены предшествующими сосудистыми и метаболическими нарушениями, возникающими у плода во внутриутробном периоде и могут способствовать развитию перинатальной патологии у новорожденных. Выявленные особенности изменения показателей ангиогенеза у недоношенных новорожденных, родившихся у матерей с ПЭ, вероятно, связаны с незрелостью функциональных систем у этих детей.

При исследовании маркеров гемостатической функции эндотелия (табл. 6) выявлено, что в пуповинной крови у новорожденных от матерей с преэклампсией в общей группе выявлено достоверное снижение содержания t-РА, в 1,3 раза, $p=0,022$ по сравнению с контролем.

Таблица 6. Особенности содержания маркеров гемостатической функции эндотелия в пуповинной и венозной крови новорожденных от матерей с ПЭ и без ПЭ, (Me [Q1; Q3])

Показатель	дети от матерей без ПЭ, n = 30	дети от матерей с ПЭ, n = 60		
		основная группа, n = 60	умеренная ПЭ матери n = 35	тяжелая ПЭ матери n = 25
t-РА, нг/мл в пуповинной крови	2,16 [1,06; 3,19]	1,61 [1,28-2,48]	1,71 [1,38-1,88]	1,44 [1,28-2,42]
p ₁		0,022		
t-РА, нг/мл в венозной крови	4,53 [2,38; 6,68]	5,41 [2,98; 7,85]	4,91 [2,98; 6,85]	5,51 [3,15; 7,85]
p ₁		0,012	0,015	0,024
РАI-1, нг/мл в пуповинной крови	95,7 [87,3-104,3]	94,2 [88,8;99,3]	95,1 [91,5;103,6]	93,1 [81,7;96-7]
p ₁				
РАI-1, нг/мл в венозной крови	35,8 [13,3; 52,8]	50,2 [37,9; 84,1]	50,4 [37,9; 84,1]	44,4 [37,9; 84,1]
p ₁		0,043	0,044	
ТМ, нг/мл в пуповинной крови	84,8[64,6-108,2]	81,4 [39,8-93,9]	92,1 [59,6-94,2]	53,4 [39,8-86,1]
p ₁				0,023
ТМ, нг/мл в венозной крови	23,0 [19,8; 39,3]	42,2 [31,2; 73,1]	46,1 [31,2;63,2]	65,2 [42,3;73,1]
p ₁		0,049	0,026	0,012

Примечание: p₁ – статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой

У новорожденных от матерей с тяжелой ПЭ отмечено повышение уровня ТМ в 1,8 раза, p=0,023. В венозной крови у новорожденных в основной группе по сравнению с контрольной группой, выявлено повышение уровней t-РА в 1,2 раза, РАI-1 в 1,4 раза (p=0,012 и p=0,043, соответственно), что свидетельствует о повышении фибринолитической активности, повышение уровня ТМ в 1,7 раза, p=0,049, указывает на повреждение сосудистого эндотелия.

У доношенных новорожденных при ПЭ матери в пуповинной крови отмечено значительное снижение t-РА в 5,2 раза, p=0,011. В венозной крови у этих детей отмечено достоверное повышение уровней t-РА в 1,9 раза, РАI-1 в 3,2 раза, ТМ в 3,5 раза, по сравнению с контрольной группой (p=0,021, p=0,013 и p=0,011 соответственно).

У недоношенных новорожденных, родившихся у матерей с ПЭ, по сравнению с контрольной группой отмечено достоверное повышение уровней PAI-1 в 1,4 раза, $p=0,021$ и тромбомодулина в 1,4 раза, $p=0,02$.

Выявлено, что при развитии тяжелой дыхательной недостаточности у новорожденных от матерей с ПЭ содержание тромбомодулина в пуповинной крови было повышено в 2,8 раза по сравнению с новорожденными без дыхательной недостаточности ($p=0,023$). На основании полученных данных был разработан «Способ прогнозирования тяжелой дыхательной недостаточности у новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией. При значении тромбомодулина равном 63,2 нг/мл или более в пуповинной крови прогнозируют развитие тяжелой дыхательной недостаточности в раннем неонатальном периоде с точностью 87,2%. Получен патент на изобретение RU № 2751287 от 12.07.2021.

Таким образом, у новорожденных от матерей с преэклампсией в пуповинной крови не выявлено существенных различий в изученных гемостатических параметрах между новорожденными обеих групп, и это позволило бы предположить, что новорожденные были защищены от неблагоприятных последствий преэклампсии, и их система гемостаза была физиологически сбалансирована. На 1-е сутки у новорожденных отмечается снижение уровня тканевого активатора плазминогена, при достаточно высоком уровне PAI-1 и повышении тромбомодулина, что свидетельствует о развитии эндотелиальной дисфункции, проявляющейся повреждением эндотелия и снижением фибринолитической активности.

Выявленные изменения показателей гемостаза у недоношенных новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией, вероятно связаны с особенностями механизмов поддержания баланса местного гемостаза и влиянием плацентарных факторов, а также с незрелостью функциональных систем у недоношенных новорожденных. Исследованные нами показатели крови у новорожденных характеризуют систему фибринолиза и участвуют в регуляции гемостатического баланса в организме. Смещение баланса между компонентами в системе фибринолиза может привести к риску тромбозов или кровотечений [Кизилова Н.С., 2007].

Известно, что окислительный стресс является одним из патогенетических механизмов нарушений гестационного периода [Гармаза Ю. М., 2013]. Продукты, образующиеся при усилении свободнорадикальных реакций, способны напрямую окислять клеточные компоненты, вызывать повреждение мембран клеток и нарушение функции эндотелия [Poston L., 2011, Сидорова И.С., 2007]. Данные

исследования маркеров оксидантного стресса у новорожденных методом хемилюминисценции представлены в таблице 7.

Таблица 7. Показатели индуцированной хемилюминесценции в пуповинной крови у новорожденных, родившихся от матерей с ПЭ и без ПЭ (Me [Q1; Q3])

Показатель	дети от матерей без ПЭ n = 30	дети от матерей с ПЭ n=60		
		основная группа, n = 60	умеренная ПЭ матери n = 35	тяжелая ПЭ матери n = 25
I _{max} , мВ	121 [109;132]	164 [138;177]	164 [138; 169,5]	167,5 [138;185]
p ₁		0,018	0,018	0,017
S, мВ х сек	1794 [1594; 2046]	2285 [1936;2836]	2133 [1906;2582]	2678 [2117;2855]
p ₁		0,021	0,020	0,014
a	0,475 [0,438; 0,505]	0,479 [0,449;0,512]	0,466 [0,438; 0,491]	0,512 [0,473;0,533]
p ₁				
Z, сек	14,1 [13; 15,2]	14,2 [13,2;15,3]	13,9 [12,9;14,6]	15,3 [14,1;15,9]
p ₁				
tgα, мВ/сек	22,5 [19,5; 27,7]	54 [41;67]	54 [41,9;66,3]	55,3 [41;67]
p ₁		0,017	0,017	0,018

Примечание: p₁ – статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой

При исследовании пуповинной крови новорожденных от матерей с ПЭ, методом хемилюминесцентного анализа отмечено, что относительные величины интенсивности свечения (I_{max}) и светосуммы (S) возрастали по сравнению с аналогичными показателями у новорожденных от матерей без ПЭ, что свидетельствует о более выраженной степени развития окислительного стресса. Изменения средних медиан угла спада кинетической кривой – tgα, в группе новорожденных у матерей с ПЭ также были выше, что свидетельствует об активации антиоксидантной системы.

Исследование венозной крови новорожденных, от матерей с ПЭ, методом хемилюминесцентного анализа показал повышение параметров быстрой вспышки – I_{max} и величины светосуммы свечения – S (таблица 8).

У новорожденных от матерей с тяжелой и умеренной ПЭ было выявлено увеличение I_{max} на 62% и 74% соответственно, величин S на 67% и 91% соответственно по сравнению с контролем, что свидетельствует о высокой концентрации активных форм кислорода и свободных радикалов. У доношенных и

недоношенных новорожденных отмечено повышение $I_{\max}$ и величины S , по сравнению с контролем, связанное с развитием оксидантного стресса.

У недоношенных новорожденных от матерей с ПЭ выявлено также изменения средних медиан угла спада кинетической кривой – $tg\alpha$, что указывает на компенсаторную активацию антиоксидантной системы у этих детей. Известно, что при нормальном функционировании организма существует оптимальный баланс между антиоксидантами и прооксидантами [Ахтамьянов Р. Р., 2014].

Таблица 8. Показатели индуцированной хемилюминесценции в венозной крови у новорожденных, родившихся от матерей с ПЭ и без ПЭ (Ме [Q1; Q3])

Показатель	дети от матерей без ПЭ n = 30	дети матерей с ПЭ, n = 60		
		основная группа n = 60	умеренная ПЭ матери n = 35	тяжелая ПЭ матери n = 25
$I_{\max}$, мВ	110 [98;114]	178 [169,5;189]	179 [174; 195]	192,5 [178;216]
p_1		0,005	0,0001	0,0001
p_2				0,029
S , мВ x сек	1538 [1352; 1600]	2529 [2453;2829]	2563 [2456;2924]	2937 [2563;3690]
p_1		0,0006	0,0001	0,0001
a	0,373 [0,339; 0,423]	0,455 [0,433;0,504]	0,466 [0,420; 0,521]	0,495 [0,433;0,553]
p_1		0,008	0,008	0,023
Z , сек	12,5 [11,2;13,2]	13,9 [13,2;14,6]	13,9 [13,2;14,6]	14,7 [13,8;16,4]
p_1		0,0006	0,0001	0,008
$tg\alpha$, мВ/сек	15 [15; 19,5]	20,2 [19,3;22,5]	20,3 [19,3; 24,0]	20,3 [19,3;30,0]
p_1		0,0001	0,0002	0,001

Примечание: p_1 – статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой

Таким образом, у новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией, отмечается развитие оксидантного стресса, о чем свидетельствует повышение показателей хемилюминесценции и в пуповинной и в венозной крови детей. У недоношенных новорожденных в отличие от доношенных детей на фоне оксидантного стресса выявлено повышение антиоксидантной активности. Обнаруженные изменения исследуемых показателей свидетельствуют о более выраженном развитии оксидантного стресса в организме у недоношенных новорожденных.

Характеристика функциональной активности эндотелия сосудов пупочного канатика

По данным исследования в пуповинах, усеченных из последов от родильниц с умеренной и тяжелой ПЭ, выявлены такие изменения, как периваскулярный и субамниальный отек вартонова студня, межмышечный отек циркулярного гладкомышечного слоя и спазм артерий, который при длительном существовании может сопровождаться реканализацией сосудов. Дилатация вены сопровождалась гидропической дистрофией эндотелиоцитов с нарушением их полярности и сдвиганием в просвет сосуда. В 75% наблюдений был выявлен сосудистостромальный фуникулит. Морфометрия сосудов пуповин последов разных сроков гестации при беременности, осложненной умеренной и тяжелой преэклампсией, позволила установить статистически-значимое уменьшение толщины венозной стенки ($p=0,03$) и площади венозных эндотелиоцитов ($p=0,04$) по сравнению с контролем (таблица 9).

Таблица 9. Средние значения площади эндотелиоцитов (мкм^2), толщины (мкм) стенок артерий и вены пупочного канатика при беременности, осложненной преэклампсией

Параметры	Толщина стенки артерии (мкм)	Толщина стенки вены (мкм)	Площадь эндотелиоцита артерии (мкм^2)	Площадь эндотелиоцита вены (мкм^2)
Тяжелая ПЭ (n=25)	429,16	281,33•	28	22,66•
Умеренная ПЭ (n=35)	445	275,75*	20	20,5*
Контрольная группа (n=30)	497,38	379,8	33,24	33,96

Примечание - достоверность различий: * - между умеренной ПЭ и группой сравнения, • - между тяжелой ПЭ и группой сравнения: * $p<0,05$, • $p<0,05$

У родильниц с преэклампсией чаще определялись дистанцированность и полиморфизм форм эндотелиоцитов, чаще расположенных перпендикулярно по отношению к базальной мембране. Клеточные ядра отличались периферическим распределением хроматина и наличием множественных глубоких инвагинатов, создающих впечатление «изрезанности» ядра, явлениями кариопикноза и кариорексиса (рис. 5). Просветленная цитоплазма, бедная органеллами, включала единичные митохондрии с набухшим и просветленным матриксом, немногочисленные расширенные цистерны ГЭР, а также многочисленные апоптотические тельца и вакуоли полиморфных размеров. Ультраструктурными особенностями эндотелиоцитов пуповин, взятых от женщин с тяжелой

преэклампсией, наряду с вышеперечисленными были выраженный клазматоз и субтотальная вакуолизация цитоплазмы вплоть до образования гигантских вакуолей, не позволяющих видеть иные внутриклеточные структуры (рис. 6).

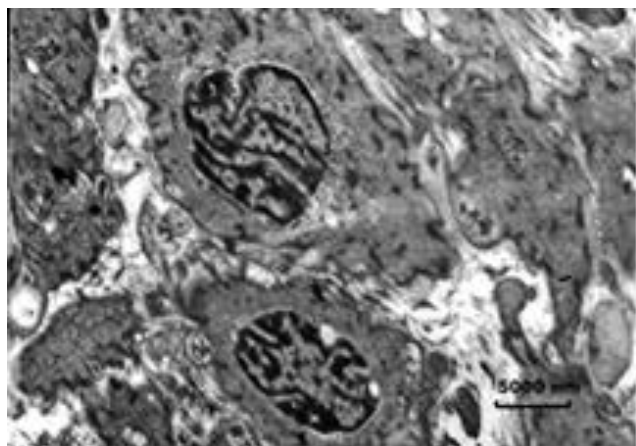


Рисунок 5. Ультраструктура эндотелиоцитов пупочного канатика при преэклампсии: кариорексис, клазматоз цитоплазмы. Срок гестации 37 недель. ТЭМ x 10000

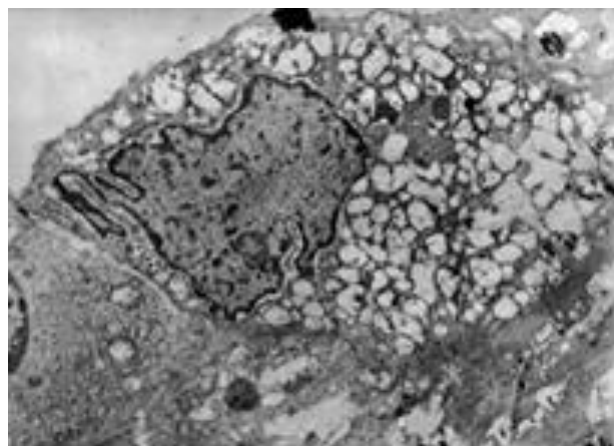


Рисунок 6. Ультраструктура эндотелиоцита пупочного канатика при преэклампсии: субтотальная вакуолизация цитоплазмы (↑). Срок гестации 33 недели. ТЭМ.

Выявлены особенности экспрессии VEGF, аннексина-V и AGTR1 в эндотелии сосудов пупочного канатика. Данные исследований представлены в таблице 10.

Согласно проведенному исследованию, при доношенной беременности без ПЭ аннексин-V экспрессируется в основном в цитоплазме венозного эндотелия. При недоношенной беременности его экспрессия достоверно понижается. Беременность, осложненная умеренной ПЭ, сопровождается увеличением экспрессии аннексина-V как в случае срочных родов, так и преждевременных, что следует расценивать в качестве адаптивно-компенсаторной реакции, направленной на пролонгирование беременности и поддержание жизнедеятельности плода. Тяжелая ПЭ отличается истощением экспрессии аннексина-V и при доношенной ($p=0,043$), и недоношенной ($p=0,023$) беременности.

На основании ИГХ-идентификации VEGF в сосудах пуповины установлено, что доношенная беременность при умеренной ПЭ по уровню экспрессии биомаркера в эндотелиоцитах не отличается от аналогичной беременности без ПЭ (группы контроля), а беременность, осложненная тяжелой ПЭ, сопровождается достоверным ($p=0,041$) повышением экспрессии биомаркера, что, вероятно, является одним из

эффективных компенсаторных механизмов, направленных на пролонгирование беременности.

Таблица 10. Средние значения индексов экспрессии аннексина-V и VEGF в сосудах пуповины при беременности с преэклампсией и без преэклампсии различного срока гестации

Показатель	Пуповины новорожденных от матерей без ПЭ n = 30	Пуповины новорожденных от матерей с умеренной ПЭ, n = 35	Пуповины новорожденных от матерей с тяжелой ПЭ n = 25
Аннексин –V, усл.ед при доношенной беременности	0,23±0,01	0,6±0,04	0,07±0,001
p1		0,023	
p2			0,043
Аннексин –V, усл.ед при недоношенной беременности	0,04±0,001	0,4±0,02	0,01±0,003
p1		0,003	
p2			0,023
p3	0,041		
VEGF, усл.ед при доношенной беременности	0,15±0,044	0,14±0,027	0,58±0,023
p2			p=0,041
VEGF, усл.ед при недоношенной беременности	0,61±0,056	0,17±0,027	0,14±0,053
p1		0,041	
p2			0,023
p3	0,041		

Примечание: p1 – статистическая значимость различий между умеренной ПЭ матери и без ПЭ; p2 – статистическая значимость различий между тяжелой ПЭ матери и без ПЭ; p3 – статистическая значимость различий при доношенной и недоношенной беременности.

Недоношенная беременность, осложненная умеренной либо тяжелой ПЭ, отличается пониженным уровнем экспрессии VEGF в эндотелиоцитах пупочного канатика, что является свидетельством эндотелиальной дисфункции.

Положительная ИГХ-реакция с антителами к AGTR1, умеренновыраженная (++) , определялась в основном в цитоплазме эндотелиоцитов венозных сосудов при тяжелой ПЭ, в то время как умеренная ПЭ характеризовалась отсутствием ИГХ-окрашивания либо слабовыраженной экспрессией биомаркера в единичных венозных

эндотелиоцитах, что было расценено в качестве отрицательной ИГХ-экспрессии. Аналогичный результат получен при ИГХ-исследовании образцов пуповины разных сроков гестации из группы контроля. Учитывая опосредованную роль AGTR1 в формировании гипертензивных расстройств, считаем, что умеренная экспрессия маркера в венозной эндотелии пуповины при тяжелой ПЭ беременных является одним из патогенетических механизмов эндотелиальной дисфункции плода, увеличивающих риск реализации сердечно-сосудистых заболеваний у будущего ребенка.

Оценка функциональной активности эндотелия пупочного канатика показала, что одним из важных звеньев физиологического морфогенеза плаценты, а, следовательно, и пренатального развития плода, является умеренная фокальная экспрессия аннексина-V и VEGF.

Важную роль в развитии эндотелиальной дисфункции на клеточном уровне играют процессы повреждения эндотелиальных клеток с нарастанием числа десквамированных эндотелиоцитов (ДЭ), свидетельствующих о степени повреждения сосудов и об интенсивности регенеративных процессов в эндотелии [Попова И.Г. и др., 2010].

По данным исследования выявлено, что количество десквамированных эндотелиоцитов (ДЭ), выделенных из вены пуповины новорожденных от матерей с умеренной и тяжелой ПЭ было достоверно больше по сравнению с контролем, что указывает на повреждение эндотелия пуповины у этих детей (таблица 11).

Относительные величины медиан интенсивности свечения ($I_{\max}$) как в общей группе, так и в подгруппах, разделенных по степени тяжести преэклампсии у матери, возрастали по сравнению с таковым у новорожденных от матерей без ПЭ. Изменения относительных величин медиан угла спада кинетической кривой – $\text{tg}\alpha$, в группе новорожденных у матерей с ПЭ в основной группе и в подгруппах также были значимо выше. Отмечено, что в группе новорожденных от матерей с ПЭ изменения относительных величин медиан угла спада кинетической кривой – $\text{tg}\alpha$ были значимо выше, чем в контроле, что свидетельствует об активации антиоксидантной системы.

Для комплексной оценки функциональной активности эндотелиальных клеток сосудов пуповины проводили определение в лизате эндотелиальных клеток, выделенных из вены пуповины уровней цГМФ, eNO-синтазы и ангиогенина. Данные представлены в таблице 12.

Таблица 11. Содержание ДЭ и показатели хемилюминесценции в лизате эндотелиальных клеток новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией и без преэклампсии, Ме (Q1;Q3)

Показатель	дети от матерей без ПЭ n = 30	дети от матерей с ПЭ n = 60		
		основная группа n = 60	дети от матерей с умеренной ПЭ n = 35	дети от матерей с тяжелой ПЭ n = 25
ДЭ, кол-во клеток/мкл	10 [7;12]	23 [19,5;29]	20 [17;26]	29 [26;30]
p		0,001	0,001	0,003
I max мВ	50 [38;63]	75 [47;91]	70 [52;91]	77 [46;85]
p		0,027	0,049	0,030
S мВхсек	389 [292;585]	512 [408;645]	512 [411;645]	562 [408;617]
p				
a	0,242 [0,201;0,325]	0,261 [0,245;0,281]	0,256 [0,245;0,263]	0,268 [0,259;0,296]
p				
Z, сек	7,65 [6,09;9,71]	7,81 [7,32;8,23]	7,37 [7,33;7,89]	7,91 [7,73;8,231]
p				
tga, мВ/сек	13,4 [11,3;16,5]	18 [13,5;24]	18 [15;21,8]	19,9 [13,5;25,5]
p		0,021	0,021	0,019

Примечание: p – статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой;

Таблица 12. Биохимические показатели в лизате эндотелиальных клеток новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией и без преэклампсии, Ме (Q1;Q3)

Показатель	Новорожденные от матерей без ПЭ n = 30	Новорожденные от матерей с ПЭ (основная группа)		
		Всего (основная группа) n = 60	новорожденные от матерей с умеренной ПЭ n = 35	новорожденные от матерей с тяжелой ПЭ n = 25
цГМФ, пмоль/мл	4,12 [3,59;5,12]	6,08 [4,57;8,55]	4,54 [3,07;6,86]	6,58 [5,55;9,25]
p ₁		0,049		0,046
p ₂				0,021
eNOS, нг/мл	0,43 [0,39;0,55]	0,52 [0,42;0,61]	0,46 [0,41;0,61]	0,52 [0,42;0,62]
p ₁				
Ангиогенин, пг/мл	4,46 [2,26;11,23]	21,1 [2,96;50,1]	20,2 [2,96;48,39]	22,5 [3,34;52,7]
p ₁		0,001	0,001	0,001

Примечание: p₁ – статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой; p₂ - статистическая значимость различий между 1 и 2 подгруппой;

На основании исследований выявлено, что содержание цГМФ в лизате был достоверно выше у новорожденных в общей основной группе и 2 подгруппе по сравнению с контрольной группой ($p=0,049$, $p=0,046$, соответственно). Отмечено повышение уровня цГМФ при тяжелой ПЭ по сравнению с детьми от матерей с умеренной ПЭ ($p=0,021$). Содержание eNOS в основной и контрольной группе были сходными и достоверно не различались. Уровень ангиогенина был достоверно выше в основной группе и при умеренной и при тяжелой ПЭ матери, по сравнению с контролем.

Выявлена взаимосвязь между концентрацией эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) и ангиогенина (ANG) в лизате эндотелиальных клеток, выделенных из вены пуповины недоношенного новорожденного, родившегося от матери с преэклампсией и развитием ВЖК в раннем неонатальном периоде. Для прогнозирования внутрижелудочкового кровоизлияния (ВЖК) в раннем неонатальном периоде у недоношенных новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией, предлагается определение концентрации эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) и ангиогенина (ANG) в лизате эндотелиальных клеток, выделенных из вены пуповины, с последующим вычислением прогностического индекса D. Если $D < 0$, то прогнозируют развитие ВЖК в раннем неонатальном периоде с точностью 84,6%. Нами разработан «Способ прогнозирования внутрижелудочковых кровоизлияний у недоношенных новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией». Получен патент на изобретение № 2792565 С1 от 22.03.2023.

Таким образом, установлено, что эндотелиальная дисфункция в сосудах пуповины у новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией, проявляется выраженными структурными нарушениями венозных эндотелиоцитов на клеточном и ультраструктурном уровнях, что сопровождается развитием оксидантного стресса и изменением функциональной активности эндотелия пупочного канатика, о чем свидетельствует повышение в лизате эндотелиоцитов регуляторных маркеров (цГМФ и ангиогенина).

**Особенности полиморфизма генов, ассоциированных с развитием
дисфункции сосудистой стенки у новорожденных, родившихся у матерей с
преэклампсией**

Результаты изучения генных и генотипических частот в генах, характеризующих состояние сосудистой стенки, у новорожденных от матерей с ПЭ и без ПЭ представлены в таблице 13.

Таблица 13. Частота аллелей генов и генотипов, характеризующих функциональное состояние сосудистой стенки у новорожденных, родившихся у матерей с ПЭ и без ПЭ (в %)

Аллель/Генотип	Новорожденные от матерей с ПЭ			Новорожденные от матерей без ПЭ			p	OR(CI95%)
	n	N	%	n	N	%		
ADD1 G1378T								
ADD1 1378 G	44	62	83,8	42	46	95,6	0,540	0,62(0,47-0,83)
ADD1 1378 T	18	62	16,1	4	6	4,35	0,015	1,59(1,20-2,12)
ADD1 1378 G/G	44	62	70,9	42	46	91,3	0,007	0,62 (0,47-0,83)
ADD1 1378 G/T	16	62	25,1	4	46	8,71	0,018	1,53 (1,14-2,06)
ADD1 1378 T/T	2	62	3,28	0	6	0	0,065	1,76 (1,49-2,08)
AGT T704C								
AGT 704 T	32	62	52,4	37	6	80,4	0,542	0,60 (0,44-0,82)
AGT 704 C	29	2	7,5	9	6	21,7	0,042	1,61 (1,19-2,19)
AGT 704 T/T	17	2	7,4	31	6	67,2	0,001	0,47 (0,31-0,71)
AGT 704 T/C	31	62	50,0	13	46	26,1	0,012	1,45 (1,05-1,99)
AGT 704 C/C	14	62	22,5	3	46	6,5	0,017	1,56 (1,16-2,09)
AGT C521T								
AGT 521 C	53	62	86,2	40	46	88,1	0,540	0,94 (0,66-1,48)
AGT 521 T	9	62	13,7	5	46	11,9	0,540	1,14 (0,74-1,75)
AGT 521 C/C	46	62	74,1	38	46	82,6	0,294	0,82 (0,58-1,16)
AGT 521 C/T	15	62	24,1	8	46	17,3	0,390	1,18 (0,83-1,68)
AGT 521 T/T	1	62	1,61	0	46	0	0,193	1,75 (1,48-2,07)
AGTR1 A1166C								
AGTR1 1166 A	48	62	79,1	35	46	78,2	0,552	1,03 (0,69-1,53)
AGTR1 1166 C	13	62	20,9	10	46	21,7	0,552	0,98 (0,65-1,46)
AGTR1 1166 A/A	39	62	62,9	29	46	63,1	0,852	0,99 (0,71-1,39)
AGTR1 1166 A/C	20	62	32,2	14	46	30,4	0,994	1,04 (0,73-1,46)
AGTR1 1166 C/C	4	62	6,45	3	46	6,52	0,704	0,99 (0,51-1,93)
AGTR2 G1675A								
AGTR2 1675 G	34	62	54,6	38	46	81,5	0,148	0,61 (0,45-0,82)
AGTR2 1675 A	28	62	45,9	8	46	18,4	0,028	1,65 (1,22-2,22)
AGTR2 1675 G/G	24	62	39,3	32	46	69,4	0,002	0,58 (0,41-0,82)
AGTR2 1675 G/A	22	62	36,1	11	46	23,9	0,175	1,25 (0,90-1,72)
AGTR2 1675 A/A	15	62	24,6	3	46	6,52	0,009	1,59 (1,19-2,12)
CYP11B2-344 C/T								
CYP11B2(-344) C	29	62	47,5	20	46	44,5	0,670	1,06 (0,76-1,46)
CYP11B2(-344) T	32	62	52,4	25	46	55,4	0,558	0,95 (0,68-1,32)
CYP11B2(-344) C/C	16	62	25,8	21	46	45,7	0,034	0,54 (0,33-0,88)
CYP11B2(-344) C/T	35	62	56,4	21	46	45,6	0,269	1,20 (0,86-1,67)

CYP11B2(-344) T/T	11	62	17,7	4	46	8,78	0,167	1,49 (1,10-2,02)
GNB3 C825 T								
GNB3 825 C	48	62	76,6	36	46	79,3	0,689	0,97 (0,66-1,44)
GNB3 825 T	14	62	23,4	9	46	20,6	0,789	1,07 (0,73-1,57)
GNB3 825 C/C	37	62	59,6	30	46	65,2	0,558	0,91 (0,65-1,26)
GNB3 825 C/T	21	62	33,8	13	46	28,2	0,534	1,12 (0,79-1,56)
GNB3 825 T/T	4	62	6,45	3	46	6,52	0,988	0,99 (0,51-1,93)
NOS3 -786 T/C								
NOS3(-786) T	37	62	60,5	38	46	82,6	0,025	0,65 (0,48-0,87)
NOS3(-786) C	25	62	39,5	8	46	17,4	0,025	1,54 (1,14-2,07)
NOS3(-786) T/T	25	62	40,3	28	46	65,2	0,011	0,65 (0,46-0,91)
NOS3(-786) T/C	26	62	41,9	16	46	34,8	0,451	1,14 (0,82-1,56)
NOS3(-786) C/C	12	62	19,3	2	46	4,3	0,001	1,92 (1,58-2,32)
NOS3 G894T								
NOS3 894 G	45	62	72,6	40	46	86,9	0,170	0,72 (0,52-0,98)
NOS3 894 T	17	62	27,4	6	46	13,1	0,018	1,40 (1,02-1,91)
NOS3 894 G/G	32	62	51,6	33	46	73,9	0,018	0,71 (0,51-0,97)
NOS3 894 G/T	26	62	41,9	12	46	26,1	0,087	1,33 (0,97-1,82)
NOS3 894 T/T	4	62	6,5	1	46	1,2	0,010	1,43 (0,89-2,29)

Примечание: N – общее число наблюдений в группе (аллели/генотипы); n – число носителей аллеля/генотипа в группе.

В ходе проведенного анализа генетического исследования выявлено, что у новорожденных, родившихся у матерей с ПЭ, достоверно чаще встречались неблагоприятные генотипы ADD1 1378 G/T, AGT 704 T/C, AGT 704 C/C, AGTR2 1675 A/A, NOS3(-786) C/C, NOS3 894T/T и аллели ADD1 1378T, AGT 704 C, AGTR2 1675A, NOS3(-786) C, NOS3 894T. У новорожденных от матерей без ПЭ достоверно чаще встречались благоприятные варианты генотипов ADD1 1378 G/G, AGT 704 T/T, CYP11B2(-344) C/C, NOS3(-786) T/T, NOS3 894 G/G и аллеля NOS3(-786) T. Выявленные изменения у новорожденных, родившихся у матерей с ПЭ, свидетельствуют о повышенном риске развития нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы. Наличие генных мутаций у детей указывают на необходимость учета генетической предрасположенности к гипертензивным осложнениям для обоснования постоянного и длительного наблюдения, а также своевременной коррекции имеющихся сердечно-сосудистых нарушений, особенно в случаях развития у них в разные возрастные периоды жизни критических состояний и тяжелых заболеваний.

Данные сравнительного анализа сочетанного присутствия в генотипе нескольких негативных полиморфных вариантов представлены в таблице 14.

Таблица 14. Сравнительный анализ сочетанного присутствия в генотипе негативных полиморфизмов генов, характеризующих функциональное состояние сосудистой стенки у новорожденных, родившихся у матерей с ПЭ и без ПЭ (в %)

Сочетание негативных аллелей	Новорожденные от матерей с преэклампсией n=100			Новорожденные от матерей без преэклампсии n = 50		
	n	N	%	n	N	%
Всего детей	6	62	9,7	1	46	4,6
AGT704C, CYP11B2(-344) T	0	62	0	1	46	4,6
AGT 704 C, AGTR21675A, NOS3(-786) C	1	62	6,2	0	46	0
AGTR21675A, NOS3(-786)C, NOS3 894T	1	62	6,2	0	46	0
CYP11B2(-344)T, GNB3825 T, NOS3(-786) C	1	62	6,2	0	46	0
AGTR21675A, CYP11B2(-344) T, AGT 704 C	2	62	12,4	0	46	0
AGT 704C, AGT 521T, AGTR21675A	1	62	6,2	0	46	0

Примечание: N – общее число наблюдений в группе (аллели/генотипы); n – число носителей аллеля/генотипа в группе.

Сравнительный анализ сочетанного присутствия в генотипе нескольких негативных полиморфных вариантов показал, что подобное накопление неблагоприятных аллелей генов, характеризующих функциональное состояние сосудистой стенки, имеет место только у новорожденных, родившихся у матерей с ПЭ, в то время как среди детей, рожденных матерями без ПЭ, лишь в единичном случае имело место одновременное присутствие в генотипе ребенка аллелей AGT 704C и CYP11B2 (-344) T (таблица 14). Сочетанное присутствие в генотипе нескольких негативных полиморфных вариантов свидетельствует о вероятном наследовании ребенком негативных полиморфизмов от матери, особенности генотипа которой и способствуют в определенной степени осложненному течению беременности. Вместе с тем, важно отметить, что накопление в генотипе ребенка негативных аллелей и суммирование их эффектов, определяет формирование неблагоприятного генетического фона с повышением риска развития в дальнейшем мультифакториальной патологии, в частности, артериальной гипертензии.

Проведенный анализ состояния здоровья новорожденных детей от матерей с ПЭ и без ПЭ во время беременности выявил, что преэклампсия матери неблагоприятно влияет на состояние здоровья их детей. Проведен анализ структуры перинатальной патологии у новорожденных. Выявлено, что перинатальное поражение ЦНС при умеренной ПЭ матери встречалось у 78% детей, при тяжелой ПЭ матери у 93% новорожденных. Внутрочерепные кровоизлияния отмечены у 45% детей при умеренной ПЭ матери и у 68,9% детей при тяжелой ПЭ матери. Дыхательные

нарушения были характерны для 40% детей при умеренной ПЭ и 71% при тяжелой ПЭ. Анемия выявлена при умеренной ПЭ матери у 11% детей, при тяжелой ПЭ матери у 33% детей. Перинатальные поражения ЦНС проявлялись церебральной ишемией различной степени. При этом церебральная ишемия 2 степени выявлена у 64% детей при умеренной ПЭ матери и 83% детей при тяжелой ПЭ матери. Церебральная ишемия 3 степени у 11% детей при тяжелой ПЭ. Нетравматические внутрижелудочковые кровоизлияния у недоношенных новорожденных достоверно чаще встречались при тяжелой преэклампсии матери, так ВЖК I степени – составили 61%, ВЖК II степени – 32%, что достоверно с контролем и умеренной ПЭ матери. В структуре дыхательных нарушений у недоношенных новорожденных при тяжелой ПЭ у матери достоверно чаще диагностирован респираторный дистресс синдром и врожденная пневмония на фоне респираторного дистресс-синдрома. У доношенных детей диагностирована врожденная пневмония без достоверных различий.

Таким образом, у новорожденных от матерей с преэклампсией выявлен комплекс дисфункциональных изменений эндотелия пуповины и сосудов новорожденного. Пусковым механизмом нарушений функции эндотелия являются патоморфологические изменения эндотелия сосудов пуповины, которые проявляются отеком венозной стенки, дистрофическими изменениями эндотелиоцитов, деструктивными изменениями органелл и клеточных ядер, изменением экспрессии анексина 5, VEGF, AGTR1. Эти изменения сопровождаются изменением функциональной активности клеток эндотелия пупочного канатика (повышение уровней регуляторных маркеров цГМФ, ангиогенина и развитие оксидантного стресса). Это нарушения приводит к развитию эндотелиальной дисфункции в пуповине, которое проявляется изменением вазомоторной, ангиогенной и гемостатической функций эндотелия в пуповинной крови и далее развитию эндотелиальной дисфункции в организме новорожденных, о которой свидетельствует изменение вазомоторной, ангиогенной и гемостатической функций эндотелия в венозной крови ребенка на первые сутки жизни. На основании полученных данных разработаны способы прогнозирования развития перинатальной патологии у новорожденных от матерей с преэклампсией: церебральной ишемии у новорожденных, степени тяжести церебральной ишемии у новорожденных, тяжелой дыхательной недостаточности у новорожденных, внутрижелудочковых кровоизлияний у недоношенных новорожденных.

ВЫВОДЫ

1. У доношенных новорожденных от матерей с преэклампсией выявлено повышение общего количества циркулирующих эндотелиальных клеток и отмечено увеличение количества как зрелых эндотелиоцитов, так и эндотелиальных клеток – предшественников и при умеренной и при тяжелой преэклампсии матери. У недоношенных новорожденных от матерей с преэклампсией отмечено только повышение количества эндотелиальных клеток - предшественников у детей и при умеренной и при тяжелой преэклампсии матери.
2. У доношенных новорожденных в пуповинной крови выявлены изменения вазомоторной функции эндотелия, проявляющиеся повышением содержания эндотелина-1 при умеренной преэклампсии матери. У недоношенных новорожденных отмечено снижение H2S в пуповинной крови и при умеренной и при тяжелой преэклампсии матери. В венозной крови новорожденного на 1-е сутки жизни отмечено повышение содержание NOx у доношенных и недоношенных новорожденных и при умеренной и при тяжелой преэклампсии матери, повышение H2S отмечено только у недоношенных новорожденных при умеренной преэклампсии матери. Изменения ангиогенной функции в пуповинной крови у доношенных новорожденных от матерей с преэклампсией проявлялось снижением VEGF и повышением VE-кадгерина и при умеренной и при тяжелой преэклампсии матери, у недоношенных новорожденных отмечено только повышение VE-кадгерина при тяжелой преэклампсии матери. Изменения ангиогенной функции на 1-е сутки жизни у доношенных новорожденных проявлялось повышением VEGF при умеренной преэклампсии матери и повышением ангиопоэтина-1 и при умеренной и при тяжелой преэклампсии матери. У недоношенных новорожденных на 1-е сутки жизни отмечено повышение VEGF только при умеренной преэклампсии, снижение VE-кадгерина и при умеренной и при тяжелой преэклампсии матери.
3. У новорожденных от матерей с преэклампсией повышение уровней ангиопоэтина 1 в пуповинной крови позволяет прогнозировать развитие церебральной ишемии в периоде ранней постнатальной адаптации. Разработан критерий прогнозирования церебральной ишемии и определены прогностические параметры развития легкой, средней и тяжелой степеней тяжести церебральной ишемии у этих новорожденных.

4. У доношенных новорожденных от матерей с преэклампсией выявлены изменения гемостатической функции эндотелия на 1-е сутки жизни, проявляющиеся повышением в крови уровней тканевого активатора плазминогена, ингибитора активации плазминогена 1 типа и тромбомодулина только при тяжелой преэклампсии матери. У недоношенных новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией изменение гемостатической функции, проявлялось повышением ингибитора активации плазминогена 1 типа и тромбомодулина и при умеренной и при тяжелой преэклампсии матери.
5. У новорожденных, родившихся от матерей с преэклампсией, повышение концентрации тромбомодулина в пуповинной крови позволяет прогнозировать развитие тяжелой дыхательной недостаточности в раннем неонатальном периоде.
6. Беременность, осложненная ПЭ, сопровождается эндотелиальной дисфункцией, инициальные механизмы которой представлены сочетанием кариорексиса с субтотальной вакуолизацией и клазматозом цитоплазмы эндотелия пуповины. Умеренная преэклампсия сопровождается повышенной экспрессией аннексина-5, снижением экспрессии VEGF (только при недоношенной беременности) и отрицательной экспрессией AGTR1. Тяжелая преэклампсия отличается положительной экспрессией AGTR1, пониженной экспрессией аннексина-5 и варьирующей экспрессией VEGF в зависимости от продолжительности гестационного периода (повышающейся при доношенной и снижающейся при недоношенной беременности). В лизате эндотелиальных клеток, выделенных из вены пуповины, отмечается изменением функциональной активности клеток эндотелия пуповины, что проявляется повышением маркера окислительного стресса (tgα) и уровней регуляторов ангиогенеза (цГМФ и ангиогенина) и при умеренной и при тяжелой преэклампсии матери и не зависит от срока гестации.
7. У недоношенных новорожденных, родившихся от матерей с преэклампсией, повышение концентрации эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) и ангиогенина (ANG) в лизате эндотелиальных клеток, выделенных из вены пуповины, позволяет прогнозировать внутрижелудочковое кровоизлияние в раннем неонатальном периоде.
8. У новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией, чаще встречались неблагоприятные генотипы, ассоциированные с развитием дисфункции сосудистой стенки ADD1 1378 G/T, AGT 704 T/C, AGT 704 C/C, AGTR2 1675 A/A, NOS3(-786) C/C, NOS3 894T/T и аллели ADD1 1378T, AGTR2 1675A, NOS3(-

786)C, NOS3 894T. У новорожденных от матерей без преэклампсии достоверно чаще встречались благоприятные варианты генотипов, характеризующих состояние сосудистой стенки ADD1 1378 G/G, AGT 704 T/T, CYP11B2(-344) C/C, NOS3(-786) T/T, NOS3 894 G/G и аллеля NOS3(-786) T.

9. У новорожденных, родившихся от матерей с умеренной преэклампсией, диагностировались в неонатальном периоде умеренная асфиксия, дыхательные нарушения, перинатальные поражения центральной нервной системы (церебральная ишемия II степени, внутричерепные кровоизлияния II степени). У новорожденных от матерей с тяжелой преэклампсией чаще диагностировались в неонатальном периоде тяжелая асфиксия, дыхательные нарушения с более продолжительной респираторной поддержкой, перинатальное поражение центральной нервной системы (церебральная ишемия II и III степени, внутричерепные кровоизлияния I - II степени).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для прогнозирования тяжелой дыхательной недостаточности у новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией, предлагается определять уровень тромбомодулина в пуповинной крови, при содержании которого равном или более 63,2 нг/мл, прогнозируют развитие тяжелой дыхательной недостаточности у новорожденных в раннем неонатальном периоде.
2. Для прогнозирования церебральной ишемии у новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией, предлагается определять в пуповинной крови содержание ангиопоэтина-1, при содержании которого при содержании ангиопоэтина 1 в пуповинной крови равном 2721 пг/мл или более у этих детей отмечается развитие церебральной ишемии в раннем неонатальном периоде.
3. Для прогнозирования степени тяжести церебральной ишемии у новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией, предлагается определять в пуповинной крови содержание ангиопоэтина-1, при его значении, равном 2720 пг/мл или менее, у детей в раннем неонатальном периоде не развивается церебральная ишемия, при его значении в пределах от 2721 до 3663 пг/мл – отмечено развитие церебральной ишемии легкой степени тяжести, в пределах от 3664 до 5623 пг/мл - развитие церебральной ишемии средней степени тяжести, при его значении 5624 пг/мл или более - развитие церебральной ишемии тяжелой степени тяжести.

4. Для прогнозирования внутрижелудочкового кровоизлияния (ВЖК) в раннем неонатальном периоде у недоношенных новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией, предлагается определение концентрации эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) и ангиогенина(ANG) в лизате эндотелиальных клеток, выделенных из вены пуповины, с последующим вычислением прогностического индекса D. Если $D < 0$, то прогнозируют развитие ВЖК в раннем неонатальном периоде.
5. Для выявления генных мутаций, которые указывают на предрасположенность к сердечно-сосудистым нарушениям у новорожденных, родившихся от матерей с преэклампсией, предлагается определять полиморфизм генов, характеризующих функциональное состояние сосудистой стенки.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых научных изданиях по специальности 3.3.3.

Патологическая физиология, и приравненные к ним публикации

1. Роль тромбомодулина при развитии дыхательных нарушений у новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией / **И. Г. Попова**, С. Б. Назаров, Н. В. Харламова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 6–1. – С. 109.
2. Патоморфологические и биохимические особенности эндотелия сосудов пуповины при беременности, осложненной преэклампсией / **И. Г. Попова**, Е. В. Проценко, О. Г. Ситникова [и др.] // Проблемы репродукции. – 2022. – Т. 28, № 6. – С. 44–52.
3. Полиморфизм генов, характеризующих функциональное состояние сосудистой стенки у новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией / **И. Г. Попова**, И. Н. Фетисова, С. Ю. Ратникова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2022. – Т. 67, № 4. – С. 39–45.
4. Содержание сероводорода у женщин с умеренной и тяжелой преэклампсией в III триместре беременности и их новорожденных / **И. Г. Попова**, О. Г. Ситникова, С. Б. Назаров [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2021. – Т. 66, № 7. – С. 396–400.
5. Содержание газотрансмиттеров в пуповинной крови и крови новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией / **И. Г. Попова**, О. Г. Ситникова, С. Б. Назаров [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т. 66, № 4. – С. 53–57.
6. Оценка окислительного стресса и антиоксидантной активности у женщин с умеренной и тяжелой преэклампсией в III триместре беременности и их

- новорожденных / **И. Г. Попова**, О. Г. Ситникова, С. Б. Назаров [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2020. – Т. 65, № 12. – С. 733–737. RSCI
7. Значение определения эндотелиальных клеток-предшественников в крови беременных женщин и новорожденных детей / **И. Г. Попова**, О. Г. Ситникова, С. Б. Назаров [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т. 65, № 2. – С. 22–27.
 8. Содержание эндотелиальных клеток-предшественников в пуповинной крови при преэклампсии / **И. Г. Попова**, С. Б. Назаров, Г. Н. Кузьменко [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2019. – Т. 13, № 2–2. – С. 897–899.
 9. Содержание эндотелиальных клеток-предшественников в пуповинной крови у доношенных и недоношенных новорожденных / **И. Г. Попова**, С. Б. Назаров, Г. Н. Кузьменко [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63, № 4. – С. 58–62.
 10. Оценка окислительного стресса в пуповинной крови и лизате эндотелиальных клеток сосудов пупочного канатика новорожденных / **И. Г. Попова**, О. Г. Ситникова, С. Б. Назаров [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2017. – Т. 62, № 5. – С. 274–277.
 11. Использование маркеров нарушения функции эндотелия для ранней диагностики перинатальных поражений цнс у новорожденных / **И. Г. Попова**, Е. В. Филькина, С. Б. Назаров [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2013. – № 9. – С. 99–100.
 12. Эндотелиальная функция в период ранней постнатальной адаптации доношенных новорожденных детей / **И. Г. Попова**, С. Б. Назаров, Е. В. Филькина [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2013. – Т. 92, № 2. – С. 16–21.
 13. Молекулярные маркеры функции эндотелия у новорожденных / **И. Г. Попова**, С. Б. Назаров, Г. Н. Кузьменко [и др.] // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2014. – № 3(49). – С. 125–126.
 14. Патент № 2792565 Российская Федерация. МПК G01N 33/50. Способ прогнозирования внутрижелудочковых кровоизлияний у недоношенных новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией : № 2022131678 : заявлено 05.12.2022 : опубликовано 22.03.2023 / **Попова И. Г.**, Назаров С. Б., Харламова Н. В., Малышкина А. И., Кузьменко Г. Н., Клычева М. М., Панова И. А.; заявитель федеральное государственное бюджетное учреждение "Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU). – 7 с. – Текст : непосредственный.
 15. Патент № 2775706 Российская Федерация. МПК G01N 33/68, G01N 33/49. Способ прогнозирования степени тяжести церебральной ишемии у новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией : № 2021130545 : заявлено 20.10.2021 : опубликовано 06.07.2022 / **Попова И. Г.**, Харламова Н. В., Назаров С. Б.,

Кузьменко Г. Н., Ситникова О. Г., Веселкова Ю. Н. ; заявитель федеральное государственное бюджетное учреждение "Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU). – 6 с. – Текст : непосредственный.

16. Патент № 2770561 Российская Федерация. МПК G01N 33/68, G01N 33/49. Способ прогнозирования церебральной ишемии у новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией : № 2021128264 : заявлено 28.09.2021 : опубликовано 18.04.2022 / Попова И. Г., Харламова Н. В., Назаров С. Б., Кузьменко Г. Н., Ситникова О. Г., Клычева М. М. ; заявитель федеральное государственное бюджетное учреждение "Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU). – 5 с. – Текст : непосредственный.
17. Патент № 2751287 Российская Федерация. МПК G01N 33/68. Способ прогнозирования тяжелой дыхательной недостаточности у новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией : № 2020136806 : заявлено 09.11.2020 : опубликовано 12.07.2021 / **Попова И. Г.**, Назаров С. Б., Харламова Н. В., Кузьменко Г. Н., Ситникова О. Г., Клычева М. М. ; заявитель федеральное государственное бюджетное учреждение "Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU). – 8 с. – Текст : непосредственный.
18. Патент № 2676703 Российская Федерация. МПК G01N 33/50. Способ прогнозирования внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных : № 2017144734 : заявлено 19.12.2017 : опубликовано 10.01.2019 / Назаров С. Б., **Попова И. Г.**, Ситникова О. Г., Малышкина А. И., Кузьменко Г. Н., Чаша Т. В., Харламова Н. В. ; заявитель федеральное государственное бюджетное учреждение "Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU). – 6 с. – Текст : непосредственный.

Прочие публикации

1. Анализ показателей системы фибринолиза и состояния сосудистой стенки в крови новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией / И. Г. Попова, С. Б. Назаров, О. Г. Ситникова [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2021. – № 1. – С. 56–61.
2. Исследование содержания сероводорода в пуповинной крови для прогнозирования внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных / И. Г. Попова, О. Г. Ситникова, С. Б. Назаров [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2018. – Т. 21, № 2–2. – С. 117–119.
3. Исследование общей антиокислительной активности пуповинной крови и лизата клеток сосудов пуповины новорожденных методом хемилюминесценции / О. Г.

- Ситникова, И. Г. Попова, С. Б. Назаров [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2017. – Т. 20, № 2–2. – С. 151–153.
4. Особенности эндотелиальной функции в период ранней постнатальной адаптации у новорожденных от матерей с гестозом / И. Г. Попова, С. Б. Назаров, О. М. Филькина [и др.] // Мать и дитя в Кузбассе. – 2014. – № 2(57). – С. 82–86.
 5. Роль ангиопоэтина-1 в развитии церебральной ишемии у новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией / И. Г. Попова, С. Б. Назаров, Н. В. Харламова [и др.] // Материалы XVI Международного конгресса по репродуктивной медицине (Москва, 18–21 января 2022 г.) / Министерство здравоохранения Российской Федерации [и др.]. – Москва, 2022. – С. 170–171. – ISBN 978–5-906484–66-6.
 6. Проценко, Е. В. Экспрессия аннексина-5 в сосудах пуповины при беременности, осложненной преэклампсией / Е. В. Проценко, И. Г. Попова, С. Б. Назаров // Материалы XVI Международного конгресса по репродуктивной медицине (Москва, 18–21 января 2022 г.) / Министерство здравоохранения Российской Федерации [и др.]. – Москва, 2022. – С. 171–172. – ISBN 978–5-906484–66-6.
 7. Проценко, Е. В. Особенности экспрессии VEGF эндотелиоцитами пупочного канатика у родильниц на фоне преэклампсии / Е. В. Проценко, И. Г. Попова, С. Б. Назаров // Материалы XV Международного конгресса по репродуктивной медицине (Москва, 19-21 января 2021 г.) / Министерство здравоохранения Российской Федерации [и др.]. – Москва, 2021. – С. 95–96. https://www.mediexpo.ru/fileadmin/user_upload/content/pdf/thesis/rzs_tez_21.pdf.
 8. Попова, И. Г. Содержание сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) и VE-кадгерина в крови новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией / И. Г. Попова, С. Б. Назаров, Н. В. Харламова // Материалы XV Международного конгресса по репродуктивной медицине (Москва, 19-21 января 2021 г.) / Министерство здравоохранения Российской Федерации [и др.]. – Москва, 2021. – С. 159–160. https://www.mediexpo.ru/fileadmin/user_upload/content/pdf/thesis/rzs_tez_21.pdf.
 9. Способ прогнозирования тяжелой дыхательной недостаточности у новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией / И. Г. Попова, С. Б. Назаров, Н. В. Харламова [и др.] // Материалы XV Международного конгресса по репродуктивной медицине (Москва, 19-21 января 2021 г.) / Министерство здравоохранения Российской Федерации [и др.]. – Москва, 2021. – С. 161–162. https://www.mediexpo.ru/fileadmin/user_upload/content/pdf/thesis/rzs_tez_21.pdf.
 10. Особенности функционального состояния клеток эндотелия пуповины у новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией / И. Г. Попова, О. Г. Ситникова, Г. Н. Кузьменко [и др.] // Академия лабораторной медицины : новейшие достижения : материалы I Всероссийского конгресса с международным участием по фундаментальным проблемам лабораторной диагностики (Москва,

25-27 мая 2021 г.) / Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий [и др.]. – Москва, 2021. – С. 24–25.

11. Особенности содержания некоторых показателей системы фибринолиза у новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией / И. Г. Попова, С. Б. Назаров, О. Г. Ситникова [и др.] // Мать и Дитя : материалы XIII регионального научно-образовательного форума (Казань, 29-30 июня 2020 г.). – Казань, 2020. – С. 188–189.
https://www.mediexpo.ru/fileadmin/user_upload/content/pdf/thesis/md2020reg-abstracts.pdf.
12. Особенности содержания некоторых маркеров гемостаза в крови новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией / И. Г. Попова, С. Б. Назаров, Г. Н. Кузьменко [и др.] // Российский Форум по Тромбозу и Гемостазу совместно с X Всероссийской (юбилейной) конференции по клинической гемостазиологии и гемореологии : сборник материалов (Москва, 8-10 октября 2020 г.). – Москва, 2020. – С. 215.
https://www.mediexpo.ru/fileadmin/user_upload/content/pdf/thesis/lab2021-thesis.pdf.
13. Проценко, Е. В. Патоморфология сосудов пупочного канатика при недоношенной беременности, осложненной преэклампсией / Е. В. Проценко, И. Г. Попова, С. Б. Назаров // Детская медицина Северо-Запада. – 2020. – Т. 8, № 1. – С. 281.
14. Особенности содержания некоторых маркеров гемостаза в крови новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией / И. Г. Попова, С. Б. Назаров, Г. Н. Кузьменко [и др.] // Российский Форум по Тромбозу и Гемостазу совместно с X Всероссийской (юбилейной) конференции по клинической гемостазиологии и гемореологии : сборник материалов (Москва, 8-10 октября 2020 г.). – Москва, 2020. – С. 215.
15. Попова, И. Г. Содержание сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) и VE-кадгерина в крови новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией / И. Г. Попова, С. Б. Назаров, Н. В. Харламова // Материалы XV Международного конгресса по репродуктивной медицине (Москва, 19-21 января 2021 г.) / Министерство здравоохранения Российской Федерации [и др.]. – Москва, 2021. – С. 159–160.
16. Содержание сероводорода в пуповинной крови / И. Г. Попова, О. Г. Ситникова, С. Б. Назаров [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 4. – С. 63. ИФ – 0,863. (<https://aig-journal.ru/articles/Soderjanie-serovodoroda-v-pupovinnoi-krovi.html>).
17. Проценко, Е. В. Морфологические особенности пуповины последов при недоношенной беременности, сопряженной с преэклампсией / Е. В. Проценко, И. Г. Попова, С. Б. Назаров // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 4. – С. 68. ИФ – 0,863 (<https://aig-journal.ru/articles/Soderjanie-serovodoroda-v-pupovinnoi-krovi.html>).

18. Особенности регенераторной функции эндотелия при развитии окислительного стресса у новорожденных / И. Г. Попова, С. Б. Назаров, О. Г. Ситникова [и др.] // Микроциркуляция и гемореология : от фундаментальных исследований в клиническую практику : тезисы докладов XII Международной конференции (Ярославль, 1-3 июля 2019 г.) / Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского [и др.]. – Ярославль : ИД «Канцлер», 2019. – С. 146. <https://conf.yspu.org/events/mikro-i-gemo/>.
19. Попова, И. Г. Особенности эндотелиальной функции у новорожденных от матерей с преэклампсией / И. Г. Попова, С. Б. Назаров, Н. В. Харламова // Микроциркуляция и гемореология : от фундаментальных исследований в клиническую практику : тезисы докладов XII Международной конференции (Ярославль, 1-3 июля 2019 г.) / Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского [и др.]. – Ярославль : ИД «Канцлер», 2019. – С. 148. <https://conf.yspu.org/events/mikro-i-gemo/>.
20. Морфо-функциональные особенности венозного эндотелия пупочного канатика новорожденных от матерей с преэклампсией / И. Г. Попова, О. Г. Ситникова, С. Б. Назаров, Е. В. Проценко // Актуальные вопросы профилактики, ранней диагностики, лечения и медицинской реабилитации с неинфекционными заболеваниями и травмами : материалы VII Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием (Иваново, 25 ноября 2019 г.) / ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России [и др.]. – Иваново, ИвГМА, 2019. – С. 78–80.
21. Содержание васкуло-эндотелиального фактора роста в крови новорожденных с постгипоксическими нарушениями сердечно-сосудистой системы / Ю. А. Фисюк, Н. В. Харламова, Т. В. Чаша, И. Г. Попова // Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека : материалы IV всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием. Молодые ученые - развитию Ивановской области : материалы XIV областного фестиваля (Иваново, 9-12 апреля 2018 г.) / Министерство здравоохранения Российской Федерации [и др.]. – Иваново, 2018. – С. 165–166.
22. Регенераторная функция эндотелия при развитии окислительного стресса у новорожденных / С. Б. Назаров, И. Г. Попова, О. Г. Ситникова [и др.] // Актуальные вопросы профилактики, ранней диагностики, лечения и медицинской реабилитации больных с неинфекционными заболеваниями и травмами : материалы V Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием (Иваново, 27-28 ноября 2017 г.) / ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России [и др.]. – Иваново, 2017. – С. 100–102.

23. Эндотелиальная функция у новорожденных от матерей с преэклампсией / И. Г. Попова, С. Б. Назаров, О. Г. Ситникова [и др.] // Актуальные вопросы акушерства, гинекологии, неонатологии и педиатрии : сборник научных трудов, посвященный 35-летию со дня основания института / под ред. А. И. Малышкиной, С. Б. Назарова / ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Иваново : «Издательство «МИК», 2015. – С. 135–139.
24. Показатели функционального состояния эндотелия у новорожденных в критическом состоянии / Н. В. Харламова, Т. В. Чаша, Г. Н. Кузьменко, И. Г. Попова // Актуальные вопросы акушерства, гинекологии, неонатологии и педиатрии : сборник научных трудов, посвященный 35-летию со дня основания института / под ред. А. И. Малышкиной, С. Б. Назарова / ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Иваново : «Издательство «МИК», 2015. – С. 139–143.
25. Циркулирующие эндотелиальные клетки и факторы роста у новорожденных от матерей с преэклампсией / И. Г. Попова, С. Б. Назаров, Г. Н. Кузьменко, О. Г. Ситникова // Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии : материалы XI Международной конференции (Судак, 13-15 мая 2015 г.) / Министерство здравоохранения Республики Крым [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2015. – Т. 18, № 1. – С. 183–184.
26. Исследование свободнорадикальных процессов и антиоксидантной активности десквамированных эндотелиоцитов сосудов пупочного канатика / О. Г. Ситникова, И. Г. Попова, С. Б. Назаров, Г. Н. Кузьменко // Микроциркуляция и гемореология : (клиника и эксперимент: из лаборатории к постели больного : материалы X Международной конференции (Ярославль, 5-8 июля 2015 г.) / Ярославский государственный педагогический университет [и др.]. – Ярославль : Канцлер, 2015. – С. 127.
27. Попова, И. Г. Особенности эндотелиальной функции у новорожденных от матерей с преэклампсией в период ранней постнатальной адаптации / И. Г. Попова, С. Б. Назаров, Г. Н. Кузьменко // Мать и дитя : материалы XVI Всероссийского научного форума с международным участием (Москва, 22-25 сентября 2015 г.) / Министерство здравоохранения Российской Федерации [и др.]. – Москва, 2015. – С. 171–172.
28. Особенности постнатальной адаптации новорожденных от матерей с гестозом / И. Г. Попова, Е. В. Филькина, С. Б. Назаров [и др.] // Бюллетень Федерального Центра сердце, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова - 2013. - С. 67.
29. Оценка функции эндотелия у новорожденных от матерей с гестозом в период ранней постнатальной адаптации / И. Г. Попова, С. Б. Назаров, Е. В. Филькина [и

- др.] // Микроциркуляция и гемореология : материалы 9-ой Международной конференции (Ярославль, 29 июня – 2 июля 2013 г. – Ярославль, 2013. – С. 139.
30. Функции эндотелия у новорожденных в процессе ранней постнатальной адаптации / И. Г. Попова, С. Б. Назаров, Г. Н. Кузьменко, О. Г. Ситникова // Сборник материалов II съезда детских врачей Ивановской области (Иваново, 1 ноября 2013 г.) / Правительство Ивановской области [и др.]. – Иваново, 2013. – С. 67–69.
 31. Особенности эндотелиальной функции новорожденных, родившихся у матерей с гестозом, в период ранней постнатальной адаптации / И. Г. Попова, С. Б. Назаров, Е. В. Филькина [и др.] Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии : материалы IX Международной конференции // Таврический медико – биологический вестник. – 2013. – Т. 16, № 2, Ч. 2(62). – С. 234–235.
 32. Показатели гемостаза у новорожденных по данным современных высокотехнологичных методов исследований / Г. Н. Кузьменко, С. Б. Назаров, И. Г. Попова, М. М. Клычева. Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии: материалы IX Международной конференции // Таврический медико – биологический вестник. – 2013. – Т. 16, № 2, Ч. 2(62). – С. 226–227.
 33. Попова, И. Г. Новые маркеры для оценки ранней постнатальной адаптации новорожденных / И. Г. Попова, С. Б. Назаров, Е. В. Филькина // Здоровая женщина – здоровый новорожденный : тезисы VII междисциплинарной конференции по акушерству, перинатологии, неонатологии // Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2012. – Приложение № 4. – С. 39.
 34. Маркеры ранней диагностики перинатальных поражений ЦНС у доношенных новорожденных / С. Б. Назаров, И. Г. Попова, О. Г. Ситникова [и др.] // Актуальные проблемы педиатрии : сборник материалов XVI конгресса педиатров России с международным участием (Москва, 24-27 февраля 2012 г.) / Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации – Москва, 2012. – С. 521.
 35. Ранняя диагностика перинатальных поражений ЦНС у доношенных новорожденных / И. Г. Попова, Е. В. Филькина, С. Б. Назаров [и др.] // Сборник научных трудов II Дальневосточного Симпозиума по перинатальной медицине (Хабаровск, март 2012 г.) / Министерство здравоохранения Хабаровского края [и др.]. – Хабаровск, 2012. – С. 134–136.
 36. Назаров, С. Б. Особенности эндотелиальной дисфункции у новорожденных от матерей с гестозом / С. Б. Назаров, И. Г. Попова // Анастезия и реанимация в акушерстве и гинекологии : материалы V Всероссийского образовательного Конгресса (Москва, 27-30 ноября 2012 г.) / Министерство здравоохранения Российской Федерации [и др.]. – Москва, 2012. – С. 91–93.

37. Назаров, С. Б. Эндотелиальная дисфункция у новорожденных от матерей с гестозом / С. Б. Назаров, И. Г. Попова // Мать и дитя : материалы XIII Всероссийского научного форума (Москва, 25-28 сентября 2012 г.) / Министерство здравоохранения Российской Федерации [и др.]. – Москва, 2012. – С. 424–425.
38. Назаров, С. Б. Изменения функции эндотелия сосудов в процессе ранней постнатальной адаптации / С. Б. Назаров, И. Г. Попова, Е. В. Филькина // Актуальные проблемы педиатрии : сборник материалов XVI конгресса педиатров России с международным участием (Москва, 24-27 февраля 2012 г.) / Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации [и др.]. – Москва, 2012. – С. 406.
39. Назаров, С. Б. Некоторые особенности функции эндотелия сосудов в процессе ранней постнатальной адаптации / С. Б. Назаров, И. Г. Попова, Е. В. Филькина // Здоровая женщина – здоровый новорожденный : тезисы IV Междисциплинарной конференции по акушерству, перинатологии, неонатологии (Санкт-Петербург, 6-7 октября 2011 г.) / Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова // Бюллетень Федерального Центра сердце, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2011. – Приложение № 4. – С. 86–87.
40. Значение лабораторных показателей, характеризующих функцию эндотелия, при развитии перинатальных поражений ЦНС у новорожденных от матерей с гестозом / И. Г. Попова, С. Б. Назаров, Т. В. Чаша [и др.] // Актуальные вопросы педиатрии, акушерства и гинекологии. – 2011. – № 1. – С. 222–224.
41. Нарушения сердечно-сосудистой системы у новорожденных, перенесших внутриутробную гипоксию / Н. В. Харламова, Т. В. Чаша, Г. Н. Кузьменко, И. Г. Попова // Актуальные вопросы педиатрии, акушерства и гинекологии. – 2011. – № 2 (8). – С. 17–19.
42. Назаров, С. Б. Изменения функции эндотелия сосудов в процессе ранней постнатальной адаптации / С. Б. Назаров, И. Г. Попова, Е. В. Филькина // Системное кровообращение, микроциркуляция и гемореология : (от ангиогенеза до центрального кровообращения) : материалы VIII международной конференции (Ярославль, 10-14 июня 2011 г.). - Ярославль, 2011. – С. 138.
43. Назаров, С. Б. Особенности функции эндотелия сосудов в процессе ранней постнатальной адаптации / С. Б. Назаров, И. Г. Попова, Е. В. Филькина // Мать и Дитя : материалы V регионального научного форума (Геленджик, 28-30 июня 2011 г.) / ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздравсоцразвития России [и др.]. – Геленджик, 2011. – С. 305–306.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ANG	- ангиогенин
Ang1	- ангиопоэтин 1 типа
eNOS	- эндотелиальная синтаза оксида азота
H ₂ S	- сероводород
NOx	- суммарные нитраты и нитриты
PAI-1	- ингибитор тканевого активатора плазминогена
t-PA	- тканевой активатор плазминогена
VEGF	- сосудисто-эндотелиальный фактор роста
АОА	- антиоксидантная активность
ВЖК	- внутрижелудочковое кровоизлияние
ИГХ	- иммуногистохимия
ИФА	- иммуноферментный анализ
ИЭ	- индекс экспрессии
н.г.	- недели гестации
ОРИТН	- отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных
ПОЛ	- продукты окисления липидов
ПЭ	- преэклампсия
РДС	- респираторный дистресс-синдром
СРО	- свободнорадикальные процессы
ТМ	- тромбомодулин
ФПН	- фетоплацентарная недостаточность
ХВУГП	- хроническая внутриутробная гипоксия плода
ХЛ	- хемилюминесценция
цГМФ	- циклический гуанозинмонофосфат
ЦНС	- центральная нервная система
ЦЭК	- циркулирующие эндотелиальные клетки
ЭД	- эндотелиальная дисфункция
ЭКП	- эндотелиальные клетки – предшественники