

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ИВАНОВСКИЙ НАУЧНО – ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА имени В.Н. ГОРОДКОВА» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

НАЗАРОВ Сергей Борисович

Иваново, 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	22
1.1. Роль эндотелиальных нарушений в развитии перинатальной патологии у новорожденных.....	22
1.2. Значение определения эндотелиальных клеток-предшественников в крови беременных и новорожденных детей.....	26
1.3. Характеристика маркеров эндотелиальной дисфункции и их диагностическая значимость.....	31
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	49
2.1. Организация и объем исследований	49
2.2. Методы исследований.....	51
2.2.1. Определение эндотелиальных клеток-предшественников в пуповинной крови методом проточной цитометрии.....	51
2.2.2. Метод выделения эндотелиальных клеток из вены пуповины и получение лизата клеток.....	51
2.2.3. Определение показателей свободнорадикального окисления и антиоксидантной активности методом хемилюминисценции в пуповинной крови, крови новорожденного и лизате клеток.....	53
2.2.4. Определение маркеров для оценки вазомоторной функции эндотелия.....	54
2.2.5. Определение маркеров для оценки ангиогенной функции эндотелия.....	55
2.2.6. Определение маркеров для оценки гемостатической функция эндотелия.....	56
2.2.7. Определение маркеров для оценки функциональной активности эндотелиальных клеток сосудов пуповины.....	56
2.2.8. Морфологическая характеристика плаценты и пуповины	57
2.2.9. Иммуногистохимическое исследование пуповины с помощью моноклональных антител	57

2.2.10. Определение полиморфизма генов, ассоциированных с развитием дисфункции сосудистой стенки, методом ПЦР в режиме реального времени.....	58
2.3. Статистическая обработка результатов.....	59

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Глава 3. ОЦЕНКА ПРОФИЛЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК В ПУПОВИННОЙ КРОВИ НОВОРОЖДЕННЫХ, РОДИВШИХСЯ У МАТЕРЕЙ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ.....	60
Глава 4. ОЦЕНКА БИОХИМИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ ПУПОВИНЫ И СОСУДОВ НОВОРОЖДЕННЫХ, РОДИВШИХСЯ У МАТЕРЕЙ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ.....	71
4.1. Особенности содержания суммарных нитратов и нитритов и сероводорода в крови новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией.....	71
4.2. Особенности содержания VE-кадгерина, сосудисто-эндотелиального фактора роста, ангиопоэтина I в крови новорожденных, родившихся у матерей с ПЭ и без ПЭ.....	77
4.3. Показатели состояния системы фибринолиза и сосудистой стенки в крови новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией.....	83
4.4. Особенности маркеров окислительного стресса и антиоксидантной активности организма.....	89
Глава 5. ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ ПУПОВИНЫ НОВОРОЖДЕННЫХ, РОДИВШИХСЯ У МАТЕРЕЙ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ.....	96
5.1. Морфологическая характеристика плацент у родильниц при умеренной и тяжелой преэклампсии и без преэклампсии.....	96
5.2. Структурные особенности пупочного канатика последов новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией и без преэклампсии.....	98
5.3. Ультраструктурные особенности эндотелия пупочного канатика новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией и без преэклампсии.....	103

5.4. Особенности экспрессии VEGF, аннексина-V и AGTR1 в эндотелии сосудов пупочного канатика новорожденных, родившихся у матерей с умеренной и тяжелой преэклампсией и без преэклампсии.....	105
5.5. Особенности показателей окислительного стресса и антиоксидантной активности в эндотелиальных клетках сосудов пуповины у новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией и без преэклампсии.....	111
5.6. Особенности содержания биохимических показателей эндотелия сосудов пуповины у новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией и без преэклампсии.....	115
Глава 6. ОСОБЕННОСТИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С РАЗВИТИЕМ ДИСФУНКЦИИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ У НОВОРОЖДЕННЫХ, РОДИВШИХСЯ У МАТЕРЕЙ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ.....	119
Глава 7. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ. АНАЛИЗ ФАКТОРОВ, СПОСОБСТВУЮЩИХ РАЗВИТИЮ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ.....	128
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	140
СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	185
ВЫВОДЫ.....	187
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	189
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	191

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность научного исследования

Преэклампсия (ПЭ) занимает центральное место среди акушерских патологий и является главной причиной перинатальной заболеваемости и смертности. Частота возникновения преэклампсии варьируется от 7% до 19% и не демонстрирует тенденции к снижению. Согласно статистическому анализу центра по контролю за беременностью и профилактике заболеваний, примерно 9% случаев материнской смертности связано с этой патологией (Сухих Г.Т., и др., 2018; Адамян Л.В. и др., 2017; Anderson, U.D. et al. 2015; Pisaneschi S. et al., 2013).

Преэклампсия является одной из главных причин, приводящих к индуцированным преждевременным родам и рождению детей с низкой массой тела. Исследования показывают, что при преэклампсии около 6% всех родов происходят преждевременно, и среди них 19% случаев связаны с патологией плода (Адамян Л.В., Серова В.Н. и др., 2017; Сидорова И.С., 2015; Сидорова И.С., Никитина Н.А., 2018).

Преэклампсия представляет собой фактор риска для развития перинатальной патологии у новорожденных. Частота респираторных расстройств у новорожденных, родившихся от матерей с умеренной преэклампсией, составляет 40,6%, тогда как у новорожденных от матерей с тяжелой преэклампсией этот показатель достигает 71,1%. Церебральная ишемия наблюдается у 84,4% новорожденных, рожденных от матерей с преэклампсией, из которых 9,78% имеют церебральную ишемию I степени, 82,6% – II степени и 7,61% – III степени. Частота возникновения внутренней желудочковой геморрагии (ВЖК) у новорожденных от матерей с умеренной преэклампсией составляет 19,1%, а у матерей с тяжелой преэклампсией – 45,3% (Харламова Н.В., 2017).

Нарушение функции эндотелия является одним из ключевых факторов в патогенезе многих заболеваний, а успех лечения этих нарушений зависит от

своевременной оценки эндотелиальной дисфункции. У новорожденных наблюдаются особенности формирования функциональной активности эндотелия в период ранней постнатальной адаптации, особенно на фоне недоношенности и сопутствующей неонатальной патологии, что усложняет процесс диагностики (Кузьменко Г.Н., 2011).

Отмечено, что эндотелиальная дисфункция является важным патогенетическим механизмом преэклампсии, которая оказывает влияние на здоровье новорожденных (В.Н. Перфилова, 2014; Pisaneschi S. et al. 2013; Gumina D.L. et al. 2017; Padmini E., Lavanya S., 2011).

Считается, что ранний неонатальный период у детей, характеризуется особенностями функции эндотелия в зависимости от гестационного возраста (Попова И.Г. и др., 2013). В связи с этим актуальны исследования, направленные на выявление причин и особенностей эндотелиальных нарушений у новорожденных.

Многие из этих исследований сосредоточены на изучении роли эндотелиальных клеток-предшественников (ЭКП) в организме, так как эти клетки отражают состояние эндотелия, его повреждения и регенеративные способности (Kalka C. et al., 2000).

Обнаружена значительная связь между количеством эндотелиальных клеток-предшественников (ЭКП) в периферической крови и частотой возникновения сердечно-сосудистой патологии (Szpera-Gozdziewicz A., Breborowicz G. H., 2014).

Отмечено, что успех терапии у недоношенных новорожденных с тяжелой неонатальной патологией особенно у глубоконедоношенных, зависит от своевременного выявления и коррекции нарушений гемостаза, поскольку известно, что геморрагический синдром доминирует у умерших детей (Алиева Л. Б. и др., 2011).

Дисфункция эндотелия является одним из механизмов, способствующих развитию патологического процесса в системе мать–плацента–плод. Эти нарушения приводят к хронической внутриутробной гипоксии плода, что, в свою

очередь, вызывает задержку его развития, а также рождение детей с перинатальными поражениями центральной нервной системы, сердечно-сосудистыми осложнениями, геморрагическими расстройствами и нарушениями функций 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).

Существует ограниченное количество публикаций, посвященных механизмам функционирования сосудистой системы мать-плод и взаимодействию ее компонентов, как при физиологическом течении беременности, так и при преэклампсии (Szpera-Gozdziewicz A., Breborowicz G. H., 2014).

Изучение механизмов, которые участвуют в формировании 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., 2014; Кузьменко Г.Н. и др., 2016).

Структурным компонентом последа является пуповина, сосуды которой это составная часть фето-плацентарного круга кровообращения, обеспечивающего жизнедеятельность плода. Протяженность магистральных сосудов пуповины около 50-60 см, что предполагает сложную конструкцию сосудистого тяжа (Милованов А.П., 1999).

Повреждения сосудов могут стать причиной серьезных патологических и патофизиологических состояний плода и у новорожденного, не исключая внезапную интранатальную гибель (Сидорова И. С., Никитина Н. А., 2015).

Исследования, проводимые в области физиологии и патологии пуповины ограничены выявлением аномалий развития и воспалительных реакций при инфекционной патологии последа (Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г., 2002; Венцковская И.Б., Купчик В.И., 2021).

Эндотелий представляет собой активный эндокринный орган, который синтезирует факторы, регулирующие свертывание крови, сосудистый тонус,

артериальное давление, а также диффузию воды, ионов и продуктов обмена. Он подвержен воздействию химических и травматических повреждений, что может вызывать повышенную агрегацию клеток крови и адгезию различных циркулирующих комплексов (Peltec A., 2022).

Преэклампсия, в настоящее время считается патологией, которая оказывает влияние на состояние здоровья матери и ребенка в последующие годы жизни (Evans C.S. et al., 2011). Преэклампсия является одним из ключевых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, которые могут проявиться даже через 10-15 лет после беременности. Также установлена прямая связь между степенью риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и тяжестью перенесенной преэклампсии, особенно в случаях ранней формы (Lazdam M. et al., 2012; Mosca L. et al., 2011).

У детей, рожденных от матерей с преэклампсией, особенно с низкой массой тела при рождении, наблюдается повышенный риск развития раннего атеросклероза, инсульта, ишемической болезни сердца и метаболического синдрома в зрелом возрасте (Lazdam M. et al., 2012; Mosca L. et al., 2011; Uzan J. et al., 2011).

В настоящее время актуальным является изучение патофизиологических механизмов развития эндотелиальной дисфункции при ПЭ, поиск новых маркеров для возможности оценки выраженности эндотелиальной дисфункции методов ее прогнозирования и диагностики (Burger D., Touyz R. M., 2012).

Гипертензивные расстройства у беременных, независимо от их нозологической формы, сопровождаются развитием воспалительной реакции и эндотелиальной дисфункции (ЭД), которая наиболее выражена при преэклампсии (Панова И.А., 2016). Эндотелиальная дисфункция у матери при преэклампсии приводит к хронической внутриутробной гипоксии плода, что может стать одним из основных факторов, способствующих развитию ЭД у новорожденных (Попова И.Г. и др., 2010). Установлена связь между эндотелиальной дисфункцией и последующими нарушениями адаптации у новорожденных (Шилова Н.А. и др. 2012; Самсонова Т.В. и др., 2008; Кузьменко Г.Н. и др., 2007).

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 и характеризуется развитием и постепенным прогрессированием «гестационного» эндотелиоза, который заканчивается только с прекращением патологической беременности (Гунько В.О. и др., 2015; Сидорова И.С., 2015; 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 L. A. et al., 2016; Сидорова И.С., 2015). Сведения по оценке функции эндотелия разрозненные. Опубликованные данные по оценке гемостатической функции у новорожденных (Toulon P. et al., 2016; Кузьменко Г.Н., 2012), исследованы патофизиологические аспекты сосудов пуповины (Molnár A. et al., 2014). Авторами 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., 2005, 2006; Захарова И.Н., 2015). 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). Выявлено, что повышенная циркуляция холестерина у матери является фактором, приводящим к развитию ЭД у плода (Leyva 1. et al., 2013).

Эндотелиальные клетки синтезируют и выделяют широкий спектр биологически активных веществ, которые выступают в роли мощных вазоконстрикторов и вазодилататоров, а также участвуют в процессах воспаления, тромбообразования, пролиферации и ремоделирования сосудистой ткани (Arien-Zakay H., 2010; Pisaneschi S., 2013; Сидорова И.С., 2006).

Считается, что эндотелиальные клетки-предшественники (ЭКП) отражают состояние эндотелия, его повреждения и регенеративные способности, поэтому изучению этих клеток в последние годы уделяется значительное внимание. Подчеркивается их роль в развитии и регулировании васкуляризации во время беременности (Szpera-Gozdziewicz A., Breborowicz G.H., 2014). К факторам, способствующим увеличению плазменного титра ЭКП и их привлечению к области повреждения, относятся оксид азота, эстрогены, липопротеины высокой плотности (ЛВП), эритропоэтин, а также сосудисто-эндотелиальный фактор роста (VEGF) (Aicher A., 2003; Zhang Q., 2015). Некоторыми авторами выявлено, что при ПЭ в материнском кровообращении происходит снижение функциональных способностей ЭКП (Laganà A.S. et al., 2017; Wahid F.S et al., 2012; Sakashita T. et al., 2014; Brodowski L. et al., 2017; Chen S.C. et al., 2014; Szpera-Gozdziewicz A. et al., 2014). Тем не менее, профиль эндотелиальных клеток-предшественников пуповинной крови при развитии эндотелиальной дисфункции у новорожденных, рожденных от матерей с преэклампсией, остается недостаточно изученным.

Пуповинная кровь – богатейший источник кроветворных стволовых клеток и имеет регенеративный потенциал для многих клинических применений. Содержание кроветворных стволовых клеток в пуповинной крови может достигать 1-2 % от общего числа лейкоцитов (в среднем, 0,3 – 0,5 %) (Schmidt-Lucke C., 2010; Qiu L., 2015; Салмина А.Б., 2014; Flores-Guzmán P., 2013; Urbich D., 2005; Chang H.W., 2010; Повещенко О. В., 2012; Румянцев А.Г., 2012; Paviotti G, 2011; Xu Q., 2006; Hirschi K.K., 2008; Zampetaki A., 2008).

В настоящее время проблема ангиогенной функции эндотелия сосудов в системе мать–плацента–плод является актуальной и активно обсуждается (Иванов Д. О., 2016). Выявлено, что на различных этапах ангиогенеза значительную роль играют факторы, вырабатываемые эндотелием: сосудисто- эндотелиальный фактор роста (VEGF), эпидермальный фактор роста (EGF). Кроме того, на поверхности эндотелия находятся рецепторы, взаимодействующие с регуляторами ангиогенеза, такими как ангиопоэтины, ангиостатин и вазостатин, которые синтезируются в других клетках (Мельникова Ю.С. и др. 2015).

Считается, что VEGF оказывает разнообразные эффекты на эндотелиальные клетки, связанные с ангиогенезом, включая усиление миграции, повышение выживаемости клеток, а также стимуляцию продукции активаторов плазминогена и интерстициальных коллагеназ (Matsumoto T., 2001, Rissanen T.T., 2003; Szpera-Gozdziewicz A., Breborowicz G.H., 2014; Xia L., 2007; Михайлова В.А., 2012).

В последние годы появляется все больше доказательств роли эндогенного сероводорода (H_2S) в осуществлении регуляции некоторых физиологических функций, таких как уровня кровяного давления, участие в воспалительных процессах, стимуляции ангиогенеза (Ситдикова Г.Ф. и др., 2014; Zaichko N.V. et al., 2014; Rebecca M. et al., 2015; Fengyong Y. et al., 2014; Колесников С.И. и др., 2015).

Известно, что окислительный стресс является одним из патогенетических механизмов, вызывающих нарушения в гестационном периоде, такие как бесплодие, невынашивание и преэклампсия, что может 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

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.

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.

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.

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

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 (tgα) 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).

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 венозном эндотелии сосудистых факторов (VEGF, аннексина-5, AGTR1) и повышения в лизате эндотелиальных клеток, выделенных из вены пуповины, маркера окислительного стресса ($tg\alpha$) 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).

Методология и методы исследования

Методология исследования базировалась на принципах медицины, основанной на доказательствах. Для изучения новых механизмов нарушения ЭД и разработки способов диагностики и прогнозирования проведено комплексное клинико-лабораторное исследование, в которое было включено в соответствии с критериями включения и невключения 250 новорожденных (150 новорожденных, родившихся у матерей с ПЭ и 100 новорожденных, родившихся у матерей без преэклампсии).

Материалом для исследования служила смешанная пуповинная кровь, венозная кровь новорожденных, лизат эндотелиальных клеток сосудов пупочного канатика, срезы пупочного канатика.

Для решения поставленных в данной работе цели и задач мы использовали комплексный подход, который включал в себя анамнестические, клинические, лабораторные, молекулярно-генетические, морфологические и статистические методы исследования. Все исследования проводились с использованием сертифицированного, зарегистрированного в установленном порядке и поверенного оборудования.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследований и вытекающие из них рекомендации внедрены в работу отделений патологии беременных, отделений новорожденных, детской реанимации ФГБУ «Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н.Городкова» Минздрава России. Материалы диссертации используются при проведении лекций для практических врачей.

Получены патенты на изобретения:

- патент на изобретение 2676703 от 10.01.2019 «Способ прогнозирования внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных»;

- патент № 2751287 от 12.07.2021 «Способ прогнозирования тяжелой дыхательной недостаточности у новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией»;
- патент № 2770561 от 18.04.2022 г. «Способ прогнозирования церебральной ишемии у новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией»;
- патент № 2775706 от 06.07.2022. «Способ прогнозирования степени тяжести церебральной ишемии у новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией»;
- патент № 2792565 от 22.03.2023 г. «Способ прогнозирования внутрижелудочковых кровоизлияний у недоношенных новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией».

Положения, выносимые на защиту

У новорожденных, родившихся от матерей с преэклампсией, имеет место нарушения регенераторной, вазомоторной, ангиогенной и гемостатической функций эндотелия, что свидетельствует о развитии эндотелиальной дисфункции, степень выраженности которой зависит от тяжести преэклампсии у матери и срока гестации новорожденного.

Эндотелиальная дисфункция у новорожденных, родившихся от матерей с преэклампсией, сопровождается патологическими изменениями венозного эндотелия пупочного канатика и функциональной активности эндотелиальных клеток сосудов пуповины.

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).

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 V Юбилейном национальном конгрессе с международным участием «Лабораторные технологии в репродуктивной медицине и неонатологии», Москва, 26-27-сентября 2024 года; XXV Юбилейный Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и Дитя» Москва 1-3 октября 2024 года; на 8 Международном конгрессе по репродуктивной медицине, Москва, 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 печатных работ, из них 13 статей – в журналах, рекомендованных ВАК, 5 патентов на изобретение и 43 публикации в рецензированных журналах, в сборниках и материалах конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертация написана по традиционному типу, изложена на 248 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 464 источника, из них 160 отечественных авторов и 304 зарубежный источник литературы. Диссертация иллюстрирована 15 рисунками, 33 таблицами.

Личный вклад автора

Автор лично участвовал во всех этапах диссертационного исследования. Планирование работы, определение методологии и общей концепции диссертационного исследования проводились совместно с научным консультантом доктором медицинских наук, профессором С. Б. Назаровым. Лично автором проведен анализ медицинской документации с оформлением разработанных индивидуальных клинических карт наблюдения и информированного добровольного согласия для каждой пациентки. Осуществлен забор биологического материала (пуповинная кровь, венозная кровь, фрагменты пуповин). Автором лично выполнены все лабораторные исследования. Проведена регистрация, статистическая обработка, анализ полученных данных и обобщение результатов клинико–лабораторных исследований, анализ современной литературы. Предоставление результатов работы в научных публикациях и в виде докладов осуществлялись лично автором и в соавторстве.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Роль эндотелиальных нарушений в развитии перинатальной патологии у новорожденных

В настоящее время установлено, что эндотелий является важнейшим органом, который играет ключевую роль в регуляции гомеостаза, сосудистого тонуса и его структуры. Клетки эндотелия синтезируют и выделяют биологически активные вещества, регулирующие множество функций сосудистой системы. Эти вещества обладают сильными вазоконстрикторными и вазодилаторными свойствами, а также участвуют в процессах воспаления, тромбообразования и ангиогенеза (образование новых кровеносных сосудов). Для поддержания сосудистого гомеостаза критически важны структурная и функциональная целостность эндотелиального слоя (Ситдикова Г.Ф., 2014; Бувальцев В.И., 2001; Лупинская З.А., 2003).

Дисфункция эндотелия рассматривается как системное заболевание, возникающее из-за нарушения микроструктуры и секреторной активности эндотелиоцитов. Это состояние сопровождается дисбалансом между продукцией вазодилатирующих, антикоагулянтных, антипролиферативных и ангиопротективных факторов с одной стороны, и вазоконстрикторных, протромботических и пролиферативных факторов с другой (Дорофиенко, Н. Н., 2018, Завалишина С. Ю., 2011; Панина И.Ю., 2007; Феоктистова В.С., 2015; Лыков А.П., 2013).

Большинство исследователей полагают, что многообразные изменения, наблюдаемые при преэклампсии, в первую очередь связаны с изначальным поражением сосудистой системы плаценты. Основным механизмом, лежащим в патогенезе плацентарной недостаточности при преэклампсии, является нарушение микроциркуляции в системе спиральных артерий, что приводит к гипоксии (Кокоева Ф.Б., 2014; Сидорова И.Г., 2015, 2016; Рокотянская Е.А., 2020; Ходжаева З.Е., 2013).

Основная функция плаценты заключается в обмене кислорода и питательных веществ между материнским организмом и развивающимся плодом. Ключевыми процессами, обеспечивающими эту функцию, являются ангиогенез в плаценте, а также формирование маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотока. На протяжении всей беременности в плаценте происходят два процесса: васкулогенез — образование сосудов из клеток-предшественников ангиобластов, и ангиогенез — пролиферация эндотелиальных клеток из уже существующих сосудов. Васкулогенез наблюдается исключительно в период эмбриогенеза, в то время как ангиогенез продолжается и после него, также проявляясь при воспалительных процессах, иммунных реакциях и неоплазиях. Каждый из этих механизмов формирования сосудов играет важную роль в эмбриогенезе и течении беременности (Huseynova S. A., 2017; Lu D., 2011; Hasan J., 2009).

Недостаток кислорода негативно влияет на эндотелий сосудов ворсинчатого трофобласта, что способствует усилению свободнорадикального окисления и высвобождению различных продуктов, таких как супероксидный радикал, пероксид водорода, гидроксильный радикал и синглетный кислород. Эти вещества оказывают локальное воздействие и в условиях нарастающего кислородного дефицита могут приводить к истощению энергетических запасов клеток и нарушению структуры сосудов (Венцковская И. Б., 2021; Рубахова Н. Н., 2014; Зенкина В. Г., 2019).

При значительных изменениях плацентарной гемодинамики происходит перераспределение кровоснабжения плода (Милованов А.П. 1999; Муравьев А. В., Чепоров С. А., 2005; Гамзаева С. Э., 2013; Волкова Е. В., 2013; Кинжалова С. В., 2016; Сидорова И. С., 2015; Boeldt D. S., 2017; Braekke K., 2015). В этих условиях у плода активируются компенсаторные механизмы: увеличивается маточно-плацентарный кровоток, затем повышается выработка биологически активных веществ, таких как катехоламины, ренин, вазопрессин и глюкокортикоиды. Кровоток перераспределяется с приоритетом к мозгу, сердцу и надпочечникам, в то время как кровоснабжение легких, почек, желудочно-

кишечного тракта и остальных тканей плода уменьшается. В результате увеличивается сердечный выброс, систолическое артериальное давление и центральное венозное давление, что некоторое время позволяет поддерживать нормальный уровень сердечного выброса и артериального давления. Этот компенсаторный механизм, при котором преимущественно кровоснабжается головной мозг, называется "эффектом щажения мозга" (brain-sparing effect) (Таранушенко Т. Е. и др., 2013; Крукиер И. И., 2006; Блошинская И. А., 2003; Андреева А. А., 2010; Киреева О. В., 2019; Попова И. Г., 2010; Клиточенко Г. В., 2019). Тем не менее, согласно мнению других исследователей, этот феномен в сочетании с синдромом задержки внутриутробного развития плода (ЗВУР) имеет значительную связь с внутрижелудочковыми кровоизлияниями у недоношенных новорожденных, рожденных от матерей с гестозом (Зиядинов А. А., 2012; Иванов Д. О., 2013; Авруцкая В. В., 2007).

При длительной гипоксии плода истощаются компенсаторные механизмы, что приводит к снижению сосудистого тонуса, уменьшению сердечного выброса и гипоперфузии мозга. Эти изменения вызывают серьезные нарушения метаболизма. Активируются процессы анаэробного гликолиза, нарушается утилизация АТФ, в тканях плода замедляется липолиз, что приводит к гипогликемии, гипоинсулинемии и аномальному накоплению ионов кальция в клетках органов (Дорофиенко Н. Н., 2018; Повещенко О. В., 2012; Иванова О. Ю., 2019). Ряд исследований подтверждает, что тяжесть и продолжительность позднего гестоза коррелируют с состоянием плода и новорожденного (Джобава Э. М., 2013; Рубахова Н. Н., 2014; Boeldt D. S., 2017; Anderson U. D., 2015).

По данным исследований ряда авторов отмечено, что в патогенезе функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы у новорождённых, определяющей является хроническая внутриутробная гипоксия плода поскольку известно, что кислородная недостаточность приводит к грубым метаболическим нарушениям в организме, как плода, так и новорожденного (Гамзаева С. Э., 2013; Рубахова Н. Н., 2014; Зимницкая О. В., 2015; Харламова Н. В., 2009; Pisaneschi S., 2013).

При гипоксии происходит накопление кислых продуктов обмена, сопровождающихся развитием ацидоза, а также нарушается электролитный баланс, развивается гипогликемия, снижается активность ферментов аэробного и анаэробного дыхания. Под влиянием ацидоза увеличивается проницаемость сосудистых стенок, нарушается мозговое кровообращение, развиваются ишемия, отек и набухание мозговой ткани. В результате метаболических, гемодинамических и ликвородинамических расстройств повреждаются нервные клетки. Степень их поражения зависит от тяжести и продолжительности внутриутробной гипоксии и асфиксии при рождении. Кислородное голодание мозговых сосудов, приводит к переполнению их кровью, отеку веществ мозга, микрогеморрагиям. Эти нарушения в дальнейшем могут быть причиной тяжелых дегенеративных изменений мозговой ткани (Крукиер И. И., 2006; Смирнов И. Е., 2016; Володин Н. Н., 2013; Кинжалова С. В., 2016).

В структуре перинатальной заболеваемости перинатальные поражения центральной нервной системы (ЦНС) занимают одно из ключевых мест по частоте и значимости для будущей жизни человека, составляя до 80% всех заболеваний нервной системы в детском возрасте. Из всех перинатальных поражений ЦНС церебральная ишемия наблюдается в 50% случаев (Смирнов И.Е. и др., 2016).

Известно, что клинические проявления церебральной ишемии при рождении детей выражены нечетко, так как в первые дни жизни ребенка имеется физиологический отек мозга с повышением гидрофильности церебральной ткани, вследствие чего возможно нивелирование как очаговых, так и общемозговых симптомов заболевания ЦНС, а последствия этих нарушений могут быть тяжелыми, приводящими к инвалидизации детей, нарушению их социальной адаптации (Филькина О.М. и др., 2007).

Согласно литературным данным, у 25% новорожденных, перенесших церебральную ишемию в перинатальный период, развиваются стойкие расстройства, включая задержку умственного и двигательного развития, детский

церебральный паралич, эпилепсию и другие состояния, приводящие к инвалидности с раннего возраста (Клиточенко Г.В., Малюжинская Н.В., 2019).

Известно, что преэклампсия является фактором риска возникновения перинатальных поражений ЦНС у новорожденных (Харламова Н.В. и др., 2017).

У новорожденных от матерей с преэклампсией при развитии перинатальных поражений ЦНС наблюдается увеличение количества десквамированных эндотелиоцитов в крови, что указывает на повреждение эндотелия (Попова И.Г. и др., 2010).

По данным ВОЗ непосредственной причиной смерти детей в первые дни жизни в 70-80% случаев являются респираторные нарушения различной этиологии (Геппе Н. А., Волков И. К., 2007; Володин Н.Н., 2013, 2016).

Существует информация о том, что преэклампсия является фактором риска преждевременных родов и возникновения дыхательных нарушений у новорожденных. Частота респираторных расстройств у новорожденных, рожденных от женщин с умеренной преэклампсией, составляет 40,6%, в то время как у новорожденных от матерей с тяжелой преэклампсией этот показатель достигает 71,1% (Харламова Н.В. и др., 2017).

1.2. Значение определения эндотелиальных клеток-предшественников в крови беременных и новорожденных детей

Функциональной активности эндотелиальных клеток отводится основное значение в ангиогенезе, их пролиферативному и миграционному потенциалу, который зависит от влияния цитокинов и ростовых факторов (Перфилова В. Н., 2014).

Известно, что для замещения поврежденных эндотелиальных клеток и восстановления поврежденных тканей сосудистой сети высвобождаются ЭКП из костного мозга в кровообращение. Происходит активация пролиферации эндотелиоцитов под действием ангиогенных факторов роста и цитокинов, которая завершается их дифференцировкой и дальнейшим «созреванием» сосуда или его

ремоделированием, затем вновь сформированный сосуд переходит в стабильное состояние (Murohara T. et al., 2000; Dragoni S., et al., 2013).

Циркулирующие эндотелиальные клетки-предшественники были обнаружены в 1997 г. Asahara и соавт. Он отметил, что CD34+позитивные моноклеарные клетки периферической крови дифференцируются в эндотелиальные клетки *in vitro* (Asahara T., 1997).

Эндотелиальные клетки-предшественники отражают состояние эндотелия, его повреждение и регенеративные возможности (van Os R., et al., 2004). ЭКП являются популяцией прогениторных клеток, выделяемых из крови и костного мозга, они экспрессируют поверхностные маркеры, которые специфичны, как для незрелых гематопозитических клеток, так и для эндотелия и дифференцируются в клетки эндотелиальной линии (Urbich C., Dimmeler S., 2004; Руда М.М., и др., 2008). Эти клетки могут восстанавливать функцию поврежденных тканей (Steinmetz M., 2010; Murohara T., 2000).

В настоящее время для выявления ЭКП предложено более 20 маркеров, это затрудняет интерпретацию и сопоставление полученных результатов. Однако отмечено, что ни одна из предложенных комбинаций маркеров не может считаться полностью специфичной для ЭКП (Khan S.S. et al., 2005; Mund J.A. et al., 2012).

Считается, что все гематопозитические стволовые клетки, независимо от своего источника, являются носителями маркеров CD34+ и CD133+. На поверхности ЭКП экспрессируются эндотелиальные маркеры, такие как рецептор-2 сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR-2), CD31, эндотелиальная синтаза оксида азота, сосудистый эндотелиальный кадгерин, фактора Виллебранда (Urbich C., Dimmler S., 2004; Xu Q., 2008; Yoder M.C., 2009; Gallacher L. et al., 2000; Hill J.M. et al., 2003).

В настоящее время для определения эндотелиальных клеток-предшественников используют сочетание экспрессии молекул CD34, CD133 и VEGFR2 (KDR) (Urbich C., Dimmler S., 2004, Xu Q., 2008, Yoder M.C., 2009, Gallacher L. et al. 2000, Hill J.M. et al., 2003).

Факторы, образующиеся в эндотелии, играют чрезвычайно важную роль на различных этапах ангиогенеза к ним относится сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), кроме того, на поверхности эндотелия есть рецепторы, с которыми взаимодействуют регуляторы ангиогенеза (ангиопоэтины, ангиостатин, вазостатин и пр.), образующиеся в других клетках (Панина И.Ю. и др. 2007, Петрищев Н.Н., 2005).

Факторами, которые способствуют повышению содержания ЭПК и привлечению их в область повреждения являются оксид азота, эстрогены, липопротеины высокой плотности, эритропоэтин, а также группа сосудистых эндотелиальных факторов роста (VEGF) (Aicher A. et al., 2003, Zhang Q. et al., 2010).

При беременности в организме женщины значительные изменения происходят в сосудистом русле, прежде всего, в области маточно-плацентарного ложа. При этом эндотелий спиральных артерий в матке многократно повреждается, происходит процесс реэндотелизации, который восстанавливает эти повреждения, при этом ЭКП играют решающую роль. В процессе дифференцировки и инвазии трофобласта регуляцию пролиферации клеток осуществляют интегрины, кадгерины, молекулы клеточной адгезии и цитокины. В человеческой плаценте ангиогенные процессы организуются про- и антиангиогенными посредниками, такими как плацентарный фактор роста, VEGF и его растворимый рецептор sVEGFR-1 (Verlohren S., Stepan H., Dechend R., 2012)

Известно, что эстрогены защищают эндотелий сосудов плаценты и пуповины во время беременности, стимулируя продукцию VEGF и мобилизуя ЭКП. В миграции ЭКП играют важную роль эстрадиол, фактор некроза опухоли-альфа, IL-6, VEGF и молекула клеточной адгезии (ICAM-1) (Gussin H.A. et al. 2002).

При физиологической беременности исследование в периферической крови количества ЭКП женщин показало увеличение этих клеток по мере увеличения гестационного возраста (Sugawara J. et al., 2005, Matsubara K. et al. 2006).

Результаты исследований по определению количества ЭКП при

физиологической беременности и при патологии, по литературным данным, весьма спорны и противоречивы, так как нет специфических маркеров для определения этих клеток. M.D. Savvidou и соавт., однако, отметили при физиологической беременности незначительное снижение ЭКП при увеличении гестационного возраста, а также увеличение количества клеток в крови в случае многоплодной беременности (Savvidou M.D. et al., 2008).

В своих исследованиях А. Attar и соавт. наблюдали уменьшение ЭКП в крови в течение первого и второго триместров физиологической беременности, с третьего триместра происходило некоторое увеличение этих клеток (Attar A., Monabati A., Parsanezhad M.E., 2017).

По мнению A.S. Laganà и соавт. снижение в крови количества ЭПК с фенотипом CD34+CD133+VEGF-R2+ у беременных в течение первого триместра отмечалось лишь у пациенток с развитием впоследствии преэклампсии (Laganà A.S. et al. 2017).

F.S. Wahid и соавт. выявили при преэклампсии положительную корреляцию между количеством CD34 (+) клеток и гестационным возрастом, объемом пуповинной крови, массой тела ребенка при рождении и массой плаценты (Wahid F.S. et al. 2012). Т. Sakashita и соавт. отметили более выраженное снижение количества ЭКП у беременных с преэклампсией при развитии отслойки плаценты (Sakashita T. et al., 2014).

Предложено использовать определение количества ЭПК в сочетании с концентрацией фактора фон Виллебранда в плазме крови беременных в поздние сроки гестации для дифференциальной диагностики артериальной гипертензии и преэклампсии, а также прогнозирования развития в последующем отслойки плаценты у беременных с преэклампсией (Hwang H.S. et al., 2008, Xia L. et al., 2007).

В литературе достаточное количество исследований посвящены изучению пуповинной крови, как источника гемопоэтических стволовых клеток, которые представляют большой интерес для трансплантации. Даны подробные описания технологий определения и выделения стволовых клеток, оценки их способности к

пролиферации и дифференцировке и функциональных характеристик с помощью методов культивирования. Выявлены факторы, влияющие на процессы самообновления и дифференцировки стволовых клеток (Asahara T. et al., 2011, Ingram D.A. et al., 2004).

Исследования по определению количества ЭКП в пуповинной крови, представляющего диагностическое значение при развитии перинатальной патологии, немногочисленны. Известно, что количество ЭКП в пуповинной крови зависит от особенностей течения беременности и родов, наличия острой или хронической гипоксии плода, срока гестации, пола и массы новорожденного (Румянцев А.Г., Румянцев С.А., 2012). Выявлено, что при преэклампсии отмечается снижение количества ЭКП в пуповинной крови по сравнению с физиологической беременностью (Monga R. et al., 2012).

Отмечено также снижение уровня VEGF и увеличение sVEGFR-1 в пуповинной крови и отрицательная корреляция количества ЭКП с уровнем растворимой тирозинкиназы-1, что свидетельствует о снижении функциональной способности ЭКП (Hwang H.S. et al., 2008, Xia L. et al., 2007, Kwon J.Y. et al., 2007).

Исследования эндотелиальных клеток в крови новорожденных необходимо для уточнения механизмов формирования некоторых патологических состояний неонатального периода, таких как постгипоксические нарушения сердечно-сосудистой системы (Харламова Н.В. и др., 2009), перинатальные поражения ЦНС (Попова И.Г. и др., 2010).

Результаты этих исследований, по нашему мнению, могут оказаться полезными для выявления маркеров прогнозирования указанных состояний (Зиядинов А.А. и др., 2012).

В исследованиях К. Safranow показано, что у недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом фототерапия усиливает высвобождение ЭКП в кровообращение и увеличение пролиферации клеток. ЭКП могут способствовать активации процессов ангиогенеза в легких, что необходимо для профилактики и лечения бронхолегочной дисплазии (Safranow K. et al., 2012).

Выявлено, что у глубоконедоношенных новорожденных уровни ЭКП при рождении достоверно не различались в группах детей с развитием бронхолегочной дисплазии и без дисплазии (Paviotti G. et al., 2011).

Считается, что ЭКП способствуют ангиогенезу, так как могут мигрировать в поврежденные субэндотелиальные слои и вызывать регенерацию эндотелиального барьера, особенно в состоянии системного воспаления эндотелия (Asahara T., 1997; Siavashi V. et al., 2017).

Таким образом, эндотелиальные клетки-предшественники отражают состояние эндотелия, его повреждения или регенеративные возможности и играют важную роль в развитии и регулировании васкуляризации. В настоящее время интерпретацию и сопоставление полученных результатов затрудняет, тот факт, что нет специфических маркеров для определения ЭКП. Определение в крови беременной и у новорожденного количества ЭКП и молекулярных маркеров, регулирующих их функции, может иметь диагностическое значение для прогнозирования и диагностики осложнений беременности у матери и перинатальной патологии у новорожденных, что является актуальным для поиска методов целенаправленной коррекции этих нарушений.

1.3. Характеристика маркеров эндотелиальной дисфункции и их диагностическая значимость

В настоящее время широко обсуждается проблема ангиогенной функции эндотелия сосудов в системе мать—плацента—плод (Иванов Д. О. и др., 2013).

На протяжении всего периода гестации в плаценте с разной интенсивностью протекают два процесса: васкулогенез — образование сосудов из клеток-предшественников ангиобластов и ангиогенез — образование новых сосудов из уже существующих (Pardanaud L. et al., 1989; Urbich C., Dimmler S., 2004; Smadja D. M. et al., 2007). Каждый из этих путей формирования кровеносных сосудов занимает особое место в эмбриогенезе в течение гестационного периода (Polin R.

et al., 2011).

Ангиогенез эндотелия рассматривается, как пролиферация эндотелиальных клеток из уже существующих сосудов (Urbich C., Dimmler S., 2004; Smadja D. M. et al., 2007).

Ангиогенез совместно с васкулогенезом способствуют быстрому и непрерывному росту плаценты, увеличивая доступность поступления питательных веществ для плода (Dunand C. et al., 2014). Происходящие процессы в плаценте находятся в балансе экспрессии проангиогенных и антиангиогенных факторов (Chen D.B, Zheng J. 2014). Физиологическая беременность характеризуется преобладанием ангиогенных факторов над антиангиогенными (Яковлева Н.Ю. и др., 2016). Ангиогенные факторы выполняют различные функции, как в материнском, так и плацентарном кровообращении. Факторы, секретируясь в кровоток матери, способствуют адаптации сердечно-сосудистой системы организма к беременности (Umapathy A. et al., 2020).

На различных этапах ангиогенеза чрезвычайно важную роль играют факторы, образующиеся в эндотелии: сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), эпидермальный фактор роста (EGF), кроме того, на поверхности эндотелия есть рецепторы, с которыми взаимодействуют регуляторы ангиогенеза (ангиопоэтины, ангиостатин, вазостатин и пр.), образующиеся в других клетках. Нарушение регуляции неоангиогенеза или его стимуляция, не связанная с функциональными потребностями организма, может привести к серьезным последствиям (Мельникова Ю.С., Макарова Т. П., 2015).

VEGF-A является одной из важных молекул в регуляции ранних сосудистых изменений плаценты (Azliana A.F. et al., 2017; Melincovici CS. et al., 2018). VEGF-A секретируется различными типами клеток, в том числе эндотелиальными клетками, фибробластами, гладкомышечными клетками, тромбоцитами, нейтрофилами и макрофагами (Peach CJ et al., 2018). Для нормально протекающей беременности важна адекватная экспрессия VEGF-A (Singh N. et al., 2014 Robson A. et al., 2012). Регуляция взаимодействия между эндотелием и окружающими клетками осуществляют тирозинкиназный рецептор

Tie2 (Tek) и его лиганды ангиопоэтины (Ang), экспрессируемые эндотелиальными клетками (Ward N.L., Dumont D.J., 2002). Сигнальная система Tie/Ang необходима для развития сосудистой системы в период эмбриогенеза (Карамышева А.Ф., 2008; Jeansson M. et al., 2011).

Ang-1, Ang-2 и Tie2 по-разному экспрессируются в центре и на периферии плаценты, а также обладают разнонаправленным действием на каскад сигнализации (De A. et al., 2016). Выявлено, что Ang-2 является конкурентным ингибитором Ang-1. Увеличение экспрессии Ang-2 происходит под действием воспалительных стимулов, при этом уменьшая сосудистую стабильность и развитие эндотелиальной активации, неоангиогенез и ремоделирования (Карамышева А.Ф., 2008; Benest A.V. et al., 2013; Le C.T. et al., 2015). Экспрессия Ang-1, наоборот, способствует стабильности сосудов и фиброзу тканей (Jeansson M. et al., 2011; Koh G.Y., 2015). Уровни Ang-2 снижаются с увеличением срока беременности, изменяя соотношение Ang-1: Ang-2 (Lash G.E. et al., 2006). Ang-1 стимулирует фосфорилирование Tie2, однако взаимодействие с Ang-2 не приводит к активации данного рецептора (Maisonpierre P.C. et al., 1997). Ang-1 оказывает стимулирующее действие на ангиогенез (Suri, C. et al., 1988). Ang-1 и VEGF совместно обеспечивают успешное формирование сосудистой сети плаценты на ранних сроках беременности, закладывая основу, на которой ангиогенез впоследствии может построить плотно разветвленную сеть. Нарушение регуляции относительных соотношений этих факторов может способствовать формированию неадекватной сосудистой сети плаценты, которая развивается при патологии беременности (Umapathy A., et al., 2020). Ang-2 экспрессируется эндотелиальными клетками и выполняет функцию аутокринного агониста или антагониста Tie2, что мешает регуляции кровеносных сосудов посредством Ang-1 (Maisonpierre P.C. et al., 1997; Yuan H.T. et al., 2009; Yin J., et al., 2019). Ангиопоэтин-2 имеет ключевое значение в ангиогенезе плаценты и ремоделировании сосудов (Yener C. et al., 2021). Установлено, что в третьем триместре беременности экспрессия Ang-2 в основном локализована в сосудистой сети в ядре ворсинок плаценты (Boeldt D.S., Bird I.M., 2017) и способствует

пролиферации клеток-предшественников эндотелия (Smadja D.M. et al., 2010).

Тромбомодулин (ТМ), выступающий в роли рецептора для Ang-2, выполняет защитную функцию во время беременности, предотвращая тромбоз маточно-плацентарного кровообращения (Yener C. et al., 2021). ТМ благодаря своим антикоагулянтным, противовоспалительным и цитопротекторным свойствам может рассматриваться как потенциально новая мишень для терапевтического ангиогенеза (Alonso F. et al., 2021; Kuo C.H. et al., 2021). ТМ представляет собой трансмембранный гликопротеин, экспрессируемый на поверхности эндотелиальных клеток (Dusse L et al., 2011; Loghmani H, Conway E.M., 2018). ТМ нейтрализует тромботический потенциал тромбина, за счет активации протеина С (Dusse L et al., 2011; Ito T. et al., 2019). Выявлено, что ТМ экспрессируется также в клетках трофобласта для предотвращения образования тромбов в плаценте (Isermann B.H. et al., 2003; Weiler H., Isermann B.H., 2003).

В процессе физиологической беременности наблюдается повышение уровня тромбомодулина (Hellgren M., 2003). При преэклампсии отмечается угнетение ангиогенеза, увеличение содержания растворимого VEGFR-1 и эндоглина, а также развитие эндотелиальной дисфункции, апоптоз клеток плаценты и накопление фибрина (Loghmani H. et al., 2018). Экспрессия растворимого VEGFR-1 в плаценте имеет обратную связь со снижением уровня тромбомодулина (Turner R.J. et al., 2016, Назарова А.О., 2024). Фактор роста эндотелия сосудов способствует усилению экспрессии тромбомодулина в клетках трофобласта (Karumanchi S.A., Granger J.P., 2016; Turner R.J. et al., 2016). Экспрессия тромбомодулина положительно связана с уровнем матриксной металлопротеиназы (Veillat V. et al., 2015; Turner R.J. et al., 2016).

Металлопротеиназа (ММР) является цинк-зависимым ферментом, который способен разрушать компоненты внеклеточного матрикса. После внеклеточной активации их активность можно дополнительно контролировать тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (Pandey M. et al., 2020). Повышенная экспрессия ММР может привести к патологическим состояниям, таким как преждевременный

разрыв оболочек, что может привести к преждевременным родам (Löffek et al., 2011; Wojdasiewicz P. et al., 2014).

MMP-9 синтезируется и выделяется в организме человека различными типами клеток, включая нейтрофилы, макрофаги, фибробласты и эндотелиальные клетки (Vandooren J. et al., 2013). Эта протеаза играет ключевую роль во многих биологических процессах. Некоторые исследователи отметили, что MMP-9 и Ang-2 имеют значение в начале ангиогенеза после ишемических повреждений нервов (Kim M. et al., 2018).

VE-кадгерин важен для регуляции клеточной адгезии и процессов, таких как клеточная пролиферация и апоптоз, а также для функционирования рецепторов фактора роста эндотелия сосудов (Giannotta M. et al., 2013). Экспрессия VE-кадгерина в эндотелиальных клетках во время эмбрионального ангиогенеза необходима для формирования стабильной сосудистой системы. Он может взаимодействовать с рецепторами факторов роста и контролировать их внутриклеточные сигналы (Vestweber D., 2008; Dejana E., Vestweber D., 2013). При взаимодействии с VEGFR-2 он ингибирует его нисходящий сигнал пролиферации посредством передачи сигналов внеклеточно-регулируемых киназ 1 и 2 (ERK1 и ERK2) (Giannotta M. et al., 2013). VE-кадгерин является надежным эндотелиальным маркером плаценты человека. Присутствует преимущественно в эндотелиальных клетках ворсинок плаценты (Li, Yan et al., 2015). В синцитиотрофобластах у женщин с преэклампсией значительно повышена иммунореактивность VE-кадгерина (Wang A. et al., 2002).

Ангиогенин (ANG) - полифункциональный белок (полипептид), естественный стимулятор роста капилляров, играющий существенную роль в механизмах поддержания гомеостаза организма и участвующий в процессе ангиогенеза (образование новых сосудов) (Koutroubakis I. E. et al., 2004). Много ANG в организме человека в раннем возрасте, при беременности, в области заживления ран. Основными мишенями действия ANG являются эндотелиальные клетки, гладкомышечные клетки и фибробласты. Он участвует на всех этапах сложного процесса ангиогенеза, включая клеточную миграцию, инвазию,

пролиферацию и формирование капилляров. ANG индуцируется другими ангиогенными факторами, такими как сосудисто-эндотелиальный фактор роста (Pavlov N. et al., 2014; Shimoyama S, Kaminishi M., 2003). ANG связывает актин и активирует плазмин, который разрушает базальную мембрану (ламинин и фибронектин), что считается необходимым условием для миграции эндотелиальных клеток в процессе неоваскуляризации (Shimoyama S, Kaminishi M., 2003). ANG играет роль не только в неоваскуляризации, сопровождающей заболевания неонатального периода (ретинопатия недоношенных и гемангиомы), но и в сосудистом развитии у плода (Folkman J., Klagsbrun M., 1987; Malamitsi-Puchner A. et al., 1997). Быстрое увеличение концентрации ангиогенина в сыворотке до материнского уровня происходит в течение первых четырех постнатальных дней у здоровых доношенных новорожденных (Malamitsi-Puchner A., 1997). У женщин с преэклампсией и хронической артериальной гипертензией отмечается повышение уровня VEGF и ангиогенина, что может свидетельствовать об эндотелиальных нарушениях и сосудистой реактивности (Shaarawy M. et al., 2005; Metz T.D. et al., 2014). Постоянная экспрессия VEGF во время развития плода осуществляет физиологическую роль VEGF в развитии легких человека (Hasan J. et al., 2009).

Эндотелием выделяются вещества, регулирующие целостную систему кровообращения, основной из них оксид азота (NO). NO синтезируется из L-аргинина в присутствии ряда кофакторов и кислорода различными изоформами NO-синтазы (NOS): нейрональной, или мозговой (nNOS), индуцибельной (iNOS) и эндотелиальной (eNOS) (Блошинская И. А., 2003).

Для биологической активности важны не только количество, но и источник NO. Оксид азота, синтезируемый в эндотелии, диффундирует в гладкомышечные клетки сосудов и активирует там растворимую гуанилатциклазу. Это приводит к увеличению уровня циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) в клетках, при этом снижается концентрация кальция в гладкомышечных клетках, что вызывает их расслабление и вазодилатацию (Панина И.Ю. и др., 2007).

Оксид азота, который высвобождается эндотелиальными клетками, является химически нестабильным соединением и существует всего несколько секунд. В сосудистом просвете NO быстро инактивируется растворённым кислородом, а также супероксидными анионами и гемоглобином. Эти эффекты предотвращают действие NO на расстоянии от места его высвобождения, что делает оксид азота важным регулятором локального сосудистого тонуса (Мартынов А.И. и др., 2005).

Эндотелиальная дисфункция может возникать из-за снижения способности эндотелия синтезировать, высвобождать или инактивировать NO (Саенко Ю.В., Шутов А.М., 2004). Нарушение или отсутствие синтеза NO вследствие эндотелиальной дисфункции не может быть компенсировано его высвобождением из здоровых эндотелиальных клеток, расположенных в пограничной области. В настоящее время установлено, что среди множества биологически активных веществ, секретируемых эндотелием, именно оксид азота регулирует активность других медиаторов (Манухина Е.Б., Малышев И.Ю., 2003; Нагорнев В.А., 1998; Ситдикова Г.Ф., 2014).

Как избыточная, так и недостаточная продукция окиси азота может вызывать патологические изменения в организме. Избыточная продукция NO приводит к образованию токсичных продуктов, таких как пероксинитрит и гидроксирадикал, которые являются мощными инициаторами перекисного окисления липидов (Блошинская И.А., 2003; Wang R., 2012; Anumba D. O. C. et al., 2009; Марков Х.М. 2005). Оксид азота может взаимодействовать с супероксидным анионом, что приводит к образованию пероксинитрита, является вазодилататором, затем превращается в пероксиазотистую кислоту, которая далее преобразуется в двуоксид азота и активный гидроксильный радикал. Результатом этой реакции становится, во-первых, нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации, что ведет к недостаточной перфузии органов, а во-вторых, гидроксильный радикал оказывает сильное повреждающее воздействие на клетки и усугубляет воспаление (Braekke K. et al., 2006; Nicholas P. J. B. et al., 2006; Ali M. Y. et al., 2006; Sitdikova G. F. 2012; Тугушева Ф.А., Зубина И.М., 2009).

Существует связь между маркерами оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункцией (Annuk M. et al., 2001, Сидорова И.С. и др., 2007; Кокоева А.М. и др., 2014; Braekke K., 2006; Selman C., 2012; Menshchikova E., 2013).

Недостаточная продукция NO также способствует развитию патологии фето-плацентарного комплекса и развитию внутриутробной гипоксии плода (Иванова А. С. и др., 2011; Иванова, О. Ю. и др., 2010; Андреева А.А., 2010; Смирнова А.в. и др., 2019; Попова И.Г., 2010; Ковтун О.П. и др., 2019)

Окись азота играет важную роль в регуляции сосудистого тонуса, что обеспечивает, прежде всего, кровоснабжение жизненно важных органов плода, их нормальное развитие и адаптацию новорожденных детей в постнатальный период (Венцковская Н.Б. и др., 2021; Сухих Г.Т. и др., 2018, Манухина Е.Б. и др., 2003; Александрова Г.А. и др., 2018; Кинжалова С.В. и др., 2016; Попова И.Г. и др., 2010; Darkwa E.O. et al., 2018).

Результаты исследований показали, что у новорожденных детей, перенесших гипоксию в период внутриутробного развития и/или рождения, повышена продукция окиси азота, что на определенном этапе является компенсаторно-приспособительной реакцией. Однако в условиях длительной гипоксии она может играть существенную роль в генезе тяжести неврологических расстройств и нарушений адаптации новорожденных (Андреева А.А., Опарина Т.И., 2004; Киреева О.В. и др., 2019; Таранушенко Т.Е. и др., 2013; Харламова Н.В. и др., 2017; Попова И.Г. и др., 2013; Boeldt D.S., Bird I.M., 2017).

Установлено, что адаптация сосудистого компонента сопровождается увеличением уровня оксида азота и снижением концентрации сосудисто-эндотелиального фактора роста (Назаров С.Б и др., 2014).

Сосудистая стенка является одним из ключевых элементов системы гемостаза. Эндотелий сосудистой стенки предоставляет свою поверхность для гемостатических реакций и выступает одним из основных регуляторов этих процессов (Кузник Б.И., 2010; Алиева Л.Б., 2011; Иванов А.В., 2014; Кольцова Е.М., 2018; Monagle P. et al., 2006).

Мембрана эндотелиальных клеток обладает антитромбогенными свойствами, предотвращая контакт прокоагулянтов плазмы крови с субэндотелиальными структурами. Неповрежденный эндотелий синтезирует и выделяет в кровь и субэндотелиальное пространство биологически активные вещества, которые регулируют гемостаз и препятствуют коагуляции и адгезии, агрегации и спазму сосудов (Кузник Б.И., 2010; Кольцова Е.М., 2018; Favero G. et al., 2014; Brodsky S.V. et al., 2004; Leiva A. et al., 2016; Veldman A. et al., 2004; Will A., 2015).

Стимулами, которые активируют эндотелиоциты, выступают воспалительные цитокины, гипоксия, свободные радикалы кислорода, иммунные комплексы и другие факторы (Malamitsi-Puchner A. et al., 2005). У активированных эндотелиальных клеток возникают прокоагулянтные и провоспалительные свойства. Антикоагулянтные характеристики эндотелия заменяются на прокоагулянтные в области повреждения. Тем не менее, прокоагулянтный потенциал уменьшается с увеличением расстояния от поврежденной зоны и заменяется на антикоагулянтный в зоне неповрежденного эндотелия (Lancé M. D., 2015; Knofler R. et al., 1998).

К продуктам, выделяемым эндотелиоцитами и участвующим в гемостазе в качестве антикоагулянтов, относятся тканевой активатор плазминогена (t-РА) и тромбомулин (ТМ), в то время как ингибитор активатора плазминогена 1-го типа (РАI-1) действует как прокоагулянт (Кузник Б.И., 2010; Алиева Л.Б., 2011; Иванов А.В., 2014).

В период новорожденности система гемостаза претерпевает быстрые и значительные изменения, которые могут усугубляться различными факторами и патологическими процессами, что порой может приводить к тяжелым формам заболеваний (Третьякова О.С., 2011). Новорожденные, родившиеся от матерей с осложнениями беременности, относятся к группе высокого риска тромботических и геморрагических осложнений, которые увеличиваются при наличии перинатальной патологии у новорожденных (Кузьменко Г.Н., 2018; Behrman R.E. et al., 2004; Szpecht D. et al., 2016; Bhat R., Monagle P., 2012). Информация о

компонентах системы фибринолиза и состоянии сосудистой стенки у новорожденных ограничена (Кузьменко Г.Н. и др. 2015; Третьякова О.С., 2011; Кольцова Е.М. и др., 2018; Рузметова Г.Б. и др., 2016; Кизилова Н.С., 2007).

Гемостаз — функция организма, обеспечивающая гемостатический потенциал крови под строгим контролем нейрогуморальной регуляции. Органы и ткани, участвующие в выполнении этой функции, а также в таких процессах жизнедеятельности, как воспаление, репарация тканей, поддержание гомеостаза, образуют систему гемостаза. Основными составляющими системы являются сосудистая стенка, все без исключения форменные элементы крови, комплекс белковых соединений (Алексеев Н.А., 2004; Афанасьев Б.В. и др., 2008; Баркаган Л.З., 1993; Долгов В.В., Свирин П.В., 2005; Кузник Б.И., 2010).

Важную роль среди элементов сосудистой стенки имеет эндотелий. Функции эндотелия разнообразны: участие в процессах адгезии, поддержание агрегатного состояния крови, регуляция сосудистого тонуса, синтез и модификация многих компонентов свертывания крови. Уже внутриутробно в ответ на травму сосуда эмбриона 8 нед гестации способны к сокращению. По данным некоторых авторов концентрация плазменного тромбомодулина у детей с очень низкой массой тела по сравнению с доношенными новорожденными выше и зависит от гестационного возраста и массы тела ребенка (Nako Y. et al., 1997; Micelson A.D., 2006).

Стенки кровеносных сосудов играют крайне важную роль не только в обеспечении гемостаза, но и в поддержании жидкого состояния крови. Интима сосудов и эндотелий обладают высокой тромбоустойчивостью, что делает сохранение этой внутренней выстилки критически важным для поддержания жидкой формы крови. Основой этой тромбоустойчивости являются сложные и еще не полностью изученные механизмы, включая отрицательный заряд цитоплазматической мембраны эндотелиальных клеток и их способность производить и выделять вещества, которые препятствуют агрегации тромбоцитов и свертыванию крови, а также активаторы фибринолиза (Кузник Б.И., 2010; Старых Э.Ф., 2002; Муравьев А.В., 2009; Hellgren M., 2003).

Среди этих механизмов достаточно хорошо изучены следующие: способность эндотелия синтезировать и выделять мощный ингибитор агрегации тромбоцитов — простациклин; способность синтезировать и выделять основной физиологический антикоагулянт — антитромбин III; способность фиксировать на своей поверхности с помощью специальных рецепторов гепарин и активный комплекс гепарин — антитромбин III; а также способность вырабатывать и выделять в кровоток мощные активаторы фибринолиза, способствующие растворению внутрисосудистых и внесосудистых тромбов (Долгов В.В., Свирин П.В., 2005; Шиффман Ф.Д., 2009; Haley K.M., Recht M., 2014; Sitaru A. G. et al., 2005).

В эндотелии также синтезируются факторы, необходимые для осуществления гемостатических реакций. Одним из маркеров эндотелиальных клеток является фактор Виллебранда (антитель фактора VIII), который нужен для нормального прилипания тромбоцитов к коллагену и формирования тромбоцитарной пробки (Долгов В.В., Свирин П.В., 2005; Завалишина С.Ю. и др., 2011; Кузник Б.И., 2010; Момот А.П. 2006; Сушкевич Г.Н., 2010; Шитикова А.С., 2008; Шиффман Ф.Д., 2009; Кольцова Е.М., 2018; Del Vecchio, A. et al., 2015; Monagle P. et al., 2006; Nowak-Göttl U. et al., 2017; Ignjatovic V. et al., 2015).

В субэндотелиальном слое преобладают стимуляторы гемостаза, среди которых наиболее мощным является коллаген, который активирует как прилипание тромбоцитов, так и внутренний механизм свертывания крови (например, активацию фактора XII) (Reverdiau-Moalic P. et al., 1996). В субэндотелии также имеются маркеры с антитромботической активностью. Эндотелиальные клетки синтезируют простациклин и протеогликаны, которые служат сильными ингибиторами свертывания крови и адгезии тромбоцитов. (Сушкевич Г.Н., 2010; Sitaru A.G. et al., 2005; Ferrer-Marin F. et al., 2010; Лапшин М.В., 2014).

Роль тромбоцитов в гемостазе в основном заключается в следующих функциях: ангиотрофическая функция, которая обеспечивает нормальную структуру и работу стенок микрососудов; образование первичной

тромбоцитарной пробки в поврежденных сосудах (адгезивно-агрегационная функция); поддержание спазма поврежденных сосудов; участие в свертывании крови и влияние на фибринолиз (Долгов В.В., 2005; Кузник Б.И. 2010; Лапшин М.В., 2014; Stuart M.J. et al., 1984; Hellgren M., 2003; Bernhard H. et al., 2009; Uszynski M. et al., 2011; Haley K.M. et al., 2014).

При нормальных условиях (в отсутствие тромбоцитопении) эндотелий поглощает в среднем 35 000 тромбоцитов на микролитр крови в течение суток, причем примерно 15% всех циркулирующих тромбоцитов используется для ангиотрофической функции. Если эндотелиальные клетки теряют эту "подкормку" от тромбоцитов, они быстро начинают дистрофироваться и позволяют эритроцитам проходить через свою цитоплазму. Процесс проникновения эритроцитов проходит очень быстро — за считанные минуты и с большой энергией; например, когда эритроцит сталкивается с ядром эндотелиальной клетки, он может либо отодвинуть его в сторону, либо разорвать на части. Эритроциты, которые выходят из капилляров, образуют небольшие кровоизлияния. Часть из них попадает в лимфу и через грудной лимфатический проток возвращается в систему кровообращения (Лапшин М.В., 2014; Кольцова Е.М. и др., 2018; Момот А.П., 2006; Рузметова Г.Б. и др., 2016; Шитикова А.С. и др., 2008).

Новорожденные принадлежат к группе с высоким риском развития тромботических и геморрагических осложнений (Кольцова Е.М. и др., 2018; Володин Н.Н., 2013; Черкасова С.В., 2020; Старых Э.Ф. и др., 2002; Szpecht D. et al., 2016; Bhat R., Monagle P., 2012). Хотя общая частота тромбозов и различных кровотечений среди новорожденных относительно низка, эти риски существенно возрастают в случае наличия осложнений, таких как недоношенность (Veldman A., et al., 2008; Третьякова О. С., 2011; Юпатов Е. Ю., 2023; Кольцова Е.М. и др., 2018; Baker-Groberg S. M. et al., 2016).

Механизмы, приводящие к тромбогеморрагическим осложнениям у новорожденных, до конца не изучены, и также исследуется баланс компонентов системы свертывания у новорожденных. Из-за специфики гемостаза у

новорожденных клиническая лабораторная диагностика нарушений затруднена, и в основном полагаются только на клиническую картину, когда тромбогеморрагическое осложнение уже развилось и прогрессирует (Baker-Groberg S. M. et al., 2016; Клычева М. М. и др., 2016; Кузьменко Г. Н., и др., 2015; Кузник Б. И., 2010; Кольцова Е. М., 2018).

Около 15% всех детей, помещенных в отделение реанимации и интенсивной терапии, а также 50% детей с массой тела 1000 г или менее, нуждаются в катетеризации (Кольцова Е. М., 2018; Andrew M. et al., 1987; Panteleev M. A., 2015; Panzer S., 2011; Stanworth J. S., 2008). Инсталляция центрального венозного и артериального доступа существенно повышает риск катетер-ассоциированных тромбозов, что может приводить к клинически значимым тромбозам и тромбоэмболиям. Таким образом, несмотря на то что общая частота тромбозов у новорожденных крайне низка и составляет всего 0,0007–0,0051%, среди пациентов в отделении реанимации этот показатель достигает 2,4–7% (Кольцова Е. М., 2018; Bhat R., Monagle P., 2012; Panteleev M. A., 2015; Panzer S., 2011; Tripodi A. et al., 2007).

Наиболее часто встречающимися геморрагическими осложнениями в неонатальном периоде являются внутричерепные кровоизлияния, при этом внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) составляют наибольшее количество случаев и выявляются у 20% недоношенных новорожденных (Кольцова Е. М., 2018; Szpecht D. et al., 2016). Легочных кровотечений у недоношенных новорожденных встречаются в 11–12% случаев (Yum S.K. et al, 2016).

Гемостатическая система претерпевает изменения на протяжении всего периода развития плода (Sola-Visner M., 2012). Синтез некоторых свертывающих белков, таких как фибриноген, начинается в печени плода уже на пятой неделе беременности (Reverdiau-Moalic P., 1999).

В это время в крови плода начинают появляться первые тромбоциты (Sola-Visner M., 2012). После одиннадцатой недели беременности, кровь плода уже способна к свертыванию (Zilliacus H., 1966). У плодов на сроке 19–23 недели уровень различных свертывающих белков в среднем составляет от 10 до 30% от

нормы для взрослых и постепенно увеличивается к тридцать восьмой неделе, достигая 50% нормы для некоторых из них (Reverdiau-Moalic P. et al., 1996). После рождения система гемостаза продолжает развиваться и достигает "взрослых" значений для большинства параметров в течение шести месяцев (Кольцова Е. М., 2018; Jaffray J., Young G., 2013).

Концентрация тромбоцитов в периферической крови новорожденных обычно варьируется в пределах $100\text{--}450 \times 10^9/\text{л}$, что шире нормального диапазона для взрослых. Уровень тромбоцитов ниже $150 \times 10^9/\text{л}$ у новорожденных традиционно рассматривается как тромбоцитопения, однако значения от 100 до $150 \times 10^9/\text{л}$ часто встречаются у относительно здоровых детей, особенно у недоношенных, и редко ведут к клиническим осложнениям (Chakravorty S., Roberts I., 2012).

Частота тромбоцитопении обратно пропорциональна гестационному возрасту новорожденного и варьирует от 1 до 80% в зависимости от исследуемой группы (доношенные здоровые новорожденные, все новорожденные, новорожденные с осложнениями) (Кольцова Е. М., 2018; Chakravorty S., Roberts I., 2012).

С момента рождения концентрация тромбоцитов постепенно увеличивается во всех группах недоношенных новорожденных, однако у глубоко недоношенных показатели остаются значительно ниже, чем у более зрелых новорожденных (Кольцова Е. М., 2018; Ferrer-Marin F. et al., 2010).

Наличие пациентов с кровотечениями при концентрации тромбоцитов в пределах $50\text{--}100 \times 10^9/\text{л}$ с нормальной коагулограммой и тех, кто имеет тромбоцитопению менее $50 \times 10^9/\text{л}$ без клинических проявлений, указывает на то, что, возможно, значение имеет не только количество тромбоцитов, но и их качество (Кольцова Е. М., 2018; Roberts I., Murray N.A., 2008).

Системы свертывания крови у новорожденных и взрослых значительно различаются. В первые сутки жизни у новорожденного в крови присутствуют все белки, ответственные за свертывание, и их концентрация увеличивается до

уровней, характерных для взрослого человека, к шести месяцам (Nowak-Göttl U. et al., 2016).

При рождении уровни коагуляционных факторов (фактор VIII, V и фибриноген) соответствуют норме для взрослых. Тем не менее, концентрации витамин К-зависимых факторов (фактор II, VII, IX и X), факторов контактного пути (фактор XI, XII, прекалликреин) и высокомолекулярного кининогена в первые дни жизни составляют лишь 30-50% от "взрослой" нормы. У здоровых новорожденных эти уровни быстро повышаются в течение первых недель жизни, и к шести месяцам они существенно приближаются к взрослым показателям, хотя средние значения большинства факторов до подросткового возраста остаются примерно на 20% ниже, чем у взрослых (Кольцова Е. М., 2018; Jaffray J., Young G., 2013).

Исследования, посвященные свободно циркулирующему тканевому фактору (в виде микровезикул с тканевым фактором на поверхности), показали, что его концентрация в крови новорожденного при рождении примерно в 1,5 раза выше, чем в периферической крови взрослых (Uszyński M. et al., 2011).

Концентрация фактора Виллебранда (vWF) у новорожденных выше, чем у взрослых, и остается повышенной примерно три месяца после рождения (Кольцова Е. М., 2018; Andrew M. et al., 1987). Это может быть компенсаторным механизмом для снижения функциональной активности тромбоцитов у новорожденных (Кольцова Е. М., 2018).

Автором отмечено, что параметры фибринолитической системы, ответственной за разрушение сгустков, образовавшихся при гемостазе, у новорожденных значительно отличаются от норм для взрослых. Фибринолитическая система представляет собой каскад ферментативных реакций, который преобразует предшественник плазминоген в активную форму – плазмин, способный расщеплять фибрин на фибрин-мономеры (Кольцова Е. М., 2018).

По данным авторов, у новорожденных наблюдается снижение концентраций профибринолитиков (плазминогена, тканевого и урокиназного

активаторов плазминогена) и увеличение уровней ингибиторов фибринолиза (ингибитора активатора плазминогена-1, $\alpha 2$ -макрोगлобулина). Уровень ингибитора фибринолиза – $\alpha 2$ -антиплазмина – соответствует взрослым нормам. Таким образом, баланс фибринолитического каскада в крови новорожденных смещен в сторону снижения фибринолиза, хотя наблюдаются повышенные уровни продуктов деградации фибрина и высокий уровень D-димеров (Кольцова Е. М., 2018; Christensen R.D. et al. 2014).

Эндотелин-1 и тромбомодулин являются маркерами эндотелиальной дисфункции. Эндотелин-1 – это пептид, обладающий вазоконстрикторными свойствами; в неонатологии его циркуляция часто наблюдается при легочной гипертензии, которая возникает на фоне гипоксии и бронхолегочной дисплазии (Назарова А.О., 2021; Stefanov G. et al., 2016; Shemi M.S. et al., 2017). Тромбомодулин является гликопротеином, который расположен на поверхности эндотелиальных клеток и служит рецептором для тромбина. Когда тромбин связывается с тромбомодулином, он изменяет свою структуру и начинает действовать как антикоагулянт. Увеличение уровня циркулирующего тромбомодулина свидетельствует о повреждении сосудистого эндотелия (Назарова А.О., 2021; Stefanov G. et al., 2016; Ahlsten G., 1985). У здоровых новорожденных в течение первых трех месяцев жизни наблюдается постепенное снижение уровня эндотелина-1. Несмотря на количественные и качественные различия большинства параметров гемостаза по сравнению со взрослыми, здоровые новорожденные обычно демонстрируют нормальную функциональность гемостаза без признаков коагулопатии или тромбообразования. Наблюдения показывают, что снижение концентрации факторов свертывания компенсируется пропорциональным снижением уровней ингибиторов, а уменьшенная функциональная активность тромбоцитов, вероятно, компенсируется повышенной концентрацией фактора Виллебранда (vWF). Таким образом, гемостаз у новорожденных является сбалансированным и включает в себя множество компенсаторных механизмов (Кольцова Е. М., 2018; Кузник Б.И., 2010; Момот А.П., 2006; Рузметова Г.Б., 2016).

Согласно данным авторов «система гемостаза у новорожденных претерпевает изменения в течение первого года жизни, что приводит к нестабильному балансу между прокоагулянтными и антикоагулянтными компонентами свертывающей системы. У здоровых доношенных новорожденных наблюдается низкая частота спонтанных тромбозов и кровотечений, однако наличие сопутствующих осложнений, таких как недоношенность и воспалительные процессы, значительно увеличивает риск тромбообразования и геморрагий в этой группе. Также были выявлены значительные различия в показателях гемостаза среди групп с осложнениями, например, между недоношенными детьми с различными сроками гестации. Тем не менее, универсальная схема лабораторной диагностики нарушений гемостаза у новорожденных еще не разработана. Рутинные тесты анализируют лишь отдельные элементы гемостаза, а нормальные значения этих тестов у новорожденных значительно отличаются от таковых у взрослых. Внедрение глобальных тестов в неонатологии для диагностики сложных коагулопатий, затрагивающих различные звенья гемостаза, требует проведения большего количества клинических исследований, что не всегда возможно для новорожденных (Кольцова Е. М., 2018; Szpecht D. et al., 2016; Bhat R., Monagle P., 2012; Veldman A. et al., 2008; Yum S.K. et al., 2016).

В настоящее время не существует достаточной доказательной базы, которая могла бы ясно объяснить физиологическое значение изменений, происходящих в системе гемостаза в течение первого года жизни (Кольцова Е.М., 2018; Panteleev M. A. и др., 2015).

Таким образом, согласно литературным данным, эндотелиальная дисфункция является ключевым элементом патогенеза многих заболеваний. Важную роль в ее развитии играют оксидативный стресс и синтез мощных вазоконстрикторов, которые подавляют образование оксида азота. Эндотелиальная дисфункция предшествует появлению клинических симптомов заболеваний, поэтому оценка функций эндотелия имеет значительное диагностическое и прогностическое значение. Необходимы дальнейшие

исследования роли эндотелиальной дисфункции в развитии заболеваний для разработки новых терапевтических стратегий (Мельникова Ю. С., 2015).

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1. Организация и объем исследования

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).

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 – 38–40 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 38–40 недель (доношенные новорожденные).

Критерии включения в группу женщин с ПЭ: женщины с впервые выявленной артериальной гипертензией в сочетании с протеинурией.

Контрольную группу составили женщины без признаков гипертензивных расстройств и с неосложненным течением беременности на момент обследования.

Критерии невключения в группы беременных:

- хроническая артериальная гипертензия
- острые и обострение хронических воспалительных заболеваний;
- аллергические реакции на момент обследования;
- злокачественные новообразования различной локализации;
- системные заболевания соединительной ткани;

- хроническая почечная недостаточность.

Критерии невключения в группу новорожденных:

- дети с гемолитической болезнью новорожденного;
- сепсисом;
- менингитом;
- врожденными пороками развития;
- травматическими перинатальными поражениями центральной нервной системы.

Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

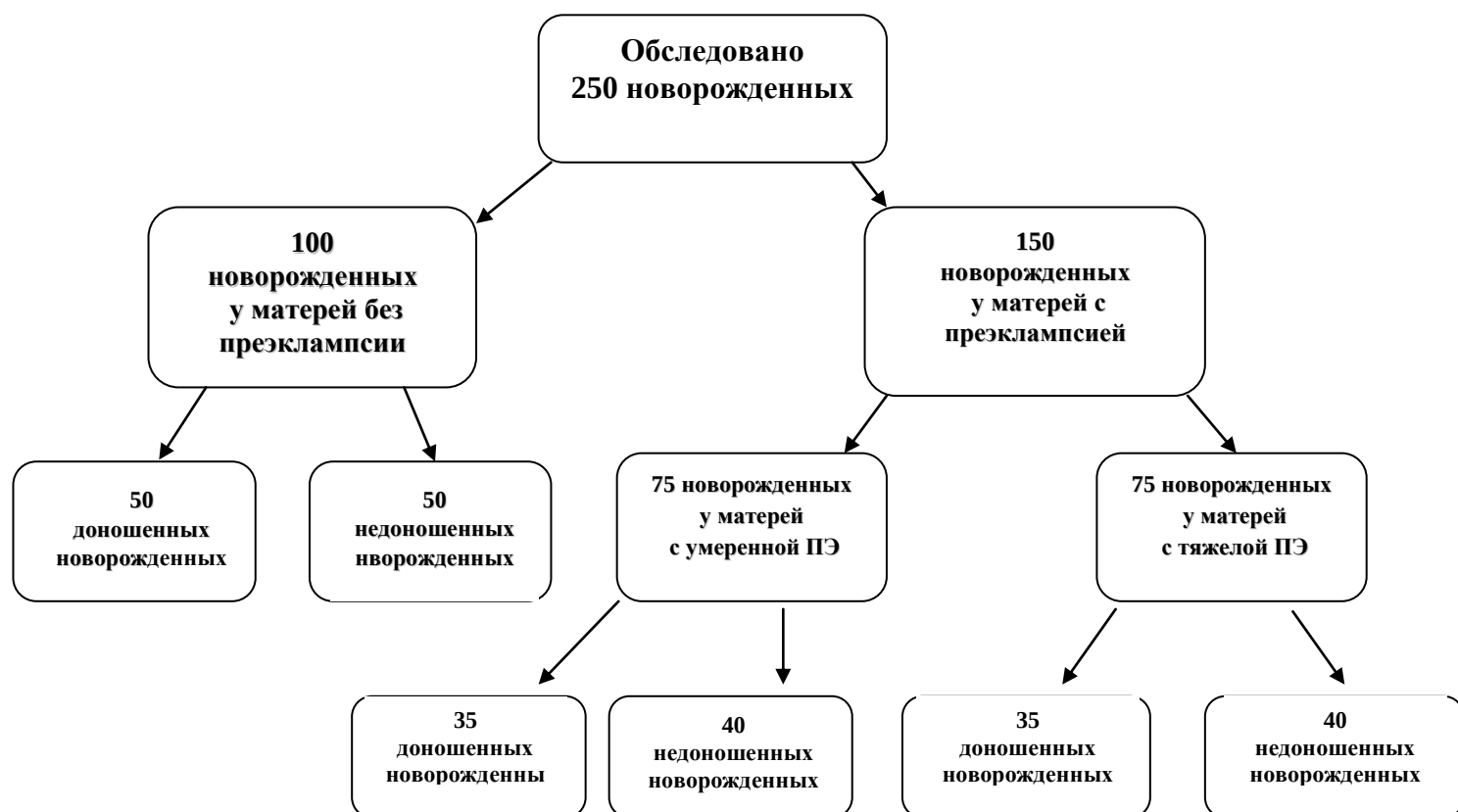


Рисунок 1. Схема дизайна исследования

Пациентки, поступившие в акушерскую клинику ФГБУ «ИвНИИ МиД им. В.Н. Городкова» МЗ РФ, подписывали информированное согласие на обследование, включающее взятие крови у их новорожденных, на что имелось

одобрение этического комитета ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В.Н. Городкова» МЗ РФ, протокол № 5, от 10.12.2018 г.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Определение 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+.

2.2.2 Метод выделения эндотелиальных клеток из вены пуповины и получение лизата клеток

Выделение эндотелиальных клеток из вены пуповины проводят методом (Gerlach J.C. et al., 2001). «Забор фрагмента пуповины осуществляют после рождения ребенка, после того, как была перерезана пуповина, собрана пуповинная кровь и отделена плацента. Отделенный для исследований фрагмент пуповины погружают в закрытый резервуар, содержащий стерильный 0,9% раствор NaCl (физиологический раствор), в котором он доставляется в лабораторию. Если нет возможности сразу провести обработку пуповины и получить лизат клеток, то в стерильном физиологическом растворе после забора она может храниться до 48 часов при комнатной температуре (при +4⁰С до 72 часов) (Gerlach J.C. et al., 2001). Для выделения эндотелиальных клеток

используют отрезок пуповины длиной 10 – 15 см. Внешнюю поверхность пуповины промывают 0,9% раствором NaCl. Вену пуповины промывают раствором ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота) при помощи пупочного катетера до полного удаления сгустков крови. Для ферментативной диссоциации полость пупочной вены заполняют 10 мл смеси растворов ферментов, состоящей из 0,04% раствора трипсина (5мл) и 0,1% раствора коллагеназы (5мл), концы пуповины фиксируют зажимами и закрепляют ее вертикально на штативе, инкубируют при комнатной температуре в течении 15 мин. После инкубации собранный ферментативный раствор, содержащий клетки эндотелия, помещают в центрифужную пробирку с добавлением натриевой соли аденозинфосфата (АДФ-Na) в концентрации 1 мг/мл. Для приготовления раствора ЭДТА - 58 мг сухого вещества этилендиаминтетрауксусной кислоты разводят до 100 мл питательной среды 199 с солями Хенкса. Приготовление 0,04% раствора трипсина - 40 мг трипсина до 100 мл р-р Хенкса. Приготовление 0,1% раствора коллагеназы – 100 мг коллагеназы до 100 мл р-р Хенкса» (Gerlach J.C. et al., 2001).

Полученную смесь, по выше указанному методу, «механически перемешивают в течение 10 мин аккуратным встряхиванием пробирки, после чего центрифугируют при 100g в течении 50 минут для удаления агрегатов тромбоцитов. Супернатант, свободный от тромбоцитов, переносят в другую емкость и повторно центрифугируют при 200 g в течение 15 минут для осаждения эндотелиальных клеток. Затем надосадочную жидкость аккуратно удаляют, а полученный осадок суспендируют в 0,1 мл 0,9% раствора NaCl и перемешивают стеклянной палочкой. Полученной суспензией заполняют камеру Горяева. Количество клеток эндотелия подсчитывают методом фазово-контрастной микроскопии, результат количества подсчитанных клеток умножают на $10^4/\text{л}$ » (Hladovec J., 1978; Петрищев Н.Н. и др., 2001).

Полученную суспензию клеток разливают на аликвоты, которые в необходимом объеме, содержат 500 клеток. Лизат клеток получают путем замораживания суспензии клеток при температуре -70°C .

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

Для оценки ОС и антиоксидантной активности был выбран метод индуцированной хемилюминисценции (ХЛ). ХЛ сопровождает свободнорадикальные реакции ПОЛ и образование свободных радикалов, при рекомбинации которых выделяются кванты света, регистрирующиеся прибором. ХЛ сыворотки крови является высокочувствительным прямым методом, характеризующимся безопасностью, высокой скоростью и простотой выполнения. Данный метод позволяет одновременно дать оценку уровня свободных радикалов, АФК и состояния антиоксидантной системы. 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). Для регистрации ХЛ в измерительную кювету биохемилюминометра вносили 0,1 мл сыворотки крови, для оценки лизата клеток в кювету помещали объем суспензии, который предположительно содержит 500 клеток. Затем добавляли 0,4 мл фосфатного буфера (рН 7,5), 0,4 мл раствора сульфата железа (0,05 мМ), кювету помещали в измерительную камеру прибора. Далее вводили 0,2 мл 2% раствора пероксида водорода и регистрировали ХЛ в течение 30 секунд. Количественную оценку определения интенсивности процесса свободнорадикального окисления липидов проводили по параметрам ХЛ: $I_{\max}$ – максимальная интенсивность свечения (мВ); S – величина светосуммы (мВхсек), отражающие потенциальную способность биологического объекта к свободнорадикальному окислению. Об антиоксидантном потенциале судили по показателям ХЛ: Z – нормированная светосумма (сек); α – относительная светосумма; $\text{tg } \alpha$ – тангенс угла максимального наклона кривой ХЛ к оси времени (мВ/сек). Все параметры хемилюминисценции рассчитывались прибором автоматически.

2.2.4 Определение маркеров для оценки вазомоторной функции эндотелия

Определение в крови суммарных нитратов и нитритов (NO_x) проводилось путем восстановления нитратов в нитриты в присутствии хлорида ванадия (Miranda K. M., 2001). Как указано в методике «кровь в объеме 0,5 мл центрифугируют при 3 тыс.об/мин в течении 15 минут. Плазму отбирают в отдельную пробирку. Для осаждения белков к плазме крови добавляют этанол в соотношении 1:2 и вновь центрифугируют 15 тыс. об/мин в течение 30 минут при $+4^{\circ}\text{C}$. К 100 мкл надосадочной жидкости добавляют 80 мкл р-ра VCl_3 (400 мг VCl_3 до 50мл 1М HCl), 10мкл 0,1% р-ра N-(1-нафтил) этилендиамина дигидрохлорида (100 гр. N-(1-нафтил) этилендиамина дигидрохлорида на 100 мл H_2O дистиллированная) и 10 мкл 2% сульфаниламида (2 гр сульфаниламида на 100 мл 5% HCl), инкубируют 30 минут при 37°C . Оптическую плотность раствора снимать при длине волны 540 нм по отношению к дистиллированной воде» (Miranda K. M., 2001).

Определение в крови сероводорода (H_2S) проводилось по методике авторов (Qu K. et al., 2006). Как указано в методике «для исследования кровь в объеме 1,0 мл центрифугируют при 3 тыс.об/мин в течение 15 минут, для получения сыворотки. Далее к 0,75 мл сыворотки крови добавляют 0,25 мл 1% р-ра ацетата цинка и 0,45 мл дистиллированной воды, встряхивают и инкубируют 10 мин при комнатной температуре. Затем добавляют 0,25 мл 10% р-ра трихлоруксусной кислоты и центрифугируют 10 мин при 3000 об/мин. Супернатант полностью переносят в чистую пробирку в которую затем добавляют 0,133 мл 20 ммоль/л р-ра N,N-диметил-р-фенилдиаминсульфата (для приготовления этого реактива используют 7,2 моль/л соляной кислоты (HCl)) и 0,133 мл 30 ммоль/л р-ра хлорида железа III (FeCl_3) и инкубируют 20 мин при комнатной температуре. Результат измеряют на спектрофотометре при длине волны 670 нм по отношению к H_2O дистиллированной. Концентрацию H_2S в сыворотке крови рассчитывают по

калибровочному графику, для построения которого используют раствор гидросульфида натрия (NaHS) в концентрациях 320 мкмоль/л, 160 мкмоль/л, 80 мкмоль/л и 40 мкмоль/л. Выбранные концентрации NaHS соответствуют 30% вырабатываемого в организме сероводорода, что соответствует концентрации 96 мкмоль/л, 48 мкмоль/л, 24 мкмоль/л, 12 мкмоль/л, которые и откладывают по оси Y, полученные при измерении экстинкции по оси X. По калибровочному графику определяют значение концентрации H_2S , результат выражается в мкмоль/л» (Qu K. et al., 2006).

2.2.5. Определение маркеров для оценки ангиогенной функции эндотелия

Исследовали пуповинную и венозную кровь новорожденных. Сбор пуповинной крови для исследования производился в течение 30 минут после родоразрешения, после отделения пуповины от новорождённого, венозную кровь в количестве 0,5 мл забирали из локтевой вены на 1–3-е сутки жизни ребенка. Забор крови осуществляли в пробирки, содержащие активатор свертывания крови. В сыворотке 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. Выполняли исследования иммуноферментным методом (ИФА) на приборе проводились на микропланшетном ридере EL-808 (BIO-TEKINSTRUMENTSINC., USA).

2.2.6. Определение маркеров для оценки гемостатической функции эндотелия

Исследовали пуповинную и венозную кровь новорожденных. Сбор пуповинной крови для исследования производился в течение 30 минут после родоразрешения, после отделения пуповины от новорождённого, венозную кровь в количестве 0,5 мл забирали из локтевой вены на 1–3-е сутки жизни ребенка. Забор крови осуществляли в пробирки, содержащие в качестве антикоагулянта цитрат натрия 3,8% в соотношении объемов крови и цитрата натрия 9:1. В крови определяли уровни t-PA и PAI-1 наборами реактивов фирмы Technoclone TC (Австрия), TM – набором реактивов фирмы Cloud-Clone Corp. (США). Выполняли исследования методом ИФА на микропланшетном ридере EL-808 (BIO-TEKINSTRUMENTSINC., USA). Результат выражался в нг/мл.

2.2.7. Определение маркеров для оценки функциональной активности эндотелиальных клеток сосудов пуповины

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).

2.2.8. Морфологическая характеристика плаценты и пуповины

Морфологическое исследование включало обзорную гистологию с окраской препаратов гематоксилином и эозином и гистостереометрию, проводившуюся после фиксации кусочков ткани плаценты и пуповины в 10% нейтральном формалине, стандартной парафиновой проводке, заливке и изготовлении срезов толщиной 5 мкм. Определение средних значений площади эндотелиоцита (мкм^2) и толщины (мкм) стенки артериального и венозного сосудов пупочного канатика осуществляли с использованием компьютерной программы «ВидеоТест-Морфология-4.0».

2.2.9. Иммуногистохимическое исследование пуповины с помощью моноклональных антител

Проводилось иммуногистохимическое (ИГХ) исследование эндотелия сосудов пупочного канатика стандартным иммунопероксидазным методом с использованием первичных мышиных моноклональных антител к VEGF и аннексину V (Santa Cruz Biotechnology, USA) в рабочем разведении 1:200. Реакцию проводили на парафиновых срезах, которые предварительно обрабатывали путем кипячения в скороварке в течение 10-15 минут с цитратным буфером $\text{pH}=6,0$ для демаскирования антигена. Для блокирования эндогенной пероксидазы парафиновые срезы обрабатывали 1% раствором перекиси водорода в течение 15 минут. Визуализацию комплексов антиген-антитело осуществляли при помощи системы детекции Dako REAL EnVision Detection System («Dako», Германия).

Визуальная оценка иммунопозитивных комплексов проводилась при помощи светового микроскопа «Micros» Austria (MC 300X) в 100 клетках десяти различных полей зрения при 400-кратном увеличении. Учитывали интенсивность окраски в баллах от 0 до 3 и вычисляли процент позитивных клеток (от 0 до

100%). Затем подсчитывали индекс экспрессии (ИЭ) биомаркеров путем сложения показателей интенсивности окраски в баллах, умноженных на процент позитивных клеток и деленных на 100,

по формуле: $ИЭ = \sum P(i) \cdot i / 100$, где

– интенсивность окрашивания в баллах от 0 до 3 (отрицательная, минимальная, умеренная и максимальная);

$P(i)$ – процент клеток, окрашенных с разной интенсивностью.

При проведении ИГХ реакций осуществляли положительный и отрицательный контроли.

Проведена обзорная гистология в сочетании с иммуногистохимической (ИГХ) идентификацией AGTR1 в сосудах пупочного канатика. Материал для исследования фиксировали в забуференном 10% формалине, проводили стандартную гистологическую проводку и заливку в парафин, затем изготавливали срезы толщиной 4 мкм и окрашивали гематоксилином и эозином. Микрообъекты для ИГХ-исследования готовили авидин-биотин-пероксидазным методом с применением поликлональных кроличьих антител к AGTR1 (ThermoFisher, USA); результат оценивали полуколичественным методом: отрицательный (-), слабо- (+), умеренновыраженный (++), выраженный (+++).

2.2.10. Определение полиморфизма генов, ассоциированных с развитием дисфункции сосудистой стенки, методом ПЦР в режиме реального времени

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).

2.3 Статистическая обработка результатов

Математическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Statistica 13.0 («StatSoft»). Гипотезу о нормальном распределении проверяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для данных с нормальным распределением вычисляли среднее значение (M) и ошибку среднего (m), применяя t-тест Стьюдента для оценки статистической значимости. Для признаков с ненормальным распределением использовали медиану (Me) и квартиля $Q1$ и $Q3$ в формате $Me (Q1; Q3)$. Статистическую значимость для независимых выборок определяли с помощью критериев Манна-Уитни и Колмогорова-Смирнова, а при парных сравнениях применяли критерий Вилкоксона. Взаимосвязь между показателями оценивали с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Различия в относительных показателях анализировали с использованием критерия хи-квадрат. Для количественной оценки различных факторов риска рассчитывали отношение шансов (ОШ) с помощью онлайн-платформы 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

ГЛАВА 3. ОЦЕНКА ПРОФИЛЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК В ПУПОВИННОЙ КРОВИ НОВОРОЖДЕННЫХ, РОДИВШИХСЯ У МАТЕРЕЙ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ

Данные исследований содержания эндотелиальных клеток-предшественников в пуповинной крови у новорожденных в зависимости от наличия и степени тяжести ПЭ у матери представлены в Таблице 1.

Таблица 1. Содержание эндотелиальных клеток в пуповинной крови у новорожденных от матерей с преэклампсией и без преэклампсии, Ме (25-75%)

Показатель	Новорожденные от матерей без ПЭ n = 30	Новорожденные от матерей с ПЭ, n=60		
		общая группа n = 60	дети от матерей с умеренной ПЭ n = 35	дети от матерей с тяжелой ПЭ n = 25
общее количество ядро-содержащих клеток (кол-во клеток)	815650 [577424; 944762]	783782 [319346; 958602]	892895 [783782; 975365]	493994 [227770; 709288]
P1			0,021	0,047
p2				0,038
общее количество эндотелиоцитов (кол-во клеток)	202 [47; 481]	416 [77;807]	463 [78;1391]	533 [75;726]
p1		0,020	0,021	0,030
клетки с фенотипом CD45-CD133+VEGFR2+CD34+ (кол-во клеток)	127 [77;481]	289 [137; 807]	303 [136; 1391]	431 [141;726]
p1		0,016	0,015	0,025
p2				0,022
клетки с фенотипом CD45-CD133+VEGFR2+CD34- кол-во клеток	70 [30;417]	127 [77;481]	211 [78;540]	102 [75;294]
p1		0,017	0,036	

клетки с фенотипом CD45-CD133+VEGFR2+CD34+ (% от общего количества эндотелиоцитов)	63,3 [49;76,8]	67,7 [55,5;73,9]	62,8 [54,4;76,8]	70,9 [60,5;72,8]
p1				
клетки с фенотипом CD45-CD133+VEGFR2+CD34+ (кол-во клеток на 300 тыс. ядро-содержащих клеток)	109 [39; 234]	211 [71;382]	215 [58; 498]	213 [87; 303]
p1		0,017	0,016	0,005
клетки с фенотипом CD45-CD133+VEGFR2+CD34- (кол-во клеток на 300 тыс. ядро-содержащих клеток)	79 [16;209]	103 [43;300]	125 [33;509]	87 [52; 135]
p1		0,045	0,005	0,007
клетки с фенотипом CD45-CD133+VEGFR2+CD34+ (% от общего количества ядросодержащих клеток)	0,017 [0,003;0,034]	0,037 [0,015;0,065]	0,028 [0,012; 0,056]	0,087 [0,030; 0,160]
p1				0,022

Примечание – p_1 - значимость различий с показателями новорожденных от матерей без ПЭ; p_2 – значимость различий между показателями новорожденных от матерей с умеренной и тяжелой ПЭ

Выявлено, что в пуповинной крови в общей группе новорожденных от матерей с преэклампсией количество ядросодержащих клеток достоверно не различались по сравнению с детьми от матерей без преэклампсии. При оценке количества этих клеток у новорожденных в зависимости от степени тяжести ПЭ у матери выявлено, что у детей от матерей с умеренной ПЭ отмечено достоверное повышение этих клеток в 1,2 раза ($p=0,021$), у новорожденных от матерей с тяжелой ПЭ отмечено достоверной снижение ядросодержащих клеток в 1,8 раза по сравнению с детьми от матерей без ПЭ ($p=0,047$). Общее количество циркулирующих эндотелиальных клеток было достоверно выше в 2,1 раза, ($p=0,020$), достоверные повышения обнаружены у новорожденных от матерей и с умеренной ПЭ и с тяжелой ПЭ ($p=0,021$, $p=0,030$, соответственно) по сравнению с

новорожденными от матерей без ПЭ. Зафиксировано увеличение как количества зрелых эндотелиоцитов (с фенотипом CD45–CD133+VEGFR2+CD34–), так и эндотелиальных клеток-предшественников (с фенотипом CD45–CD133+VEGFR2+CD34+), с $p=0,017$ и $p=0,016$ соответственно, по сравнению с детьми, рожденными от матерей без преэклампсии (ПЭ). Уровень эндотелиальных клеток-предшественников был достоверно повышен у детей как с умеренной, так и с тяжелой ПЭ ($p=0,015$ и $p=0,025$ соответственно). Количество зрелых эндотелиоцитов повысилось только у детей от матерей с умеренной ПЭ по сравнению с контрольной группой ($p=0,036$). При анализе количества эндотелиальных клеток-предшественников и зрелых клеток на 300 тысяч ядродержащих клеток наблюдалось значительное увеличение этих клеток у новорожденных от матерей с умеренной и тяжелой ПЭ по сравнению с контрольной группой, с $p=0,005$ и $p=0,007$ соответственно.

У новорожденных от матерей с тяжелой степенью ПЭ было отмечено значительное снижение количества ядродержащих клеток в 1,8 раза и увеличение эндотелиальных клеток-предшественников в 1,4 раза по сравнению с детьми от матерей с умеренной ПЭ ($p=0,022$). Также наблюдалось увеличение процента клеток-предшественников от общего числа ядродержащих клеток, составившее 0,087%, что в 3,1 раза выше, чем у детей с умеренной ПЭ, что, вероятно, связано с воспалительными процессами в организме этих новорожденных. По данным исследований были выявлены особенности содержания эндотелиальных клеток в пуповинной крови у доношенных и недоношенных новорожденных.

Особенности содержания у доношенных новорожденных в пуповинной крови эндотелиальных клеток с фенотипом CD45-CD133+VEGFR2+CD34+ и CD45-CD133+VEGFR2+CD34- представлены в Таблице 2.

Таблица 2. Особенности содержания в пуповинной крови эндотелиальных клеток с фенотипом CD45-CD133+VEGFR2+CD34+ и CD45-CD133+VEGFR2+CD34- у доношенных новорожденных Me (25-75%)

Показатель	Доношенные новорожденные от матерей без ПЭ n = 15	Доношенные новорожденные от матерей с ПЭ, n=60		
		общая группа n = 30	дети от матерей с умеренной ПЭ n = 18	дети от матерей с тяжелой ПЭ n = 12
общее количество ядро-содержащих клеток (кол-во клеток)	930297 [774246; 965280]	829906 [141303; 965947]	688667 [343969; 894254]	851080 [99757; 988097]
p ₁			0,022	
общее количество эндотелиоцитов (кол-во клеток)	253 [45-496]	548 [48;1315]	1381 [145;1666]	282 [23;542]
p ₁		0,025	0,028	
p ₂				0,037
клетки с фенотипом CD45-CD133+VEGFR2+CD34+ (кол-во клеток)	162 [115-392]	258 [59;1315]	839 [145;1666]	205 [29;542]
p ₁		0,049	0,009	
p ₂				0,044
клетки с фенотипом CD45-CD133+VEGFR2+CD34- кол-во клеток	91 [45-496]	290 [48;853]	542 [159; 1058]	77 [23;294]
p ₁		0,004	0,002	
p ₂				0,002
клетки с фенотипом CD45-CD133+VEGFR2+CD34+ (% от общего количества эндотелиоцитов)	64 [50-78]	47,1 [33,1;61]	49,7 [45;56]	60,5 [52,7;64,8]
p ₁				
клетки с фенотипом CD45-CD133+VEGFR2+CD34+ (кол-во клеток на 300 тыс. ядро-содержащих клеток)	67 [38-207]	445 [68;892]	476 [340;1215]	168 [102; 191]
p ₁		0,021	0,022	
p ₂				0,033

клетки с фенотипом CD45-CD133+VEGFR2+CD34- (кол-во клеток на 300 тыс. ядросодержащих клеток)	78 [28-2]	478 [63;807]	570 [370; 742]	89 [65; 104]
p ₁		0,020	0,022	
p ₂				0,033
клетки с фенотипом CD45-CD133+VEGFR2+CD34+ (% от общего количества ядросодержащих клеток)	0,017 [0,008-0,032]	0,031 [0,012;0,051]	0,12 [0,06; 0,20]	0,024 [0,006; 0,038]
p ₁		0,0001	0,0001	
p ₁				0,0001

Примечание – p₁ - значимость различий с показателями новорожденных от матерей без ПЭ; p₂ – значимость различий между показателями новорожденных от матерей с умеренной и тяжелой ПЭ

Выявлено, что в пуповинной крови в общей группе доношенных новорожденных от матерей с ПЭ количество ядросодержащих клеток достоверно не различались по сравнению с детьми от матерей без ПЭ. При оценке количества этих клеток у новорожденных в зависимости от степени тяжести ПЭ у матери выявлено, что у детей от матерей с умеренной преэклампсией отмечено достоверное повышение этих клеток в 1,4 раза, p=0,022, у новорожденных от матерей с тяжелой ПЭ достоверной разницы не отмечено по сравнению с детьми от матерей без ПЭ. Общее количество циркулирующих эндотелиальных клеток было достоверно выше в 2,2 раза, чем у новорожденных от матерей без ПЭ (p=0,025), достоверные повышения обнаружены у новорожденных от матерей и с умеренной ПЭ и с тяжелой ПЭ (p=0,021, p=0,030, соответственно). Отмечено повышение количества как зрелых эндотелиоцитов (с фенотипом CD45–CD133+VEGFR2+CD34–) (Рисунок 3), так и эндотелиальных клеток-предшественников (с фенотипом CD45–CD133+VEGFR2+CD34+), (p=0,004; p=0,049, соответственно) по сравнению с детьми от матерей без ПЭ (Рисунок 2). Количество зрелых эндотелиоцитов и эндотелиальных клеток-предшественников были достоверно повышены у детей от матерей с умеренной ПЭ по сравнению с новорожденными от матерей без ПЭ, p=0,009, при тяжелой ПЭ не изменялись.

При расчете количества эндотелиальных клеток-предшественников и зрелых клеток на 300 тысяч ядродержащих клеток отмечаются достоверные различия в общей группе новорожденных от матерей с ПЭ, а также при умеренной ПЭ у матери по сравнению с контрольной группой, ($p=0,021$, $p=0,022$, соответственно).

У новорожденных от матерей с тяжелой степенью ПЭ по сравнению с детьми от матерей с умеренной ПЭ отмечено снижение общего количества эндотелиальных клеток в 4,8 раза, $p=0,037$, также снижение в 4 раза количества клеток с фенотипом $CD45-CD133+VEGFR2+CD34+$, и с фенотипом $CD45-CD133+VEGFR2+CD34-$ ($p=0,044$, $p=0,002$, соответственно). Процент эндотелиальных клеток-предшественников от общего числа ядродержащих клеток у детей при умеренной ПЭ матери составил 0,12%, что в 5 раза выше чем, у детей при тяжелой ПЭ матери, что, вероятно, является компенсаторным механизмом в организме новорожденного.

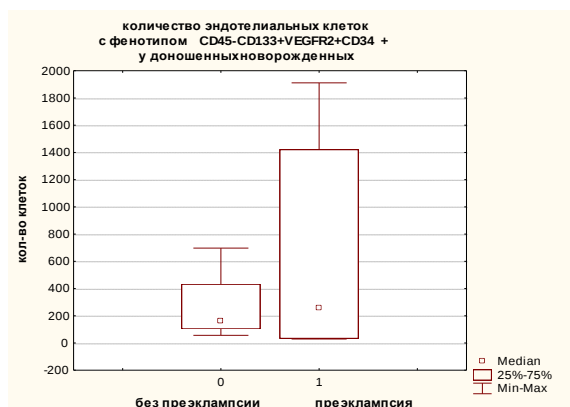


Рисунок 2. Количество эндотелиальных клеток с фенотипом $CD45-CD133+VEGFR2+CD34+$ у доношенных новорожденных

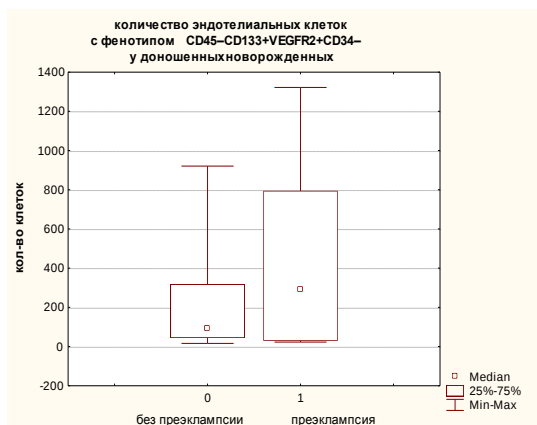


Рисунок 3. Количество эндотелиальных клеток с фенотипом CD45-CD133+VEGFR2+CD34- у доношенных новорожденных

Особенности содержания в пуповинной крови эндотелиальных клеток с фенотипом CD45-CD133+VEGFR2+CD34+ и CD45-CD133+VEGFR2+CD34- у недоношенных новорожденных представлены в Таблице 3.

Таблица 3. Содержание в пуповинной крови эндотелиальных клеток с фенотипом CD45-CD133+VEGFR2+CD34+ и CD45-CD133+VEGFR2+CD34- у недоношенных новорожденных, Ме (25-75%)

Показатель	Недоношенные новорожденные от матерей без ПЭ n = 15	Недоношенные новорожденные от матерей с ПЭ, n=60		
		общая группа n = 30	Дети от матерей с умеренной ПЭ n = 18	Дети от матерей с тяжелой ПЭ n = 12
общее количество ядро-содержащих клеток (кол-во клеток)	544455 [377907; 775761]	603025 [227770; 978281]	954591 [792775; 978281]	354096 [227770; 599141]
p1			0,005	
p2				0,005
общее количество эндотелиоцитов (кол-во клеток)	237 [46-509]	442 [68;1039]	367 [77;766]	304 [38;605]
p1				
клетки с фенотипом CD45-CD133+VEGFR2+CD34+ (кол-во клеток)	133 [38-509]	320 [278;1039]	245 [137;766]	246 [204;615]
p1		0,033	0,044	0,044

клетки с фенотипом CD45- CD133+VEGFR2+CD34- кол-во клеток	104 [6-393]	122 [68;546]	122 [77; 322]	58 [38;366]
p1				
клетки с фенотипом CD45- CD133+VEGFR2+CD34+ (% от общего количества эндотелиоцитов)	74,8 [49,4-79,5]	72,8 [62,5;78,5]	71,4 [65;79,8]	70,4 [62,2;77,6]
p2				
клетки с фенотипом CD45- CD133+VEGFR2+CD34+ (кол-во клеток на 300 тыс. ядро- содержащих клеток)	131 [20;532]	188 [116;258]	102 [88;239]	304 [244; 474]
p1				
p2				0,002
клетки с фенотипом CD45- CD133+VEGFR2+CD34- (кол-во клеток на 300 тыс. ядро- содержащих клеток)	82 [20-205]	52 [38,7;204]	90 [48;148]	199 [11;300]
p1				
p2				0,033
клетки с фенотипом CD45- CD133+VEGFR2+CD34+ (% от общего количества ядросодержащих клеток)	0,017 [0,008-0,032]	0,031 [0,012;0,051]	0,026 [0,011;0,42]	0,069 [0,042;0,085]
p1				0,0004
p2				0,0001

Примечание – p₁ - значимость различий с показателями новорожденных от матерей без ПЭ; p₂ – значимость различий между показателями новорожденных от матерей с умеренной и тяжелой ПЭ

Выявлено, что в пуповинной крови в общей группе недоношенных новорожденных от матерей с ПЭ количество ядросодержащих клеток достоверно не различались по сравнению с детьми от матерей без ПЭ. При оценке количества этих клеток у новорожденных в зависимости от степени тяжести ПЭ у матери выявлено, что у детей от матерей с умеренной ПЭ отмечено достоверное повышение этих клеток в 1,7 раза (p=0,002), по сравнению с детьми от матерей

без ПЭ, у новорожденных от матерей с тяжелой ПЭ не отмечено достоверной разницы. Общее количество циркулирующих эндотелиальных клеток в общей группе достоверно не различалось по сравнению с новорожденными от матерей без ПЭ. Отмечено повышение количества ЭКП в общей группе новорожденных (Рисунок 4), и у детей при умеренной и при тяжелой ПЭ у матери по сравнению с новорожденными от матерей без ПЭ ($p=0,033$, $p=0,044$, соответственно). Количество зрелых клеток в общей группе недоношенных новорожденных достоверно не различались от новорожденных от матерей без ПЭ (Рисунок 5). При расчете количества эндотелиальных клеток предшественников и зрелых клеток на 300 тысяч ядродержащих клеток достоверные различия не выявлены.

У новорожденных от матерей с тяжелой степенью ПЭ по сравнению с детьми от матерей с умеренной ПЭ общее количество ядродержащих клеток было достоверно ниже в 2,7 раза, $p=0,005$. При расчете количества эндотелиальных клеток на 300 тысяч ядродержащих клеток отмечалось достоверное повышение эндотелиальных клеток-предшественников в 2,9 раза, зрелых клеток в 2,2 раза по сравнению с новорожденными от матерей с умеренной ПЭ, $p=0,002$, $p=0,033$, соответственно. Процент эндотелиальных клеток предшественников от общего числа ядродержащих клеток составил 0,069%, что в 2,6 раза выше чем, у детей при умеренной ПЭ матери и в 4,1 раза по сравнению с контролем, что, вероятно, является компенсаторным механизмом в организме новорожденного.

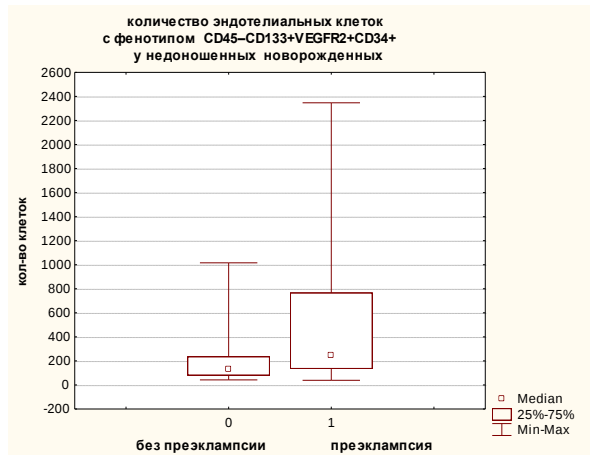


Рисунок 4. Количество эндотелиальных клеток с фенотипом CD45-CD133+VEGFR2+CD34+ у недоношенных новорожденных

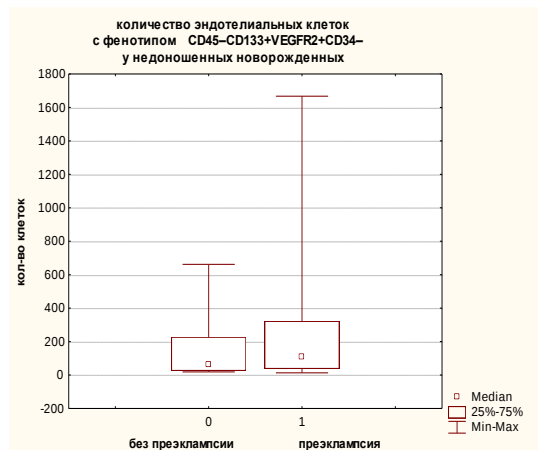


Рисунок 5. Количество эндотелиальных клеток с фенотипом CD45-CD133+VEGFR2+CD34- у недоношенных новорожденных

При проведение корреляционного анализа выявлены положительные взаимосвязи у недоношенных новорожденных между количеством клеток с фенотипом CD45-CD133+VEGFR2+CD34- и ростом ребенка ($r_s = -0,56$, $p = 0,0016$), у доношенных новорожденных между количеством клеток с фенотипами CD45-CD133+VEGFR2+CD34- и CD45-CD133+VEGFR2+CD34+ и весом ребенка ($r_s = 0,85$; $0,75$, соответственно, $p = 0,0015$). Также у недоношенных новорожденных выявлено статистически значимое снижение количества клеток с фенотипом CD45-CD133+VEGFR2+CD34+ при хронической гипоксии плода в период

беременности ($rs=0,63;p=0,0225$) 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 общее число ядродержащих клеток было снижено, отмечалось повышение количества ЭКП и снижение количества зрелых эндотелиальных клеток, что, вероятно, связано с воспалительными процессами в организме новорожденного.

У недоношенных новорожденных от матерей с ПЭ отмечено повышение количества ЭКП у детей и при умеренной, и при тяжелой ПЭ у матери. Причем у детей от матерей с тяжелой степенью ПЭ отмечалось достоверное повышение общего количества ядродержащих клеток, ЭКП и зрелых эндотелиоцитов, 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.

ГЛАВА 4. ОЦЕНКА БИОХИМИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ ПУПОВИНЫ И СОСУДОВ НОВОРОЖДЕННЫХ, РОДИВШИХСЯ У МАТЕРЕЙ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ

4.1 Особенности содержания суммарных нитратов и нитритов и сероводорода в крови новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией

Суммарные нитраты и нитриты (NO_x) и H_2S являются показателями, которые косвенно оценивают функцию сосудистой стенки. Полученные результаты о содержании NO_x и H_2S в пуповинной и венозной крови новорожденных от матерей с ПЭ и без ПЭ представлены в Таблице 4.

Таблица 4. Особенности содержания NO_x и H_2S в пуповинной и венозной крови новорожденных от матерей с ПЭ и без ПЭ, (Ме [25-75%])

Показатель	Новорожденные от матерей без ПЭ (контрольная группа) n = 30	Новорожденные от матерей с ПЭ (основная группа)		
		Всего (основная группа) n = 60	Умеренная ПЭ (1 подгруппа) n = 35	Тяжелая ПЭ (2 подгруппа) n = 25
NO_x , мкмоль/л в пуповинной крови	112 [92;120]	120 [92; 148]	105 [102,5; 125,5]	99 [92; 105]
p_1				
NO_x , 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_2S , мкмоль/л в пуповинной крови	30 [25; 38]	33 [23; 43]	31,5 [23; 40,5]	27,7 [23; 32,5]
p_1				
H_2S , 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 – p_1 – статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой, p_2 – статистическая значимость различий между новорожденными от матерей с умеренной и тяжелой ПЭ

По данным исследований в пуповинной крови концентрации NOx и H₂S у новорожденных основной и контрольной групп достоверно не различались. В венозной крови у новорожденных основной группы отмечено достоверное повышение концентрации NOx в 1,19 раза и H₂S в 1,3 раза по сравнению с детьми контрольной группы. Отмечены достоверные различия при оценке уровней NOx и H₂S у новорожденных в зависимости от степени ПЭ. Отмечено, что у новорожденных от матерей с умеренной ПЭ уровни NOx были достоверно повышены в 1,18 раза, уровни H₂S в 1,19 раза по сравнению с контролем ($p=0,036$, $p=0,016$, соответственно). У новорожденных от матерей с тяжелой ПЭ выявлено снижение уровней NOx в 1,09 раза по сравнению с контролем и в 1,29 по сравнению с детьми от матерей с умеренной ПЭ, ($p=0,036$, $p=0,023$, соответственно). Уровни H₂S были повышены в 1,25 раза по сравнению с контролем, $p=0,036$. Достоверных различий в содержании H₂S у новорожденных при умеренной и тяжелой ПЭ матери не выявлено.

При исследовании в пуповинной крови у новорожденных от матерей с ПЭ уровней эндотелина 1 выявлено достоверное повышение показателя в общей группе ($p=0,042$). При оценке результатов по степени преэклампсии выявлено повышение эндотелина 1 у новорожденных от матерей и с умеренной и с тяжелой ПЭ ($p=0,037$, $p=0,042$, соответственно).

В венозной крови у новорожденных от матерей с ПЭ выявлено достоверное снижение эндотелина 1 в общей группе ($p=0,024$) и при умеренной и при тяжелой ПЭ у матери ($p=0,025$, $p=0,025$, соответственно).

Проведена оценка результатов исследований у новорожденных, родившихся у матерей с ПЭ и без ПЭ в зависимости от срока гестации.

Данные содержания NOx и H_2S в пуповинной и венозной крови у доношенных и недоношенных новорожденных от матерей с ПЭ и без ПЭ представлены в Таблице 5 и в Таблице 6.

Таблица 5. Особенности содержания NOx и H_2S 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, $n=60$		
		общая группа $n = 35$	дети от матерей с умеренной ПЭ $n = 18$	дети от матерей с тяжелой ПЭ $n = 12$
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_2S , мкмоль/л в пуповинной крови	33,2 [27;39]	32 [27;36]	33,5 [27;39]	29 [25;34]
p_1				
H_2S , мкмоль/л в венозной крови	31 [20;40]	0,4 [28;61]	27,1 [19;39]	41,3 [26;60]
p_1				

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

У доношенных новорожденных от матерей с ПЭ в пуповинной крови уровни NOx и H_2S достоверно не отличались. В венозной крови выявлено достоверное повышение уровней NOx в 1,4 раза в общей группе, а также в 1,33 раза при умеренной и в 1,55 раза при тяжелой ПЭ у матери по сравнению с

контролем ($p=0,004$, $p=0,013$, $p=0,009$, соответственно). Уровни H_2S в венозной крови доношенных новорожденных достоверно не различались.

Таблица 6. Особенности содержания NO_x и H_2S 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, $n=60$		
		общая группа $n = 35$	дети от матерей с умеренной ПЭ $n = 18$	дети от матерей с тяжелой ПЭ $n = 12$
NO_x , мкмоль/л в пуповинной крови	109 [104;164]	103,5 [99;124]	120 [102;128]	99 [92;105]
p_1				
NO_x , мкмоль/л в венозной крови	288 [272;348]	366 [243;451]	450 [424;452]	232 [144;254]
p_1			0,018	0,009
H_2S , 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_2S , 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 – p_1 – статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой

По данным исследований в пуповинной крови содержания NO_x у недоношенных новорожденных основной группы по сравнению с контролем достоверно не различались. Содержание H_2S было достоверно снижено и при умеренной и при тяжелой ПЭ у матери по сравнению с контролем ($p=0,044$, $p=0,013$ соответственно). При исследовании венозной крови отмечено, что содержание NO_x было выше в 1,3 раза у детей при умеренной ПЭ у матери, $p=0,018$. У детей от матерей с тяжелой ПЭ выявлено достоверное снижение NO_x , $p=0,009$, что вероятно, связано с компенсаторными механизмами и свидетельствует о развитии эндотелиальной дисфункции у этих детей. Содержание H_2S в сыворотке крови было повышено в 1,3 раза по сравнению с контролем ($p=0,013$), повышение показателя отмечено у новорожденных, родившихся у матерей с умеренной ПЭ ($p=0,031$), (Таблица 6).

Данные об особенностях содержания эндотелина-1 в пуповинной и венозной крови доношенных и недоношенных новорожденных, родившихся у матерей с ПЭ и без ПЭ представлены в Таблице 7.

Таблица 7. 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	
	контрольная группа n = 15	основная группа n = 30	контрольная группа n = 15	основная группа 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				
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				

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

При исследовании эндотелина 1 в пуповинной и венозной крови у доношенных и недоношенных новорожденных от матерей с ПЭ по сравнению с контролем достоверных различий не выявлено.

Данные корреляционного анализа у новорожденных от матерей с ПЭ представлены в Таблице 8.

Таблица 8. Корреляционные взаимосвязи между содержанием H₂S и состоянием здоровья новорожденных, родившихся у матерей с ПЭ

Новорожденные, родившиеся у матерей с умеренной ПЭ		r
H ₂ S	Степень тяжести внутриутробной пневмонии	0,81
H ₂ S	Степень тяжести дыхательной недостаточности	0,80
H ₂ S	Степень тяжести церебральной ишемии	0,54
H ₂ S	Степень тяжести внутрижелудочковых кровоизлияний	0,81
H ₂ S	Масса ребенка	-0,78

H ₂ S	Рост ребенка	-0,73
H ₂ S	Оценка по шкале Апгар	-0,78
Новорожденные, родившиеся у матерей с тяжелой ПЭ		r
H ₂ S	Степень тяжести внутриутробной пневмонии	0,74
H ₂ S	Степень тяжести дыхательной недостаточности	0,80
H ₂ S	Степень тяжести церебральной ишемии	0,66
H ₂ S	Степень тяжести внутрижелудочковых кровоизлияний	0,64
H ₂ S	Степень тяжести анемии	0,34
H ₂ S	Масса ребенка	-0,61
H ₂ S	Рост ребенка	-0,78
H ₂ S	Оценка по шкале Апгар	-0,55

r- коэффициент корреляции

По данным корреляционного исследования у новорожденных, родившихся у матерей с ПЭ выявлены положительные взаимосвязи между содержанием H₂S в крови и степенью тяжести внутриутробной пневмонии, дыхательной недостаточности, церебральной ишемии, внутрижелудочкового кровоизлияния и анемии, а также отрицательные взаимосвязи с оценкой состояния ребенка по шкале Апгар и его соматометрическими показателями.

Индивидуальный анализ результатов показал, что у всех обследуемых детей в пуповинной крови встречались различные значения H₂S от 13 мкмоль/л до 84 мкмоль/л. Прослежена взаимосвязь между концентрацией сероводорода в пуповинной крови и риском развития внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) у новорожденного, что позволило разработать критерий прогнозирования ВЖК. Установлено, что при значении H₂S 35 мкмоль/л и более в пуповинной крови ребенка прогнозируют развитие ВЖК с точностью 85,2%. Разработан «Способ прогнозирования внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных», получен патент № 2676703 от 10.01.2021. Внедрение этого способа позволит своевременно провести лечебные мероприятия. Способ не требует значительных временных затрат, его можно использовать в практической работе врачей клинической лабораторной диагностики, реаниматологов, неонатологов.

Таким образом, по данным исследований содержание NOx и H₂S в пуповинной крови не различались по сравнению с контролем. Выявленные изменения содержания NOx, H₂S и эндотелина-1 в венозной крови новорожденных, родившихся у матерей с ПЭ, возможно, направлено на обеспечение вазодилатации, как компенсаторной реакции организма в период постнатальной адаптации организма ребенка, направленной на жизнеобеспечение.

4.2. Особенности содержания VE-кадгерина, сосудисто-эндотелиального фактора роста, ангиопоэтина I в крови новорожденных, родившихся у матерей с ПЭ и без ПЭ

Данные об особенностях содержания маркеров ангиогенной функции у новорожденных в пуповинной крови представлены в Таблице 9.

Таблица 9. Особенности содержания маркеров ангиогенной функции эндотелия в пуповинной крови новорожденных от матерей с ПЭ и без ПЭ, (Me [Q₁; Q₃])

Показатель	Новорожденные от матерей без ПЭ (контрольная группа) n = 30	Новорожденные от матерей с ПЭ (основная группа) n=60		
		всего (основная группа) n = 60	умеренная ПЭ (1 подгруппа) n = 35	тяжелая ПЭ (2 подгруппа) n = 25
VE-кадгерин, нг/мл	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				
VEGF, пг/мл	106 [80; 130]	146 [105; 207]	132 [105; 165]	176 [144; 207]
p		0,008		0,004
Ангиопоэтин I, пг/мл	3350 [2880; 5687]	5622 [4522; 8023]	4927 [4240; 7999]	7209 [5183; 8096]
p		0,007	0,011	0,032

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

При исследовании маркеров ангиогенной функции эндотелия в пуповинной крови у новорожденных от матерей с ПЭ в общей группе выявлено достоверное повышение VEGF ($p=0,008$), ангиопоэтина 1 ($p=0,007$). При оценке результатов по степени преэклампсии выявлено у новорожденных от матерей с умеренной ПЭ повышение ангиопоэтина 1 ($p=0,011$). При тяжелой ПЭ отмечено достоверное повышение VEGF ($p=0,004$), ангиопоэтина 1 ($p=0,032$). Выявленное повышение VEGF, ангиопоэтина 1 в пуповинной крови, возможно, вызвано влиянием длительной внутриутробной гипоксии, что носит компенсаторный характер и направлено на минимизацию ишемического воздействия на органы и системы плода, а также нарушением связывания этих показателей с рецепторами вследствие повреждения эндотелия, что препятствует реализации их функций.

Данные об особенностях содержания маркеров ангиогенной функции у новорожденных в венозной крови представлены в Таблице 10.

Таблица 10. Особенности содержания маркеров ангиогенной функции эндотелия в венозной крови новорожденных от матерей с ПЭ и без ПЭ, (Me [Q_1 ; Q_3])

Показатель	Новорожденные от матерей без ПЭ (контрольная группа) n = 30	Новорожденные от матерей с ПЭ (основная группа) n=60		
		всего (основная группа) n = 60	умеренная ПЭ (1 подгруппа) n = 35	тяжелая ПЭ (2 подгруппа) n = 25
VE- кадгерин, нг/мл	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		0,013	0,010	0,018
VEGF, пг/мл	136 [98; 105]	202 [161; 263]	205,5 [136; 260]	174 [161; 277]
p		0,032	0,035	
Ангиопоэтин 1, пг/мл	2857 [2634; 4292]	3828 [3255; 4809]	3820 [3221; 4599]	5951 [4809; 7094]
p		0,021	0,025	0,0001

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

В венозной крови у новорожденных от матерей с ПЭ выявлено достоверное снижение VE-кадгерина ($p=0,013$), повышение VEGF ($p=0,032$) и ангиопоэтина 1 ($p=0,021$), что свидетельствует о повышении проницаемости сосудистой стенки и активации процессов ангиогенеза у этих детей. При оценке результатов по степени преэклампсии выявлено у новорожденных от матерей с умеренной ПЭ снижение VE-кадгерина ($p=0,010$), повышение VEGF ($p=0,035$) и ангиопоэтина-1 ($p=0,025$). При тяжелой ПЭ отмечено достоверное снижение VE-кадгерина ($p=0,018$), повышение ангиопоэтина-1 ($p=0,0001$).

Выявленное у новорожденных от матерей с ПЭ в венозной крови снижение VE-кадгерина, повышение VEGF ($p=0,032$) и ангиопоэтина-1 ($p=0,021$), свидетельствует о повреждении эндотелия, которое обусловлено предшествующими сосудистыми и метаболическими нарушениями, возникающими у плода во внутриутробном периоде и может способствовать развитию перинатальной патологии у новорожденных.

Данные об особенностях содержания маркеров ангиогенной функции в пуповинной крови у новорожденных, родившихся у матерей с ПЭ и без ПЭ, в зависимости от срока гестации представлены в Таблице 11.

Таблица 11. Показатели в пуповинной крови доношенных и недоношенных новорожденных, родившихся у матерей с ПЭ и без ПЭ, (Me [Q₁; Q₃])

Показатели	Доношенные новорожденные		Недоношенные новорожденные	
	контрольная группа n = 15	основная группа n = 30	контрольная группа n = 15	основная группа n = 30
VE-кадгерин, нг/мл	2,5 [2,1;3,85]	5,2 [4,3;6,1]	3,6 [2,6;4,8]	5,2 [4,1;6,1]
p		0,013		0,026
VEGF, пг/мл	118 [105;186]	83,5 [75;92]	118 [92;163,5]	145 [92,5;172]
p		0,007		

Ангиопозтин 1, пг/мл	3554 [2706;4485]	2827 [2706;5803]	3585 [2929;5687]	5236 [3820;8047]
p				

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

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 ангиопозтина 1 имели тенденцию к повышению, однако, без достоверных различий. Полученный дисбаланс ангиогенных факторов свидетельствуют о более выраженном повреждении эндотелия у этих детей.

Данные об особенностях содержания маркеров ангиогенной функции в венозной крови у новорожденных, родившихся у матерей с ПЭ и без ПЭ, в зависимости от срока гестации представлены в Таблице 12.

Таблица 12 Показатели в венозной крови доношенных и недоношенных новорожденных, родившихся у матерей с ПЭ и без ПЭ, (Me [Q_1 ; Q_3])

Показатели	Доношенные новорожденные		Недоношенные новорожденные	
	контрольная группа n = 15	основная группа n = 30	контрольная группа n = 15	основная группа n = 30
VE-кадгерин, нг/мл	53,3 [37,3;76,2]	48,5 [46,3;56,2]	61,7 [47,2;70,4]	47,3 [40,1;56,2]
p				0,007
VEGF, пг/мл	96 [72;161]	296 [265;315]	163,5 [96;178]	199 [106,5;265]
p		0,001		0,048
Ангиопозтин 1, пг/мл	2857 [2656;3065]	3505 [2656;4257]	3221 [2689;4407]	3820 [2689;4599]
p		0,001		

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

При исследовании маркеров ангиогенной функции эндотелия в венозной крови у доношенных новорожденных от матерей с ПЭ в общей группе выявлено достоверное повышение VEGF ($p=0,001$) и ангиопоэтина 1 ($p=0,001$), что свидетельствует об активации процессов ангиогенеза у этих детей. При оценке результатов у недоношенных новорожденных от матерей с ПЭ отмечено достоверное снижение содержания VE-кадгерина ($p=0,007$) и повышение VEGF ($p=0,048$). Полученные изменения свидетельствуют о более выраженном повреждении эндотелия у этих детей.

Выявлена взаимосвязь между уровнем ангиопоэтина 1 в пуповинной крови и развитием церебральной ишемии у новорожденных, родившихся у матерей с ПЭ. Была проведена оценка диагностического значения показателя продукции ангиопоэтина 1 в пуповинной крови при развитии церебральной ишемии у новорожденных, родившихся у матерей с ПЭ в раннем неонатальном периоде. 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% . Нами разработан «Способ прогнозирования церебральной ишемии у новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией». Получен патент на изобретение № 2770561 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 нами 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.

Способ неинвазивен для ребенка. Предусматривает четкое разграничение прогностических критериев легкой, средней и тяжелой степеней тяжести церебральной ишемии и позволяет прогнозировать степень тяжести церебральной ишемии как у доношенных, так и у недоношенных новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией, что необходимо для своевременного начала проведения профилактических и лечебных мероприятий.

Таким образом, у новорожденных от матерей с ПЭ выявлено повышение VEGF и 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. В венозной крови у новорожденных от матерей с ПЭ выявлено достоверное снижение VE-кадгерина и повышение VEGF и ангиопоэтина 1, что свидетельствует о повышении проницаемости сосудистой стенки и активации процессов ангиогенеза у этих детей. Выявленные изменения показателей ангиогенеза у недоношенных новорожденных, родившихся у матерей с ПЭ, вероятно, связаны с незрелостью функциональных систем у этих детей. Выявлена взаимосвязь между уровнем ангиопоэтина 1 в пуповинной крови и развитием церебральной ишемии у новорожденных от матерей с ПЭ. Разработан критерий прогнозирования церебральной ишемии и определены прогностические параметры развития легкой, средней и тяжелой степеней тяжести церебральной ишемии у этих новорожденных.

4.3. Показатели состояния системы фибринолиза и сосудистой стенки в крови новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией

Данные исследований маркеров гемостаза у новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией в пуповинной крови представлены в Таблице 13.

Таблица 13. Показатели гемостаза в пуповинной крови у новорожденных от матерей с преэклампсией и без преэклампсии, (Me [Q₁; Q₃])

Показатель	Новорожденные от матерей без ПЭ (контрольная группа) n = 30	Новорожденные от матерей с ПЭ (основная группа)		
		всего (основная группа) n = 60	умеренная ПЭ (1 подгруппа) n = 35	тяжелая ПЭ (2 подгруппа) n = 25
t-РА, нг/мл	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		0,022		
РАI-1, нг/мл	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				
ТМ, нг/мл	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				0,023

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

По данным наших исследований выявлено, что в пуповинной крови у новорожденных от матерей с преэклампсией выявлено достоверное снижение содержания t-РА, $p=0,022$, по сравнению с детьми от матерей без преэклампсии. При исследовании содержания РАI-1 и тромбомодулина достоверных различий не выявлено.

При анализе исследуемых показателей у новорожденных в зависимости от степени тяжести ПЭ у матери (умеренная и тяжелая ПЭ) уровни t-РА и РАI-1 достоверно не различались. Во 2 подгруппе новорожденных от матерей с тяжелой ПЭ отмечено повышение уровня ТМ в 1,8 раза, $p=0,023$, что свидетельствует о

дисбалансе факторов регуляции фибринолиза и более выраженном повреждении эндотелия у этих детей.

Данные исследований в пуповинной крови у новорожденных в зависимости от срока гестации представлены в Таблице 14.

Таблица 14. Показатели гемостаза в пуповинной крови у доношенных и недоношенных новорожденных от матерей с ПЭ, (Me [Q₁; Q₃])

Показатели	Доношенные новорожденные		Недоношенные новорожденные	
	контрольная группа n = 15	основная группа n = 30	контрольная группа n = 15	основная группа n = 30
t-РА, нг/мл	8,34 [5,48-11,2]	1,61 [1,28-1,71]	1,73 [1,06-2,61]	1,86 [1,38-3,42]
p		0,011		
РАI-1, нг/мл	98,9 93,6-104,5	93,1 [91,5-95,1]	93,4 [86,6-104,5]	99,3 [88,8-101,2]
p				
Тромбомодулин, нг/мл	84,3 [62,2-105,4]	59,6 [39,8-92,1]	84,8 64,5-108,2	92,1 [66,8-93,9]
p				

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

В пуповинной крови у доношенных новорожденных при ПЭ отмечено достоверное снижение t-РА, p=0,011, остальные показатели достоверно не различались, что свидетельствует о развитии эндотелиальной дисфункции у новорожденных, однако отмечается сбалансированность системы гемостаза.

У недоношенных новорожденных при ПЭ достоверных различий не выявлено.

Данные исследований маркеров гемостаза у новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией на 3-5 сутки жизни представлены в Таблице 15.

Таблица 15. Показатели в венозной крови новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией и без преэклампсии (Me [Q₁; Q₃])

Показатель	Новорожденные от матерей без ПЭ (контрольная группа) n = 30	Новорожденные от матерей с ПЭ (основная группа)		
		всего (основная группа) n = 60	умеренная ПЭ (1 подгруппа) n = 35	тяжелая ПЭ (2 подгруппа) n = 25
t-PA, нг/мл	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		0,012	0,015	0,024
РАI-1, нг/мл	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		0,043	0,044	
TM, нг/мл	23,0 [19,8; 39,3]	42,2 [31,2; 73,1]	46,1 [31,2; 73,1]	65,2 [31,2; 73,1]
p		0,045	0,026	0,012

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

По данным наших исследований, в крови у новорожденных, родившихся у матерей с ПЭ, в основной группе по сравнению с контрольной группой, выявлено повышение уровней t-PA 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 TM в 1,7 раза, p=0,045, указывает на повреждение сосудистого эндотелия

При анализе исследуемых показателей у новорожденных в зависимости от степени тяжести ПЭ у матери отмечено, что при умеренной ПЭ (в 1 подгруппе) были повышены уровни t-PA в 1,1 раза, РАI-1 в 1,4 раза, p=0,015, p=0,044, уровень TM в 2 раза, p=0,026, по сравнению с контрольной группой. Во 2 подгруппе новорожденных от матерей с тяжелой ПЭ по сравнению с контрольной группой, отмечено повышение t-PA в 1,2 раза, p=0,024, уровень РАI-1 достоверно не отличался, повышение уровня TM в 2,8 раза, p=0,012, что свидетельствует о дисбалансе факторов регуляции фибринолиза и более выраженном повреждении эндотелия у этих детей. Достоверных различий между исследуемыми

показателями новорожденных при умеренной и тяжелой ПЭ у матерей не выявлено

Данные показателей компонентов системы фибринолиза и состояния сосудистой стенки у новорожденных, родившихся у матерей с ПЭ, в зависимости от гестационного возраста, представлены в Таблице 16.

Таблица 16. Показатели в венозной крови недоношенных и доношенных новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией и без преэклампсии (Me [Q₁; Q₃])

Показатели	Доношенные новорожденные		Недоношенные новорожденные	
	контрольная группа n = 15	основная группа n = 30	контрольная группа n = 15	основная группа n = 30
t-РА, нг/мл	2,85 [2,38; 5,36]	5,47 [3,15; 7,85]	4,52 [2,42; 6,68]	4,98 [2,98; 6,85]
p1		0,021		
РАI-1, нг/мл	27,5 [14,1; 29,1]	87,3 [73,5; 101,2]	35,8 [14,3; 55,0]	50,2 [35,9; 81,1]
p1		0,013		
p2				0,021
Тромбомодулин, нг/мл	21,3 [20,5; 37,6]	62,1 [51,2; 73,1]	30,3 [19,6; 41,3]	42,8 [30,3; 64,5]
p1		0,011		
p2				0,016

Примечание – p₁ – статистическая значимость различий по сравнению с доношенными новорожденными от матерей контрольной группы; p₂ – статистическая значимость различий по сравнению с недоношенными новорожденными от матерей контрольной группы.

В крови у доношенных новорожденных, рожденных от матерей с ПЭ, отмечено достоверное повышение уровней t-РА в 1,9 раза, РАI-1 в 3,2 раза, ТМ в 3,5 раза, (p=0,021, p=0,013 p=0,011, соответственно) по сравнению с контрольной группой доношенных новорожденных без признаков ПЭ. В группе недоношенных новорожденных, родившихся у матерей с ПЭ, по сравнению с контрольной группой недоношенных новорожденных, родившихся у матерей без признаков

ПЭ, отмечено достоверное повышение уровней PAI-1 в 1,4 раза, $p=0,021$ и тромбомодулина в 1,4 раза, $p=0,016$, уровень t-PA достоверно не отличался.

Выявлены особенности содержания тромбомодулина в пуповинной крови новорожденных от матерей с ПЭ при развитии у них дыхательных нарушений в раннем неонатальном периоде.

Данные исследования тромбомодулина в пуповинной крови при развитии у новорожденных в раннем неонатальном периоде дыхательной недостаточности различной степени тяжести представлены в таблице 17.

Таблица 17. Содержание тромбомодулина в пуповинной крови у новорожденных от матерей с ПЭ по степени тяжести дыхательной недостаточности

Показатель	Новорожденные от матерей с ПЭ, n=70			
	без дыхательной недостаточности	дыхательная недостаточность легкой степени	дыхательная недостаточность средней тяжести	дыхательная недостаточность тяжелой степени
ТМ, нг/мл	22,6 [17,3-27,4]	30,6 [19,6-41,6]	55,5 [22,3-72,6]	63,2 [44,1-82,3]
p				0,023

Примечание – p – в сравнении с новорожденными без дыхательной недостаточности

Содержание тромбомодулина в пуповинной крови у новорожденных при развитии у них дыхательной недостаточности легкой и средней степени тяжести достоверно не различался от данных в группе новорожденных при отсутствии дыхательной недостаточности в раннем неонатальном периоде. При развитии тяжелой дыхательной недостаточности содержание тромбомодулина было повышено в 2,8 раза по сравнению с новорожденными без дыхательной недостаточности ($p=0,023$).

Анализ данных показал, что у новорожденных с концентрацией ТМ в пуповинной крови 63,2 нг/мл и более оценка по шкале Сильвермана составила 4-6 баллов, что соответствует тяжелой степени дыхательной недостаточности. Этим новорожденным в родильном зале проводились первичные реанимационные мероприятия: вводился препарат сурфактанта, начата неинвазивная искусственная

вентиляция легких методом СРАР. Такие дети из родового зала переводились в отделение реанимации новорожденных с диагнозом «Умеренная асфиксия, врожденная пневмония, дыхательная недостаточность средней степени тяжести». У этих детей, после проведения первичных реанимационных мероприятий, отмечалось нарастание дыхательной недостаточности и развитие тяжелой дыхательной недостаточности в раннем неонатальном периоде. Новорожденным проводилась искусственная вентиляция легких в течение нескольких суток (до 10 суток в зависимости от степени тяжести).

У детей с концентрацией ТМ в пуповинной крови менее 63,2 нг/мл оценка степени тяжести дыхательной недостаточности по шкале Сильвермана составила 2 балла, что соответствует легким дыхательным нарушениям. Большинство детей из родового зала переводились в отделение новорожденных с диагнозом: «Состояние после умеренной асфиксии». У некоторых детей через 8 часов после рождения было отмечено прогрессирование дыхательных нарушений, оценка по шкале Сильвермана составила 4 балла, что соответствует средней степени дыхательной недостаточности. Эти дети были переведены в отделение реанимации и интенсивной терапии с диагнозом «Наблюдение по врожденной пневмонии, дыхательная недостаточность средней степени тяжести», где начата неинвазивная респираторная терапия методом СРАР, которая продолжалась до 3 суток. Признаки тяжелой дыхательной недостаточности отсутствовали на протяжении всего раннего неонатального периода.

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 повышение 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.

Выявлено, что в пуповинной крови у новорожденных, родившихся у матерей с ПЭ, при развитии в раннем неонатальном периоде тяжелой дыхательной недостаточности содержание тромбомодулина повышено в 2,8 раза по сравнению с детьми при отсутствии дыхательной недостаточности.

Установлено, что при значении тромбомодулина равном 63,2 нг/мл или более прогнозируют развитие тяжелой дыхательной недостаточности в раннем неонатальном периоде с точностью 87,2%. Полученные данные позволяют обеспечить персонифицированный подход к ведению новорожденных детей, родившихся у матерей с преэклампсией, а также своевременность начала проведения профилактических и лечебных мероприятий.

4.4. Особенности маркеров окислительного стресса и антиоксидантной активности организма

Результаты исследования СРО липидов и антиоксидантной активности в пуповинной крови методом хемилюминесцентного анализа у новорожденных представлены в Таблице 18.

Таблица 18. Показатели индуцированной хемилюминесценции в пуповинной крови у новорожденных, родившихся от матерей с ПЭ и без ПЭ (Me [Q₁; Q₃])

Показатель	Новорожденные от матерей без ПЭ (контрольная группа) n = 30	Новорожденные от матерей с ПЭ (основная группа)		
		всего (основная группа) n = 60	умеренная ПЭ (1 подгруппа) n = 35	тяжелая ПЭ (2 подгруппа) 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 x 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				
tga 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 – различия достоверны в сравнении с контролем, p₂ – статистическая значимость различий между новорожденными от матерей с умеренной и тяжелой ПЭ

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 – tga, в группе новорожденных у матерей с ПЭ также были выше, что свидетельствует об активации антиоксидантной системы.

Результаты исследования СРО липидов и антиоксидантной активности в венозной крови методом хемилюминесцентного анализа у новорожденных представлены в Таблице 19.

Таблица 19. Показатели индуцированной хемилюминесценции в венозной крови у новорожденных, родившихся от матерей с ПЭ и без ПЭ (Ме [Q₁; Q₃])

Показатель	Новорожденные от матерей без ПЭ (контрольная группа) n = 30	Новорожденные от матерей с ПЭ (основная группа)		
		всего (основная группа) n = 60	умеренная ПЭ (1 подгруппа) n = 35	тяжелая ПЭ (2 подгруппа) 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
tgα мВ/сек	15 [15; 19,5]	20,2 [19,3;22,5]	20,3 [19,3;24]	20,3 [19,3;30]
p ₁		0,0001	0,0002	0,001

Примечание – p₁ – различия достоверны в сравнении с контролем, p₂ – статистическая значимость различий между новорожденными от матерей с умеренной и тяжелой ПЭ

Исследование венозной крови новорожденных, от матерей с ПЭ, методом хемилюминесцентного анализа показал повышение параметров быстрой вспышки – I_{max} и величины светосуммы свечения – S, (p=0,005, p=0,0006, соответственно). У новорожденных от матерей с тяжелой и умеренной ПЭ было выявлено увеличение параметров быстрой вспышки – I_{max} (p=0,0001) на 62% и 74%

соответственно, по сравнению с новорожденными от матерей без ПЭ, что свидетельствует о высокой концентрации активных форм кислорода и свободных радикалов. Отмечено, что изменения относительных величин медиан светосуммы свечения S ($p=0,0001$) в группах детей от матерей с умеренной ПЭ на 67% и тяжелой ПЭ на 91% характеризовали развитие окислительного стресса в организме ребенка. Показатель S отражает содержание перекисных радикалов, соответствующих обрыву цепи свободнорадикального окисления (СРО) и позволяет дать оценку системы перекисное окисление липидов – антиоксиданты.

У новорожденных от матерей с тяжелой и умеренной ПЭ также было выявлено повышение относительной величины показателя a (соответственно $p=0,008$ и $p=0,023$) и показателя Z (соответственно $p=0,0001$ и $p=0,008$) по сравнению с новорожденными от матерей без ПЭ. Повышение параметров a и Z позволяет судить о снижении АОА, что, по-нашему мнению, связано с расходом эндогенных антиоксидантов направленное на поддержание прооксидантного - антиоксидантного баланса. Изменения средних медиан угла спада кинетической кривой – $\text{tg}\alpha$, в группе новорожденных у матерей с ПЭ также были выше, что свидетельствует об активации антиоксидантной системы.

На основании анализа с использованием критерия Спирмена в крови новорожденных с тяжелой ПЭ у матери установлены взаимозависимости между показателями ХЛ: величиной светосуммы свечения S и величинами a и Z ($r = 0,99$; $p=0,0000$). У новорожденных от матерей с умеренной ПЭ установлена взаимозависимость между показателями ХЛ: величиной светосуммы свечения S и тангенсом угла $\text{tg}\alpha$ ($r=0,75$; $p=0,0047$). Выявленные корреляционные зависимости между параметрами ХЛ свидетельствуют о том, что у новорожденных с тяжелой и умеренной ПЭ у матери развитие окислительного стресса сопровождается снижением антиоксидантной активности.

При исследовании параметров АОА выявлено увеличение тангенса угла ($\text{tg}\alpha$) наклона кинетической кривой ХЛ на 35%, свидетельствующее о повышении АОА в обеих исследуемых группах, что подтверждается установленной у новорожденных от матерей с тяжелой и умеренной ПЭ прямой положительной

корреляционной зависимостью между показателями быстрой вспышки $I_{\max}$, величины светосуммы S и углом спада кинетической кривой $\text{tg}2$ ($r = 0,61$; $p = 0,0094$). Обнаруженные связи свидетельствуют о включении организмом защитной реакции при окислительном стрессе, направленной на активацию антиоксидантной системы клеток.

Полученные данные свидетельствуют о развитии окислительного стресса у новорожденных, родившихся от матерей с ПЭ, который компенсируется повышением антиоксидантной активности.

Оценка свободнорадикального окисления и антиоксидантной активности методом индуцированной хемилюминесценции выявила, что у новорожденных от матерей с ПЭ отмечается увеличение показателей и в пуповинной, и в венозной крови, что свидетельствует о развитии у них окислительного стресса и компенсаторном повышении антиоксидантной активности, как защитной реакции организма.

Результаты исследования СРО липидов и антиоксидантной активности в пуповинной крови методом хемилюминесцентного анализа у новорожденных в зависимости от срока гестации представлены в Таблице 20.

Таблица 20. Показатели индуцированной хемилюминесценции в пуповинной крови у новорожденных, родившихся у матерей с ПЭ и без ПЭ в зависимости от срока гестации (Me [Q_1 ; Q_3])

Показатели	Доношенные новорожденные		Недоношенные новорожденные	
	контрольная группа n = 15	основная группа n = 30	контрольная группа n = 15	Основная группа n = 30
$I_{\max}$, мВ	158,5 [143;170]	138 [137;150]	178 [150;203]	177 [158;185]
S , мВ x сек	2176 [1715;2321]	2115 [1936;2117]	2614 [2109;2926]	2833 [2523;2855]

a	0,43 [0,34;0,47]	0,46 [0,44;0,51]	0,49 [0,46;0,51]	0,51 [0,47;0,53]
Z, сек	12,8 [12,3;15,3]	13,7 [13,2;15,3]	14,5 [13,9;15,3]	15,3 [14,1;16]
tgα мВ/сек	24 [11,3;27,1]	23 [21;23,6]	25,5 [21;30]	27 [11;27]

Примечание – p_1 – различия достоверны в сравнении с контролем

При исследовании показателей индуцированной хемилюминесценции в пуповинной крови у новорожденных, родившихся у матерей с ПЭ и без ПЭ в зависимости от срока гестации достоверных различий не выявлено.

Данные исследований показателей хемилюминисценции в венозной крови у новорожденных, родившихся у матерей с ПЭ и без ПЭ в зависимости от срока гестации представлены в Таблице 21.

Таблица 21. Показатели индуцированной хемилюминесценции в венозной крови у новорожденных, родившихся у матерей с ПЭ и без ПЭ, в зависимости от срока гестации (Me [Q_1 ; Q_3])

Показатели	Доношенные новорожденные		Недоношенные новорожденные	
	контрольная группа n = 15	основная группа n = 30	контрольная группа n = 15	основная группа n = 30
I _{max} , мВ	114 [111;141]	180 [178;189]	110 [99;114]	174 [162;178]
p		0,003		0,0003
S, мВ x сек	1600 [1562;2092]	2529 [2524;2896]	1538 [1352;1632]	2456 [1365;2563]
p		0,004		0,0002
a	0,47 [0,45;0,48]	0,47 [0,46;0,56]	0,47 [0,43;0,52]	0,42 [0,41;0,47]
p				
Z, сек	15,2 [14,8;16,2]	14,1 [13,9;14,8]	14,1 [13,4;16,2]	13,6 [13,2;14,1]
p				

tgα мВ/сек	19,5 [18;21,2]	22,3 [20;22,5]	15 [14;18,1]	19,3 [19,3;21,1]
p				0,003

Примечание – p – различия достоверны в сравнении с контролем

Исследование венозной крови новорожденных, от матерей с ПЭ, методом хемилюминесцентного анализа показал, что у доношенных и недоношенных новорожденных отмечено повышение параметров быстрой вспышки – $I_{\max}$ и величины светосуммы свечения – S , ($p=0,005$, $p=0,0006$, соответственно), по сравнению с контролем, что свидетельствует о развитии окислительного стресса в организме ребенка. У недоношенных новорожденных от матерей с ПЭ выявлено изменения средних медиан угла спада кинетической кривой – $tg\alpha$, что указывает на активацию антиоксидантной системы у этих детей. Известно, что при нормальном функционировании организма существует оптимальный баланс между антиоксидантами и прооксидантами. Обнаруженные изменения исследуемых показателей свидетельствуют о компенсаторной активации антиоксидантной системы у недоношенных новорожденных, связанной с развитием окислительного стресса.

Глава 5. ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ ПУПОВИНЫ НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ

5.1. Морфологическая характеристика плацент у рожениц при умеренной и тяжелой преэклампсии и без преэклампсии

Гистологическое исследование плацент контрольной группы позволило выявить соответствие структуры ворсинчатого хориона гестационному сроку: преобладание специализированных терминальных ворсин с синцитио-капиллярными мембранами над остальными типами ворсин при доношенной беременности - 80% (12) и доминирование дифференцированных промежуточных ветвей с явлениями хорангиоза и очаговой гиперплазией терминальных ворсин в плацентах при недоношенной беременности - 73,3% (11). В последах разных сроков гестации выявлялись облитерационная ангиопатия 23,3% (7), признаки гематогенного и восходящего инфицирования, соответственно, в 30 % (9) и 10 % (3) наблюдений. Инфаркты ворсин определялись как при доношенной беременности (26,7%/4), так и недоношенной (46,7%/7), с той разницей, что в первом случае инфарцированные участки были единичными, мелкоочаговыми ($d < 1,0$ см) и располагались преимущественно в периферических отделах плацентарной площадки, что, по данным литературы, следует расценивать как физиологическое явление; инфаркты, выявленные в незрелой плаценте, считаются патологическими (Зенкина В. Г., 2019).

Плацентарная недостаточность, ангиоспастическая, диагностирована в 40% случаев (6) при доношенной и недоношенной - 100% (15) - беременности: в первом случае носила компенсированный характер, во втором - была субкомпенсированной - 46,7% (7) либо компенсированной - 26,7% (4).

В плацентах женщин с преэклампсией вне зависимости от степени тяжести последней и продолжительности беременности определялись инфаркты разной локализации, размер составляет более 1,5 см (58,3% /35), отмечаются

инволютивно-дистрофические изменения в эпителии ворсин хориона (95% /57), сегментарные нарушения дифференцировки ворсин, представленные промежуточными недифференцированными ветвями (78,3% /47), а также воспалительные изменения в децидуальной ткани и ворсинчатом хорионе (85% /51). В 75% (45) наблюдений основной группы диагностирована плацентарная недостаточность, гистологически подтвержденная децидуальной васкулопатией (нарушение ремоделирования спиральных артерий: атероз, фибриноидный некроз, рексис), агглютинацией и фиброзом стромы ворсин, обусловленными снижением материнской перфузии, гипертрофией стенок и сужением просвета сосудов ворсин. В 25% случаев (15) плацентарная недостаточность была компенсированной.

Структурными особенностями плацент при умеренной ПЭ являются гипоплазия провизорного органа II степени (дефицит полезной массы 20-29%), выявленная в 68,6% случаев (27), и умеренно выраженные адаптивно-компенсаторные процессы в виде гиперплазии терминальных ворсин и гиперемии сосудов промежуточных и терминальных ветвей - морфологический субстрат субкомпенсированной ПН. При тяжелой ПЭ чаще выявляли гипоплазию плаценты III степени (76%/19) - дефицит полезной массы от 30% - и центральную локализацию нарушений материнского кровотока; при гистологическом исследовании было установлено наличие крупноочагового фибриноидного некроза базальной пластины и спиральных артерий, а также обширные интра- и суббазальные кровоизлияния, которые являются структурной основой декомпенсированной плацентарной недостаточности (76%/19). В трех случаях (12%) выявлена ретроплацентарная гематома (ПОНРП).

Адаптивно-компенсаторные процессы в плацентах основной группы носили мелкоочаговый характер и были представлены гиперемией сосудов ворсин и формированием синцитиальных узлов.

Таким образом, выявленные структурные изменения в плацентах родильниц с преэклампсией не являются специфическими. Как правило, наблюдается гипоплазия провизорного органа и нарушение дифференцировки ворсин хориона

с сохранением недифференцированных промежуточных ворсин на фоне недостатка терминальных ветвей с синцитио-капиллярными мембранами, сосудистые нарушения в материнском кровотоке (инфаркты, избыточное образование фибриноида, интрадецидуальные кровоизлияния и ретроплацентарная гематома), агглютинация ворсин, связанная с нарушением материнской перфузии плаценты. При умеренной ПЭ чаще диагностируются гипоплазия плаценты I-II степени и умеренно выраженные адаптивно-компенсаторные процессы, позволяющие обосновать субкомпенсированную хроническую плацентарную недостаточность. Тяжелая ПЭ чаще сочетается с гипоплазией плаценты III степени, центральной локализацией и распространенным характером нарушений материнского кровотока, составляющими структурную основу декомпенсированной плацентарной недостаточности.

5.2. Структурные особенности пупочного канатика последов новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией и без преэклампсии

Структура пупочного канатика последов, включенных в контрольную группу, независимо от срока гестации была представлена следующими компонентами. Эпителий амниона уплощенный либо кубический, однорядный, располагается непрерывным слоем. Вартонов гель, или «студень», заполняющий пространство между сосудами пуповины и амнионом, имеет компактно-губчатую структуру с небольшими участками отека в виде умеренно-широких ячеек в субамниальных отделах. Волокнистые структуры вартонова студня располагаются компактно и упорядоченно вне зоны отека, занимая центральное место на поперечном срезе пуповины, и более рыхло - в зоне отека. Вартонов гель «заселен» клетками гистиоидного ряда - фибробластами, гистиоцитами и лимфоцитами, равномерно рассеянными в поле зрения и дистанцированными друг от друга. Просвет артерий (2) и вены (1), как правило, свободно проходим (70%/21), реже - спазмирован (30%/9) и содержит элементы красной и белой

крови, фибрин. Эндотелиоциты, полиморфной формы и размеров, располагаются на базальной мембране вдоль продольной оси сосудов встык по отношению друг к другу (70%/21) либо вертикально и дистанцированно друг от друга (30%/9), что наблюдается в спазмированных участках артерий и вены - на вершинах мышечных «валиков». Последние формируются только при спазме продольного (или внутреннего) гладкомышечного слоя сосуда. В ряде случаев (20%/6) венозный эндотелий был слущен в просвет, визуализировались пристеночные тромбы, умеренный отек продольного и циркулярного мышечных слоев стенки. В 1 наблюдении (3,33%) обнаружена редкоклеточная инфильтрация стенок сосудов элементами «белой» крови.

Средние значения площади эндотелиоцитов и толщины стенок сосудов контрольной группы представлены в Таблице 22.

Таблица 22. 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 (25)	429,16	281,33•	28	22,66•
Умеренная ПЭ (35)	445	275,75*	20	20,5*
Контрольная группа (30)	497,38	379,8	33,24	33,96

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

Морфометрия сосудов и эндотелия пупочного канатика последов разных сроков гестации при беременности, осложненной умеренной и тяжелой преэклампсией (Таблица 1), позволила установить статистически-значимое уменьшение толщины венозной стенки ($p=0,03$) и площади венозных эндотелиоцитов ($p=0,04$) по сравнению с контролем.

В пуповинах, усеченных из последов родильниц с преэклампсией, в большинстве случаев (88,3%/53) наблюдались такие изменения, как выраженный периваскулярный и субамниальный отек вартонова студня с набуханием, деструкцией и нарушением упорядоченности коллагеновых волокон, межмышечный отек циркулярного гладкомышечного слоя сосудов, спазм артерий (Рисунок 6). Последний при длительном существовании иногда сопровождается реканализацией сосудов (Рисунок 7). Дилатация вены сочеталась с гидропической дистрофией эндотелиоцитов, нарушением полярности клеток и их частичным слущиванием в просвет сосуда (Рисунок 8), образованием эритроцитарных тромбов в поврежденных участках. В 75% наблюдений (45) в сосудах пупочного канатика выявлено краевое стояние Le либо сосудисто-стромальный фуникулит (Рисунок 9).

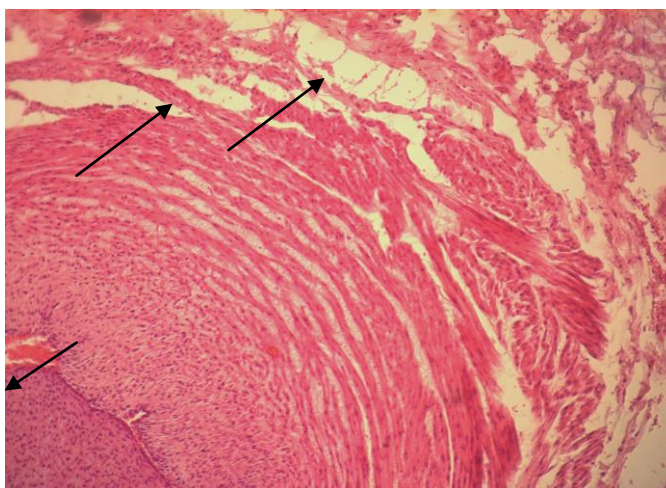


Рисунок 6. Умеренная ПЭ: спазм артерии (↑), отек вартонова студня (↑↑). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. X100.

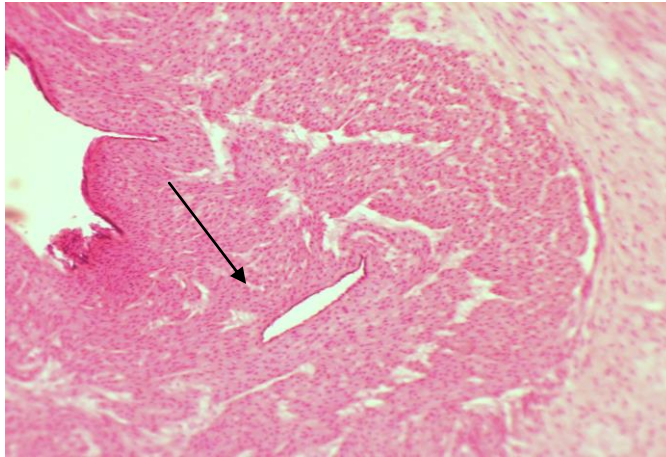


Рисунок 7. Умеренная ПЭ: отек и реканализация (↑) стенки артерии. Окраска гематоксилином и эозином. Об. X100.

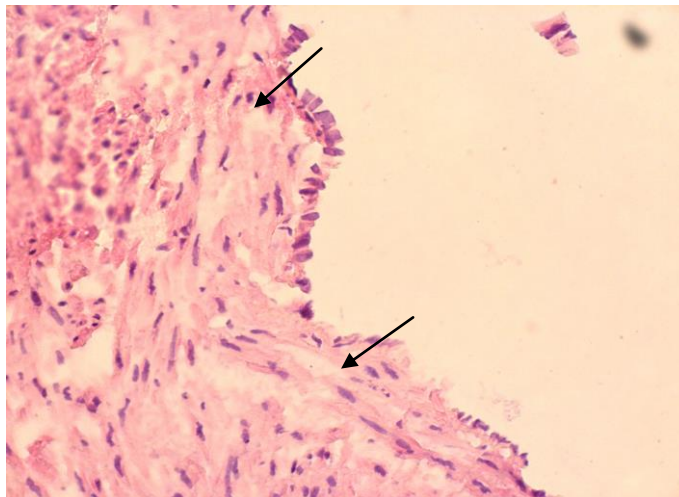


Рисунок 8. Тяжелая ПЭ: нарушение полярности (↑) и слущивание эндотелия (↑↑) в просвет вены. Окраска гематоксилином и эозином. Об. X 400.

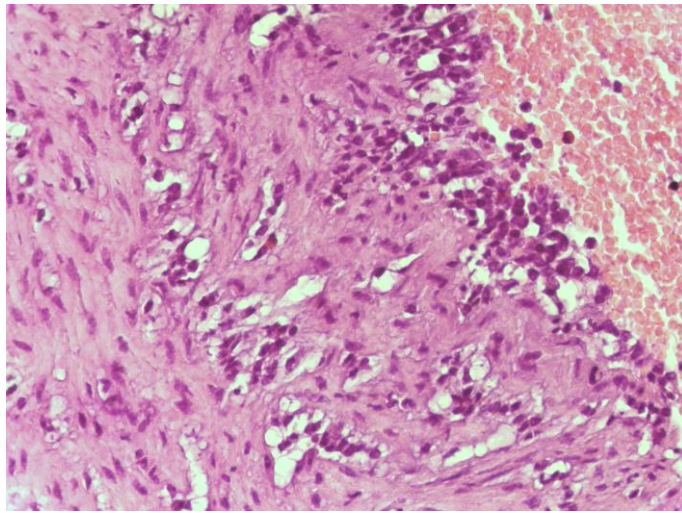


Рисунок 9. Тяжелая ПЭ: фуникулит. Окраска гематоксилином и эозином. Об. X 40.

Таким образом, у родильниц с преэклампсией в разные сроки гестации сосуды пуповины отличаются спастическим состоянием артерий и застойным полнокровием вены, которое сопровождается отеком венозной стенки, дистрофическими изменениями, атрофией и очаговой десквамацией эндотелиоцитов с последующим образованием эритроцитарных тромбов в поврежденных участках сосудистой стенки.

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 (Рисунок 6), который при длительном существовании может сопровождаться реканализацией сосудов (Рисунок 7). Дилатация вены сопровождалась гидропической дистрофией эндотелиоцитов с нарушением их полярности и слущиванием в просвет сосуда (Рисунок 8). В 75% наблюдений (45) был выявлен сосудисто-стромальный фуникулит (Рисунок 9). 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.

5.3. Ультраструктурные особенности эндотелия пупочного канатика новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией и без преэклампсии

В образцах пуповин родильниц, неотягощенных преэклампсией, внутренняя выстилка сосудов представлена эндотелиоцитами кубической, призматической, овальной и каплевидной формы, формирующими плотные межклеточные контакты. Ядра клеток чаще продолговатой формы, с неровными контурами, эухромные. В 20% наблюдений при недоношенной беременности обнаружены неглубокие инвагинации и маргинация хроматина ядра. Митохондрии с гомогенным матриксом умеренной электронной плотности и каналы гладкого эндоплазматического ретикулума (ГЭР) в основном сосредоточены в перинуклеарной области цитоплазмы (рисунок 10). Эндотелиоциты располагаются на базальной мембране, представленной тонковолокнистыми структурами и клетками типа фибробластов.

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 (рисунок 11). 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 (рисунок 12).

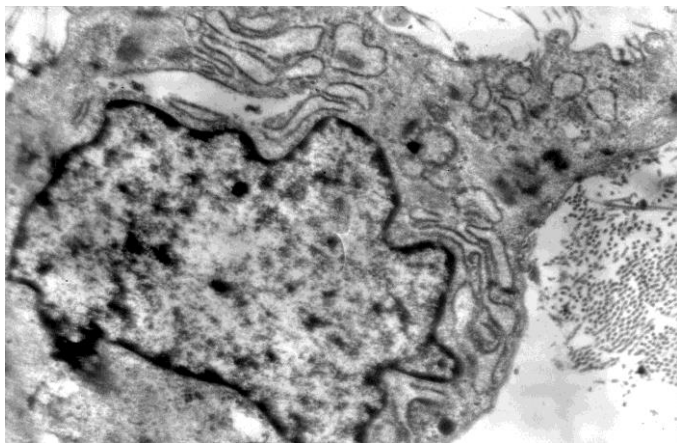


Рисунок 10. Ультраструктура эндотелиоцита пупочного канатика родильницы, неотягощенной преэклампсией: эухромное ядро с неровными контурами (Я), перинуклеарное расположение органелл. Срок гестации 38 недель. ТЭМ х 13500

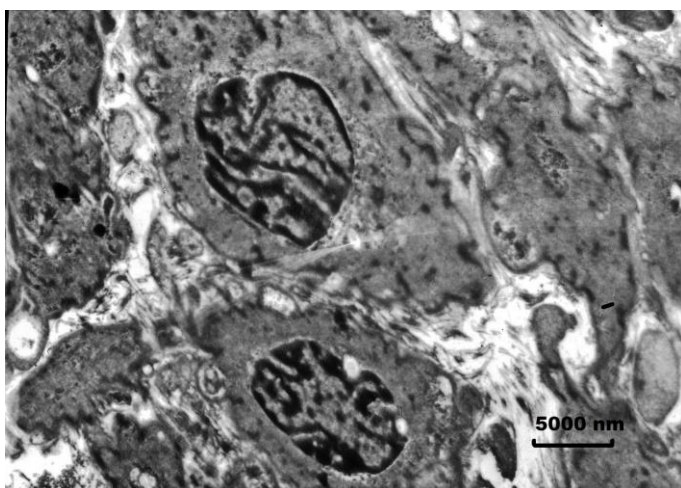


Рисунок 11. Ультраструктура эндотелиоцитов пупочного канатика при преэклампсии: изрезанность ядер, кариопикноз, кариорексис, клазматоз цитоплазмы. Срок гестации 37 недель. ТЭМ х 10000

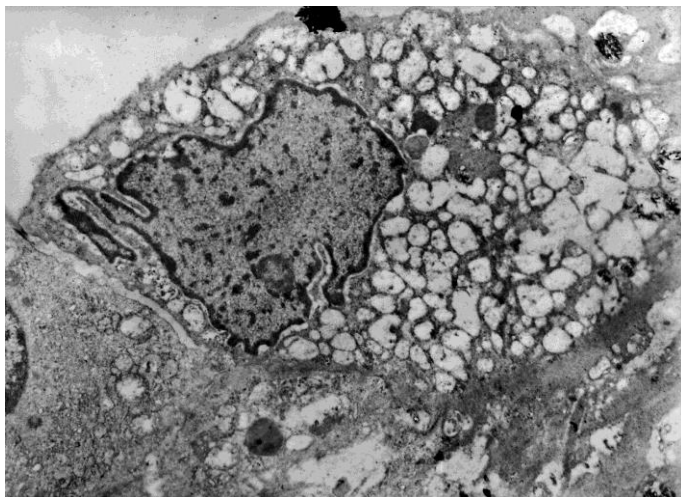


Рисунок 12. Ультраструктура эндотелиоцита пупочного канатика при преэклампсии: субтотальная вакуолизация цитоплазмы (). Срок гестации 33 недели. ТЭМ x 10000

Таким образом, ультраструктурные изменения эндотелия пупочного канатика при преэклампсии представлены выраженными деструктивными изменениями органелл и клеточных ядер. Особенности тяжелой ПЭ являются выраженная «изрезанность» ядер, субтотальная вакуолизация цитоплазмы и выраженный клазматоз эндотелиоцитов. Перечисленные изменения следует относить к инициальным механизмам формирования эндотелиальной дисфункции у новорожденных.

5.4. Особенности экспрессии VEGF, аннексина-V и AGTR1 в эндотелии сосудов пупочного канатика новорожденных, родившихся у матерей с умеренной и тяжелой преэклампсией и без преэклампсии

Результаты иммуногистохимического исследования пуповин, характеризующие особенности экспрессии VEGF и аннексина-V в эндотелии сосудов пупочного канатика у новорожденных от матерей с умеренной и тяжелой преэклампсией представлены в Таблице 23.

Таблица 23. 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 (контрольная группа) n = 30	Пуповины новорожденных от матерей с умеренной ПЭ (1 подгруппа) n = 35	Пуповины новорожденных от матерей с тяжелой ПЭ (2 подгруппа) 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 и контрольной группой; p₂ – статистическая значимость различий между тяжелой ПЭ и контрольной группой; p₃ - статистическая значимость различий при доношенной и недоношенной беременности.

Согласно проведенному исследованию, при доношенной беременности без ПЭ аннексин-V экспрессируется в основном в цитоплазме венозного эндотелия

(Рисунок 13, а). При недоношенной беременности его экспрессия достоверно ($p=0,041$) понижается. Беременность, осложненная умеренной ПЭ, сопровождается увеличением экспрессии аннексина-V как в случае срочных родов ($p=0,023$), так и преждевременных ($p=0,003$), что следует расценивать в качестве адаптивно-компенсаторной реакции, направленной на пролонгирование беременности и поддержание жизнедеятельности плода (Рисунок 13, б, г). Тяжелая ПЭ отличается истощением экспрессии аннексина-V и при доношенной ($p=0,043$) (Рисунок 13, в), и недоношенной ($p=0,023$) беременности.

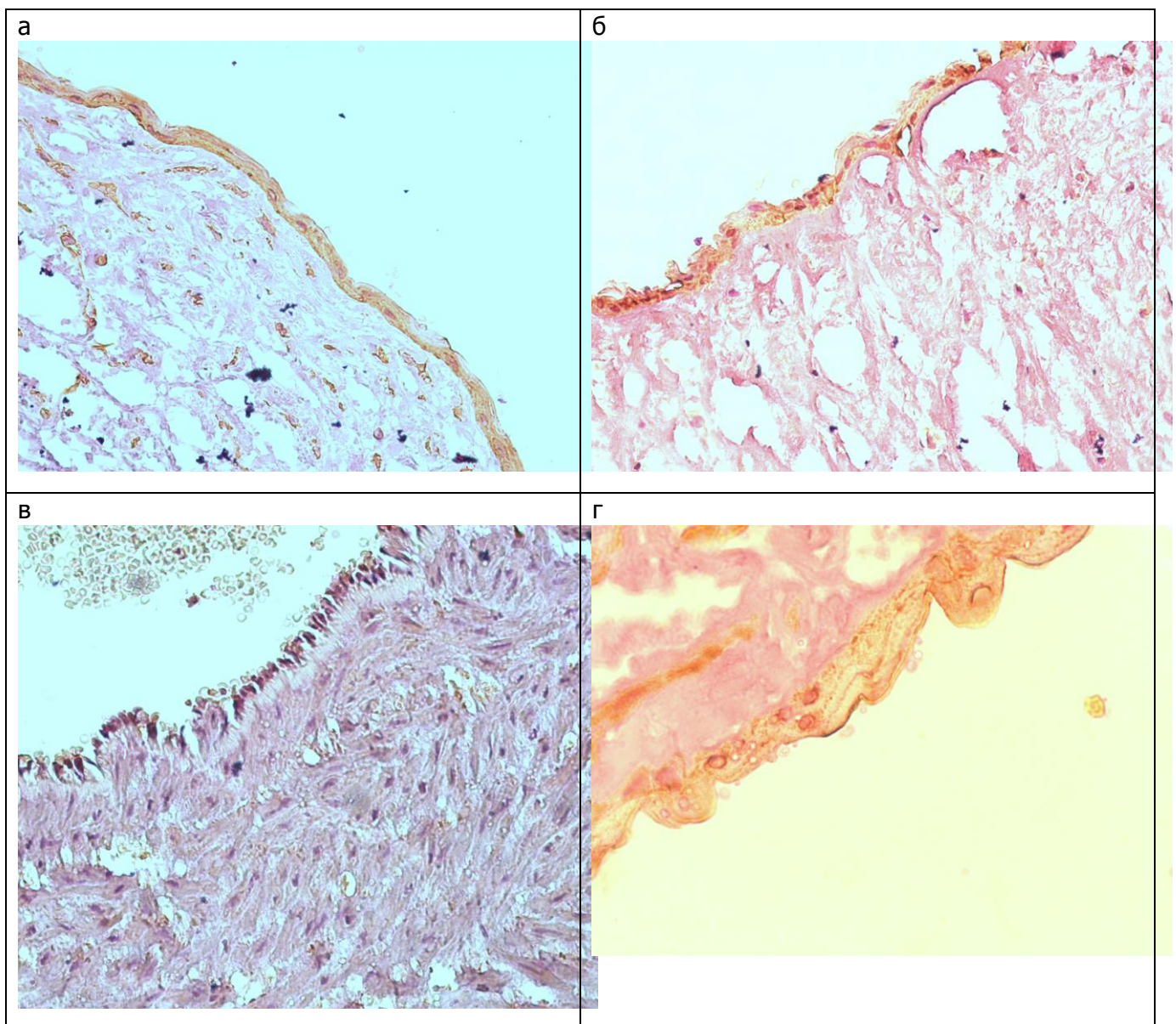


Рисунок 13 . Экспрессия аннексина V в эндотелии сосудов пуповины:

а - при доношенной беременности без преэклампсией (ИЭ 0,23 усл. ед). ИГХ. СМх400; б - при доношенной беременности у женщин с умеренной преэклампсией (ИЭ 0,6 усл. ед). ИГХ. СМх400; в - при доношенной беременности у женщин с тяжелой преэклампсией (ИЭ 0,07 усл. ед). ИГХ. СМх400; г - при недоношенной беременности у женщин с умеренной преэклампсией (ИЭ 0,4 усл. ед). ИГХ. СМх1000.

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) (Рисунок 14, а, б), а беременность, осложненная тяжелой ПЭ, сопровождается достоверным ($p=0,041$) повышением экспрессии биомаркера (Рисунок 14, в), что, вероятно, является одним из эффективных компенсаторных механизмов, направленных на пролонгирование беременности. Недоношенная беременность, осложненная умеренной либо тяжелой ПЭ, отличается пониженным ($p<0,05$) уровнем экспрессии VEGF в эндотелиоцитах пупочного канатика, что является свидетельством эндотелиальной дисфункции (Рисунок 14, г).

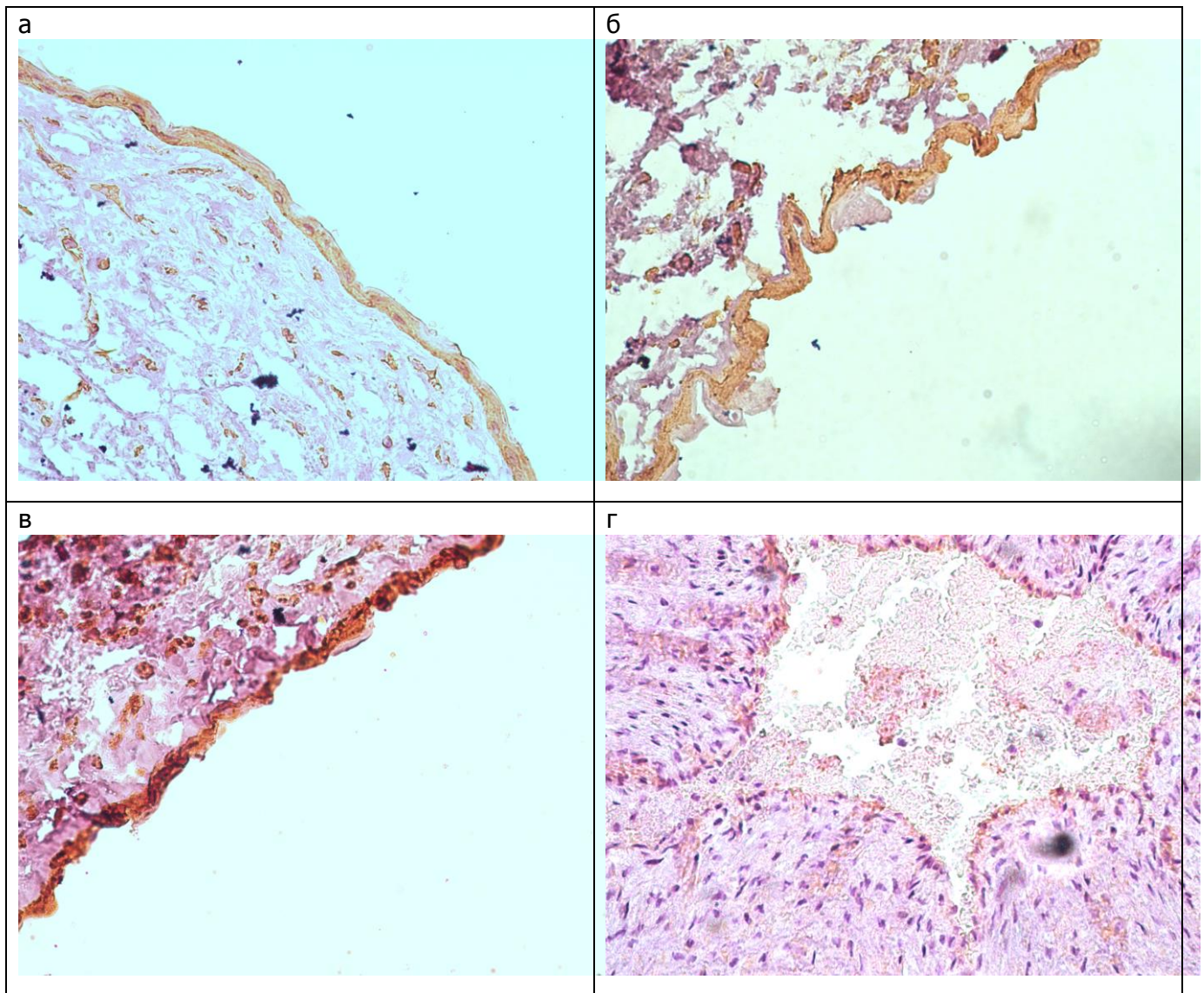


Рисунок 14. Экспрессия VEGF в эндотелии сосудов пуповины:

а - при доношенной беременности без преэклампсии (ИЭ 0,15 усл.ед.). ИГХ. СМх400; б - при доношенной беременности у женщин с умеренной преэклампсией (ИЭ 0,14 усл.ед.). ИГХ. СМх400; в - при доношенной беременности у женщин с тяжелой преэклампсией (ИЭ 0,58 усл.ед.). ИГХ. СМх400; г - слабая при недоношенной беременности у женщин с умеренной преэклампсией (ИЭ 0,17 усл.ед.).

Положительная (+) ИГХ-реакция с антителами к AGTR1 определялась в основном в цитоплазме эндотелиоцитов венозных сосудов при тяжелой ПЭ (Рисунок 15, а, б), 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 (Рисунок 15, в). Аналогичный результат получен при ИГХ-исследовании образцов пуповины разных сроков гестации из группы контроля (Рисунок 15, г). Учитывая опосредованную роль AGTR1 в формировании гипертензивных расстройств, считаем, что умеренная экспрессия маркера в венозном эндотелии пуповины при тяжелой ПЭ беременных может служить маркером формирования эндотелиальной дисфункции плода, увеличивающей риск реализации сердечно-сосудистых заболеваний у будущего ребенка.

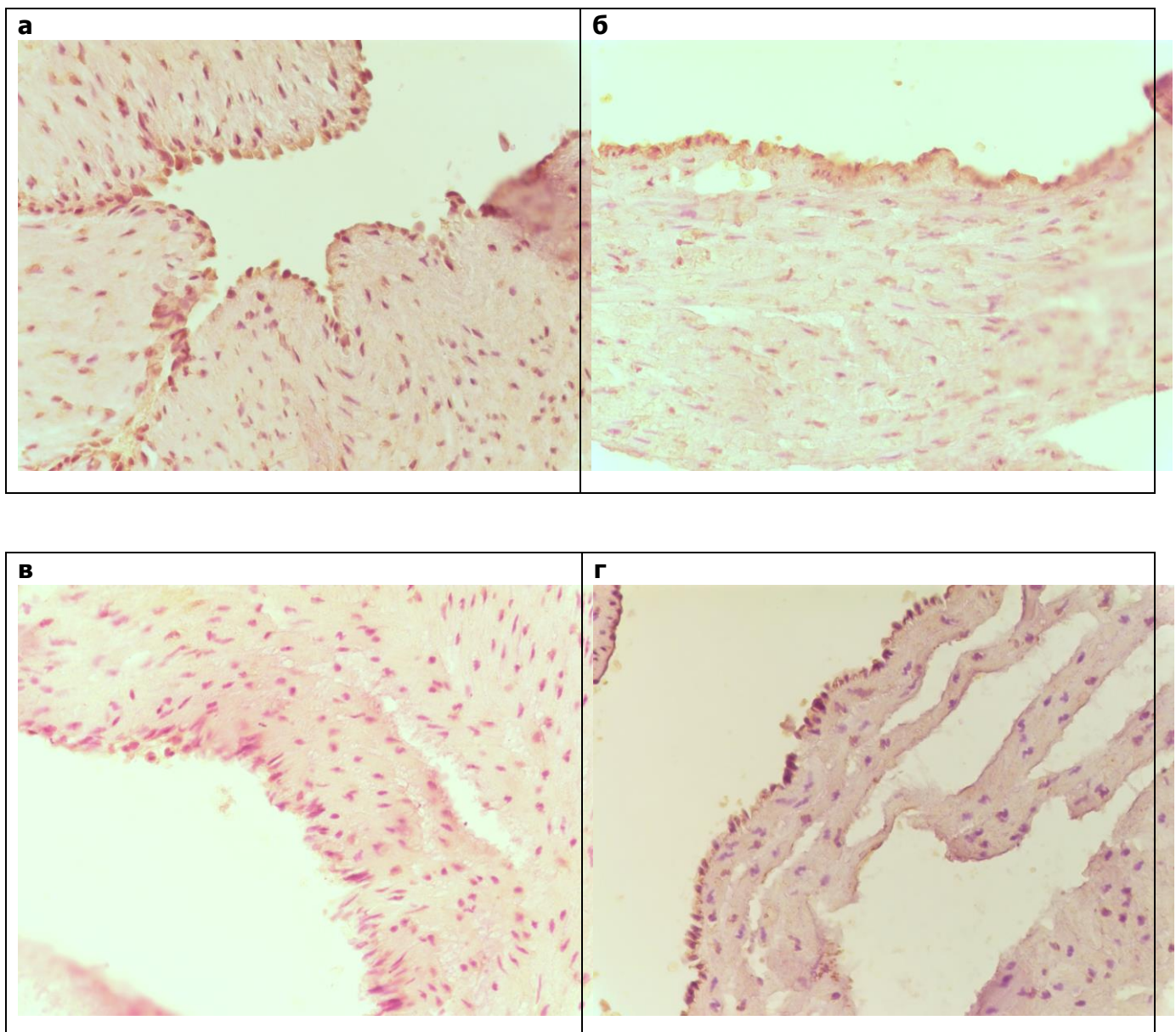


Рисунок 15. Экспрессия AGTR1 в эндотелии сосудов пуповины:

а - положительная (+) в 37 недель гестации при тяжелой преэклампсии. ИГХ. СМх400; б - положительная (+) в 32 недели гестации при тяжелой преэклампсии. ИГХ. СМх400; в - отрицательная в 28 недель гестации при умеренной преэклампсии. ИГХ. СМх400; г - отрицательная в 38 недель гестации у женщины из группы контроля.

Таким образом, оценка иммуногистохимической 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. Беременность, осложненная преэклампсией, отличается разбалансировкой экспрессии аннексина-5 и VEGF вплоть до истощения таковой при тяжелой ПЭ, что, как правило, сочетается с морфологическим субстратом воспаления в пуповине (краевое стояние лейкоцитов, фуникулит). Тяжелая преэклампсия у беременных, в отличие от более легких форм заболевания, сопровождается умеренно выраженной экспрессией AGTR1 в венозном эндотелии пуповины, сочетаясь с деструктивными изменениями и суживанием последнего в просвет сосуда.

5.5. Особенности показателей окислительного стресса и антиоксидантной активности в эндотелиальных клетках сосудов пуповины у новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией и без преэклампсии

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).

В проведенных нами ранее исследованиях удалось проследить изменения показателей функционального состояния эндотелия в пуповинной крови. Выявлено, что у новорожденного от матери с гестозом в 1-е сутки жизни

нарушаются функции эндотелия, что сопровождается повышением количества ДЭ (Попова И. Г. и др., 2014, 2015; Филькина Е. В. И др., 2009)

Однако сообщения об исследовании в лизате эндотелиальных клеток сосудов пупочного канатика показателей окислительного стресса и антиоксидантной активности (АОА) малочисленны.

Для оценки показателей окислительного стресса и АОА в лизате клеток пуповины использовали параметры ХЛ: показатели $I_{\max}$ - значение максимальной интенсивности свечения за время опыта и S - площадь под кривой интенсивности, или полная светосумма, $mV \cdot \text{сек}$, дающие представление о потенциальной способности биологического объекта к свободнорадикальному окислению липидов. Показатели антиоксидантного потенциала: Z - нормированная светосумма, сек; a - относительная светосумма; $\text{tg} \alpha$ - тангенс угла максимального наклона кривой к оси времени, $mV/\text{сек}$, установлено, что снижение величин a и Z и повышение $\text{tg} \alpha$ свидетельствует о повышении антиоксидантной активности. Все параметры рассчитывались автоматически прибором и наиболее информативны для оценки ХЛ.

Интенсивность хемилюминесценции стандартизировали на число эндотелиальных клеток, для этого в кювету биохемилюминометра помещали объем лизата, который предположительно содержит 500 клеток, в этой связи проводили определение содержания десквамированных эндотелиоцитов (ДЭ), выделенных из вены пуповины.

Данные исследования количества ДЭ и показателей хемилюминесценции в лизате эндотелиальных клеток пуповин новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией и без преэклампсии представлены в Таблице 24.

Таблица 24. Содержание ДЭ и показатели хемилюминесценции в лизате эндотелиальных клеток новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией и без преэклампсии, Me (Q1;Q3)

Показатель	Новорожденные от матерей без ПЭ (контрольная группа) n = 30	Новорожденные от матерей с ПЭ (основная группа)		
		всего (основная группа) n = 60	новорожденные от матерей умеренной ПЭ (1 подгруппа) n = 35	новорожденные от матерей с тяжелой ПЭ (2 подгруппа) n = 25
Эндотелиоциты, 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; данные представлены в виде медианы (Me) и квартилей Q1 и Q3 в формате Me (Q1;Q3)

По данным исследования выявлено увеличение количества ДЭ в лизате у новорожденных от матерей с умеренной и тяжелой ПЭ, по сравнению с контролем, что указывает на повреждение эндотелия пуповины. 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 – tga, в группе

новорожденных у матерей с ПЭ в основной группе и в подгруппах также были значимо выше.

Данные исследования количества ДЭ и показателей хемилюминесценции в лизате эндотелиальных клеток пуповин новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией и без преэклампсии в зависимости от срока гестации представлены в Таблице 25.

Таблица 25. Содержание ДЭ и показатели хемилюминесценции в лизате эндотелиальных клеток новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией и без преэклампсии, Me (Q1;Q3)

Показатели	Доношенные новорожденные		Недоношенные новорожденные	
	контрольная группа n = 15	основная группа n = 30	контрольная группа n = 15	основная группа n = 30
Эндотелиоциты, кол-во клеток/мкл	8 [7;9]	7 [6;8]	6 [5;6]	15 [12;17]
p				0,007
I _{max} , мВ	39 [34;47]	42 [36,5;45]	45 [35;54]	62,5 [53;66]
p				
S, мВ x сек	411 [292;431]	403 [389;413]	421 [325;512]	517 [408;585]
p				
a	0,26 [0,25;0,29]	0,25 [0,23;0,29]	0,26 [0,23;0,31]	0,28 [0,24;0,29]
p				
Z, сек	8,17 [7,24;8,69]	8,1 [7,9;8,4]	7,9 [7,5;8,2]	8,7 [7,2;8,9]
p				
tgα мВ/сек	11,9 [9,7;14]	12 [10,5;13]	12 [11;15]	15,3 [12;18]
p				0,037

Примечание – p – статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой; данные представлены в виде медианы (Me) и квартилей Q1 и Q3 в формате Me (Q1;Q3)

По данным исследования в группе доношенных новорожденных достоверных различий не выявлено. Среди недоношенных новорожденных выявлено увеличение количества ДЭ в лизате у новорожденных от матерей с ПЭ, по сравнению с контролем, что указывает на повреждение эндотелия пуповины, $p=0,007$. Отмечены изменения относительных величин медиан угла спада кинетической кривой – $\text{tg}\alpha$, в группе новорожденных у матерей с ПЭ были значимо выше, чем в контроле, $p=0,037$, что свидетельствует об активации антиоксидантной системы.

Таким образом, выявлено, что у новорожденных от матерей с ПЭ установлено развитие окислительного стресса в клетках эндотелия пуповины, которое сопровождается повышением антиоксидантной активности. Это можно расценить как компенсаторную реакцию организма, направленную на жизнеобеспечение и дальнейшую адаптацию организма ребенка к внеутробной жизни. Ранее проведенные исследования хемилюминограмм с использованием модельной системы фосфат-цитрат-люминол лизата клеток сосудов пуповины у новорожденных подтвердили это заключение (Ситникова О. Г. и др., 2013).

5.6. Особенности содержания биохимических показателей эндотелия сосудов пуповины у новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией и без преэклампсии

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 исследований представлены Таблице 26.

Таблица 26. Показатели в лизате эндотелиальных клеток новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией и без преэклампсии, Me (Q1;Q3)

Показатель	Новорожденные от матерей без ПЭ (контрольная группа) n = 30	Новорожденные от матерей с ПЭ (основная группа)		
		всего (основная группа) n = 60	новорожденные от матерей с умеренной ПЭ (1 подгруппа) n = 35	новорожденные от матерей с тяжелой ПЭ (2 подгруппа) 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; данные представлены в виде медианы (Me) и квартилей Q1 и Q3 в формате Me (Q1;Q3)

На основании исследований выявлено, что содержание цГМФ в лизате был достоверно выше в 1,5 раза 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 в 1,4 раза 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 в 1 и 2 подгруппах, по сравнению с контролем (p=0,001).

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. Проведено вычисление прогностического индекса D по формуле:

$D = 2,086 - 0,5156 \times A1 - 0,0951 \times A2$, где:

A1 – концентрация эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), нг/мл,

A2 – концентрация ангиогенина (ANG), пг/мл,

2,086 – CONSTANT,

Если D более 0 – прогнозируют отсутствие ВЖК в раннем неонатальном периоде у недоношенных новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией

Если D менее 0 прогнозируют развитие ВЖК в раннем неонатальном периоде у недоношенных новорожденных от матерей с преэклампсией 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, по данным нашего исследования патоморфология пупочного канатика у новорожденных от матерей с ПЭ характеризуется отеком стромы, спазмом артерий и дилатацией вены в сочетании с истончением стенки последней и очаговой десквамацией атрофически-измененных венозных эндотелиоцитов. На основании проведенного иммуногистохимического исследования сосудов пуповины установлено, что беременность без ПЭ характеризуется умеренной экспрессией VEGF и аннексина-V в эндотелии сосудов. Беременность, осложненная ПЭ, отличается эндотелиальной дисфункцией, в основе которой лежит дисбаланс экспрессии аннексина-5 и VEGF, который более выражен при тяжелой ПЭ, что может являться риском развития преждевременных родов.

Установлено, что в сосудах пуповины новорожденных, родившихся у матерей с ПЭ, на фоне развития окислительного стресса отмечено повышение уровня цГМФ и регулятора ангиогенеза – ангиогенина, что отражает изменение функционального состояния клеток эндотелия пуповины и является компенсаторно-приспособительной реакцией в этих условиях.

Проведена оценка диагностического значения концентрации эндотелиальной синтазы оксида азота и ангиогенина в лизате эндотелиальных клеток, выделенных из вены пуповины, у недоношенных новорожденных, родившихся у матерей с ПЭ при развитии ВЖК в раннем неонатальном периоде в раннем неонатальном периоде. Проведено вычисление прогностического индекса D по формуле и при D менее 0 прогнозируют развитие ВЖК в раннем неонатальном периоде, а при D более 0 судят об отсутствии ВЖК в раннем неонатальном периоде у недоношенных новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией. Способ позволяет своевременно производить профилактические мероприятия для предотвращения формирования данной патологии путём прогнозирования развития ВЖК в раннем неонатальном периоде у недоношенных новорождённых за счёт оценки совокупности наиболее значимых показателей.

Глава 6. ОСОБЕННОСТИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С РАЗВИТИЕМ ДИСФУНКЦИИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ У НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ 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 27.

Таблица 27. 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 1378G	44	62	83,8	42	46	95,6	0,540	0,62(0,47-0,83)
ADD1 1378T	18	62	16,1	4	6	4,35	0,015	1,59(1,20-2,12)
ADD1 1378G/G	44	62	70,9	42	46	91,3	0,007	0,62 (0,47-0,83)
ADD1 1378G/T	16	62	25,1	4	46	8,71	0,018	1,53 (1,14-2,06)
ADD1 1378T/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	6	6,5	0,017	1,56 (1,16-2,09)
AGT C521T								
AGT 521 C	53	62	86,2	40	6	88,1	0,540	0,94 (0,66-1,48)
AGT 521 T	9	62	13,7	5	6	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 1166A	48	62	79,1	35	46	78,2	0,552	1,03 (0,69-1,53)
AGTR1 1166C	13	62	20,9	10	46	21,7	0,552	0,98 (0,65-1,46)
AGTR1 1166A/A	39	62	62,9	29	46	63,1	0,852	0,99 (0,71-1,39)
AGTR1 1166A/C	20	62	32,2	14	46	30,4	0,994	1,04 (0,73-1,46)
AGTR1 1166C/C	4	62	6,45	3	46	6,52	0,704	0,99 (0,51-1,93)
AGTR2 G1675A								
AGTR2 1675G	34	62	54,6	38	46	81,5	0,148	0,61 (0,45-0,82)
AGTR2 1675A	28	62	45,9	8	46	18,4	0,028	1,65 (1,22-2,22)
AGTR2 1675G/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 C825T								
GNB3 825C	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 825C/C	37	62	59,6	30	46	65,2	0,558	0,91 (0,65-1,26)
GNB3 825C/T	21	62	33,8	13	46	28,2	0,534	1,12 (0,79-1,56)
GNB3 825T/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 894G	45	62	72,6	40	46	86,9	0,170	0,72 (0,52-0,98)
NOS3 894T	17	62	27,4	6	46	13,1	0,018	1,40 (1,02-1,91)
NOS3 894G/G	32	62	51,6	33	46	73,9	0,018	0,71 (0,51-0,97)
NOS3 894G/T	26	62	41,9	12	46	26,1	0,087	1,33 (0,97-1,82)
NOS3 894T/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

Частота встречаемости аллеля ADD1 1378G у новорожденных, родившихся у матерей с ПЭ, была сходной (83,8 и 95,6% соответственно, $p=0,540$, $OR=0,62(0,47-0,83)$). Частота встречаемости аллеля ADD1 1378T у новорожденных, родившихся у матерей с ПЭ была достоверно различной по сравнению с контролем и составляла (16,3% и 4,35% соответственно, $p=0,015$, $OR=1,59(1,20-2,12)$). Гомозиготный генотип ADD1 1378G/G имели 70,9% новорожденных от матерей с ПЭ и 91,3% детей контрольной группы ($p=0,007$, $OR=0,90(0,64-1,26)$). Гетерозиготное носительство полиморфизма ADD1 1378G/T у новорожденных основной группы было в три раза выше, чем в контрольной группе (25,8% против 8,7% соответственно, $p=0,018$, $OR=1,09 (0,76-1,51)$), с достоверными различиями. Гомозиготный генотип ADD1 1378T/T не был обнаружен ни у кого из участников контрольной группы, в то время как в основной группе 3,2% обследованных оказались гомозиготами по данному полиморфизму ($p=0,065$, $OR=1,76 (1,49-2,08)$).

Частота встречаемости аллеля AGT 704T у новорожденных, родившихся у матерей с ПЭ была 1,5 раза ниже, чем у детей от матерей без ПЭ (52,4 и 80,4% соответственно, $p=0,542$, $OR=0,60(0,44-0,82)$). Частота встречаемости аллеля AGT 704C у новорожденных, родившихся у матерей с ПЭ была в 2 раза выше по сравнению с контролем и составляла (47,6% и 21,7% соответственно, $p=0,042$, $OR=1,61(1,19-2,19)$). Гомозиготный генотип AGT 704T/T обнаруживался у 27,4% новорожденных матерей с преэклампсией и у 67,2% детей контрольной группы,

что достоверно различалось ($p=0,001$, $OR=0,47(0,31-0,71)$). Гетерозиготное носительство полиморфизма AGT 704T/C у новорожденных основной группы было значительно выше, чем в контрольной (50,0% против 26,1% соответственно, $p=0,012$, $OR=1,45(1,05-1,99)$). Гомозиготный генотип AGT 704C/C в основной группе встречался у 22,5% случаев, тогда как в контрольной группе только 6,5% обследованных были гомозиготами по данному полиморфизму ($p=0,017$, $OR=1,56(1,16-2,09)$).

Частота встречаемости аллеля AGT521C у новорожденных, родившихся у матерей с ПЭ и детей от матерей без ПЭ определялся в сходном проценте случаев, что составило 88,2 и 86,1% соответственно, $p=0,540$, $OR=0,94(0,66-1,48)$. Частота встречаемости аллеля AGT521T у новорожденных, родившихся у матерей с ПЭ и без ПЭ, также определялся в сходном проценте случаев и составляла (13,7% и 11,9% соответственно, $p=0,540$, $OR=1,14(0,74-1,75)$). Гомозиготный генотип AGT521C/C имели 74,1% новорожденных от матерей с ПЭ и 82,6% детей контрольной группы без достоверных различий ($p=0,294$, $OR=0,82(0,58-1,16)$). Гетерозиготное носительство полиморфизма AGT 521C/T выявлено у 15 новорожденных основной группы и 8 новорожденных в контрольной группе без достоверных различий (24,1% и 17,3% соответственно, $p=0,390$, $OR=1,18(0,83-1,68)$). Гомозиготный генотип AGT 521T/T был выявлен у 1 новорожденного в основной группе и не был выявлен ни в одном случае в контрольной группе (1,61% и 0% соответственно, $p = 0,193$, $OR = 1,75(1,48-2,07)$).

Частота аллелей AGTR1 A1166C у новорожденных обеих групп распределялась практически равномерно: аллель AGTR1A присутствовал у 79,1% новорожденных из основной группы и у 78,2% из контрольной группы, в то время как аллель AGTR1 1166C встречался с частотой 20,9% и 21,7% соответственно. Гомозиготный генотип по аллелю AGTR1 1166A/A определялся у основной и контрольной группы в сходном проценте случаев (62,9% и 63,1% соответственно). Гетерозиготный генотип AGTR1 1166A/C в основной группе встречался в 32,2% случаев в основной группе и 30,4% случаев в контроле, разница не достигала

уровня статистической значимости. Гомозиготный генотип AGTR1 1166C/C был выявлен у 4 новорожденных в основной группе и 3 детей контрольной группы (6,45% и 6,52% соответственно, $p = 0,704$, $OR = 0,99(0,51 - 1,93)$).

Частота встречаемости аллеля AGTR2 1675G у новорожденных обеих групп определялся в сходном проценте случаев, в 54,1% и 81,1% случаев ($p = 0,178$, $OR=0,61(0,45-0,82)$) без достоверных различий. Частота встречаемости аллелей AGTR2 1675A содержался у новорожденных основной и контрольной групп с частотой 45,9% и 18,5% соответственно, что достоверно различалось, $p=0,028$, $OR=1,65(1,22-2,22)$. Гомозиготный генотип AGTR2 1675 G/G имели 39,4% новорожденных от матерей с ПЭ и 69,4% детей контрольной группы, что достоверно различалось ($p=0,002$, $OR=0,58(0,41-0,82)$). Гетерозиготное носительство полиморфизма AGTR2 1675 G/A выявлено у 22 новорожденных основной группы и 11 новорожденных в контрольной группе без достоверных различий (36,1% и 23,9% соответственно, $p=0,175$, $OR=1,25(0,90-1,72)$). Гомозиготный генотип AGTR2 1675 A/A был выявлен у 24,5% новорожденных в основной группе и только у 6,5% детей в контрольной группе с достоверной разницей ($p = 0,009$, $OR = 1,59(1,19 - 2,12)$).

Частота аллелей CYP11B2-344 C/T у новорожденных обеих групп распределялась почти одинаково: аллель CYP11B2-344 C встречался у 47,5% новорожденных основной группы и у 44,5% в контрольной, в то время как аллель CYP11B2-344 T имел частоту 52,4% и 55,4% соответственно. Гомозиготный генотип CYP11B2-344C/C был зарегистрирован у 25,8% новорожденных матерей с преэклампсией и у 45,7% детей контрольной группы, что показало достоверные различия ($p=0,034$, $OR=0,54(0,33-0,88)$). Гетерозиготный генотип CYP11B2-344C/T наблюдался в 56,4% случаев в основной группе и в 45,6% в контрольной, однако эта разница не достигала статистической значимости ($p=0,269$, $OR=1,20(0,86-1,67)$). Гомозиготный генотип CYP11B2-344T/T был выявлен у 17,7% новорожденных в основной группе и у 8,7% детей в контрольной группе, без достоверных различий ($p=0,167$, $OR=1,49(1,10-2,02)$).

Частота встречаемости аллеля GNB3 825C у новорожденных, родившихся у матерей с ПЭ и детей от матерей без ПЭ, определялся в сходном проценте случаев, что составило 76,6% и 79,3% соответственно, $p=0,540$, $OR=0,97$ (0,66-1,44). Частота встречаемости аллеля GNB3 825T у новорожденных, родившихся у матерей с ПЭ и без ПЭ, также определялся в сходном проценте случаев и составляла (23,4% и 20,6% соответственно, $p=0,789$, $OR=1,07$ (0,73-1,57)). Гомозиготный генотип GNB3 825C/C имели 59,7% новорожденных от матерей с ПЭ и 65,2% детей контрольной группы без достоверных различий ($p=0,558$, $OR=0,91$ (0,65-1,26)). Гетерозиготное носительство полиморфизма GNB3 825C/T выявлено у 21 новорожденного основной группы и 13 новорожденных в контрольной группе без достоверных различий (33,8% и 28,2% соответственно, $p=0,534$, $OR=1,12$ (0,79-1,56)). Гомозиготный генотип GNB3 825T/T обнаруживался у 4 новорожденных из основной группы и у 3 детей из контрольной группы, что соответствовало 6,45% и 6,52% соответственно ($p=0,988$, $OR=0,99$ (0,51-1,93)).

Частота встречаемости аллеля NOS3-786 T у новорожденных, родившихся у матерей с ПЭ была 1,4 раза ниже, чем у детей от матерей без ПЭ (60,5% и 82,5% соответственно, $p=0,025$, $OR=0,65$ (0,48-0,87)). Частота встречаемости аллеля NOS3-786 C у новорожденных, родившихся у матерей с ПЭ была также достоверно различной по сравнению с контролем и составляла (39,5% и 17,4% соответственно, $p=0,025$, $OR=1,54$ (1,14–2,07)). Гомозиготный генотип NOS3 -786 T/T имели 40,3% новорожденных от матерей с ПЭ и 65,2% детей контрольной группы ($p=0,011$, $OR=0,65$ (0,46-0,91)). Гетерозиготное носительство полиморфизма NOS3-786 T/C у новорожденных в основной и контрольной группах наблюдалось в схожем проценте случаев: 41,9% и 34,8% соответственно ($p=0,451$, $OR=1,14$ (0,82-1,56)). Гомозиготный генотип NOS3 -786 C/C был выявлен у 12 новорожденных в основной группе и 2 детей в контрольной группе, что составляло 19,3% и 4,3% соответственно, $p=0,001$, $OR=1,92$ (1,58-2,32).

Частота встречаемости аллеля NOS3 894G у новорожденных, родившихся у матерей с ПЭ и детей от матерей без ПЭ, определялся в сходном проценте

случаев, что составило 72,6% и 86,3% соответственно, $p=0,170$, $OR=0,72$ (0,52–0,98). Частота встречаемости аллеля NOS3 894T у новорожденных, родившихся у матерей с ПЭ была достоверно различной по сравнению с контролем и составляла (27,4% и 13,1% соответственно, $p=0,018$, $OR=1,40$ (1,02–1,91). Гомозиготный генотип NOS3 894G/G имели 51,6% новорожденных от матерей с ПЭ и 73,9% детей контрольной группы что имело достоверную разницу, $p=0,018$, $OR=0,71$ (0,51–0,97). Гетерозиготное носительство полиморфизма NOS3 894G/T выявлено у 26 новорожденных основной группы и 12 новорожденных в контрольной группе без достоверных различий (41,9% и 26,1% соответственно, $p=0,087$, $OR=1,33$ (0,97–1,82)). Гомозиготный генотип NOS3 894T/T встречался у 6,5% новорожденных основной группы и лишь у одного ребенка в контрольной группе, что составило 1,2%, с достоверной разницей ($p=0,010$, $OR=1,43$ (0,89–2,29)).

Данные сравнительного анализа сочетанного присутствия в генотипе нескольких негативных полиморфных вариантов представлены в Таблице 28.

Таблица 28. 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 (основная группа) $n=100$			Новорожденные от матерей без преэклампсии (контрольная группа) $n = 50$		
	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 28).

Таким образом, в ходе проведенного генетического анализа 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, коррекции имеющихся сердечно-сосудистых нарушений, особенно в случаях развития у них в разные возрастные периоды жизни критических состояний и

тяжелых заболеваний. 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.

Глава 7. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ. АНАЛИЗ ФАКТОРОВ, СПОСОБСТВУЮЩИХ РАЗВИТИЮ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ

7.1. Клиническая характеристика новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией

Были обследованы 151 новорожденных, родившихся от матерей с преэклампсией и без преэклампсии. Все новорожденные были разделены на группы: I группа - 42 ребенка от матерей без преэклампсии, II группа – 109 детей от матерей с ПЭ из них выделена подгруппа IIа, которую составили 64 ребенка от матерей с умеренной ПЭ, подгруппа IIв - 45 детей от матерей с тяжелой ПЭ.

Изучены особенности акушерско-гинекологического анамнеза, а также течение беременности и родов. Также проведен анализ факторов, способствующих развитию эндотелиальной дисфункции у новорожденных, родившихся от матерей с преэклампсией. Дано клиническое описание новорожденных, родившихся от матерей с преэклампсией и без нее.

Данные о наличии экстрагенитальной патологии у матерей обследованных детей представлены в Таблице 29.

Таблица 29. Частота экстрагенитальной патологии у обследованных матерей по данным анамнеза

Нозологические формы заболеваний	Группы женщин			
	женщины без ПЭ (I группа) n=42	женщины с ПЭ (II группа) n=109	женщины с умеренной ПЭ (IIа группа) n=64	женщины с тяжелой ПЭ (IIб группа) n=45
	abc(%)	abc(%)	abc(%)	abc(%)
Экстрагенитальная патология отсутствует	30(72%)	21 (19%)	15(23%)	6 (13%)
p ОШ (95% ДИ)		0,025		

Вегетососудистая дистония по гипертоническому типу	3(8%)	34(32%)	22(35%)	12 (26%)
р ОШ (95% ДИ)		0,001 1,397 (1,063-1,591)		
Миокардиодистрофия	0(0%)	11(10%)	2 (3%)	9 (20%)
р ОШ (95% ДИ)		0,004 1,3 (1,063-1,591)		
Анемия	10(24%)	49 (45%)	29 (43%)	21 (46%)
Ожирение	0(0%)	30 (28%)	15 (23%)	15 (33%)
р ОШ (95% ДИ)		0,026 1,47 (1,273-1,698)		
Хр. заб-ния МВС	2(4%)	13 (12%)	10 (15%)	3 (7%)
Хр. заб-ния ЖКТ	0(0%)	17 (16%)	11 (17%)	6 (13%)
р ОШ (95% ДИ)		0,035 1,365 (1,164-1,805)		
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	0(0%)	9 (8%)	6 (10%)	3 (7%)
р ОШ (95% ДИ)		0,004 1,269 (1,006-1,6)		
Миопия	3(8%)	26 (24%)	11(17%)	15 (33%)

Примечание – р – достоверные различия в сравнении с группой контроля

Анализ данных анамнеза показал, что только у 19% женщин основной группы не выявлено экстрагенитальной патологии, что значительно меньше, чем в контроле ($p=0,025$). При анализе частоты встречаемости отдельных видов патологии отмечается, что у женщин основной группы достоверно чаще выявлялась ВСД по гипертоническому типу ($p=0,001$); миокардиодистрофия ($p=0,004$); ожирение ($p=0,026$); заболевания ЖКТ ($p=0,035$); варикозная болезнь вен нижних конечностей ($p=0,004$). При сравнении групп женщин с умеренной и тяжелой ПЭ достоверных различий между значениями сравниваемых показателей выявлено не было.

Данные о наличии акушерско-гинекологической патологии у матерей обследованных детей представлены в Таблице 30.

Таблица 30. Частота акушерско-гинекологической патологии у матерей по данным анамнеза

Данные анамнеза	Группы женщин			
	женщины без ПЭ (I группа) n=42	женщины с ПЭ (II группа) n=109	женщины с умеренной ПЭ (IIa группа) n=64	женщины с тяжелой ПЭ (IIб группа) n=45
	абс(%)	абс(%)	абс(%)	абс(%)
Заболевания отсутствуют	37(88%)	31(29%)	22(31%)	11(24%)
p ₁		0,023		
Инфекционно-воспалительные заболевания	2(4%)	38(35%)	22(35%)	16(36%)
p ₁ ОШ (95% ДИ)		0,029 1,485 (1,27-1,73)		
Эрозия шейки матки	3(8%)	38(35%)	25 (40%)	13 (28%)
p ₁ ОШ (95% ДИ)		0,003 1,436 (1,22-1,69)		
p ₂				0,004
Самопроизвольный выкидыш	3 (8%)	36 (24%)	17 (27%)	19 (42%)
p ₁ ОШ (95% ДИ)		0,004 1,416 1,203-1,667)		
Искусственный мед.аборт	10 (24%)	57(52%)	34 (53%)	23(51%)

Примечание – p₁– достоверные различия в сравнении с I группой; p₂ – достоверные различия между IIa и IIб группами

При анализе акушерско-гинекологического анамнеза установлено, что в контрольной группе здоровых женщин было достоверно больше, чем в основной группе и составило соответственно 88% и 29% (p=0,023). Выявлены достоверные различия частоты встречаемости инфекционно-воспалительных заболеваний и эрозии шейки матки, по 35% случаев в основной группе и 4% и 8% в контроле (p=0,003); самопроизвольные выкидыши отмечены у 24% женщин основной группы, что в 3 раза чаще, чем в группе контроля (p=0,004). При сравнении групп матерей в зависимости от степени тяжести ПЭ выявлено, что при умеренной ПЭ у матери достоверно чаще встречались эрозии шейки матки, чем при тяжелой ПЭ, p=0,004. В остальных случаях достоверных различий между значениями

сравниваемых групп выявлено не было.

Данные об особенностях течения беременности и родов у матерей обследованных детей представлены в Таблице 31.

Таблица 31. Особенности течения беременности и родов у обследованных женщин

Вид патологии беременности и родов	Группы женщин			
	женщины без ПЭ (I группа) n=42	женщины с ПЭ (II группа) n=109	женщины с умеренной ПЭ (IIa группа) n=64	женщины с тяжелой ПЭ (IIб группа) n=45
	абс(%)	абс(%)	абс(%)	абс(%)
Фетоплацентарная недостаточность	10 (24%)	51 (47%)	24(37%)	27 (60%)
ХВУГП	17 (40%)	80 (73%)	44 (68%)	36 (80%)
p ₁ ОШ (95% ДИ)		0,004 1,536 (1,179-2,01)		
Многоводие	0 (0%)	11 (10%)	5 (8%)	6 (13%)
p ₁ ОШ (95% ДИ)		0,003 1,3 (1,063-1,591)		
Плацентит	11 (8%)	11 (10%)	5 (8%)	6 (13%)
Слабость родовой деятельности	0(0%)	8(7%)	2 (3%)	6 (13%)
p ₁		0,012		
Дискоординация родовой деятельности	0 (0%)	19 (9%)	5 (8%)	14 (31%)
p ₁ ОШ (95% ДИ)		0,012 1,383 (1,186-1,612)		
Дородовое излитие вод	2 (3%)	26 (24%)	17 (27%)	9 (20%)
p ₁ ОШ (95% ДИ)		0,004 1,376 (1,176-1,615)		
Кесарево сечение	18 (42%)	57 (52%)	27 (42%)	30 (67%)
p ₂				0,001

Примечание – p₁– достоверные различия в сравнении с I группой; p₂ – достоверные различия между IIa и IIб группами

Как следует из Таблицы 31 по частоте фетоплацентарной недостаточности и наличию плацентита группы не различались. У женщин II группы достоверно чаще диагностировалось хроническая внутриутробная гипоксия плода,

многоводие ($p=0,004$, $p=0,003$, соответственно). Сравнивая группы по частоте осложнений родов, выявлено, что в основной группе достоверно чаще регистрировались слабость родовой деятельности и дородовое излитие вод ($p=0,012$, $p=0,004$, соответственно). При сравнении групп женщин по степени тяжести преэклампсии, можно отметить, что при тяжелой ПЭ беременность чаще завершалась операцией кесарева сечения ($p=0,001$). В остальных случаях достоверных различий между значениями сравниваемых групп выявлено не было.

Данные о состоянии здоровья детей, родившихся у матерей с ПЭ и без ПЭ при рождении представлены в Таблице 32.

Таблица 32. Состояние детей при рождении от матерей в зависимости от наличия преэклампсии и ее тяжести

Клинические данные	Группы наблюдения		
	новорожденные от матерей без ПЭ (I группа) n= 42	новорожденные от матерей с умеренной ПЭ (IIa группа) n=64	новорожденные от матерей с тяжелой ПЭ (IIб группа) n=45
	абс(%)	абс(%)	абс(%)
Состояние удовлетворительное	32(76,2%)	18(28,1%)	2(4,4%)
p1		0,0004	
p2			0,032
Состояние средней тяжести	4(9,5%)	29(45,3%)	11(24,4%)
p1		0,0003	
p2			0,025
Состояние тяжелое	6(14,3%)	17(26,6%)	32(71,1%)
p1			0,0005
Асфиксия тяжелая	3(7,1%)	5(7,8%)	10(22,2%)
p2			0,026
Асфиксия умеренная	7(16,7%)	26(40,6%)	30(66,7%)
p1		0,004	0,0002
p2			0,0003
Синдром задержки внутриутробного развития плода	9(21,4%)	29(45,3%)	22(48,9%)
p1		0,032	0,004

Количество недоношенных детей	11(26,2%)	40(62,5%)	27(61,1%)
p1		0,001	0,0002
p2			0,002

Примечание – p₁– достоверные различия между I группой и IIa-IIб группами, p₂ – достоверные различия между IIa и IIб группами

В контрольной группе женщин большинство новорожденных родились в срок (73,8%). Недоношенными оказались только 11 детей (26,2%), среди которых 7 родились на сроке гестации 34–36 недель, а 4 – менее 34 недель, включая 1 ребенка на 28-й неделе беременности. Средняя масса тела доношенных новорожденных в контрольной группе составила 3260,0 г (в диапазоне от 3050,0 до 3510,0 г), а у недоношенных – 2375,0 г (от 1917,0 до 3025,0 г). Состояние здоровья 9 детей (21,4%) было диагностировано как СЗВУР. В основном состояние новорожденных при рождении оценивалось как удовлетворительное, асфиксия была зарегистрирована у 23% пациентов, в основном среди глубоко недоношенных детей. Оценка по шкале Апгар на первой минуте составила 3 балла и менее у 3 детей, 4–6 баллов у 7 детей (из них 3 недоношенных и 4 доношенных), а 7 баллов и более получили 32 ребенка.

В группе новорожденных от матерей с умеренной преэклампсией (подгруппа IIa) большинство детей родились преждевременно (62,5%), что является статистически значимой разницей по сравнению с группой новорожденных от женщин без преэклампсии (p=0,001). На сроке гестации 34–36 недель родились 22 ребенка, а менее 34 недель – 18 детей, включая 2 ребенка, родившихся до 28 недель. Средняя масса тела доношенных новорожденных составила 2945,0 г (в диапазоне от 2605,0 до 3290,0 г), а у недоношенных – 1963,5 г (от 1480,0 до 2400,0 г). Состояние здоровья было диагностировано как СЗВУР у 29 новорожденных (45,3%). У большинства детей состояние при рождении оценивалось как средней тяжести из-за асфиксии и морфофункциональной незрелости (таблица 32). Асфиксия умеренная была зарегистрирована у 40,6% пациентов, что значительно выше, чем в I группе (16,7%, p= 0,004). Оценка по шкале Апгар на первой минуте составила 3 балла и менее у 5 детей. Оценка по

Апгар 4–6 баллов была зарегистрирована у 26 детей (40,6%), что статистически значительно чаще, чем в I группе ($p=0,001$).

В группе женщин с тяжелой преэклампсией (подгруппа IIб) большинство новорожденных были недоношенными – 27 детей (61,1%), что статистически значимо отличается от показателей I и II групп ($pI-IIa=0,0002$, $pIIa-IIб=0,002$). На сроке гестации 34–36 недель родилось 17 детей, а менее 34 недель – 10 детей. Средняя масса тела доношенных новорожденных составила 3100,0 г (в диапазоне от 3005,0 до 3200,0 г), а у недоношенных – 1465,0 г (от 990,0 до 1950,0 г). Состояние здоровья было диагностировано как СЗВУР у 22 новорожденных (48,9%), что чаще, чем в I группе (21,4%; $pI-IIб=0,004$). Асфиксия при рождении была зарегистрирована у 88,9% пациентов. Тяжелая асфиксия была зарегистрирована у 10 детей (22,2%), что значимо чаще, чем в контрольной группе новорожденных ($pI-IIб=0,0026$). Частота умеренной асфиксии также была значительно выше у новорожденных от матерей с тяжелой преэклампсией ($pI-IIб=0,0002$, $pIIa-IIб=0,0003$). Оценка по шкале Апгар составила 4–6 баллов на первой минуте у 30 детей (66,7%).

Данные о состоянии здоровья обследованных новорожденных представлены в Таблице 33.

Таблица 33. Структура перинатальной патологии у новорожденных от матерей с ПЭ и без ПЭ

Показатель	Группы наблюдения		
	новорожденные от матерей без ПЭ (I группа) n= 42	новорожденные от матерей с умеренной ПЭ (IIa группа) n=64	новорожденные от матерей с тяжелой ПЭ (IIб группа) n=45
	абс(%)	абс(%)	абс(%)
Перинатальное поражение ЦНС, в том числе:	23(54,8%)	50(78,1%)	42(93,3%)
p ₁		0,026	0,0003
p ₂			0,032
Церебральная ишемия 1 степени	7(16,7%)	7(10,9%)	2(4,8%)

Церебральная ишемия 2 степени	16(38,1%)	41(64,1%)	37(83,3%)
p ₁		0,006	0,0004
p ₂			0,028
Церебральная ишемия 3 степени	1(2,4%)	2(3,1%)	5(11,1%)
p ₁			0,024
Внутричерепные кровоизлияния, в том числе:	8(19,0%)	29(45,3%)	31(68,9%)
p ₁		0,009	0,0002
p ₂			0,022
ВЖК 1 степени	6(14,3%)	23(35,9%)	19(61,3%)
p ₁			0,033
p ₂			0,031
ВЖК 2 степени	2(4,8%)	5(7,8%)	10(32,2%)
p ₁			0,002
p ₂			0,006
ВЖК 3 степени	0	1(1,6%)	2(4,4%)
Дыхательные нарушения в том числе:	6(14,3%)	26(40,6%)	32(71,1%)
p ₁		0,0003	0,0004
p ₂			0,032
РДСН	1(2,4%)	8(12,5%)	11(24,4%)
p ₁		0,032	0,031
Врожденная пневмония на фоне РДСН	4(9,6%)	15(23,4%)	19(42,2%)
p ₁		0,021	0,025
Врожденная пневмония	2(4,7%)	3(4,7%)	2(4,4%)
Респираторная поддержка: -Неинвазивная респираторная терапия	8(19%)	21(32,8%)	19(42,2%)
Потребность в ИВЛ	4(9,5%) 4(9,5%)	13(20,3%) 8(12,5%)	7(15,5%) 12(26,7%)
p ₁		0,012	0,034
Средняя продолжительность ИВЛ (часы)	76,5	151,3	220,1
p ₁			0,023
Неонатальная желтуха	13(30,9%)	14(21,9%)	12(26,7%)
Анемия	3(7,1%)	7(10,9%)	11(32,8%)

Примечание – p₁ – достоверные различия между I группой и IIa-IIб группами

У новорожденных от матерей без преэклампсии перинатальное поражение центральной нервной системы было выявлено у 23 детей (54,8%). Из них церебральная ишемия 1 степени отмечена у 7 детей (16,7%), 2 степени – у 16 (38,1%). Внутрижелудочковые кровоизлияния 1 степени зарегистрированы у 6

детей (14,3%), а вентрикулярная гидроцефалия 2 степени – у 2 новорожденных (4,8%). Дыхательные нарушения были характерны только для 6(14,3%) пациентов от матерей без ПЭ, в том числе врожденная пневмония на фоне респираторного дистресс-синдрома новорожденных – у 4 (9,6%) детей, врожденная пневмония – у 2 (4,7%). Искусственная вентиляция легких (ИВЛ) потребовалась 4(9,5%) детям, средняя ее продолжительность составила $76,5 \pm 32$ часа. Из соматической патологии регистрировалась неонатальная желтуха – у 13 (30,9%) детей. Анемия выявлена у 3 детей (7,1%). После рождения 8 новорожденных (19,0%) были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии, остальные – в отделение новорожденных акушерской клиники. В последующем 15 детей были переведены в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей. Не потребовали последующего наблюдения в условиях стационара и были выписаны из родильного дома домой большинство - 27 (64,3%) детей.

У новорожденных от матерей с умеренной преэклампсией перинатальное поражение центральной нервной системы наблюдалось значительно чаще, чем у новорожденных из первой группы: оно было выявлено у 50 детей (78,1%). Среди них церебральная ишемия 1 степени диагностирована у 7 детей (14,0%), 2 степени – у 41 (82,0%) и 3 степени – у 2 детей с экстремально низкой массой тела, родившихся на 27 и 28 неделях гестации. Вентрикулярная гидроцефалия была выявлена у 29 пациентов (45,3%), из которых 23 (35,9%) имели ВЖК I степени, 5 (17,2%) – II степени, и 1 (1,6%) – III степени (новорожденный с экстремально низкой массой тела, родившийся на 32 неделе с синдромом задержки внутриутробного роста). Дыхательные нарушения зарегистрированы у 26 детей (40,6%) в этой группе, включая респираторный дистресс-синдром новорожденных у 8 (12,5%), врожденную пневмонию на фоне РДСН у 15 (23,4%) и отдельную врожденную пневмонию у 3 (4,7%) детей. Респираторная поддержка потребовалась у 21 пациента (31,25%), в том числе неинвазивная респираторная терапия – у 13, ИВЛ – у 8. Средняя продолжительность ИВЛ в этой группе составила $151,3 \pm 57$ ч. Из соматической патологии у детей этой группы

выявлялась неонатальная желтуха – у 14 (21,8%), открытые фетальные коммуникации – у 26 (40,6%). Анемия диагностирована у 10,9% новорожденных. После рождения 28 детей (43,75%) были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии. Впоследствии умерло 2 ребенка (летальность составила 3,1%); 17 новорожденных были переведены из отделений новорожденных акушерской клиники в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей. Не потребовали последующего наблюдения в условиях стационара и из родильного дома были выписаны домой только 19 (29,7%) детей.

У новорожденных от матерей с тяжелой преэклампсией перинатальное поражение центральной нервной системы наблюдалось у 42 детей этой группы (93,3%), что статистически значительно чаще, чем в других группах ($p_{IIa-IIb}=0,0003$; $p_{I-IIb}=0,032$). В частности, церебральная ишемия 1 степени была выявлена у 2 детей (4,8%); 2 степени – у 37 детей (83,3%) ($p_{I-IIb}=0,0004$, $p_{IIa-IIb}=0,028$); 3 степени – у 5 детей ($p_{I-IIb}=0,024$). Тяжелая церебральная ишемия была зарегистрирована у 3 детей с экстремально низкой массой тела, родившихся на 28 неделе, и у 2 детей с очень низкой массой тела, родившихся на 33 и 35 неделях гестации. Вентрикулярная гидроцефалия была диагностирована у 68,9% (31) пациентов ($p_{I-IIb}=0,0002$, $p_{IIa-IIb}=0,022$), из которых 19 детей (61,3%) имели ВЖК I степени, 10 (32,2%) – II степени ВЖК и 2 ребенка (с экстремально низкой массой тела и выраженным синдромом задержки внутриутробного роста, родившиеся на 27 неделе) имели ВЖК III степени. Респираторные нарушения отсутствовали только у 28,9% новорожденных, тогда как у остальных (71,1%) они были диагностированы, включая респираторный дистресс-синдром у 11 детей ($p_{I-IIb}=0,031$). У 19 детей РДСН сочетался с врожденной пневмонией, у 2 детей диагностирована врожденная пневмония. Респираторной поддержки потребовали 19 пациентов (42,2%), в том числе ИВЛ – 12. Средняя продолжительность ИВЛ в этой группе составила 220 ± 60 часов, что значимо больше, чем в I группе ($p_{I-III} < 0,05$). Кроме того, у детей выявлялась неонатальная желтуха – у 12 (26,7%). Анемия диагностирована у 11 (32,8%) новорожденных. После рождения в отделение реанимации и интенсивной терапии госпитализированы 34

новорожденных (75,6%). Впоследствии умерло 4 ребенка (летальность составила 8,9%), 7 детей были переведены из отделений новорожденных акушерской клиники в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей; из родильного дома были выписаны домой только 4 (8,9%) ребенка.

Была проведена оценка состояния здоровья поздних недоношенных новорожденных во всех группах. Поздними недоношенными (также известными как «почти доношенные», nearterm, late preterm) считаются младенцы, рожденные в сроке гестации от 34 до 36 недель и 6 дней. Частота асфиксии при рождении среди поздних недоношенных новорожденных от матерей с тяжелой преэклампсией составила 79,9%, что выше, чем в группах новорожденных от матерей с умеренной преэклампсией и без преэклампсии (50,0% и 28,7% соответственно, $p_{I-IIb} < 0,05$). Синдром задержки внутриутробного роста (СЗВУР) чаще наблюдался у новорожденных из IIб группы – 69,2% (в I группе – 42,6%, во IIа – 45,0%, $p > 0,05$). Дети, рожденные от матерей с тяжелой преэклампсией, в 2 раза чаще нуждались в респираторной поддержке, включая искусственную вентиляцию легких. Средняя масса тела новорожденных от матерей с умеренной ПЭ составила $2475,5 \pm 193,4$ г, а от матерей с тяжелой ПЭ – $2030,15 \pm 131,7$ г, что было статистически значимо различным ($p_{I-IIb} < 0,05$). При этом различий в росте и окружности головы и груди не обнаружено.

Выявлены различия в группах «умеренно недоношенных» детей, которыми считаются новорожденные, родившиеся на сроке гестации от 32 недель до 33 недель 6 дней. Проявления тяжелой асфиксии регистрировались у 25,6% детей от матерей с тяжелой преэклампсией и у 21,4% – с умеренной преэклампсией, в то время как у детей от матерей без преэклампсии случаев тяжелой асфиксии не было ($p > 0,05$). Значимых различий в показателях физического развития не зафиксировано.

Таким образом, проведенный сравнительный анализ данных акушерско-гинекологического анамнеза и особенностей течения беременности и родов у матерей обследованных детей позволил установить, что наличие ПЭ отрицательно влияет на течение беременности и здоровье будущих детей. Были

выявлены факторы риска развития ПЭ у матери такие как: ВСД по гипертоническому типу (ОШ=1,397, ДИ 1,063-1,591), миокардиодистрофия (ОШ=1,3, ДИ 1,063-1,591), ожирение (ОШ=1,47, ДИ 1,273-1,698), заболевания ЖКТ (ОШ=1,365, ДИ 1,164-1,605), варикозная болезнь вен нижних конечностей (ОШ=1,269, ДИ 1,006-1,6).

При умеренной ПЭ у матери среди экстрагенитальной патологии чаще встречались хронические заболевания мочевыделительной системы, хронические заболевания ЖКТ и варикозная болезнь. При тяжелой ПЭ у матери чаще выявлялись анемия, ожирение и миопия.

Анализ акушерство-гинекологической патологии свидетельствует, что у женщин с ПЭ чаще встречались инфекционно-воспалительные заболевания, эрозии шейки матки, самопроизвольные выкидыши, что несомненно неблагоприятно влияет на плод и является риском реализации внутриутробного инфицирования, что и проявилось высокой частотой инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных детей. Наличие ПЭ различной степени тяжести ассоциировано с повышенным риском развития фетоплацентарной недостаточности, преждевременных родов, а также повышало процент оперативного родоразрешения путём операции кесарева сечения.

Проведенный анализ состояния здоровья новорожденных детей от матерей с ПЭ и без ПЭ позволил отметить, что преэклампсия у матери во время беременности неблагоприятно влияет на состояние здоровья их детей. У детей от матерей с ПЭ чаще диагностировались в неонатальном периоде асфиксия, синдром задержки внутриутробного развития, перинатальные поражения центральной нервной системы и инфекционно-воспалительные заболевания дыхательной системы. У женщин с умеренной преэклампсией дети чаще рождались раньше срока, в большинстве случаев с признаками асфиксии. У новорожденных, родившихся от матерей с тяжелой преэклампсией, чаще диагностировались синдром задержки внутриутробного развития, выраженные респираторные нарушения и тяжелое перинатальное поражение ЦНС (церебральная ишемия II и III степени, внутримозговые кровоизлияния).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Преэклампсия (ПЭ) - специфическая патология беременности, характеризующаяся развитием гипертензии и протеинурии. Известно, что у матерей с ПЭ развивается эндотелиальная дисфункция, причем влияние ПЭ на здоровье новорожденных часто недооценивается, поскольку у новорожденных детей могут отсутствовать патологические проявления (Перфилова В.Н. и др., 2014; Pisaneschi S. et al., 2013; Gumina D.L. et al., 2017; Padmini E., Lavanya S. 2011).

Известно, что в развитии многих заболеваний нарушения функции эндотелия занимают одно из ключевых мест, поэтому оценка эндотелиальной дисфункции важна для своевременного и эффективного лечения этих нарушений. Трудности диагностики эндотелиальных нарушений у новорожденных связаны с особенностями становления функциональной активности эндотелия в периоде ранней постнатальной адаптации на фоне недоношенности и сопутствующей неонатальной патологии (Кузьменко Г.Н., Назаров С.Б. 2011).

Отмечено, что ранний неонатальный период у детей, характеризуется особенностями функции эндотелия в зависимости от гестационного возраста (Попова И.Г. и др., 2013).

В связи с этим актуальным являются исследования направленные на выявление причин и характере эндотелиальных нарушений у новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией .

Основной целью исследования являлось проведение комплексной оценки функции эндотелия у новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией, в процессе их ранней постнатальной адаптации, для выявления эндотелиальных нарушений, уточнения механизмов развития перинатальной патологии у детей и разработки способов диагностики и прогнозирования выявленных изменений.

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 при умеренной и тяжелой ПЭ, по 40 новорожденных у которых гестационный возраст составил 32–35 недель (недоношенные новорожденные) и 35 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 32–35 недель (недоношенные новорожденные) и 50 новорожденных в сроке 37–39 недель (доношенные новорожденные).

Критерии включения в группу женщин с ПЭ: женщины с впервые выявленной артериальной гипертензией после 28-й недели беременности в сочетании с протеинурией. Контрольную группу составили женщины без признаков гипертензивных расстройств и с неосложненным течением беременности на момент обследования. Критерии невключения в группы беременных: острые и обострение хронических воспалительных заболеваний; аллергические реакции на момент обследования; злокачественные новообразования различной локализации; системные заболевания соединительной ткани; хроническая почечная недостаточность. Критерии невключения в группы новорожденных: дети с гемолитической болезнью новорожденного; сепсисом; менингитом; врожденными пороками развития; травматическими перинатальными поражениями центральной нервной системы.

Пациентки, поступившие в акушерскую клинику ФГБУ «ИвНИИ МиД им. В.Н. Городкова» МЗ РФ, подписывали информированное согласие на обследование, включающее взятие крови у их новорожденных, на что имелось одобрение этического комитета ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В.Н. Городкова» МЗ РФ, протокол № 5 от 10.12.2018 г.

Материалом для исследования служила смешанная пуповинная кровь, венозная кровь новорожденных, лизат эндотелиальных клеток сосудов пупочного канатика, срезы пупочного канатика.

В последние годы большое внимание уделяется изучению циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК), в том числе и эндотелиальных клеток-предшественников (ЭКП). Эти клетки отражают состояние эндотелия, степень его повреждения и регенеративные возможности, а так же играют важную роль в развитии и регулировании васкуляризации во время беременности (Szpera-Gozdziewicz A., Breborowicz G.H., 2014).

Пуповинная кровь является одним из богатейших источников кроветворных стволовых клеток. Содержание кроветворных стволовых клеток в пуповинной крови составляет 1-2 % от общего числа лейкоцитов (в среднем 0,3% – 0,5%). Поэтому пуповинная кровь имеет регенеративный потенциал для многих клинических применений (Schmidt-Lucke C., et al., 2010; Flores-Guzmán P., 2013).

Выявлено, что количество ЭКП в пуповинной крови зависит от особенностей течения беременности и родов, наличия острой или хронической гипоксии плода, срока гестации, пола и веса новорожденного (Румянцев А. Г., Румянцев С. А., 2012).

Связь между низкими показателями ЭПК при рождении может быть клинически актуальной и заслуживает дальнейших исследований (Paviotti G. et al., 2011).

У всех новорожденных определяли в пуповинной крови количество циркулирующих эндотелиальных клеток с фенотипом CD45-CD133+VEGFR2+CD34-, эндотелиальные клетки - предшественники (ЭКП) с фенотипом CD45-CD133+VEGFR2+CD34+ с помощью моноклональных антител.

Анализ полученных данных показал, что в пуповинной крови в общей группе новорожденных от матерей с ПЭ количество ядросодержащих клеток достоверно не различались по сравнению с детьми от матерей без ПЭ.

Выявлены особенности при оценке количества этих клеток у новорожденных в зависимости от степени тяжести ПЭ у матери.

У новорожденных от матерей с умеренной ПЭ в пуповинной крови количество ядросодержащих клеток было достоверно выше по сравнению с контролем.

У новорожденных от матерей с тяжелой ПЭ количество ядросодержащих клеток было достоверно ниже по сравнению с контролем и по сравнению с новорожденными от матерей с умеренной ПЭ.

Проведена оценка количества эндотелиальных клеток у новорожденных в зависимости от срока гестации.

У доношенных новорожденных от матерей с ПЭ в общей группе количество ядросодержащих клеток достоверно не различались по сравнению с детьми от матерей без ПЭ.

У доношенных новорожденных от матерей с умеренной ПЭ количество ядросодержащих клеток было выше по сравнению с контролем.

У доношенных новорожденных от матерей с тяжелой ПЭ количество ядросодержащих клеток достоверно не различалось по сравнению с контролем.

У недоношенных новорожденных от матерей с ПЭ в общей группе количество ядросодержащих клеток достоверно не различались по сравнению с детьми от матерей без ПЭ.

У недоношенных новорожденных от матерей с умеренной ПЭ количество ядросодержащих клеток было выше по сравнению с контролем.

У недоношенных новорожденных от матерей с тяжелой ПЭ количество ядросодержащих клеток достоверно не различалось по сравнению с контролем и ниже по сравнению с новорожденными от матерей с умеренной ПЭ.

У новорожденных от матерей с ПЭ в общей группе отмечено повышение общего количества циркулирующих эндотелиальных клеток.

У доношенных новорожденных от матерей с ПЭ общее количество циркулирующих эндотелиальных клеток было достоверно выше, чем у новорожденных от матерей без ПЭ, достоверные повышения обнаружены у новорожденных от матерей с умеренной ПЭ.

У доношенных новорожденных от матерей с тяжелой степенью ПЭ отмечено снижение общего количества эндотелиальных клеток по сравнению с детьми от матерей с умеренной ПЭ.

У недоношенных новорожденных от матерей с ПЭ общее количество циркулирующих эндотелиальных клеток достоверно не различалось, по сравнению с контролем.

У недоношенных новорожденных от матерей с ПЭ количество зрелых эндотелиальных клеток достоверно не различалось, по сравнению с контролем

У недоношенных новорожденных от матерей с ПЭ количество эндотелиальных клеток-предшественников достоверно выше по сравнению с контролем.

Проведена оценка количества клеток у новорожденных в зависимости от степени тяжести ПЭ.

У новорожденных от матерей с умеренной ПЭ отмечено повышение количества эндотелиальных клеток-предшественников и зрелых эндотелиоцитов по сравнению с контролем.

У новорожденных от матерей с тяжелой ПЭ отмечено повышение только количества эндотелиальных клеток-предшественников по сравнению с контролем.

У недоношенных новорожденных от матерей с ПЭ отмечено повышение количества ЭКП у детей при умеренной и при тяжелой ПЭ у матери. Полученные изменения вероятно связаны с незрелостью организма недоношенных новорожденных, а также с воспалительными процессами в организме.

По данным корреляционного анализа выявлены положительные взаимосвязи у недоношенных новорожденных между количеством эндотелиальных клеток предшественников и ростом ребенка. У недоношенных новорожденных выявлено статистически значимое снижение количества ЭКП при хронической гипоксии плода в период беременности ($r_s=0,63; p=0,0225$) 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 на фоне снижения общего число ядродержащих клеток

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.

У недоношенных новорожденных от матерей с преэклампсией наблюдается увеличение количества эндотелиальных клеток - предшественников (ЭКП) как при умеренной, так и при тяжелой преэклампсии матери. При этом у детей, рожденных от матерей с тяжелой преэклампсией, было зафиксировано значительное увеличение общего количества ядросодержащих клеток, ЭКП и зрелых эндотелиоцитов. Процент ЭКП от общего числа ядросодержащих клеток у этих детей был в 2,6 раза выше, чем у новорожденных от матерей с умеренной преэклампсией, что, вероятно, указывает на компенсаторный механизм, действующий в организме новорожденного.

Изучение маркеров, характеризующих функцию эндотелия, представляет большой научный интерес, поскольку эти исследования дают важную информацию относительно механизмов и тяжести эндотелиальной дисфункции (ЭД), а также для прогнозирования рисков развития патологии (Васина Л.В. и др., 2017).

Эндотелий участвует в регуляции тонуса сосудов, гемостаза, ангиогенеза, иммунного ответа, миграции лейкоцитов через сосудистую стенку, осуществляет барьерную функцию. Согласно современным представлениям совокупность клеток эндотелия, выстилающих внутреннюю поверхность сосудов, рассматривается как своеобразный аутокринный, паракринный и эндокринный орган, выполняющий многочисленные функции (Kitchens C.S. et al., 2013).

Основываясь на основных функциях эндотелия, можно выделить типичные формы его дисфункции, включая: вазомоторную — связанную с нарушением выделения вазоактивных веществ; ангиогенную — характеризующуюся избытком ангиогенных факторов и изменением чувствительности эндотелиальных клеток к ним; гемостатическую — включающую изменения в образовании тромбогенных и

антитромбогенных факторов, производимых эндотелием (Петрищев Н.Н. и др., 2007).

Нарушения функции эндотелия занимают одно из ключевых мест в развитии многих заболеваний, а эффективное лечение нарушений невозможно без своевременной оценки степени ЭД, 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., Назаров С.Б., 2011).

В настоящее время широко обсуждается проблема дисфункции эндотелия сосудов в формировании патологического процесса в системе мать–плацента–плод. Эти изменения приводят к развитию хронической внутриутробной гипоксии плода, и как следствие, внутриутробной задержке развития плода, рождению детей с перинатальными поражениями ЦНС, кардиоваскулярными осложнениями, геморрагическим нарушениям, нарушениями функции сердечно-сосудистой, эндокринной, иммунной, дыхательной и других систем (Pisaneschi S. et al., 2013).

Установлено, что у детей, родившихся у матерей с ПЭ, развивается дисфункция эндотелия, которая может привести к развитию патологии периода новорожденности, а в дальнейшем к риску развития сердечно-сосудистых заболеваний (Gumina D.L. et al., 2017; Попова И.Г. и др., 2010).

В результате аномальной плацентации и нарушения перфузии в плаценте при ПЭ высвобождаются факторы, вызывающие дисфункцию эндотелия, синдром системного воспалительного ответа, приводящие к полиорганной недостаточности (Панова И.А. и др., 2016), и к системному окислительному стрессу (ОС) (Mannaerts D. et al., 2018).

В последние годы вызывает интерес исследование газотрансмиттеров крови, таких как оксид азота (NO) и сероводород (H₂S), регулирующих множество физиологических и патофизиологических процессов в организме и имеющих схожие внутриклеточные эффекты (Wang R., 2012).

Оксид азота является важнейшим регулятором сосудистого тонуса. Он синтезируется из L-аргинина при участии NO-синтазы эндотелия сосудов, макрофагов и нейронов, иннервирующих гладкую мускулатуру (Петрищев Н.Н., Власов Т.Д., 2003; Anumba D. O. C. et al., 2009).

Считается, что дефицит оксида азота приводит к спазму сосудов и соответственно к развитию ишемии и гипоксии в тканях (Петрищев Н.Н., Власов Т.Д., 2003; Марков Х.М., 2005; Lamarca B., 2012).

Известно, что оксид азота является признанным маркером эндотелиальной дисфункции, он постоянно продуцируется эндотелием в небольших количествах (так называемый базовый фон), а при воздействиях повреждающих факторов его синтез в эндотелиальных клетках значительно повышается. Как избыточная, так и недостаточная продукция оксида азота может явиться причиной патологических изменений в организме. По данным литературы известно, что оксид азота участвует в регуляции сосудистого тонуса, это обеспечивает нормальное кровообращение жизненно важных органов плода и постнатальную адаптацию новорожденного (Блошинская И. А., 2003).

При нормально протекающей беременности оксид азота обеспечивает физиологическое состояние сосудистой системы, без которого невозможно нормальное функционирование фетоплацентарного комплекса. У новорожденных в первые сутки жизни отмечается способность синтезировать оксид азота, который необходим для обеспечения вазодилатации и ингибирования агрегации тромбоцитов. Выявлено резкое уменьшение активности фермента, стимулирующего образование оксида азота и, следовательно, уровня эндотелиального релаксирующего фактора в крови беременных с преэклампсией (Киселева Н.И. и др., 2004).

Сероводород в последнее время представляет значительный интерес как важная газообразная регуляторная молекула со многими биологическими и физиологическими функциями, включая синаптическую модуляцию, нейропротекцию и расслабление гладких мышц (Zoccali C. et al., 2009).

Относительно высокие концентрации сероводорода были обнаружены в мозге крысы и человека, что предположило возможную физиологическую роль этого газа (Ситдикова Г.Ф., и др., 2014).

Грань между физиологическими и токсическими эффектами сероводорода очень тонкая. По-видимому, клетки млекопитающих имеют четкий регуляторный механизм контроля эндогенного уровня сероводорода в физиологически допустимых пределах. Таким образом, уровень сероводорода в тканях повышается только в ответ на специфическую стимуляцию, притом локально и кратковременно. Затем его концентрация быстро снижается, так как он расщепляется ферментами, связывается с белками или реагирует с другими соединениями (Колесников С.И. и др., 2015).

Эндогенный сероводород играет роль регулятора кровяного давления, участвует в воспалительных процессах, стимуляции ангиогенеза, а также рассматривается возможность его использования для коррекции метаболических нарушений в легких и сердечно-сосудистой системе (Коцюба А. Е., Черток В. М., 2012; Zaichko N. V. et al., 2014; Al-Magableh M. R. et al., 2015).

По данным литературы отмечено, что H_2S является важным регулятором микрососудистой реактивности и способствует вазодилатации. Увеличение сероводорода в крови у новорожденных, свидетельствует о развитии дисфункции эндотелия и нарушении микроциркуляции (Dyson R.M., et al., 2014).

Высокие концентрации сероводорода также оказывают расслабляющее действие на гладкие мышцы кровеносных сосудов посредством активации АТФ-зависимых K^+ (Dyson R.M. et al., 2019).

Учитывая данные литературы, NO и H_2S производят вазодилататорный эффект, хотя имеют различные механизмы действия и являются показателями, которые оценивают вазомоторную функцию сосудистой стенки.

Анализ полученных данных показал, что в пуповинной крови концентрации NOx у новорожденных основной и контрольной групп достоверно не различались. Не отмечено различий в содержании NOx и при анализе данных в зависимости от степени ПЭ у матери.

В венозной крови у новорожденных основной группы отмечено достоверное повышение концентрации NOx по сравнению с детьми контрольной группы.

Отмечены достоверные различия при оценке уровней NOx у новорожденных в зависимости от степени ПЭ.

У новорожденных, родившихся у матерей с умеренной ПЭ, отмечено достоверное повышение уровней NOx по сравнению с контролем.

У новорожденных, родившихся у матерей с тяжелой ПЭ, выявлено снижение уровней NOx по сравнению с контролем, а также по сравнению с детьми от матерей с умеренной ПЭ.

Проведен анализ данных исследований в зависимости от срока гестации новорожденных.

Выявлено, что у доношенных новорожденных от матерей с ПЭ в пуповинной крови уровни NOx достоверно не отличались.

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.

У недоношенных новорожденных в пуповинной крови уровни NOx достоверно не различались.

В венозной крови недоношенных новорожденных отмечено, что содержание NOx было выше у детей при умеренной ПЭ у матери.

У недоношенных новорожденных от матерей с тяжелой ПЭ в венозной крови выявлено достоверное снижение NOx, что вероятно, связано с компенсаторными механизмами и свидетельствует о развитии эндотелиальной дисфункции у этих детей.

Анализ полученных данных показал, что в пуповинной крови концентрации H₂S у новорожденных основной и контрольной групп достоверно не различались.

В венозной крови у новорожденных основной группы отмечено достоверное повышение содержания H₂S по сравнению с детьми контрольной группы.

Отмечены достоверные различия при оценке уровней H_2S у новорожденных в зависимости от степени ПЭ.

У новорожденных от матерей с умеренной ПЭ уровень H_2S был достоверно повышен по сравнению с контролем.

У новорожденных от матерей с тяжелой ПЭ уровни H_2S были повышены по сравнению с контролем, достоверных различий в содержании H_2S у новорожденных при умеренной и тяжелой ПЭ матери не выявлено.

Проведен анализ данных исследований содержания H_2S в зависимости от срока гестации.

У доношенных новорожденных от матерей с ПЭ в пуповинной крови и венозной крови уровни H_2S достоверно не отличались.

У недоношенных новорожденных основной группы в пуповинной крови содержание H_2S было достоверно снижено и при умеренной и при тяжелой ПЭ у матери по сравнению с контролем.

В венозной крови у недоношенных новорожденных содержание H_2S было выше у детей общей группы и при с умеренной ПЭ матери. При тяжелой ПЭ содержание H_2S достоверно не различались.

По данным корреляционного исследования у новорожденных, родившихся у матерей с ПЭ выявлены положительные взаимосвязи между содержанием H_2S в крови и степенью тяжести внутриутробной пневмонии, дыхательной недостаточности, церебральной ишемии, внутрижелудочкового кровоизлияния и анемии, а также отрицательные взаимосвязи с оценкой состояния ребенка по шкале Апгар и его соматометрическими показателями.

Индивидуальный анализ результатов показал, что у всех обследуемых детей в пуповинной крови встречались значения H_2S от 13 мкмоль/л до 84 мкмоль/л. Прослежена взаимосвязь между концентрацией H_2S в пуповинной крови и риском развития внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) у новорожденного. Установлено, что при значении H_2S 35 мкмоль/л и более в пуповинной крови ребенка прогнозируют развитие ВЖК с точностью 85,2%. Разработан способ

прогнозирования внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных, получен патент № 2676703 от 10.01.2021.

Внедрение этого способа позволит своевременно провести лечебные мероприятия. Способ не требует значительных временных затрат, его можно использовать в практической работе врачей клинической лабораторной диагностики, реаниматологов, неонатологов.

Содержание эндотелина-1 в пуповинной крови 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 от матерей с ПЭ выявлено достоверное снижение эндотелина-1 в общей группе и при умеренной и при тяжелой ПЭ у матери.

При исследовании эндотелина 1 в пуповинной и венозной крови у доношенных и недоношенных новорожденных от матерей с ПЭ достоверно не различались по сравнению с контролем.

Выявленные изменения содержания NOx, H₂S и эндотелина-1 в крови новорожденных, родившихся у матерей с ПЭ, возможно, направлено на обеспечение вазодилатации, как компенсаторной реакции организма в период постнатальной адаптации организма ребенка, направленной на жизнеобеспечение.

Несмотря на многочисленные исследования последних лет, механизмы развития ЭД до сих пор до конца не выяснены. Считается, что она имеет комплексную природу, так как очень многие биохимические факторы оказывают влияние на функциональную активность эндотелия. Важная роль в патогенезе преэклампсии отводится нарушениям сосудистой проницаемости эндотелия, одним из ключевых регуляторов которого является сосудисто-эндотелиальный фактор роста (VEGF) (Башмакова Н.В. и др., 2017).

VE-кадгерин – это трансмембранный белок, он играет важную роль в функционировании эндотелия путем образования межклеточных соединений. В процессе ангиогенеза этот белок контролирует миграцию эндотелиальных клеток при формировании сосудистой трубки (Dejana E., 2009).

При исследовании содержания VE-кадгерина в пуповинной крови у новорожденных от матерей с ПЭ в общей группе и по степени тяжести ПЭ достоверных различий не выявлено.

В венозной крови у новорожденных от матерей с ПЭ выявлено достоверное снижение VE-кадгерина по сравнению с контролем, а также при умеренной ПЭ и тяжелой ПЭ у матери, что свидетельствует о повышении проницаемости сосудистой стенки.

Проведен анализ данных исследований содержания VEGF у новорожденных в зависимости от срока гестации.

У доношенных новорожденных и недоношенных новорожденных от матерей с ПЭ в пуповинной крови в общей группе содержание VE-кадгерина было выше по сравнению с контролем.

При исследовании маркеров ангиогенной функции эндотелия в венозной крови у доношенных новорожденных от матерей с ПЭ содержание VE-кадгерина достоверно не изменялось.

У недоношенных новорожденных от матерей с ПЭ отмечено достоверное снижение содержания VE-кадгерина. Полученные изменения свидетельствуют о более выраженном повреждении эндотелия у этих детей.

Гипоксия является наиболее важным индуктором экспрессии VEGF. Уровень VEGF в пуповинной крови обусловлен потребностями нормально развивающейся беременности, когда происходит формирование и развитие сосудистой сети матки, плаценты и плода. Известно, что в раннем постнатальном периоде процессы ангиогенеза запускаются при появлении необходимости дополнительной васкуляризации (Carmeliet P., 2011).

При исследовании сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) в пуповинной крови у новорожденных от матерей с ПЭ в общей группе выявлено достоверное повышение, по сравнению с контролем.

При оценке результатов содержания VEGF по степени тяжести ПЭ у новорожденных при умеренной ПЭ матери достоверных различий не выявлено. У

новорожденных при тяжелой ПЭ у матери содержание VEGF было выше по сравнению с контролем

В венозной крови у новорожденных от матерей с ПЭ выявлено достоверное повышение VEGF по сравнению с контролем, что свидетельствует о повышении проницаемости сосудистой стенки и активации процессов ангиогенеза у этих детей.

При оценке результатов по степени ПЭ выявлено у новорожденных от матерей с умеренной ПЭ повышение VEGF, при тяжелой ПЭ достоверно не различалось по сравнению с контролем. При анализе показателя между новорожденными от матерей с умеренной и тяжелой ПЭ не отмечено достоверных различий.

Проведен анализ данных исследований содержания VEGF у новорожденных в зависимости от срока гестации.

У доношенных новорожденных от матерей с ПЭ в пуповинной крови в общей группе выявлено достоверное снижение VEGF.

У недоношенных новорожденных от матерей с ПЭ в пуповинной крови в содержании VEGF не отмечено достоверных различий.

В венозной крови у доношенных и недоношенных новорожденных от матерей с ПЭ в общей группе выявлено достоверное повышение VEGF

Ангиопоэтин 1 (Ang-1) представляет собой олигомерный секретируемый гликопротеин, который является членом семейства ангиопоэтиновых факторов роста вместе с ангиопоэтином-2 и ангиопоэтином-3. Ang-1 выделяется эндотелием и регулирует рост и созревание кровеносных сосудов (Davis S. et al., 1996).

Известно, что Ang-1 обладает мощным вазопротекторным действием, снижает проницаемость сосудов, обладает противовоспалительным действием и предотвращает гибель эндотелия. Эти функции Ang-1 реализует через стимуляцию рецепторной тирозинкиназы Tie2, которая локализуется на поверхности эндотелиальных клеток (Brindle N. P. J., 2006).

При исследовании уровней ангиопоэтина 1 в пуповинной крови у новорожденных от матерей с ПЭ в общей группе и при умеренной и при тяжелой ПЭ у матери выявлено достоверное повышение показателя.

В венозной крови у новорожденных от матерей с ПЭ также выявлено достоверное повышение ангиопоэтина 1 в общей группе, а также при умеренной и при тяжелой ПЭ у матери по сравнению с контролем.

При анализе данных исследований содержания ангиопоэтина 1 у новорожденных в пуповинной крови в зависимости от срока гестации не выявлено достоверных различий.

В венозной крови у доношенных новорожденных от матерей с ПЭ в общей группе отмечено достоверное повышение ангиопоэтина 1. У недоношенных новорожденных от матерей с ПЭ достоверных различий не выявлено.

Проведено исследование диагностической значимости ангиопоэтина 1 при развитии перинатальной патологии у новорожденных от матерей с ПЭ с использованием ROC-анализа. Выявлена взаимосвязь между уровнем ангиопоэтина 1 в пуповинной крови и развитием церебральной ишемии у новорожденных, родившихся у матерей с ПЭ в раннем неонатальном периоде.

На основании этих данных разработан способ прогнозирования церебральной ишемии у новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией. При содержании ангиопоэтина 1 в пуповинной крови равном 2721 пг/мл или более прогнозируют развитие церебральной ишемии в раннем неонатальном периоде с точностью 90,5%. Получен патент на изобретение № 2770561 «Способ прогнозирования церебральной ишемии у новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией».

Выявлена взаимосвязь между уровнем ангиопоэтина 1 в пуповинной крови и степенью тяжести церебральной ишемии у новорожденных, родившихся у матерей с ПЭ. На основании этих данных разработан способ прогнозирования степени тяжести церебральной ишемии у новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией. беременности с точностью 88%. 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. 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 повышении проницаемости сосудистой стенки, активации процессов ангиогенеза и повреждении эндотелия, 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.

Гемостаз — функция организма, обеспечивающая гемостатический потенциал крови под строгим контролем нейрогуморальной регуляции. Органы и ткани в организме, участвующие в выполнении гемостатической функции, а также в таких процессах жизнедеятельности, как воспаление, репарация тканей, поддержание гомеостаза, образуют систему гемостаза (Кузник Б. И., 2010).

В норме при беременности возникает множество изменений, направленных на обеспечение роста плода. Изменения в системе гемостаза у беременных женщин связаны с появлением нового круга кровообращения — маточно-

плацентарного, необходимого для полноценного обеспечения плода кислородом и питательными веществами, при этом любые отклонения от нормы могут быть чреваты серьезными осложнениями, как для матери, так и для ребенка (Иванов А.В., 2014).

Преэклампсия является одной из актуальных проблем современного акушерства ввиду высокой частоты материнской и перинатальной заболеваемости и смертности (Адамян Л.В., и др., 2017; Pisaneschi S. et al., 2013).

Гипертензивные расстройства у беременных независимо от нозологической формы, сопровождаются развитием воспалительной реакции и эндотелиальной дисфункции, в максимальной степени, выраженной при ПЭ. Усиление фибринолитической, протеолитической и сосудосуживающей активности сыворотки крови при ПЭ усугубляет патологический процесс (Панова И.А. и др., 2016).

Результаты проведенных нами ранее исследований свидетельствуют, что в основе нарушений микроциркуляции у новорожденных при преэклампсии отводится изменению коагуляционного потенциала крови (Кузьменко Г.Н. и др., 2015).

Известно, что гемостаз плода адаптирован не только к условиям внутриутробного пребывания, но также и к родовому стрессу. Влияние родов на систему гемостаза новорожденного рассматривается как сочетание многофакторных экстремальных воздействий на нее. Постнатальная адаптация новорожденного сопровождается воздействием новых факторов, влияющих на гемостаз и требующих дополнительных механизмов поддержания гемореологии. Большинство факторов вызывает повышенную напряженность всей гемостатической системы (Третьякова О.С., 2011).

Новорожденные составляют группу высокого риска тромботических и геморрагических осложнений, риски тромбозов и кровотечений повышаются при наличии у недоношенных новорожденных осложнений [Кольцова Е. М. и др., 2018; Szpecht D. et al., 2016; Bhat R., Monagle P., 2012).

Следует подчеркнуть значительные трудности диагностики указанных выше осложнений, стертость, особенно на ранних этапах, клинической симптоматики, отсутствие доступной системы микротестов для своевременного распознавания коагулопатий (Рузметова Г. Б. и др., 2016).

Актуальным в неонатологии является вопрос о балансе компонентов в системе свертывания, устойчивости этого баланса из-за особенностей гемостаза у новорожденного (Юпатов Е. Ю. и др., 2023).

По данным наших исследований выявлено, что в пуповинной крови у новорожденных от матерей с преэклампсией выявлено достоверное снижение содержания t-РА, по сравнению с детьми от матерей без преэклампсии. При исследовании содержания PAI-1 и тромбомодулина достоверных различий не выявлено.

При анализе исследуемых показателей у новорожденных в зависимости от степени тяжести ПЭ у матери (умеренная и тяжелая ПЭ) уровни t-РА и PAI-1 достоверно не различались. У новорожденных от матерей с тяжелой ПЭ отмечено повышение уровня ТМ, что свидетельствует о дисбалансе факторов регуляции фибринолиза и более выраженном повреждении эндотелия у этих детей.

В пуповинной крови у доношенных новорожденных при ПЭ отмечено достоверное снижение t-РА, остальные показатели достоверно не различались, что свидетельствует о развитии эндотелиальной дисфункции у новорожденных, однако отмечается сбалансированность системы гемостаза. У недоношенных новорожденных при ПЭ достоверных различий не выявлено.

По данным наших исследований, в крови у новорожденных, родившихся у матерей с ПЭ, в основной группе по сравнению с контрольной группой, выявлено повышение уровней t-РА, PAI-1, что свидетельствует о повышении фибринолитической активности, повышение уровня ТМ, указывает на повреждение сосудистого эндотелия.

При анализе исследуемых показателей у новорожденных в зависимости от степени тяжести ПЭ у матери отмечено, что при умеренной ПЭ (в 1 подгруппе) были повышены уровни t-РА, PAI-1, ТМ по сравнению с контрольной группой. У

новорожденных от матерей с тяжелой ПЭ по сравнению с контрольной группой, отмечено повышение t-РА и уровня ТМ, уровень PAI-1 достоверно не отличался, что свидетельствует о дисбалансе факторов регуляции фибринолиза и более выраженном повреждении эндотелия у этих детей. Достоверных различий между исследуемыми показателями новорожденных при умеренной и тяжелой ПЭ у матерей не выявлено

В крови у доношенных новорожденных, рожденных от матерей с ПЭ, отмечено достоверное повышение уровней t-РА, PAI-1, ТМ по сравнению с контрольной группой доношенных новорожденных без признаков ПЭ.

В группе недоношенных новорожденных, родившихся у матерей с ПЭ, по сравнению с контрольной группой недоношенных новорожденных, родившихся у матерей без признаков ПЭ, отмечено достоверное повышение уровней PAI-1 и тромбомодулина, уровень t-РА достоверно не отличался.

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).

Тканевый активатор плазминогена (t-РА) является эндотелиальным активатором, он высвобождается в кровоток под действием разных стимулов. При снижении его концентрации в крови повышается скорость коагуляционных реакций и возникает риск развития тромбообразования. Ингибитор активатора плазминогена (PAI-1), является важным компонентом системы гемостаза, основная его функция ограничить фибринолитическую активность на месте расположения гемостатической пробки. При повышении концентрации PAI-1 снижается активность противосвертывающей системы крови, что приводит к увеличению риска тромбообразования.

Тромбомодулин это маркер для оценки функционирования сосудистого эндотелия – это эндотелиальный белок, основной функцией которого является инактивация тромбина, что приводит к значимому снижению скорости коагуляционных реакций. В норме тромбомодулин связан с мембраной

эндотелиоцитов и практически отсутствует в циркуляции, значимое повышение его концентрации в крови свидетельствует о повреждении эндотелия и нарушении вклада эндотелия в поддержание внутрисосудистого гемостаза, что особенно важно в плане геморрагических осложнений у новорожденных (Кизилова Н.С., 2007).

Выявлены особенности содержания тромбомодулина в пуповинной крови новорожденных от матерей с ПЭ при развитии у них дыхательных нарушений в раннем неонатальном периоде. Содержание тромбомодулина в пуповинной крови у новорожденных при развитии у них дыхательной недостаточности легкой и средней степени тяжести достоверно не различался от данных в группе новорожденных при отсутствии дыхательной недостаточности в раннем неонатальном периоде. При развитии тяжелой дыхательной недостаточности содержание тромбомодулина было повышено в 2,8 раза по сравнению с новорожденными без дыхательной недостаточности. 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%. На основании полученных данных был разработан «Способ прогнозирования тяжелой дыхательной недостаточности у новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией Получен патент на изобретение RU № 2751287 от 12.07.2021.

Известно, что при преэклампсии у матери во время беременности происходит нарушение маточно-плацентарного кровообращения, что приводит к развитию эндотелиальной дисфункции у плода (Авруцкая В. В. и др., 2007; Рубахова Н. Н. и др., 2014; Набатов А. А. и др., 2018)

Вероятно, при преэклампсии у матери на фоне развития эндотелиальной дисфункции в сосудах пуповины происходит нарушение образования в эндотелии тромбомодулина, что сопровождается нарушением регуляции гемостатических функций и снижением фибринолиза в пуповинной крови. Это приводит к повышенному тромбообразованию в крови плода, что вызывает нарушение микроциркуляции и гемодинамические изменения в легких, которые

сопровожаются нарушением дыхательной функции у плода. Известно, что при снижении фибринолиза у новорожденных происходит отложение фибрин-мономеров в легочной ткани, что приводит к нарастанию симптомов дыхательной недостаточности. Эти изменения впоследствии приводят к развитию дыхательных нарушений у новорожденных. Тяжесть дыхательных нарушений зависит от степени эндотелиальной дисфункции в сосудах пуповины (Джобава Э. М. и др., 2013; Кузник Б. И., 2007, 2010).

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 повышение 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. Полученные данные позволяют обеспечить персонифицированный подход к ведению новорожденных детей, родившихся у матерей с преэклампсией, а также своевременность начала проведения профилактических и лечебных мероприятий.

Окислительный стресс является одним из патогенетических механизмов нарушений гестационного периода (бесплодия, невынашивания, преэклампсии), которые приводят к рождению недоношенных детей (Гармаза Ю. М., и др., 2013). Установлено, что продукты, образующиеся при усилении свободнорадикальных реакций, способны напрямую окислять клеточные компоненты, вызывать повреждение мембран клеток, способствовать развитию окислительного стресса

(Taylor C. T., Moncada S., 2010; Poston L. et al., 2011), вызывать нарушение функции эндотелия (Сидорова И. С. и др., 2007).

В связи с этим исследование показателей СРО и общей антиоксидантной активности является актуальным.

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 – $\text{tg}\alpha$, 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 . У новорожденных от матерей с тяжелой и умеренной ПЭ было выявлено увеличение параметров быстрой вспышки – $I_{\max}$ на 62% и 74% соответственно, по сравнению с новорожденными от матерей без ПЭ, что свидетельствует о высокой концентрации активных форм кислорода и свободных радикалов. Отмечено, что изменения относительных величин медиан светосуммы свечения S в группах детей от матерей с умеренной ПЭ на 67% и тяжелой ПЭ на 91% характеризовали развитие окислительного стресса в организме ребенка. Показатель S отражает содержание перекисных радикалов, соответствующих обрыву цепи свободнорадикального окисления (СРО) и позволяет дать оценку системы перекисное окисление липидов – антиоксиданты. Антиоксиданты подавляют активность свободных радикалов за счет разрыва цепей молекул в реакциях СРО и разрушения молекул перекисей (Кокоева Ф. Б. и др., 2014).

У новорожденных от матерей с тяжелой и умеренной ПЭ также было выявлено повышение относительной величины показателя a и показателя Z по сравнению с новорожденными от матерей без ПЭ. Повышение параметров a и Z

позволяет судить о снижении АОА, что, по-нашему мнению, связано с расходом эндогенных антиоксидантов направленное на поддержание прооксидантного - антиоксидантного баланса. Изменения средних медиан угла спада кинетической кривой – $\text{tg}\alpha$, в группе новорожденных у матерей с ПЭ также были выше, что свидетельствует об активации антиоксидантной системы.

На основании анализа с использованием критерия Спирмена в крови новорожденных с тяжелой ПЭ у матери установлены взаимозависимости между показателями ХЛ: величиной светосуммы свечения S и величинами a и Z . У новорожденных от матерей с умеренной ПЭ установлена взаимозависимость между показателями ХЛ: величиной светосуммы свечения S и тангенсом угла $\text{tg}\alpha$. Выявленные корреляционные зависимости между параметрами ХЛ свидетельствуют о том, что у новорожденных с тяжелой и умеренной ПЭ у матери развитие окислительного стресса сопровождается снижением антиоксидантной активности.

При исследовании параметров АОА выявлено увеличение тангенса угла ($\text{tg}\alpha$) наклона кинетической кривой ХЛ на 35%, свидетельствующее о повышении АОА в обеих исследуемых группах, что подтверждается установленной у новорожденных от матерей с тяжелой и умеренной ПЭ прямой положительной корреляционной зависимостью между показателями быстрой вспышки I_{max} , величины светосуммы S и углом спада кинетической кривой $\text{tg}2$. Обнаруженные связи свидетельствуют о включении организмом защитной реакции при окислительном стрессе, направленной на активацию антиоксидантной системы клеток.

Полученные данные свидетельствуют о развитии окислительного стресса у новорожденных, родившихся от матерей с ПЭ, который компенсируется повышением антиоксидантной активности.

Оценка свободнорадикального окисления и антиоксидантной активности методом индуцированной хемилюминесценции выявила, что у новорожденных от матерей с ПЭ отмечается увеличение показателей и в пуповинной, и в венозной крови, что свидетельствует о развитии у них окислительного стресса и

компенсаторном повышении антиоксидантной активности, как защитной реакции организма.

При исследовании показателей индуцированной хемилюминесценции в пуповинной крови у новорожденных, родившихся у матерей с ПЭ и без ПЭ в зависимости от срока гестации достоверных различий не выявлено.

Исследование венозной крови новорожденных, от матерей с ПЭ, методом хемилюминесцентного анализа показал, что у доношенных и недоношенных новорожденных отмечено повышение параметров быстрой вспышки – $I_{\max}$ и величины светосуммы свечения – S , по сравнению с контролем, что свидетельствует о развитии окислительного стресса в организме ребенка. У недоношенных новорожденных от матерей с ПЭ выявлены изменения средних медиан угла спада кинетической кривой – $\text{tg}\alpha$, что указывает на активацию антиоксидантной системы у этих детей. Известно, что при нормальном функционировании организма существует оптимальный баланс между антиоксидантами и прооксидантами. Обнаруженные изменения исследуемых показателей свидетельствуют о компенсаторной активации антиоксидантной системы у недоношенных новорожденных, связанной с развитием окислительного стресса.

Причиной ПЭ, согласно наиболее признанной гипотезе, является нарушение процессов формирования плаценты в самые ранние сроки гестации (Pijnenborg R. et al., 2011).

Нарушение ремоделирования спиральных артерий ведет к снижению перфузии, развитию гипоксии в тканях, усилению свободнорадикального окисления и, как следствие, развитию эндотелиальной дисфункции (Pisaneschi S. et al., 2013). В результате аномальной плацентации и нарушения перфузии в плаценте при ПЭ высвобождаются факторы, вызывающие распространенную эндотелиальную дисфункцию, синдром системного воспалительного ответа, приводящие к полиорганной недостаточности (Панова И. А. и др., 2016) и к системному окислительному стрессу (ОС) (Mannaerts D. et al., 2018).

Установлено, что у детей, родившихся у матерей с преэклампсией, развивается эндотелиальная дисфункция, которая может привести к развитию патологии периода новорожденности, а в дальнейшем - к риску развития сердечно-сосудистых заболеваний (Иванова О. Ю. и др., 2019; Попова И. Г. и др., 2010).

Отмечено, что снижение функциональных возможностей эндотелиальных клеток плода при ПЭ, происходящих вследствие дисфункциональных нарушений в плаценте, негативно влияют на эндотелий плода (Brodowski L. et al., 2017).

Пренатальный онтогенез плода зависит от целого ряда факторов, одним из которых является состояние пупочного канатика. Известно, что короткая или длинная пуповина, устинные узлы и аномальное прикрепление в перинатальном периоде неблагоприятно воздействуют на плод. Многообразие аномалий пупочного канатика и их влияние на состояние плода широко представлено в современной литературе (Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г., 2002), однако особенности выявленных нарушений на фоне различной акушерской патологии освещены недостаточно, что актуально для дальнейшего изучения этой проблемы (Прохоров В. Н. и др., 2014; Муминова З. А., Нишанов Д. А., 2016).

Известно, что плацентарная ишемия способна нарушать функцию митохондрий и выработку энергии трофобластом, что может привести к высвобождению активных форм кислорода (АФК) и развитию реакции свободнорадикального (перекисного) окисления липидов (ПОЛ) (Афанасьева А. А. и др., 2019).

Обладая высокой токсичностью и реактивностью, продукты ПОЛ повреждают эндотелий сосудов, разрушая его мембраны, что приводит к нарушению нормального метаболизма на клеточном и органном уровнях (Ахтамьянов Р. Р. и др., 2014; Иванова А. С. и др., 2011; Кокоева Ф. Б. и др., 2014; Попова И. Г. и др., 2017).

Гистологическое исследование плацент контрольной группы позволило выявить соответствие структуры ворсинчатого хориона гестационному сроку: преобладание специализированных терминальных ворсин с синцитио-

капиллярными мембранами над остальными типами ворсин при доношенной беременности. Доминирование дифференцированных промежуточных ветвей с явлениями хорангиоза и очаговой гиперплазией терминальных ворсин в плацентах при недоношенной беременности. В последах разных сроков гестации выявлялись облитерационная ангиопатия, признаки гематогенного и восходящего инфицирования. Инфаркты ворсин при доношенной беременности были единичными, мелкоочаговыми, при недоношенной беременности располагались преимущественно в периферических отделах плацентарной площадки, что, по данным литературы, следует расценивать как физиологическое явление; инфаркты, выявленные в незрелой плаценте, считаются патологическими (Зенкина В. Г. и др., 2019).

Плацентарная недостаточность, ангиоспастическая, диагностирована при доношенной и недоношенной беременности: в первом случае это носило у всех компенсированный характер, во втором - была субкомпенсированной – у 46,7% женщин и компенсированной - 26,7% женщин.

В плацентах женщин с преэклампсией вне зависимости от степени тяжести последней и продолжительности беременности определялись инфаркты разной локализации: инволютивно-дистрофические изменения эпителия ворсин хориона, сегментарные нарушения дифференцировки ворсин по типу промежуточных недифференцированных ветвей, воспалительные изменения в децидуальной ткани и ворсинчатом хорионе. В 75% наблюдений основной группы диагностирована плацентарная недостаточность, гистологически подтвержденная децидуальной васкулопатией (нарушение ремоделирования спиральных артерий: атероз, фибриноидный некроз, рексис), агглютинацией и фиброзом стромы ворсин, которые обусловлены снижением материнской перфузии, гипертрофией стенок и сужением просвета сосудов ворсин. В 25% случаев плацентарная недостаточность была компенсированной.

Структурными особенностями плацент при умеренной ПЭ являются гипоплазия провизорного органа II степени (дефицит полезной массы 20-29%), выявленная в 68,6% случаев, и умеренно выраженные адаптивно-компенсаторные

процессы в виде гиперплазии терминальных ворсин и гиперемии сосудов промежуточных и терминальных ветвей - морфологический субстрат субкомпенсированной ПН. При тяжелой ПЭ чаще выявляли гипоплазию плаценты III степени (76%/19) - дефицит полезной массы от 30% - и центральную локализацию нарушений материнского кровотока; при гистологическом исследовании диагностировали крупноочаговый фибриноидный некроз базальной пластинки и спиральных артерий, а также распространенные интра- и суббазальные кровоизлияния, составляющие структурную основу декомпенсированной плацентарной недостаточности, ретроплацентарную гематому (ПОНРП).

Адаптивно-компенсаторные процессы в плацентах основной группы носили мелкоочаговый характер и были представлены гиперемией сосудов ворсин и формированием синцитиальных узлов.

Таким образом, выявленные структурные изменения в плацентах родильниц с преэклампсией не являются специфическими. Как правило, это гипоплазия провизорного органа, нарушение дифференцировки ворсин хориона с сохранением недифференцированных промежуточных ворсин на фоне недостатка терминальных ветвей с синцитио-капиллярными мембранами, а также сосудистые нарушения в материнском кровообращении (инфаркты, избыточное образование фибриноида, интрадецидуальные кровоизлияния и ретроплацентарная гематома), агглютинация ворсин, возникающая в результате нарушенной материнской перфузии плаценты. При умеренной ПЭ чаще диагностируются гипоплазия плаценты I-II степени и умеренно выраженные адаптивно-компенсаторные процессы, позволяющие обосновать субкомпенсированную хроническую плацентарную недостаточность. Тяжелая ПЭ чаще сочетается с гипоплазией плаценты III степени, центральной локализацией и распространенным характером нарушений материнского кровотока, составляющими структурную основу декомпенсированной плацентарной недостаточности.

Структура пупочного канатика последов, включенных в контрольную группу, независимо от срока гестации была представлена следующими

компонентами. Эпителий амниона уплощенный либо кубический, однорядный, располагается непрерывным слоем. Вартонов гель, или «студень», заполняющий пространство между сосудах пуповины и амнионом, имеет компактно-губчатую структуру с небольшими участками отека в виде умеренно-широких ячеек в субамниальных отделах. Волокнистые структуры вартонова студня располагаются компактно и упорядоченно вне зоны отека, занимая центральное место на поперечном срезе пуповины, и более рыхло - в зоне отека. Вартонов гель «заселен» клетками гистиоидного ряда - фибробластами, гистиоцитами и лимфоцитами, равномерно рассеянными в поле зрения и дистанцированными друг от друга. Просвет артерий (2) и вены (1), как правило, свободно проходим (70%/21), реже - спазмирован (30%/9) и содержит элементы красной и белой крови, фибрин. Эндотелиоциты, полиморфной формы и размеров, располагаются на базальной мембране вдоль продольной оси сосудов встык по отношению друг к другу (70%/21) либо вертикально и дистанцированно друг от друга (30%/9), что наблюдается в спазмированных участках артерий и вены - на вершинах мышечных «валиков». Последние формируются только при спазме продольного (или внутреннего) гладкомышечного слоя сосуда. В ряде случаев (20%/6) венозный эндотелий был слущен в просвет, визуализировались пристеночные тромбы, умеренный отек продольного и циркулярного мышечных слоев стенки. В 1 наблюдении (3,33%) обнаружена редкоклеточная инфильтрация стенок сосудов элементами «белой» крови.

Морфометрия сосудов и эндотелия пупочного канатика последов разных сроков гестации при беременности, осложненной умеренной и тяжелой преэклампсией, позволила установить статистически-значимое уменьшение толщины венозной стенки и площади венозных эндотелиоцитов по сравнению с контролем.

В пуповинах, усеченных из последов родильниц с преэклампсией, в большинстве случаев наблюдались такие изменения, как выраженный периваскулярный и субамниальный отек вартонова студня с набуханием, деструкцией и нарушением упорядоченности коллагеновых волокон,

межмышечный отек циркулярного гладкомышечного слоя сосудов, спазм артерий. Последний при длительном существовании иногда сопровождается реканализацией сосудов. Дилатация вены сочеталась с гидропической дистрофией эндотелиоцитов, нарушением полярности клеток и их частичным слущиванием в просвет сосуда, образованием эритроцитарных тромбов в поврежденных участках. В 75% наблюдений в сосудах пупочного канатика выявлено краевое стояние Le либо сосудисто-стромальный фуникулит.

Таким образом, у родильниц с преэклампсией в разные сроки гестации сосуды пуповины отличаются спастическим состоянием артерий и застойным полнокровием вены, которое сопровождается отеком венозной стенки, дистрофическими изменениями, атрофией и очаговой десквамацией эндотелиоцитов с последующим образованием эритроцитарных тромбов в поврежденных участках сосудистой стенки.

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 слущиванием в просвет сосуда. В 75% наблюдений был выявлен сосудисто-стромальный 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.

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.

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 венозном 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.

Беременность, осложненная преэклампсией, отличается разбалансировкой экспрессии аннексина-5 и VEGF вплоть до истощения таковой при тяжелой ПЭ, что, как правило, сочетается с морфологическим субстратом воспаления в пуповине (краевое стояние лейкоцитов, фуникулит).

Тяжелая преэклампсия у беременных, в отличие от более легких форм заболевания, сопровождается морфологическими признаками эндотелиальной дисфункции плода в виде умеренновыраженной экспрессии AGTR1 в венозном эндотелии пуповины, сочетаясь с деструктивными изменениями и сдуванием последнего в просвет сосуда.

По данным нашего исследования патоморфология пупочного канатика у новорожденных от матерей с ПЭ характеризуется отеком стромы, спазмом артерий и дилатацией вены в сочетании с истончением стенки последней и очаговой десквамацией атрофически-измененных венозных эндотелиоцитов.

На основании проведенного иммуногистохимического исследования сосудов пуповины установлено, что беременность без ПЭ характеризуется умеренной экспрессией VEGF и аннексина-V в эндотелии сосудов.

Беременность, осложненная ПЭ, отличается эндотелиальной дисфункцией, в основе которой лежит дисбаланс экспрессии аннексина-5 и VEGF, который более выражен при тяжелой ПЭ, что может являться риском развития преждевременных родов.

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).

В проведенных ранее исследованиях отмечены изменения показателей функционального состояния эндотелия в пуповинной крови. Выявлено, что у новорожденного от матери с гестозом в 1-е сутки жизни нарушаются функции

эндотелия, что сопровождается повышением количества ДЭ (Попова И. Г. и др., 2013, 2014, 2015).

Однако сообщения об исследовании в лизате эндотелиальных клеток сосудов пупочного канатика показателей окислительного стресса и антиоксидантной активности (АОА) малочисленны (Попова И. Г. и др., 2017; Колесникова Л. И. и др., 2012).

Для оценки показателей окислительного стресса и АОА в лизате клеток пуповины использовали параметры ХЛ: показатели $I_{\max}$ - значение максимальной интенсивности свечения за время опыта и S - площадь под кривой интенсивности, или полная светосумма, $mV \cdot \text{сек}$, дающие представление о потенциальной способности биологического объекта к свободнорадикальному окислению липидов. Показатели антиоксидантного потенциала: Z - нормированная светосумма, сек; a - относительная светосумма; $\text{tg} \alpha$ - тангенс угла максимального наклона кривой к оси времени, $mV/\text{сек}$, установлено, что снижение величин a и Z и повышение $\text{tg} \alpha$ свидетельствует о повышении антиоксидантной активности. Все параметры рассчитывались автоматически прибором и наиболее информативны для оценки ХЛ. Интенсивность хемилюминесценции стандартизировали на число эндотелиальных клеток, для этого в кювету биохемилюминометра помещали объем лизата, который предположительно содержит 500 клеток, в этой связи проводили определение содержания десквамированных эндотелиоцитов (ДЭ), выделенных из вены пуповины.

По данным исследования выявлено увеличение количества ДЭ в лизате у новорожденных от матерей с умеренной и тяжелой ПЭ, по сравнению с контролем, что указывает на повреждение эндотелия пуповины.

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.

По данным исследования в группе доношенных новорожденных достоверных различий не выявлено.

Среди недоношенных новорожденных выявлено увеличение количества ДЭ в лизате у новорожденных от матерей с ПЭ, по сравнению с контролем, что указывает на повреждение эндотелия пуповины. Отмечены изменения относительных величин медиан угла спада кинетической кривой – $\text{tg}\alpha$, в группе новорожденных у матерей с ПЭ были значимо выше, чем в контроле, что свидетельствует об активации антиоксидантной системы.

Таким образом, выявлено, что у новорожденных от матерей с ПЭ установлено развитие окислительного стресса в клетках эндотелия пуповины, которое сопровождается повышением антиоксидантной активности. Это можно расценить как компенсаторную реакцию организма, направленную на жизнеобеспечение и дальнейшую адаптацию организма ребенка к внеутробной жизни. Ранее проведенные исследования хемилюминограмм с использованием модельной системы фосфат-цитрат-люминол лизата клеток сосудов пуповины у новорожденных подтвердили это заключение (Ситникова О. Г. и др., 2017).

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.

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 в 1 и 2 подгруппах, по сравнению с контролем.

Известно, что цГМФ является вторичным посредником, который необходим для широкого спектра регуляторных процессов на клеточном и субклеточном

уровнях. Функция цГМФ сопряжена с гуанилатциклазой, активность которой регулируется оксидом азота (NO). Эндотелиальный NO синтезируется из L-аргинина в присутствии эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), а также кислорода. NO в свою очередь стимулирует растворимую гуанилатциклазу, что приводит к повышению в клетке уровня цГМФ (Рубцова Н. Н., 2000; Погорелова Т. Н. и др., 2014).

В настоящее время показано, что цГМФ опосредует эффекты широкого спектра гормонов, натрийуретических пептидов, газообразных посредников – NO и CO, Ca²⁺, лекарственных средств и токсинов в различных типах клеток оказывая влияние на активность ряда внутриклеточных белков, транспорт ионов в клетке, цитоскелет и процессы экзо- и эндоцитоза. цГМФ в кровеносных сосудах расслабляет гладкомышечные клетки сосудистой стенки, что приводит к вазодилатации и увеличению кровотока (Рубцова Н. Н., 2000; Погорелова Т. Н. и др., 2014).

Ангиогенин (ANG), является одним из ключевых факторов ангиогенеза. Он участвует в большинстве стадий процесса ангиогенеза, в том числе, связывается с эндотелиальными клетками, стимулирует образование вторичных посредников и активирует клеточно ассоциированные протеазы. Выявлена взаимосвязь между эффектом ангиогенина, как основного ангиогенного фактора и высвобождением внеклеточного NO. Отмечено, что ангиогенин увеличивает уровни NO, тем самым запуская активность синтазы оксида азота (NOS) (Trouillon R. et al., 2010).

Ангиогенин (ANG) - полифункциональный белок, образуется в печени и является естественным стимулятором роста капилляров, а также участвует в процессе ангиогенеза (Ivanov P. et al., 2011). ANG экспрессируется ключевыми плацентарными клетками, а именно сосудистыми, трофобластическими и амниональными клетками (Pavlov N. et al., 2003).

ANG соединяется с рецепторами на клетке и подвергается эндоцитозу внутрь клетки, где накапливается в ядрышках и в цитоплазме (Pan S.C. et al., 2012). Его функции в плаценте не ограничиваются ангиогенезом, он участвует в

поддержании сосудистого и тканевого гомеостаза, а также материнской иммунной толерантности к плоду (Pavlov N. et al., 2014).

Отмечено, что ANG является также нейропротектором и играет важную роль для защиты нейронов мозга от повреждений при гипоксии (Kieran D. et al., 2021).

Ранее определение содержания ANG использовалось в качестве маркера для оценки активности воспаления при заболеваниях кишечника (Koutroubakis I.E. et al., 2004), для оценки морфологических изменений и ангиогенеза в яичниках (Lee H.S. et al., 1999). В эксперименте на крысах выявлено, что повышение концентрации ANG в кровеносных сосудах отмечается при быстром росте кровеносных сосудов и восстановлении тканей, что способствует регенерации при нарушении целостности сосудов (King T. V., 2001). Отмечено, что снижение ангиогенина в крови у пациентов с артериальной гипертензией является одним из факторов риска инсульта (Marek-Trzhonkovska N., 2015).

Эндотелиальная синтаза оксида азота представляет собой фермент, синтезирующий оксид азота (NO), который является небольшой газообразной и липофильной молекулой, участвующей в биологических процессах (Dai B., 2017; Liu T. et al., 2013).

NO необходим для регуляции сосудистого тонуса, что обеспечивает нормальное кровообращение жизненно важных органов плода и постнатальную адаптацию новорожденного (Fish J.E., Marsden P.A., 2006; Блошинская И.А., 2003). Выявлена взаимосвязь между эффектом ангиогенина, как основного ангиогенного фактора и высвобождением внеклеточного NO. Было показано, что ангиогенин запускает активность синтазы оксида азота (NOS), тем самым увеличивает уровни NO (Trouillon R. et al., 2010).

В крови беременных с преэклампсией выявлено резкое уменьшение активности фермента, стимулирующего образование оксида азота и, следовательно, уровня эндотелиального релаксирующего фактора [Киселева Н.И. и др., 2004).

Известно, что при преэклампсии во время беременности у женщины происходит нарушение маточно-плацентарного кровообращения, что приводит к развитию эндотелиальной дисфункции у плода (Филькина Е.В. и др., 2009).

Известно, что при беременности, осложненной преэклампсией, отмечается снижение белка в крови у женщин, что обусловлено как частичным разведением плазмы крови, вследствие задержки жидкости в организме, так и понижением концентрации альбумина (Айламазян Э. К. и др., 2009).

Ранее в исследованиях было отмечено снижение количества альбумина у новорожденных, родившихся от матерей с преэклампсией и в пуповинной крови, и в венозной крови, взятой на первые сутки жизни (Попова И.Г. и др., 2014). Известно, что в первые дни жизни у новорожденного уровень ангиогенина в крови низкий, его максимальное количество поступает в организм ребенка от матери (Cai Y. et al., 2018).

Выявлена взаимосвязь между концентрацией eNOS и ANG в лизате эндотелиальных клеток, выделенных из вены пуповины и развитием ВЖК в раннем неонатальном периоде у недоношенных новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией.

На основании математической обработки полученных данных методом дискриминантного анализа определен прогностический индекс D по формуле:

$D = 2,086 - 0,5156 \times A1 - 0,0951 \times A2$, где:

A1 – концентрация эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), нг/мл,

A2 – концентрация ангиогенина (ANG), пг/мл,

2,086 – CONSTANT

Если D более 0 - прогнозируют отсутствие развития ВЖК в раннем неонатальном периоде у недоношенных новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией.

Если D менее 0 - прогнозируют развитие ВЖК в раннем неонатальном периоде у недоношенных новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией.

Разработан способ прогнозирования внутрижелудочковых кровоизлияний у недоношенных новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией, получен патент на изобретение № 2792565 от 22.03.2023.

Таким образом, установлено, что в сосудах пуповины новорожденных, родившихся у матерей с ПЭ, на фоне развития окислительного стресса отмечено повышение уровня цГМФ и регулятора ангиогенеза – ангиогенина, что отражает изменение функционального состояния клеток эндотелия пуповины и является компенсаторно-приспособительной реакцией в этих условиях. По данным исследования отмечена повышенная экспрессия eNOS и ангиогенина в клетках эндотелия пуповины, что возможно, приводит к недостаточному содержанию этих показателей в пуповинной крови, при этом снижается их вазопротекторное и нейропротекторное действие. Это приводит к развитию гемодинамических нарушений в сосудах мозга у плода и формированию в последующем внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных в раннем неонатальном периоде. Вероятно, снижение уровня показателей в крови возможно не только за счет повышенной экспрессии, но и за счет снижения синтеза этих маркеров, а также транспортных белков, необходимых для осуществления их функций.

Способ прогнозирования развития внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) у недоношенных новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией позволяет своевременно производить профилактические мероприятия для предотвращения формирования данной патологии путём прогнозирования развития ВЖК в раннем неонатальном периоде за счёт оценки совокупности наиболее значимых показателей.

Последние исследования, посвященные развитию преэклампсии и эндотелиальной дисфункции, касаются генетических механизмов этой патологии (Фетисова И. Н. и др., 2019). Показана роль полиморфизма генов, контролирующих тонус сосудистой стенки, а также соотносительного значения наследственных и средовых факторов в развитии данного осложнения беременности (Рокотянская Е. А. и др., 2020). В литературе есть работы, посвященные случаям семейных преэклампсий. Установлено, что семейная

преэклампсия по материнской линии в 4 раза увеличивает риск его развития у дочери, на основании чего исследователи предлагают включить вопрос о семейном анамнезе преэклампсии в практику клинициста (Буштырева И. О., Курочка М. П., 2013). Вместе с тем, многие авторы подвергают сомнению материнскую модель наследования и приоритет в развитии ПЭ относят к действию эмбриональных генов. На сегодняшний день показана роль генов плода в материнской дезадаптации, доказательством этому служит сочетание пузырного заноса, тройни, трисомии по 13 паре хромосом и преэклампсией. Существуют исследования, рассматривающие преэклампсию как результат взаимодействия эмбриональных и материнских геномов материнских геномов (Spencer K., 2008; Thapa K., 2008).

Результаты многоцентрового исследования, проведенного M.R. Peltier et al. (2010), свидетельствуют о сопоставимом по значимости вкладе в риск возникновения преэклампсии как плода, так и матери. Выяснено, что отцовские гены, присутствующие в геноме плода, могут быть причастны к повышенному риску развития ПЭ. Авторами показано, что при наличии преэклампсии у первой супруги мужчины, вероятность развития этого осложнения беременности у второй жены повышается в 1,8 раз. Независимо от того, муж или жена в данной паре были рождены от женщины с преэклампсией во время беременности, их дети имели равные шансы на возникновение преэклампсии при их вынашивании. Существует мнение о преэклампсии как результате генетического конфликта между генами отца и матери (Peltier M. R. et al, 2010).

При изучении особенностей полиморфизма генов, связанных с состоянием сосудистой стенки, не выявлено отличий частоты встречаемости негативных аллелей AGT C521T, AGTR1 A1166C, GNB3 C825T, у новорожденных от матерей с ПЭ и без ПЭ. Гетерозиготное и гомозиготное носительство негативных аллелей указанных генов не отличалось в обследованных группах.

Анализ генных и генотипических частот в гене аддуктина показал, что частота встречаемости аллеля ADD1 1378G не отличалась в обследованных группах. У новорожденных, родившихся у матерей, беременность которых

осложнилась ПЭ, достоверно чаще в генотипе присутствовал негативный аллель ADD1 1378T по сравнению с детьми, рожденными матерями с неосложненным течением беременности. Гомозиготный генотип ADD1 1378G/G имели чаще новорожденные от матерей без ПЭ. Гетерозиготное носительство полиморфизма ADD1 1378G/T у новорожденных основной группы в 3 раза чаще, чем в контрольной группе. Гомозиготный генотип ADD1 1378T/T был выявлен чаще у новорожденных от матерей с ПЭ.

Известно, что активность белка аддуктина, который отвечает за внутриклеточный транспорт ионов натрия и калия, имеет большое значение в развитии артериальной гипертонии. Замена нуклеотида гуанина (G) в кодирующей области гена ADD1 в позиции 1378 на тимин (T) обозначается как генетический маркер G1378T. В результате такой замены в белке аддуцине аминокислота глицин замещается на триптофан (Gly460Trp). Измененный белок (кодируется аллелем T гена ADD1) активирует (Na⁺, K⁺)-АТФазу в почечных канальцах и тем самым способствует задержанию натрия в организме, что является пусковым механизмом развития повышенного артериального давления (Gluckman P.D., 2004).

Частота встречаемости аллеля AGT 704T у новорожденных, родившихся у матерей с ПЭ была реже, чем у детей от матерей без ПЭ. Частота встречаемости негативного аллеля AGT 704C у новорожденных, родившихся у матерей с ПЭ была чаще по сравнению с контролем. Характерно, что в основной группе статистически значимо преобладало по сравнению с контрольной как гетерозиготное носительство негативного аллеля, так и гомозиготное.

Ген AGT кодирует белок ангиотензиноген, который является сывороточным глобулином из альфа-глобулиновой фракции и в основном вырабатывается клетками печени. Под действием ренина ангиотензиноген преобразуется в ангиотензин I, который сам по себе не обладает биологической активностью и является лишь предшественником активного ангиотензина II. Ангиотензиноген относится к группе серпинов, однако, в отличие от большинства из них, не ингибирует другие белки. Уровень ангиотензиногена повышается под

воздействием плазменных кортикостероидов, эстрогена, тиреоидных гормонов и ангиотензина II. Известно около 15 различных аллелей гена AGT. Замена тимина (Т) на цитозин (С) в позиции 704 последовательности ДНК гена AGT связана с развитием гипертонии и рассматривается как генетический маркер T704C. Эта замена приводит к замещению аминокислоты метионина на триптофан (Met235Thr) в позиции 235 аминокислотной последовательности ангиотензиногена, а также к повышению базального уровня транскрипции гена. В результате у людей с генотипом С/С в плазме наблюдается увеличение концентрации ангиотензиногена на 10-20% по сравнению с генотипом Т/Т. В европейской популяции встречаемость С-аллеля составляет 41%, а в африканской популяции он наиболее распространен (87%). Генотипы Т/С и С/С ассоциируются с гипертонией. Ген AGT кодирует ангиотензиноген, который играет ключевую роль в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе, участвующей в регуляции артериального давления. (Третьякова Т. Б., 2019; Акуленко Л. В. и др., 2015).

Исследование полиморфизма генов рецепторов 1-ого и 2-ого типов к ангиотензину II показало, что статистически значимые отличия между новорожденными обеих групп имеют место только по локусу AGTR2 G1675A. У детей, рожденных матерями, беременность которых осложнилась преэклампсией, статистически значимо чаще, чем у новорожденных контрольной группы отмечался низкофункциональный аллель AGTR2 1675A, а также гомозиготный генотип по данному аллелю.

Как известно, основными эффектами рецептора 2-ого типа для ангиотензина II являются вазодилатация и повышение натрийуреза. При наличии в генотипе низкофункционального аллеля, особенно, в гомозиготном состоянии, снижается продукция белковой молекулы данного рецептора, количество рецепторов уменьшается, а также наблюдается частичная потеря ими функции, что и обуславливает гипертензивный эффект (Gabriel F. et al., 2014).

Ангиотензин II взаимодействует с двумя типами клеточных рецепторов ангиотензина II — 1-го и 2-го типов (AT1 и AT2), которые кодируются, соответственно, генами AGTR1 и AGTR2. Сердечно-сосудистые эффекты

ангиотензина II, вызванные AT₂-рецепторами, противоположны тем, что вызывают AT₁-рецепторы. AT₁-рецепторы способствуют увеличению кровяного давления, в то время как AT₂-рецепторы отвечают за его снижение. Максимальное количество AT₂-рецепторов выявляется в тканях плода, после рождения их количество уменьшается. У взрослых они преимущественно экспрессируются в клетках сердца, сосудов, надпочечников, почек и репродуктивных органов. Эти рецепторы также участвуют в регуляции программируемой клеточной гибели (апоптоза), а также в процессах пролиферации и дифференцировки клеток, играя важную роль в развитии организма и его патофизиологии (Xia Y. et al., 2007).

Участок регуляторной области гена AGTR2, где гуанин (G) заменяется аденином (A) на позиции 1675, называется генетическим маркером G1675A. Эта замена изменяет способ регуляции экспрессии гена. Аллель G ассоциируется с активацией транскрипции и увеличением количества рецепторов ангиотензина II 2-го типа на поверхности клеток. Генотипы A/A и G/A связаны с повышенным риском гипертонии, а также с осложнениями беременности и ишемической болезнью сердца. (Sunderland N. et al., 2011).

В гене альдостеронсинтазы при исследовании полиморфизма CYP11B2 C(-344)T не было показано статистически значимых отличий в частотах встречаемости аллельных вариантов между группами новорожденных. Гомозиготный генотип по аллелю «дикого типа» CYP11B2 (-344)C чаще встречался у детей, от матерей без ПЭ.

Присутствие в генотипе аллеля T вызывает увеличение экспрессии гена CYP11B2, что приводит к усилению продукции альдостерона, что способствует задержке натрия и воды в организме и является фактором развития артериальной гипертензии (Рокотянская Е.А. и др., 2020; Azimi-Nezhad M. et al., 2020; Zou A. X. et al., 2020; Procorciuc L. M. et al., 2019).

Частота встречаемости аллеля NOS3-786 T у новорожденных, родившихся у матерей с ПЭ, была реже, чем у детей от матерей без ПЭ. Частота встречаемости аллеля NOS3-786 C была чаще у новорожденных, родившихся у матерей с ПЭ.

Гомозиготный генотип NOS3 -786 T/T чаще встречался в контрольной группе. Частота гомозиготного носительства негативного аллеля NOS3 -786 C/C был чаще у новорожденных в основной группе

Частота встречаемости аллеля NOS3 894G у новорожденных, родившихся у матерей с ПЭ была реже, чем у детей от матерей без ПЭ. Частота встречаемости аллеля NOS3 894T у новорожденных, родившихся у матерей с ПЭ была чаще по сравнению с контролем. Гомозиготный генотип NOS3 894T/T был чаще у новорожденных в основной группе.

Оксид азота (NO) является мощным эндогенным веществом, способствующим расслаблению гладкой мускулатуры в стенках кровеносных сосудов, увеличивающим проницаемость эндотелия и подавляющим прилипание тромбоцитов к стенке сосуда (Van Vliet B. N., Chafe L. L., 2007). Уменьшение активности оксида азота приводит к сужению просвета артерий (вазоконстрикции), что в свою очередь повышает артериальное давление и увеличивает риск тромбообразования. Важно отметить, что в функциях эндотелия ключевую роль играет NO, который синтезируется эндотелиальной NO-синтазой (eNOS, NOS3). Ген NOS3 кодирует белок, известный как эндотелиальная синтаза азота 3-го типа (Ковтун О. П., Цывьян П. Б., 2019).

Наиболее изученные и функционально связанные распространенные варианты NOS3 представляют собой однонуклеотидные полиморфизмы (SNP): промотор -786T/C, G894T. Полиморфизм гена NOS3 T786C и NOS3 G894T обуславливает недостаток работы ферментов, что является причиной снижения синтеза и высвобождения NO, может привести к дисфункции эндотелия и служить основой для развития сердечно-сосудистой патологии. Исследование генотипа по гену NOS3 поможет выявить предпосылки развития гипертонии и ряда других, сопутствующих ей заболеваний, вовремя начать их профилактику (Reshetnikov E. et al., 2019).

При анализе полученных данных генетического исследования выявлено, что у новорожденных, родившихся у матерей с ПЭ, чаще отмечался вариант ADD1 1378T и AGT 704C и гетерозиготное носительство полиморфизма ADD1

1378G/T и AGT 704T/C, а также гомозиготные генотипы AGT 704 C/C и AGTR2 1675 A/A, что достоверно различалось с детьми от матерей без ПЭ. Частота встречаемости аллеля NOS3-786 C и гомозиготный генотип NOS3 -786 C/C достоверно чаще встречался у новорожденных, родившихся у матерей с ПЭ. Частота встречаемости аллеля NOS3 894T и гомозиготный генотип NOS3 894T/T также был выявлен достоверно чаще у новорожденных в основной 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.

Таким образом, в ходе проведенного генетического анализа 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, коррекции имеющихся сердечно-сосудистых нарушений, особенно в случаях развития у них в разные возрастные периоды жизни критических состояний и тяжелых заболеваний. 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.

Выявлены особенности акушерско-гинекологического анамнеза особенности течения беременности и родов и проведен анализ факторов, способствующих развитию эндотелиальной дисфункции у новорожденных от матерей с преэклампсией. Проведена клиническая характеристика новорожденных детей, рожденных от матерей с преэклампсией и без преэклампсии.

Проведенный сравнительный анализ данных акушерско-гинекологического анамнеза и особенностей течения беременности и родов у матерей обследованных детей позволил установить, что наличие ПЭ отрицательно влияет на течение беременности и здоровье будущих детей. Были выявлены факторы риска развития ПЭ такие как: ВСД по гипертоническому типу, миокардиодистрофия, ожирение, заболевания ЖКТ, варикозная болезнь. При умеренной ПЭ у матери среди экстрагенитальной патологии чаще встречались хронические заболевания мочевыделительной системы, хронические заболевания ЖКТ и варикозная болезнь. При тяжелой ПЭ у матери чаще встречались анемия, ожирение и миопия. Среди акушерско-гинекологической патологии у женщин с ПЭ чаще встречались инфекционно-воспалительные заболевания, эрозии шейки матки самопроизвольные выкидыши. Кроме того, было установлено, что наличие преэклампсии (ПЭ) различной степени тяжести связано с повышенным риском развития фетоплацентарной недостаточности и преждевременных родов, а также увеличивает долю оперативного родоразрешения через кесарево сечение. При сравнении состояния здоровья новорожденных от матерей с ПЭ и без нее следует отметить, что преэклампсия у матери негативно сказывается на здоровье их детей. У детей, рожденных от матерей с ПЭ, чаще выявлялись асфиксия, синдром

задержки внутриутробного развития и перинатальные повреждения центральной нервной системы в неонатальном периоде. У женщин с умеренной преэклампсией дети чаще появлялись на свет преждевременно, в том числе с экстремально низким весом, и, как правило, обладали признаками асфиксии. Новорожденные от матерей с тяжелой преэклампсией чаще страдали от синдрома задержки внутриутробного развития, выраженных респираторных нарушений и тяжелых перинатальных повреждений центральной нервной системы, таких как церебральная ишемия II и III степени и внутричерепные кровоизлияния.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ANG	– ангиогенин
Ang1	– ангиопоэтин 1 типа
EGF	– эпидермальный фактор роста
eNOS	– эндотелиальная синтаза оксида азота
H ₂ S	– сероводород
NO _x	– суммарные нитраты и нитриты
PAI-1	– ингибитор тканевого активатора плазминогена 1 типа
t-PA	– тканевой активатор плазминогена
VEGF	– сосудисто-эндотелиальный фактор роста
АОА	– антиоксидантная активность
АФК	– активные формы кислорода
ВЖК	– внутрижелудочковое кровоизлияние
ВУИ	– внутриутробное инфицирование
ГБН	– гемолитическая болезнь новорожденных
ГВ	– гестационный возраст
ДВС	– диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДИ	– доверительный интервал
ИВЛ	– искусственная вентиляция легких
ИГХ	– иммуногистохимия
ИФА	– иммуноферментный анализ
ИЭ	– индекс экспрессии
МВП	– межворсинчатые пространства
н.г.	– недели гестации
НМТ	– низкая масса тела
ОНМТ	– очень низкая масса тела
ОРИТН	– отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных
ОФК	– открытые фетальные коммуникации
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
ХПН	–	хроническая плацентарная недостаточность
цГМФ	–	циклический гуанозинмонофосфат
ЦНС	–	центральная нервная система
ЦЭК	–	циркулирующие эндотелиальные клетки
ЭД	–	эндотелиальная дисфункция
ЭКП	–	эндотелиальные клетки – предшественники

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 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.

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. 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.

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, AGT 704 C, 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

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.

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.

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.

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.

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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айламазян, Э. К. Гестоз и атеросклероз: общность патогенетических механизмов / Э. К. Айламазян, Д. И. Соколов, С. А. Сельковэ // Журнал акушерства и женских болезней. – 2009. – Т. 58, № 1. – С. 4-15.
2. Анализ межгенных взаимодействий в формировании наследственной предрасположенности к синдрому задержки роста плода / Т. Б. Третьякова, Н. С. Демченко, Н. В. Путилова, С. А. Ажибеков // Проблемы репродукции. – 2019. – Т. 25, № 3. – С. 122–128. – DOI 10.17116/repro201925031122.
3. Ангиогенные ростовые факторы и патогенез преэклампсии / Н. В. Башмакова, П. Б. Цывьян, Г. Н. Чистякова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. – Т. 17, № 5. – С. 7–12.
4. Андреева, А. А. Продукция окиси азота у новорожденных, перенесших внутриутробную гипоксию / А. А. Андреева, Т. И. Опарина // Журнал акушерства и женских болезней. – 2010. – Т. 59, № 4. – С. 30–34.
5. Ахтамьянов, Р. Р. Изменение показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у беременных с преэклампсией (обзор литературы) / Р. Р. Ахтамьянов, С. А. Леваков, Н. А. Габитова // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 2. – С. 97–101.
6. Байгильдина, А. А. Особенности метаболизма и структурно-функционального состояния эндотелия при геморрагической лихорадке с почечным синдромом : специальность 03.01.04 «Биохимия» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Байгильдина Асия Ахметовна ; Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Новосибирск, 2014. – 349 с.
7. Биологическое и клиническое значение исследования “ранних” эндотелиальных клеток-предшественников / Е. В. Карелкина, В. С. Моршкин, А. В. Селютин [и др.] // Трансляционная медицина. – 2014. – №

2. – С. 58–66.
8. Блошинская, И. А. Роль основных вазоактивных факторов сосудистого эндотелия / И. А. Блошинская // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2003. – Т. 3, № 4. – С. 7–10.
9. Бувальцев, В. И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний / В. И. Бувальцев // Международный Медицинский Журнал. – 2001. – № 3. – С. 51–59.
10. Буштырева, И. О. Наследственный компонент как фактор риска развития преэклампсии / И. О. Буштырева, М. П. Курочка // Приоритетные задачи охраны репродуктивного здоровья и пути их решения : материалы научно-практической конференции / Министерство здравоохранения РФ, ГБОУ ВПО "Ростовский государственный медицинский университет", ФГБУ "Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии", Министерство здравоохранения Ростовской области. – Ростов-на-Дону, 2013. – С. 16–17.
11. Васина, Л. В. Функциональная гетерогенность эндотелия (обзор) / Л. В. Васина, Т. Д. Власов, Н. Н. Петрищев // Артериальная гипертензия. – 2017. – Т. 23, № 2. – С. 88–102.
12. Венцковская, И. Б. Новые молекулярные механизмы плацентарной дисфункции / И. Б. Венцковская, В. И. Купчик // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2021. – Т. 11, № 6. – С. 730–739.
13. Волкова, Е. В. Роль сосудистых факторов роста в патогенезе плацентарной недостаточности / Е. В. Волкова, Ю. В. Копылова // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2013. – № 2. – С. 29–33.
14. Ворожищева, А. Ю. Генетические факторы развития преэклампсии в популяциях различного этнического происхождения : специальность 03.02.07 «Генетика» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Ворожищева Анна Юрьевна ; Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-

- исследовательский институт медицинской генетики» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – Томск, 2014. – 24 с.
15. Гамзаева, С. Э. Влияние артериальной гипертензии на механизмы формирования маточно-плацентарно-плодового кровотока / С. Э. Гамзаева // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 9. – С. 14–18.
 16. Генетические аспекты развития гестоза на современном этапе (обзор литературы) / С. Г. Цахилова, Д. Х. Сарахова, Г. Н. Джонбобоева [и др.] // Проблемы репродукции. – 2012. – Т. 18, № 5. – С. 98–101.
 17. Геппе, Н. А. Перспективы развития и проблемы детской пульмонологии в России / Н. А. Геппе, И. К. Волков // Пульмонология. – 2007. – № 4. – С. 6.
 18. Гестоз : некоторые генетические механизмы его развития / Л. Н. Сивицкая, Н. Г. Даниленко, Е. И. Барановская, О. Г. Давыденко // Медицинская генетика. – 2014. – № 10. – С. 3–9.
 19. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия / Г. Т. Сухих, В. Н. Серов, Л. В. Адамян [и др.] // Проблемы репродукции. – 2018. – № 24(S6). – С. 80–114.
 20. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и после родовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (протокол лечения) / под редакцией Л. В. Адамян, В. Н. Серова, Г. Т. Сухих, О. С. Филиппова // Проблемы репродукции. – 2017. – Т. 23, № 6. – С. 80–174.
 21. Глуховец, Б. И. Патология последа / Б. И. Глуховец, Н. Г. Глуховец. – Санкт-Петербург : Грааль, 2002. – 448 с.
 22. Горячко, А. Н. Особенности гемостаза у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией в неонатальном периоде / А. Н. Горячко, А. В. Сукало // Здоровье ребенка. – 2020. – Т. 15, № 7. – С. 510–517. – DOI 10.22141/2224-0551.15.7.2020.219233
 23. Гугуева, А. В. Генетические полиморфизмы как фактор риска развития осложнений в системе мать-плацента-плод / А. В. Гугуева, И. О.

- Буштырева, В. В. Чернавский // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2018. – Т. 18, № 2. – С. 34–38.
24. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток в крови / Н. Н. Петрищев, О. А. Беркевич, Т. Д. Власов [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2001. – № 1. – С. 50–52.
 25. Дисфункция эндотелия и система гемостаза в группах риска по развитию акушерской патологии. Системный подход к диагностике и терапии / Э. М. Джобава, К. Р. Некрасова, Д. П. Артизанова [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2013. – Т. 7, № 1. – С. 45–53.
 26. Дисфункция эндотелия после перенесенного гестоза как предиктор сердечно-сосудистой патологии / Н. Н. Рубахова, Л. С. Гуляева, К. О. Рубахов [и др.] // Медицинский журнал. – 2014. – Т. 47, № 1. – С. 102–105.
 27. Долгов, В. В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза / В. В. Долгов, П. В. Свирин. – Москва ; Тверь : Триада, 2005. – 320 с.
 28. Дорофиенко, Н. Н. Роль сосудистого эндотелия в организме и универсальные механизмы изменения его активности (обзор литературы) / Н. Н. Дорофиенко // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2018. – № 68. – С. 107–116. – DOI 10.12737/article_5b1a0351210298.18315210.
 29. Завалишина, С. Ю. Вопросы физиологии / С. Ю. Завалишина, Е. В. Лапшина, И. Н. Медведев. — Сухум, 2011. – 220 с.
 30. Занина, Е. В. Функциональное состояние эндотелия у доношенных новорожденных, родившихся от женщин с гипертонической болезнью / Е. В. Занина, Г. Н. Чистякова, И. А. Газиева // Педиатрия. – 2013. – Т. 92, № 2. – С. 21–23.
 31. Захаров, С. М. Гиперкоагуляционные состояния и беременность / С. М. Захаров, М. А. Чечнева, Т. С. Будыкина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2019. – Т. 19, № 1. – С. 33–37.
 32. Здоровье детей, рожденных от матерей, перенесших угрозу прерывания беременности / А. В. Смирнова, Н. Ю. Борзова, Н. Ю. Сотникова [и др.] //

- Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. – Т. 64, № 5. – С. 27–32.
33. Зенкина, В. Г. Патоморфологические особенности плаценты на разных этапах гестации / В. Г. Зенкина, В. А. Сахоненко, И. С. Зенкин // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 6. – С. 129. <http://www.scienceeducation.ru/ru/article/view?id=29321>. (дата обращения: 05.04.2021).
34. Зимницкая, О. В. Плазменные маркеры эндотелиальной дисфункции при гипертонической болезни (обзор литературы) / О. В. Зимницкая, М. М. Петрова, Д. С. Каскаева // В мире научных открытий. – 2015. – Т. 64, № 4. – С. 204–230.
35. Зиядинов, А. А. Риски преждевременных родов / А. А. Зиядинов, С. С. Аникин, А. Н. Рыбалка // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 2, № 15. – С. 58–64.
36. Иванов, А. В. Нарушение системы гемостаза при беременности : клинико-диагностические аспекты / А. В. Иванов // Лабораторная медицина. – 2014. – Т. 11, № 4. – С. 60–63.
37. Иванов, Д. О. Особенности ангиогенеза у новорожденных с ЗВУР / Д. О. Иванов, Ю. В. Петренко, В. Н. Кашменская // Детская медицина Северо-Запада. – 2013. – Т. 4, № 4. – С. 4–10.
38. Иванова, А. С. Состояние по-зависимых механизмов в плаценте и у плодов белых крыс при нормальной беременности и на фоне нарушения маточно-плацентарного кровообращения / А. С. Иванова, И. Г. Попова, С. Б. Назаров // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2011. – № 2. – С. 32–35.
39. Иванова, О. Ю. Состояние вазорегулирующей функции эндотелия при физиологическом и осложненном течении беременности / О. Ю. Иванова, М. Г. Газазян, Н. А. Пономарева // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2010. – № 4. – С. 67–72.

40. Изменения в эндотелиальной системе сосудов беременных при гестозе / В. В. Авруцкая, А. Ю. Орлов, А. Ю. Пономарева [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007. – № 1. – С. 4–6.
41. Иммуногистохимические методы : руководство / ed. by George L. Kumar, Lars Rudbeck : ДАКО; перевод с английского под редакцией Г. А. Франка, П. Г. Малькова. – Москва, 2011. – 224 с.
42. Индивидуальные особенности изменения показателей свертывания крови у небеременных и беременных женщин под влиянием оксида азота *in vitro* / М. М. Клычева, С. Б. Назаров, Г. Н. Кузьменко, О. Г. Ситникова // Таврический медико-биологический вестник. – 2016. – Т. 19, № 4. – С. 38–41.
43. Инновационная технология оценки гемостатического потенциала крови недоношенных новорожденных / Г. Н. Кузьменко, С. Б. Назаров, И. Г. Попова [и др.] // Российский педиатрический журнал. — 2015. – Т. 18, № 2. – С. 4–10.
44. Использование метода пространственной генерации тромбина для оценки прокоагулянтной активности тромбоцитов после трансфузии тромбоконцентрата у детей / Е. М. Кольцова, А. Н. Баландина, И. А. Демина [и др.] // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2016. – № 15. – С. 32–39.
45. 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.
46. Калиматова, Д. М. Маркеры эндотелиальной дисфункции у беременных, перенесших грипп во время беременности : динамика и прогностическая ценность / Д. М. Калиматова, Е. П. Шатунова // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2014. – № 1. Публикация 2-219. URL: [//www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/5043.pdf](http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/5043.pdf) (дата

обращения: 28.01.2016).

47. Капилляры, эндотелий и аэробная тренировка / А. А. Набатов, А. С. Назаренко, Н. Х. Давлетова, Ф. А. Мавлиев // Наука и спорт: современные тенденции. – 2018. – Т. 21, № 4. – С. 30–36.
48. Карамышева, А. Ф. Механизмы ангиогенеза. Обзор / А. Ф. Карамышева // Биохимия. – 2008. – Т. 73, № 7. – С. 935–948.
49. Кизилова, Н. С. Клинико-лабораторная диагностика системы гемостаза, принципы и схемы исследования / Н. С. Кизилова. – Новосибирск, 2007. – 216 с.
50. Киреева, О. В. Особенности адаптации новорожденных детей, родившихся от матерей с преэклампсией, в раннем неонатальном периоде / О. В. Киреева, Е. Ю. Емельянчик, А. Б. Салмина // Сибирское медицинское обозрение. – 2019. – № 6. – С. 24–31. – DOI 10.20333/2500136-2019-6-24-31.
51. Киселева, Н. И. Маркеры дисфункции эндотелия при гестозе. Дисфункции эндотелия : экспериментальные и клинические исследования / Н. И. Киселева, С. Н. Занько, А. П. Солодков // Труды III международной научно-практической конференции. – Витебск : Изд-во ВГМУ, 2004. – С. 201–204.
52. Клинико-лабораторная оценка функции эндотелия при развитии перинатальных поражений ЦНС у новорожденных от матерей с гестозом / И. Г. Попова, Т. В. Чаша, Г. Н. Кузьменко [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2010. – Т. 55, № 4. – С. 18–22.
53. Клинико-лабораторная оценка эндотелиальной дисфункции в сосудах пупочного канатика при гестозе / Е.В. Филькина, Л.В. Посисеева, С.Б. Назаров [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2009. – Т. 8, №3(31). – С. 73-75.
54. Клиточенко, Г. В. Этиология, патогенез и диагностика перинатального поражения нервной системы у детей / Г. В. Клиточенко, Н. В. Малюжинская // Лекарственный вестник. – 2019. – Т. 13, № 1(73). – С. 38–41.
55. Кобчикова, А. В. Исследование уровня гомоцистеина и показателей наследственных тромбофилий у беременных с гестозом / А. В. Кобчикова,

- А. В. Арутюнян, М. С. Зайнулина // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – Т. 61, № 2. – С. 21–26.
56. Ковтун, О. П. Преэклампсия матери и программирование сердечно-сосудистого здоровья ребенка / О. П. Ковтун, П. Б. Цывьян // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. – Т. 64, № 4. – С. 19–25. – DOI 10.21508/1027–4065–2019–64–4–19–25).
 57. Колесников, С. И. Сероводород как третья эссенциальная газовая молекула живых тканей / С. И. Колесников, Б. Я. Власов, Л. И. Колесникова // Вестник РАМН. – 2015. – № 2. – С. 215–219.
 58. Колесникова, Л. И. Свободнорадикальное окисление : взгляд патофизиолога / Л. И. Колесникова, М. А. Даренская, С. И. Колесников // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 16–29.
 59. Коцюба, А. Е. Иммуногистохимическое исследование H₂S-позитивных нейронов в некоторых структурах головного мозга человека при артериальной гипертензии / А. Е. Коцюба, В. М. Черток // Журнал неврологии и психиатрии – 2012. – № 1. – С. 54–59.
 60. Крукиер, И. И. Плацентарная продукция факторов роста и ее значение в прогнозировании церебральных повреждений новорожденных / И. И. Крукиер // Клиническая лабораторная диагностика. – 2006. – № 1. – С. 19–21.
 61. Кузник, Б. И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии / Б. И. Кузник. – Чита : Экспресс-издательство, 2010. – 650 с.
 62. Кузьменко, Г. Н. Нарушения функции эндотелия и свободнорадикальное окисление у недоношенных новорожденных при патологии раннего неонатального периода / Г. Н. Кузьменко, С. Б. Назаров // Клиническая лабораторная диагностика. – 2011. – № 10. – С. 19–20.
 63. Кузьменко, Г. Н. Особенности тромбоэластограммы (ТЭГ) у недоношенных новорожденных с пневмонией / Г. Н. Кузьменко, Т. В. Чаша, И. Г. Попова // Российский иммунологический журнал. – 2013. – Т. 7, № 2–

3(16). – С. 313.

64. Лабораторные аспекты гемостаза новорожденных / Е. М. Кольцова, Е. Н. Балашова, М. А. Пантелеев, А. Н. Баландина // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2018. – Т. 17, № 4. – С. 100–113. – DOI 10.24287/1726-1708-2018-17-4-100-113.
65. Ланкин, В. З. Важная роль свободнорадикальных процессов в этиологии и патогенезе атеросклероза и сахарного диабета / В. З. Ланкин, А. К. Тихазе // Кардиология. – 2016. – Т. 56, № 12. – С. 97–105. – DOI 10.18565/cardio.2016.12.97-105.
66. Левченко, Л. А. Медиаторы эндотелиальной дисфункции у недоношенных новорожденных с респираторным дистрессом / Л. А. Левченко, Т. М. Клименко, И. Г. Хмелевская // Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". – 2015. – № 2. – С. 38–43.
67. Лопатин, З. В. Роль повреждающих эндотелий факторов в патогенезе кардиомиопатии перенапряжения у спортсменов игровых видов спорта / З. В. Лопатин, В. С. Василенко, Е. Б. Карповская // Педиатр. – 2018. – Т. 9, № 6. – С. 57–62. – DOI 10.17816/PED9657-62.
68. Лупинская, З. А. Эндотелий сосудов – основной регулятор местного кровотока / З. А. Лупинская // Вестник КРСУ. – 2003. – № 7. – С. 32–43.
69. Манухина, Е. Б. Роль оксида азота в развитии и предупреждении дисфункции эндотелия / Е. Б. Манухина, И. Ю. Малышев // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2003. – Т. 2, № 2. – С. 5–17.
70. Маркеры воспалительной реакции и дисфункции эндотелия у беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза / И. А. Панова, Е. А. Рокотянская, Г. Н. Кузьменко [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2016. – Т. 61, № 10. – С. 692–696. – DOI 10.18821/08692084-2016-10-692-696.
71. Маркеры окислительного стресса в плазме пуповинной крови недоношенных новорожденных / Ю. М. Гармаза, Н. М. Козлов, М. В.

- Артюшевская [и др.] // Медицинский академический журнал. – 2013. – Т. 13, № 4. – С. 71–76.
72. Маркеры эндотелиальной дисфункции : патогенетическая роль и диагностическое значение (обзор литературы) / Т. В. Степанова, А. Н. Иванов, Н. Е. Терешкина [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2019. – Т. 64, № 1. – С. 34–41. – DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-34-41>.
 73. Маркеры эндотелиальной дисфункции как критерии дифференциальной диагностики гипертонических расстройств у беременных / Е. А. Рокотянская, А. И. Малышкина, С. Б. Назаров [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2016. – Т. 8, № 3. – С. 75–81. – DOI [10.17691/stm2016.8.3.08](https://doi.org/10.17691/stm2016.8.3.08).
 74. Марков, Х. М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия / Х. М. Марков // Кардиология. – 2005. – Т. 45, № 12. – С. 62–72.
 75. Межклеточные взаимодействия в развивающемся гемато-энцефалическом барьере / Т. Е. Таранушенко, А. Б. Салмина, А. В. Моргун [и др.] // Педиатрия. – 2013. – Т. 92, № 2. – С. 155–159.
 76. Мельникова, Ю. С. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней / Ю. С. Мельникова, Т. П. Макарова // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т. 96, № 4. – С. 659–665.
 77. Милованов, А. П. Патология системы мать-плацента-плод : руководство для врачей / А. П. Милованов. – Москва : Медицина, 1999. – 448 с.
 78. Молекулярно-генетические предикторы повышенного риска развития преэклампсии у женщин с хронической артериальной гипертензией / И. Н. Фетисова, А. И. Малышкина, И. А. Панова [и др.] // Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. – 2019. – № 2. – С. 37.1–38.
 79. Момот, А. П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы / А. П. Момот. – Санкт-Петербург : Формат, 2006. – 320 с.
 80. Муминова, З. А. Морфологическая характеристика пуповины при беременности, осложненной острой респираторной инфекцией / З. А.

- Муминова, Д. А. Нишанов / Журнал теоретической и клинической медицины. – 2016. – № 4. – С. 104–107.
81. Муравьев, А. В. Гемореология (экспериментальные и клинические аспекты) / А. В. Муравьев, С. В. Чепоров. – Ярославль : Изд-во ЯГПУ, 2009. — 178 с.
 82. Нагорнев, В. А. Кинетика клеток сосудистой стенки и атерогенез / В. А. Нагорнев // Архив патологии. – 1998. – № 1. – С. 12–16.
 83. Назаренко, Г. И. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований / Г. И. Назаренко, А. А. Кишкун. – Москва : Медицина, 2006. – 600 с.
 84. Нарушение пролиферативной активности эндотелиальных клеток при гестозе / О. И. Степанова К. Н. Фураева, И. П. Николаенков [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – Т. 60, №5. – С. 80–84.
 85. Нарушения в системе гемостаза у новорожденных с внутрижелудочковыми кровоизлияниями / Г. Б. Рузметова, М. А. Гулямова, Н. А. Турсунходжаева, Х. А. Хожиметов // Молодой ученый. – 2016. – № 23. – С. 159–162. – DOI <https://moluch.ru/archive/127/35078/>.
 86. Неврологические проявления церебральной ишемии у детей первого года жизни / И. Е. Смирнов, А. А. Степанов, Л. Д. Шакина [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2016. – Т. 19, № 5. – С. 274–282.
 87. Неонатология : национальное руководство / под ред. Н. Н. Володина. – Москва : ГЭОТАР Медиа, 2007. – 848 с.
 88. Неонатология : национальное руководство. Краткое издание. [Электронный ресурс] / под ред. Н. Н. Володина. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 896 с. <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970424438.html>. (дата обращения: 05.10.2018).
 89. Новый подход к оценке дисфункции эндотелия : определение количества циркулирующих эндотелиальных клеток методом проточной цитометрии / В. С. Феоктистова, Т. В. Вавилова, О. В. Сироткина [и др.] // Клиническая

лабораторная диагностика. – 2015. – Т. 60, № 4. – С. 23–39.

90. Оксидативный стресс и преэклампсия / А. А. Афанасьева, О. В. Смирнова, Н. В. Ржевская, Е. А. Мартюшова // Сибирский журнал биологических наук и сельского хозяйства. – 2019. – Т. 11, № 4. – С. 107–117. – DOI 10.12731/2658-6649-2019-11-4-107-117].
91. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации / Г. А. Александрова, А. В. Поликарпов, Е. В. Огрызков. – Москва, 2018. – DOI http://miac.polarmed.ru/files/Med_stat/Compilations/003-Materinstvo.pdf (дата обращения 30.08.2019 г.).
92. Основы перинатологии : учебник / под редакцией Н. П. Шабалова, Ю. В. Цвелева. – Москва : МЕДпресс-информ, 2002. – 2-е изд., перераб. и доп. – С. 532–540.
93. Особенности гемостаза новорожденных детей / Э. Ф. Старых, А. П. Колесниченко, Н. Л. Прокопцева [и др.] – Красноярск : ООО Поликом, 2002. – 159 с.
94. Особенности кровотока в венозном протоке плода при беременности, осложненной преэклампсией / О. Ю. Иванова, Н. А. Пономарева, К. А. Алексашина, М. В. Кулакова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2019. – Т. 4, № 19. – С. 54–57.
95. Особенности ранней неонатальной адаптации новорожденных от матерей с артериальной гипертензией при беременности / С. В. Кинжалова, Р. А. Макаров, С. В. Бычкова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 61, № 6. – Р. 54–58. – DOI 10.21508/1027–4065–2016–61–6–54–58.
96. Особенности ранней постнатальной адаптации новорожденных / И. Г. Попова, С. Б. Назаров, Е. В. Филькина [и др.] // Педиатрия. – 2013. – Т. 92, № 2. – С. 16–20.
97. Особенности состояния антиоксидантной системы у здоровых лиц основных этнических групп Прибайкалья / Л. И. Колесникова, М. А.

- Даренская, Л. А. Гребенкина [и др.] // Вопросы питания. – 2012. – Т. 81, № 3. – С. 46–55.
98. Особенности функции эндотелия при хронической болезни почек. Обзор литературы и собственные данные / И. Ю. Панина, А. Ш. Румянцев, М. А. Меншутина [и др.] // Нефрология. – 2007. – Т. 11, № 4. – С. 28–46.
 99. Особенности функции эндотелия у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом / Г. Н. Кузьменко, С. Б. Назаров, А. И. Малышкина, И. Г. Попова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2016. – Т. 61, № 4. – С. 214–219.
 100. Особенности функционального состояния эндотелия сосудов у новорожденных с постгипоксическими нарушениями сердечно-сосудистой системы / Н. В. Харламова, Т. В. Чаша, Г. Н. Кузьменко, И. Г. Попова // Детские болезни сердца и сосудов. – 2009. – № 3. – Р. 64–69.
 101. 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. – Т. 57, № 2. – С. 82–86.
 102. 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. DOI 10.18821/0869-2084-2017-5-274-277.
 103. Оценка эффекта проангиогенных факторов на пролиферативную и миграционную активность клеток эндотелиальной линии ea.hy 926 / А. П. Лыков, О. В. Повещенко, А. Ф. Повещенко [и др.] // Бюллетень сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2013. – Т. 33, № 4. – С. 23–29.
 104. Патент № 2303782 Российская Федерация, МПК G01N 33/50. Способ прогнозирования внутрижелудочковых кровоизлияний у недоношенных новорожденных : № 2005128113 : заявлено 08.09.2005 : опубликовано

27.07.2007 / Кузьменко Г. Н., Назаров С. Б., Попова И. Г., Ситникова О. Г., Васильева Н. В. ; заявитель Федеральное государственное учреждение "Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию" (RU). – 7 с. – Текст : непосредственный.

105. Патент № 2319154 Российская Федерация, МПК G01N 33/68. Способ прогнозирования нарушения моторного развития у детей первого года жизни с перинатальными гипоксическими поражениями головного мозга: № 2006129411: заявлено 14.08.2006: опубликовано 10.03.2008 / Самсонова Т. В., Боброва Е. А., Кузьменко Г. Н., Попова И. Г. ; заявитель Федеральное государственное учреждение "Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию" (RU). – 6 с. – Текст : непосредственный.

106. Патент № 2439569 Российская Федерация, МПК G01N 33/53. Способ прогнозирования бронхолегочной дисплазии у детей с врожденной пневмонией : № 2010146006 : заявлено 12.11.2010 : опубликовано 10.01.2012 / Шилова Н. А., Чаша Т. В., Хорошилова А. Г., Кузьменко Г. Н., Попова И. Г., Филиппов С. Э. ; заявитель Федеральное государственное учреждение "Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова" Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (RU). – 9 с. – Текст : непосредственный.

107. Патент № 2542463 Российская Федерация, МПК G01N 33/53. Способ прогнозирования перинатальных гипоксических поражений центральной нервной системы у новорожденных : № 2013146409: заявлено 18.10.2013 : опубликовано 20.02.2015 / Борзова Н. Ю., Сотникова Н. Ю., Колобова А. В.; 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.

108. Патогенетическая взаимосвязь эндотелиальной дисфункции и нарушений коагуляционного потенциала крови при беременности, осложненной развитием преэклампсии / О. Н. Сергеева, Н. П. Чеснокова, Е. В. Понукалина [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2015. – Т. 70, № 5. – Р. 599–603.
109. Перинатальные поражения нервной системы и их последствия у детей / О. М. Филькина, Т. В. Чаша, Т. В. Самсонова [и др.]. – Иваново, 2007. – 238 с.
110. Перфилова, В. Н. Последствия гестоза (преэклампсии) / В. Н. Перфилова, Л. И. Михайлова, И. Н. Тюренков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – Т. 59, № 2. – С. 13–18.
111. Петрищев, Н. Н. Патогенетическое значение дисфункции эндотелия / Н. Н. Петрищев // Омский научный вестник. – 2005. – Т. 13, № 1. – С. 20–22.
112. Петрищев, Н. Н. Физиология и патофизиология эндотелия. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / Н. Н. Петрищев, Т. Д. Власов. – Санкт-Петербург : Изд-во СПбГМУ, 2003. – 134 с.
113. Повещенко, О. В. Физиологические и цитологические основы клеточной регуляции ангиогенеза / О. В. Повещенко, А. Ф. Повещенко, В. И. Коненков // Успехи физиологических наук. – 2012. – Т. 43, № 3. – С. 48–61.
114. Погорелова, Т. Н. Циклазные системы и механизмы клеточной регуляции в плаценте / Т. Н. Погорелова В. О. Гунько В. А. Линде // Успехи Современного естествознания. – 2014. – № 5, Ч. 2. – С. 94–101. – DOI <http://www.natural-sciences.ru/ru/article/view?id=33931>.
115. Полиморфизм генов ренин-ангиотензин-альдостероновая системы у женщин с гипертензивными расстройствами при беременности / И. Н. Фетисова, И. А. Панова, А. И. Малышкина [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2017. – Т. 20, № 2–2. – С. 160–165.
116. Попова, И. Г. Показатели функционального состояния эндотелия у доношенных новорожденных от матерей с гестозом / И. Г. Попова, С. Б.

- Назаров, Т. В. Чаша // Клиническая лабораторная диагностика. – 2010. — № 10. – С. 7.
117. Преэклампсия : от истории до сегодняшнего дня / Ю. Э. Доброхотова, Л. С. Джохадзе, П. А. Кузнецов [и др.] // Проблемы репродукции. – 2015. – Т. 21, № 5. – С. 120–126. – DOI 10.17116/repro2015215120-126).
118. Принципы ведения новорожденных с респираторным дистресс-синдромом : методические рекомендации / под ред. Н. Н. Володина. – Москва : Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины, 2016. – 24 с.
119. Проницаемость гематоэнцефалического барьера в норме, при нарушении развития головного мозга и нейродегенерации / Н. В. Кувачева, А. Б. Салмина, Ю. К. Комлева [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – Т. 113, № 4. – С. 80–85.
120. Протеомное профилирование при акушерской патологии / В. О. Гунько, Т. Н. Погорелова, В. А. Линде [и др.] // Медицинский вестник Юга России. – 2015. – № 2. – С. 47–50.
121. Прохоров, В. Н. Морфология тканей пуповины человека при некоторых патологических состояниях беременных / В. Н. Прохоров, О. В. Прохорова, С. Ю. Медведева // Гинекология. – 2014. – Т. 118, № 4. – С. 31–33.
122. Радайкина, О. Г. Роль эндотелиальной дисфункции в патологии сердечно-сосудистой системы / О. Г. Радайкина, А. П. Власов, Н. А. Мышкина // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2018. – № 4. – С. 8–17. – DOI 10.23648/UMBJ.2018.32.22685.
123. Ранняя неонатальная адаптация : этиологические, патогенетические и клинические аспекты / Е. В. Азарова, А. А. Вялкова, Т. В. Космович [и др.] // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН (электронный журнал). – 2015. – № 1. – С. 1–19.
124. Роль окислительного стресса в патогенезе гестоза / И. С. Сидорова, Е. И. Боровкова, И. В. Мартынова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 3. – С. 3–5.

125. Роль окислительного стресса в патогенезе преэклампсии (обзор литературы) / Ф. Б. Кокоева, А. М. Торчинов, С. Г. Цахилова [и др.] // Проблемы репродукции. – 2014. – Т. 20, № 4. – С. 7–10.
126. Роль полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы в этиологии и патогенезе преэклампсии / Л. В. Акуленко, С. Г. Цахилова, А. В. Дзансолова [и др.] // Проблемы репродукции. – 2015. – Т. 21, № 1. – С. 8–11.
127. Рубцова, Н. Н. Гистохимическая характеристика пуповины у беременных с острыми респираторными вирусными инфекциями / Н. Н. Рубцова // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2000. – № 7. – С. 84–87.
128. Руда, М. М. Предшественники эндотелиальных клеток: роль в восстановлении функции эндотелия и перспективы терапевтического применения / М. М. Руда, Е. В. Парфенова, Ю. А. Карпов // Кардиология. – 2008. – № 1. – С. 66–73.
129. Румянцев, А. Г. Пуповинная кровь как источник информации о состоянии плода / А. Г. Румянцев, С. А. Румянцев // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. – 2012. – Т. 91, № 3. – С. 43–52.
130. Сидорова, И. С. Особенности патогенеза эндотелиоза при преэклампсии / И. С. Сидорова, Н. А. Никитина // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 1. – С. 72–78.
131. Сидорова, И. С. Перспективы лечения преэклампсии / И. С. Сидорова, Н. А. Никитина // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 6. – С. 5–10. – DOI <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.6.5-10>.
132. Сидорова, И. С. Преэклампсия / И. С. Сидорова. – Москва : МИА, 2016. – 528 с.
133. Сидорова, И. С. Преэклампсия и снижение материнской смертности в России / И. С. Сидорова, Н. А. Никитина, А. Л. Унанян // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 1. – С. 107–112. – DOI <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.1.107-112>.
134. Сидорова, И. С. Эндотелиальная дисфункция в развитии гестоза / И. С. Сидорова, И. Л. Галинова // Вопросы гинекологии, акушерства и

- перинатологии. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 75–81.
135. Системный и локальный ангиогенез у беременных с акушерской патологией / В. А. Бурлев, З. С. Зайдиев, В. Л. Тютюнник, Н. А. Ильясова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – Т. 6, № 6. – С. 55–61.
 136. Ситдикова, Г. Ф. Газомедиаторы : от токсических эффектов к регуляции клеточных функций и использованию в клинике / Г. Ф. Ситдикова, А. В. Яковлев, А. Л. Зефирова // Бюллетень сибирской медицины. – 2014. – Т. 13, № 6. – С. 185–200.
 137. Соболева, Г. М. Семейство матриксных металлопротеиназ : экспрессия в органах женской репродуктивной системы / Г. М. Соболева, Г. Т. Сухих // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 2. – С. 17–21.
 138. Состояние здоровья новорожденных, родившихся от матерей с гипертензивными расстройствами при беременности / Н. В. Харламова, Т. В. Чаша, И. А. Панова [и др.] // Вестник ИвГМА. – 2017. – Т. 22, № 3. – С. 19–23.
 139. Сосудисто-эндотелиальный фактор роста и растворимые рецепторы у беременных с внутриутробным инфицированием плода / В. А. Бурлев, З. С. Зайдиева, Н. Е. Кан, Н. А. Ильясова / Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – Т. 6, № 3. – С. 13–17.
 140. Сравнительная оценка концентрации sVEGF-R1 и sVE-cadherin в сыворотке крови беременных и их продукции тканью плаценты / О. И. Степанова, М. В. Лесничая, О. Н. Аржанова [и др.] // Молекулярная медицина. – 2010. – № 2. – С. 43–47.
 141. Сушкевич, Г. Н. Патологические системы гемостаза и принципы их коррекции при тромбофилиях различного генеза / Г. Н. Сушкевич. – Краснодар : Советская Кубань, 2010. – 254 с.
 142. Технологии прогнозирования преэклампсии / Е. А. Рокотянская, И. А. Панова, А. И. Малышкина [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2020. – Т. 12, № 5. – С. 78–86.

143. Типовые формы дисфункции эндотелия / Н. Н. Петрищев, Л. В. Васина, Т. Д. Власов [и др.] // Клинико-лабораторный консилиум. – 2007. – № 18. – С. 31–35.
144. Третьякова, О. С. Особенности системы гемостаза в неонатальном периоде / О. С. Третьякова // Детский доктор. – 2011. – Т. 1, № 8. – С. 26–34.
145. Физиологические функции сосудистого эндотелия / А. Х. Каде, С. А. Занин, Е. А. Губарева [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 11(3). – С. 611–617. – DOI <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=29285>.
146. Функционирование системы гемостаза у новорожденных в норме и на фоне преэклампсии (обзор литературы) / Е. Ю. Юпатов, Т. Е. Курманбаев, И. Г. Мустафин [и др.] // Русский медицинский журнал. Мать и дитя. – 2023. – Т. 6, № 2. – С. 199–205. – DOI 10.32364/2618-8430-2023-6-2-199-205.
147. Хмельницкая, К. А. Современные представления о клеточно-молекулярных механизмах ангиогенеза / К. А. Хмельницкая, А. Я. Гудкова, Е. В. Шляхто // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2015. – Т. 22, № 1. – С. 6–13.
148. Ходжаева, З. С. Ранняя и поздняя преэклампсия : парадигмы патофизиологии и клиническая практика / З. С. Ходжаева, А. М. Холин, Е. М. Вихляева // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 10. – С. 4–11.
149. Циркулирующие эндотелиальные клетки и факторы роста у новорожденных от матерей с преэклампсией / И. Г. Попова, С. Б. Назаров, Г. Н. Кузьменко, О. Г. Ситникова // Таврический медико-биологический вестник. – 2015. – Т. 18, № 1. – С. 183–184.
150. Частота геморрагических проявлений у глубоконедоношенных детей / Л. Б. Алиева, А. Г. Антонов, А. С. Буркова, А. А. Ленюшкина // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 2. – С. 53–57.
151. Черкасова, С. В. Гемостаз новорожденных / С. В. Черкасова // Практика педиатра. – 2020. – № 1. – С. 49–52.
152. Шелудько, В. С. Теоретические основы медицинской статистики

- (статистические методы обработки и анализа материалов научно-исследовательских работ) : методические рекомендации / В. С. Шелудько. – Пермь : Изд-во ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, 2016. – 80 с.
153. Шитикова, А. С. Тромбоцитопатии, врожденные и приобретенные / А. С. Шитикова; под редакцией Л. П. Папаян, О. Г. Головиной. – Санкт-Петербург : ИИЦ ВМА, 2008. – 120 с.
154. Шиффман, Ф. Дж. Патология физиологии крови / Ф. Дж. Шиффман; пер. с англ. под ред. Е. Б. Жибурта, Ю. Н. Токарева ; под общ. ред. Ю. В. Наточина. – Москва : БИНОМ, 2009. – 154 с.
155. 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.
156. Эндотелиальные клетки и их микрочастицы в периферической крови при физиологической беременности и при гестозе / В. А. Михайлова, О. М. Овчинникова, С. А. Сельков [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – Т. 61, № 1. – С. 47–54.
157. Эндотелиальные прогениторные клетки в развитии и восстановлении церебрального эндотелия (обзор) / А. Б. Салмина, А. В. Моргун, Н. В. Кувачева [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2014. – Т. 6, № 4. – С. 213–222.
158. Эндотелий *in vivo* и *in vitro*. Часть 1 : гистогенез, структура, цитофизиология и ключевые маркеры / Е. А. Стрельникова, П. Ю. Трушкина, И. Ю. Суров [и др.] // Наука молодых – *Eruditio Juvenium*. – 2019. – Т. 7, № 3. – С. 450–465. – DOI 10.23888/HMJ201973450-465. URL: http://naukamolod.rzgmu.ru/uploads/art/art442_e3ab36.pdf.
159. Юпатов, Е. Ю. Современное понимание функции и дисфункции эндотелия сосудов. Обзор литературы / Е. Ю. Юпатов, Т. Е. Курманбаев, Ю. Л. Тимошкова // Русский медицинский журнал. – 2022. – Т. 30, № 3. – С. 20–

23. URL:
https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Sovremennoe_ponimanie_funkcii_idisfunkcii_endoteliya_sosudov_Obzor_literatury/ (дата обращения: 26.09.2023).
160. Яковлев, А. В. Физиологическая роль сероводорода в нервной системе / А. В. Яковлев, Г. Ф. Ситдикова // Гены и клетки. – 2014. – Т. IX, № 3. – С. 34–40. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/fiziologicheskaya-rol-serovodoroda-v-nervnoy-sisteme> (дата обращения: 26.09.2023).
161. ADAM12s in maternal serum as a potential marker of pre-eclampsia / K. Spencer, N. J. Cowans, A. Stamatopoulou [et al.] // Prenat. Diagn. – 2008. – Vol. 28. – P. 212–216.
162. Advanced age protects microvascular endothelium from aberrant Ca(2+) influx and cell death induced by hydrogen peroxide / M. J. Socha, E. M. Boerman, E. J. Behringer [et al.] // J. Physiol. – 2015. – Vol. 593, № 9. – P. 2155–2169. – DOI 10.1113/JP270169.
163. Age dependency for coagulation parameters in paediatric populations. Results of a multicentre study aimed at defining the age-specific reference ranges / P. Toulon, M. Berruyer, M. Brionne-François [et al.] // Thromb Haemost. – 2016. – Vol. 116, № 1. – P. 9–16. – DOI 10.1160/TH15-12-0964.
164. Ahlsten, G. Arachidonic acid-induced aggregation of platelets from human cord blood compared with platelets from adults / G. Ahlsten, U. Ewald, T. Tuvemo // Neonatology. – 1985. – № 47. – P. 199–204.
165. Aird, W. C. Endothelial cell heterogeneity / W. C. Aird // Cold Spring Harb Perspect Med. – 2012. – Vol. 2, № 1. – P. 006429.
166. Alfievic, Z. Caesarean section versus vaginal delivery for preterm birth in singletons / Z. Alfievic, S. J. Milan, S. Livio // Cochrane Database Syst Rev. – 2013. – № 2013. – CD000078.
167. Alonso, F. Thrombomodulin, an Unexpected New Player in Endothelial Cell Invasion During Angiogenesis / F. Alonso, Y. Dong, E. Génot // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2021. – Vol. 41, № 5. – P. 1672–1674. – DOI

- 10.1161/ATVBAHA.121.316205.
168. Andres, O. Platelets in neonates : Central mediators in haemostasis, antimicrobial defence and inflammation / O. Andres, H. Schulze, C. P. Speer // *Thromb Haemost.* – 2015. – № 113. – P. 3–12.
 169. Angiogenic potential difference between two types of endothelial progenitor cells from human umbilical cord blood / H. X. Duan, L. M. Cheng, J. Wang [et al.] // *Cell Biol Int.* – 2006. – Vol. 30, № 12. – P. 1018–1027.
 170. Angiogenin distribution in human term placenta, and expression by cultured trophoblastic cells / N. Pavlov, E. Hatzi, Y. Bassaglia [et al.] // *Angiogenesis.* – 2003. – Vol. 6, № 4. – P. 317–330. – DOI: 10.1023/B:AGEN.0000029412.95244.81.
 171. Angiogenin expression during early human placental development; association with blood vessel formation / N. Pavlov, J. L. Frendo, J. Guibourdenche [et al.] // *Biomed Res Int.* – 2014. – № 2014. – P. 781632. – DOI: 10.1155/2014/781632.
 172. Angiogenin expression in burn blister fluid: implications for its role in burn wound neovascularization / S. C. Pan, L. W. Wu, C. L. Chen // *Wound Repair Regen.* – 2012. – Vol. 20, № 5. – P. 731–739. – DOI: 10.1111/j.1524-475X.2012.00819.x. Epub 2012 Jul 23. PMID.
 173. Angiogenin Induces Nitric Oxide Synthesis in Endothelial Cells through PI-3 and Akt Kinases / Trouillon R., Kang D.K., Park H., Chang S. O'Hare D. // *Biochemistry* – 2010. – Vol. 49, № 15. – P. 3282–3288. – DOI:10.1021/bi902122w.
 174. Angiogenin is involved in morphological changes and angiogenesis in the ovary / H. S. Lee, I. S. Lee, T. C. Kang [et al.] // *Biochem Biophys Res Commun.* – 1999. – Vol. 257, № 1. – P. 182–186. – DOI: 10.1006/bbrc.1999.0359.
 175. Angiogenin-induced tRNA fragments inhibit translation initiation / P. Ivanov, M. M. Emara, J. Villen [et al.] // *Molecular Cell.* – 2011. – Vol. 43, № 4. – P. 613–623.

176. Angiopoietin-1 is essential in mouse vasculature during development and in response to injury / M. Jeansson, A. Gawlik, G. Anderson [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2011. – Vol. 121, № 6. – P. 2278–2289. – DOI 10.1172/JCI46322.
177. Angiopoietin-2 is a partial agonist/antagonist of Tie2 signaling in the endothelium / H. T. Yuan, E. V. Khankin, S. A. Karumanchi, S. M. Parikh // *Mol Cell Biol.* – 2009. – Vol. 29, № 8. – P. 2011–2022. – DOI 10.1128/MCB.01472-08.
178. Angiopoietin-2 is critical for cytokine-induced vascular leakage / A. V. Benest, K. Kruse, S. Savant [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, № 8. – P. 70459. – DOI 10.1371/journal.pone.0070459.
179. Angiopoietin-2, a natural antagonist for Tie2 that disrupts in vivo angiogenesis / P. C. Maisonpierre, C. Suri, P. F. Jones [et al.] // *Science.* – 1997. – Vol. 277, № 5322. – P. 55–60. – DOI 10.1126/science.277.5322.55.
180. Angiotensin receptors, autoimmunity, and preeclampsia / Y. Xia, C.C. Zhou, S. M. Ramin, R. E. Kellems // *J. Immunol.* – 2007. – Vol. 179, № 6. – P. 3391–3395. – DOI 10.4049/jimmunol.179.6.3391.
181. Antiangiogenic antithrombin downregulates the expression of the proangiogenic heparan sulfate proteoglycan, perlecan, in endothelial cells / W. Zhang, Y. - J. Chuang, R. Swanson [et al.] // *Blood.* – 2004. – № 103. – P. 1185–1191.
182. Antioxidant and antiinflammatory activity of new water-soluble sulfur-containing phenolic compounds / N. K. Zenkov, E. B. Menshchikova, N.V. Kandalintseva [et al.] // *Biochemistry (Moscow).* – 2007. – Vol. 72, № 6. – P. 644–651.
183. Arien-Zakay, H. Human Umbilical Cord Blood Stem Cells: Rational for Use as a Neuroprotectant in Ischemic Brain Disease / H. Arien-Zakay // *International Journal of Molecular Sciences.* – 2010. – Vol. 11, № 9. – P. 3513–3528. – DOI 10.3390/ijms11093513.
184. Arien-Zakay, H. Tissue regeneration potential in human umbilical cord blood / H. Arien-Zakay, P. Lazarovici, A. Nagler // *Best Pract Res Clin Haematol.* –

2010. – Vol. 23, № 2. – P. 291–303. – DOI 10.1016/j.beha.2010.04.001.
185. Arterial hypertension is characterized by an imbalance of proangiogenic and antiangiogenic factors / N. Marek-Trzhanovska, A. Kwieczyńska, M. Reiwer-Gostomska [et al.] // PLoS One. – 2015. – Vol. 10. – No. 5. – p. e0126190. – DOI: 10.1371/journal.pone.0126190.
 186. Asahara, T. Concise review: circulating endothelial progenitor cells for vascular medicine / T. Asahara, A. Kawamoto, H. Masuda // Stem Cells. – 2011. – Vol. 29, № 11. – P. 1650–1655. – DOI 10.1002/stem.745.
 187. Asahara, T. Isolation of Putative Progenitor Endothelial Cells for Angiogenesis / T. Asahara // Science. – 1997. – Vol. 275, № 5302. – P. 964–966. – DOI 10.1126/science.275.5302.964.
 188. Assessment of neonatal platelet adhesion, activation, and aggregation / S. M. Baker-Groberg, S. Lattimore, M. Recht [et al.] // J. Thromb. Haemost. – 2016. – Vol. 14, № 4. – P. 815–827. – DOI 10.1111/jth.13270.
 189. Atkins, G. B. Endothelial differentiation: molecular mechanisms of specification and heterogeneity / G. B. Atkins, M. K. Jain, A. Hamik // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2011. – Vol. 31, № 7. – P. 1476–1484. – DOI <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.111.228999>.
 190. Atorvastatin treatment improves endothelial function through endothelial progenitor cells mobilization in ischemic heart failure patients / E. Oikonomou, G. Siasos, M. Zaromitidou [et al.] // Atherosclerosis. – 2015. – Vol. 238, № 2. – P. 159–164. – DOI <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.014>.
 191. Attar, A. Endothelial progenitor cell subsets and preeclampsia: Findings and controversies / A. Attar, A. Monabati, M. E. Parsanezhad // J. Chin. Med. Assoc. – 2017. – Vol. 80, № 10. – P. 615–622. – DOI 10.1016/j.jcma.2017.06.013
 192. Azimi-Nezhad, M. Association of CYP11B2 gene polymorphism with preeclampsia in north east of Iran (Khorasan province) / M. Azimi-Nezhad, A. Teymoori, R. Ebrahimzadeh-Vesal // Gene. – 2020. – Vol. 733. – P. 144358. – DOI: 10.1016/j.gene.2020.144358.
 193. Babaei, H. The Effect of Surfactant Accompanied by Ventolin on the

- Respiratory Distress Syndrome in Premature Newborns / H. Babaei, A. Talebghagh // A Clinical Trial Study. *International Journal of Pediatrics*. – 2019. – № 7, № 8. – P. 9803–9815.
194. Ballabh, P. Pathogenesis and prevention of intraventricular hemorrhage / P. Ballabh // *Clinics in perinatology*. – 2014. – Vol. 41, № 1. – P. 47–67.
195. Barker, D. J. P. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease / D. J. P. Barker, C. Osmond, J. Golding // *BMJ*. – 1989. – Vol. 298, № 6673. – P. 564–567. – DOI: 10.1136/bmj.298.6673.564
196. Barton, W. A. Structure of the Angiopoietin-2 Receptor Binding Domain and Identification of Surfaces Involved in Tie2 Recognition / W. A. Barton, D. Tzvetkova, D. B. Nikolov // *Structure*. – 2005. – Vol. 13. – P. 825–832. – DOI 10.1016/j.str.2005.03.009.
197. Behrman, R. E. Disseminated intravascular coagulation (consumptive coagulopathy) / R. E. Behrman, M. R. Kliegman, H. B. Jenson // *Nelson textbook of pediatrics*. – 17-th ed. – Philadelphia : WB Saunders, 2004. – 120 p.
198. Bhat, R. The preterm infant with thrombosis. / R. Bhat, P. Monagle // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.* – 2012. – № 97. – P. 423–428.
199. Boeldt, D. S. Vascular adaptation in pregnancy and endothelial dysfunction in preeclampsia / D. S. Boeldt, I. M. Bird // *J. Endocrinol.* – 2017. – Vol. 232, № 1. – P. 27–44. – DOI 10.1530/JOE-16-0340.
200. Bonney, EA. Preeclampsia : a view through the danger model / E. A. Bonney // *Journal of Reproductive Immunology*. – 2007. – Vol. 76, № 1–2. – P. 68–74. – DOI <https://doi.org/10.1016/j.jri.2007.03.006>
201. Braekke, K. Oxidative Stress and Antioxidant Status in Fetal Circulation in Preeclampsia / K. Braekke, N. K. Harsem, A. A. Staff // *Pediatric Research*. – 2006. – Vol. 60. – P. 560–564.
202. Brain regulatory T cells suppress astrogliosis and potentiate neurological recovery / M. Ito, K. Komai, S. Mise-Omata [et al.] // *Nature*. – 2019. – Vol. 565, № 7738. – P. 246–250. – DOI 10.1038/s41586-018-0824-5.

203. Burger, D. Cellular biomarkers of endothelial health: microparticles, endothelial progenitor cells and circulating endothelial cells / D. Burger, R.M. Touyz // *Am. Soc. Hypertens.* – 2012. – Vol. 6, № 2. – P. 85–99.
204. Canonical transient receptor potential 3 channel triggers vascular endothelial growth factor-induced intracellular Ca^{2+} oscillations in endothelial progenitor cells isolated from umbilical cord blood / S. Dragoni, U. Laforenza, E. Bonetti [et al.] // *Stem Cells Dev.* – 2013. – Vol. 22, № 19. – P. 2561–2580. – DOI 10.1089/scd.2013.0032.
205. Cardiovascular biomarkers and vascular function during childhood in the offspring of mothers with hypertensive disorders of pregnancy: findings from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children / D. A. Lawlor, C. Macdonald-Wallis, A. Fraser, S. M. Nelson // *Eur Heart J.* – 2012. – Vol. 33, № 2. P. 335–345. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehr300
206. Cardiovascular system during the postpartum state in women with a history of preeclampsia / C. S. Evans, L. Gooch, D. Flotta [et al.] // *Hypertension.* – 2011. – Vol. 58, № 1. – P. 57–62.
207. Carmeliet P. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis / P. Carmeliet, R. K. Jain // *Nature.* — 2011. — Vol. 473 (7347). — P. 298–307].
208. Catprotectin, a marker of inflammation, is elevated in the maternal but not in the fetal circulation in preeclampsia / K. Braekke, M. R. Holthe, N. K. Harsem, M. K. Fagerhol // *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* – 2005. – Vol. 193, № 1. – P. 227–233. – DOI 10.1016/j.ajog.2004.11.055.
209. CD34⁺ and endothelial progenitor cells in patients with various degrees of congestive heart failure / M. Valgimigli, G. M. Rigolin, A. Fucili [et al.] // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110, № 10. – P. 1209–1212.
210. Celik, H. Comparison of maternal serum levels of interleukin-10, interleukin-12, and interleukin-2 in normal and preeclamptic pregnancies / H. Celik, B. Avc, T. Alper // *Pregnancy Hypertension.* – 2012. – Vol. 2, № 1. – P. 39–42. – DOI <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2011.09.005>
211. Cell adhesion dynamics at endothelial junctions: VE-cadherin as a major player

- / D. Vestweber, M. G. Winderlich, A. Cagna, F. Nottebaum // Trends Cell Biol. – 2009. – Vol. 19, № 1. – P. 8–15. – DOI 10.1016/j.tcb.2008.10.001.
212. Chakravorty, S. How I manage neonatal thrombocytopenia / S. Chakravorty, I. Roberts // Br. J. Haematol. – 2012. – № 156. – P. 155–162.
213. Circulating CD34+ progenitor cells and risk of mortality in a population with coronary artery disease / R. S. Patel, Q. Li, N. Ghasemzadeh [et al.] // Circulation Research. – 2015. – Vol. 116. – P. 289–297.
214. Circulating endothelial cells in refractory pulmonary hypertension in children: markers of treatment efficacy and clinical worsening / M. Levy, D. Bonnet, L. Mauge [et al.] // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, № 6. – P. 65114. – DOI 10.1371/journal.pone.0065114.
215. Circulating endothelial progenitor cells and placental abruption in women with preeclampsia / T. Sakashita, Y. Higashi, J. Soga [et al.] // Pregnancy Hypertens. – 2014. – Vol. 4, № 3. – P. 203–208. – DOI 10.1016/j.preghy.2014.04.002.
216. Circulating endothelial progenitor cells during human pregnancy / J. Sugawara, M. Mitsuiaito, T. Hoshiai [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2005. – № 90. – P. 1845–1848. – DOI 10.1210 / jc.2004-0541.
217. Circulating endothelial progenitor cells during normal pregnancy and preeclampsia / K. Matsubara, E. Abe, Y. Matsubara [et al.] // Am J Reprod Immunol. – 2006. – № 56. – P. 79–85. – DOI 10.1111 / j.1600-0897.2006.00387.x.
218. Circulating endothelial progenitor cells in premature infants: is there an association with premature birth complications? / K. Safranow, M. Kotowski, J. Lewandowska [et al.] // J. Perinat. Med. – 2012. – Vol. 40, № 4. – P. 455–462. – DOI 10.1515/jpm-2011-0199.
219. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk / J. M. Hill, G. Zalos, J. P. Halcox [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2003. – № 348. – P. 593–600. – DOI 10.1056 / NEJMoA022287.
220. Circulating microparticles: a marker of procoagulant state in normal pregnancy and pregnancy complicated by preeclampsia or intrauterine growth restriction / F. Bretelle, F. Sabatier, D. Desprez [et al.] // Thromb. Haemost. – 2003. – Vol. 89,

№ 03. — P. 486–492.

221. Closure times measured by the platelet function analyzer PFA-100 are longer in neonatal blood compared to cord blood samples / M. A. Saxonhouse, R. Garner, L. Mammel [et al.] // *Neonatology*. – 2010. – Vol. 97, № 3. – P. 242–249. – DOI 10.1159/000253755.
222. Cnattingius, S. Apgar Score and Risk of Neonatal Death among Preterm Infants. / S. Cnattingius, S. Johansson, N. Razaz // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 383, № 1. – P. 49–57. – DOI 10.1056/NEJMoa1915075.
223. Comparison of gonadotropin-releasing hormone agonist with GnRH antagonist in polycystic ovary syndrome patients undergoing in vitro fertilization cycle : retrospective analysis from a tertiary center and review of literature / N. Singh, M. Naha, N. Malhotra [et al.] // *J. Hum. Reprod. Sci.* – 2014. – Vol. 7, № 1. – P. 52–57. – DOI 10.4103/0974-1208.130852.
224. Continuous registration of thrombin generation in plasma, it's use for the determination of the thrombin potential / H. C. Hemker, S. Wielders, H. Kessels, S. Beguin // *Thromb Haemost.* – 1993. – № 70. – P. 617–624.
225. Control of motoneuron survival by angiogenin. / D. Kieran, J. Sebastia, M. J. Greenway [et al.] // *J Neurosci.* – 2021. – Vol. 41, № 35. P. 7509-7510. – DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3399-08.2008].
226. Correlation of maternal serum homocysteine in the first trimester with the development of gestational hypertension and preeclampsia / F. Sun, W. Qian, C. Zhang [et al.] // *Medical Science Monitor.* – 2017. – Vol. 23. – P. 5396–5401. – DOI <https://doi.org/10.12659/msm.905055>.
227. Correlations of CYP11B2 gene polymorphisms with preeclampsia / A. X. Zou, F.X. Zhu, M. X. Jiang, D. Bao // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2020. – Vol. 24, № 20. – P. 10338–10345. – DOI: 10.26355/eurrev_202010_23381.
228. Cust, A. E. Outcomes for high risk New Zealand newborn infants in 1998-1999: A population based, national study / A. E. Cust, B. A. Darlow, D. A. Donoghue // *Arch. Dis. Childh.* – 2003. – Vol. 88. – P. 15–22.

229. Cytokine production by peripheral blood mononuclear cells of women with a history of preterm birth// M.R. Peltier, D.S. Faux, S.D. Hamblin et al./ J. Reprod. Immunol. – 2010. – Vol. 84. – P. 111–116. – DOI: 10.1016/j.jri.2009.10.002.
230. de Alarcon, P. A. Analysis of megakaryocyte ploidy in fetal bone marrow biopsies using a new adaptation of the feulgen technique to measure DNA content and estimate megakaryocyte ploidy from biopsy specimens / P. A. de Alarcon, J. L. Graeve // *Pediatr Res.* – 1996. – Vol. 39, № 1. – P. 166–170. – DOI 10.1203/00006450-199601000-00026.
231. Decrease and dysfunction of endothelial progenitor cells in umbilical cord blood with maternal pre-eclampsia / L. Xia, X. P. Zhou, J. H. Zhu [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2007. – Vol. 33, № 4. – P. 465–474. – DOI 10.1111 / j.1447-0756.2007.00555.x.
232. Decrease and senescence of endothelial progenitor cells in patients with preeclampsia / J. Sugawara, M. Mitsui-Saito, C. Hayashi [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 90, № 9. – P. 5329–5332.
233. Decreased Endothelial Progenitor Cells (EPCs) and increased Natural Killer (NK) cells in peripheral blood as possible early markers of preeclampsia : a case-control analysis / A. S. Laganà, D. Giordano, S. Loddo [et al.] // *Arch Gynecol.* – 2017. – Vol. 295, № 4. – P. 867–872. – DOI 10.1007/s00404-017-4296-x.
234. Decreased endothelial progenitor cells in umbilical cord blood in severe preeclampsia / J. Y. Kwon, Y. S. Maeng, Y. G. Kwon [et al.] // *Gynecol. Obstet. Investig.* – 2007. – № 64. – P. 103–108. – DOI 10.1159 / 000100081.
235. Dejana, E. The role of VE-cadherin in vascular morphogenesis and permeability control / E. Dejana, D. Vestweber // *Prog Mol Biol Transl Sci.* – 2013. – № 116. – P. 119–144. DOI: 10.1016/B978-0-12-394311-8.00006-6.
236. Del Vecchio, A. Neonatal Platelet Function / A. Del Vecchio, M. Motta, C. Romagnoli // *Clin. Perinatol.* – 2015. – Vol. 42, № 3. – P. 625–638. – DOI 10.1016/j.clp.2015.04.015.
237. Derivation of blood-brain barrier endothelial cells from human pluripotent stem cells / E. S. Lippmann, S. M. Azarin, J. E. Kay [et al.] // *Nat Biotechnol* 2012. –

- Vol. 30, № 8. – P. 783–791. – DOI <http://dx.doi.org/10.1038/nbt.2247>.
238. Deschmann, E. Primary hemostasis in neonates with thrombocytopenia / E. Deschmann, M. Sola-Visner, M. A. Saxonhouse // *J. Pediatr.* – 2014. – № 164. – P. 167–172.
 239. Development of the human coagulation system in the full-term infant / M. Andrew, B. Paes, R. Milner [et al.] // *Blood.* – 1987. – № 70. – P. 165–72.
 240. Development of the human coagulation system in the healthy premature infant / M. Andrew, B. Paes, R. Milner [et al.] // *Blood.* – 1988. – Vol. 72, № 5. – P. 1651–1657.
 241. Developmental differences in megakaryocytopoiesis are associated with up-regulated TPO signaling through mTOR and elevated GATA-1 levels in neonatal megakaryocytes / Z. J. Liu, J. Jr. Italiano, F. Ferrer-Marin [et al.] // *Blood.* – 2011. – Vol. 117, № 15. – P. 4106–4117. – DOI 10.1182/blood-2010-07-293092.
 242. Developmental haemostasis. Impact for clinical haemostasis laboratories / P. Monagle, C. Barnes, V. Ignjatovic [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2006. – Vol. 95, № 2. – P. 362–372. – DOI 10.1160/TH05-01-0047.
 243. Developmental hemostasis : a lifespan from neonates and pregnancy to the young and elderly adult in a European white population / U. Nowak-Göttl, V. Limperger, G. Kenet [et al.] // *Blood Cells Mol Dis.* – 2017. a № 67. – P. 2–13. – DOI 10.1016/j.bcmd.2016.11.012.
 244. Differences in the mechanism of blood clot formation and nanostructure in infants and children compared with adults. / V. Ignjatovic, L. Pelkmans, H. Kelchtermans [et al.] // *Thromb Res.* – 2015. – Vol. 136, № 6. – P. 1303–1309. – DOI 10.1016/j.thromres.2015.10.034.
 245. Differences in thromboxane production between neonatal and adult platelets in response to arachidonic acid and epinephrine / M. J. Stuart, J. Dusse, D. A. Clark [et al.] // *Pediatr Res.* – 1984. – Vol. 18, № 9. – P. 823–826. – DOI 10.1203/00006450-198409000-00003.
 246. Different ploidy levels of megakaryocytes generated from peripheral or cord blood CD34⁺ cells are correlated with different levels of platelet release / G.

- Mattia, F. Vulcano, L. Milazzo [et al.] // *Blood*. – 2002. – Vol. 99, № 3. – P. 888–897. – DOI 10.1182/blood.v99.3.888.
247. Differential adhesion molecule expression during murine embryonic stem cell commitment to the hematopoietic and endothelial lineages / B. L. Stankovich, E. Aguayo, F. Barragan [et al.] // *PLoS One*. – 2011. – Vol. 6, № 9. – P. e23810. – DOI <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0023810>.
248. Disseminated intravascular coagulation in term and preterm neonates / A. Veldman, D. Fischer, M. F. Nold [et al.] // *Semin. Thromb. Hemos.* – 2010. – Vol. 36, № 4. – P. 419–428.
249. Effect and mechanism of thrombospondin-1 on the angiogenesis potential in human endothelial progenitor cells : an in vitro study / Q. Qin, J. Qian, L. Ge [et al.] // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, № 2. – P. e88213. – DOI <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0088213>.
250. Effect of preeclampsia and intrauterine growth restriction on endothelial progenitor cells in human umbilical cord blood / R. Monga, S. Buck, P. Sharma [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2012. – № 25. – P. 2385–2389. – DOI 10.3109 / 14767058.2012.697228.
251. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women - 2011 update : a guideline from the American Heart Association / L. Mosca, E. J. Benjamin, K. Berra [et al.] // *Circulation*. – 2011. – Vol. 123, № 11. – P. 1234–1262.
252. Effects of preeclampsia on the yield of hematopoietic stem cells obtained from umbilical cord blood at delivery / F. S. Wahid, M. Z. Nasaruddin, M. R. Idris [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2012. – Vol. 38, № 3. – P. 490–497. – DOI 10.1111/j.1447-0756.2011.01740.x.
253. Elevated plasma homocysteine in early pregnancy : a risk factor for the development of nonsevere preeclampsia / A. M. Cotter, A. M. Molloy, J. M. Scott, S. F. Daly // *American Journal of Journal of Obstetric and Gynecology*. – 2003. – № 189. – P. 391–394. – DOI [https://doi.org/10.1067/s0002-9378\(03\)00669-0](https://doi.org/10.1067/s0002-9378(03)00669-0).

254. Endothelial cell metabolism / G. Eelen, P. de Zeeuw, L. Treps [et al.] // *Physiol Rev.* – 2018. – Vol. 98, № 1. – P. 3–58. – DOI 10.1152/physrev.00001.2017.
255. Endothelial dysfunction and developmental outcomes of very low birth weight newborns with hypoxic encephalopathy / S. A. Huseynova, N. F. Panakhova, A. S. Hajiyeva [et al.] // *The Journal of the Pakistan Medical Association.* – 2017. – Vol. 67, № 12. – P. 1857–1863.
256. Endothelial nitric oxide synthase in the microcirculation / X. Shu, T. C. Keller, D. Begandt [et al.] // *Cell Mol Life Sci.* – 2015. – Vol. 72, № 23. – P. 4561–4575. – DOI 10.1007/s00018-015-2021-0.
257. Endothelial precursor cells in the peripheral blood of pregnant women / H. A. Gussin, F. Z. Bischoff, R. Hoffman, S. Elias // *J. Soc. Gynecol. Investig.* – 2002. – № 9. – P. 357–361. – DOI 10.1016 / s1071-5576 (02) 00188-0.
258. Endothelial Progenitor Cell Mobilization in Preterm Infants With Sepsis Is Associated With Improved Survival / V. Siavashi, S. Asadian, M. Taheri-Asl [et al.] // *J. Cell. Biochem.* – 2017. – Vol. 118, № 10. – P. 3299–3307. – DOI 10.1002/jcb.25981.
259. Endothelial progenitor cells: characterization, in vitro expansion, and prospects for autologous cell therapy / D. M. Smadja, A. Cornet, J. Emmerich [et al.] // *Cell. Biol. Toxicol.* – 2007. – Vol. 23, № 4. – P. 223–239. – DOI 10.1007 / s10565-007-0177-6.
260. Endothelial progenitor cells: identity defined? / F. Timmermans, J. Plum, M. C. Yöder [et al.] // *J. Cell. Mol. Med.* – 2009. – Vol. 13, № 1. – P. 87–102. – DOI [http:// dx.doi.org/10.1111/j.1582-4934.2008.00598.x](http://dx.doi.org/10.1111/j.1582-4934.2008.00598.x).
261. Endothelial progenitor cells in age-related vascular remodeling / J. X. Yang, Y. Y. Pan, X. X. Wang [et al.] // *Cell Transplant.* – 2018. – Vol. 27, № 5 – P. 786–795.
262. Endothelial progenitor cells in cardiovascular diseases: from biomarker to therapeutic agent / H. B. Liu, Y. F. Gong, C. J. Yu [et al.] // *Regenerative Medicine Research.* – 2013. – Vol. 1, № 9. – P. 1–5.
263. Endothelial progenitor cells, bronchopulmonary dysplasia and other short-term

- outcomes of extremely preterm birth / G. Paviotti, G. P. Fadini, E. Boscaro [et al.] // *Stem Cells*. – 2011. – Vol. 87, № 7. – P. 461–465. – DOI 10.1016 / j.earlhumdev.2011.03.011.
264. Endothelin 1 as a predictor marker for bronchopulmonary dysplasia in preterm neonates with respiratory distress syndrome / M. S. Shemi, S. Tawfik, S. M. Khafagy [et al.] // *J. Neonatal. Perinatal. Med.* – 2017. – № 10. – P. 79–83.
265. Endothelin-1 levels and renal function in newborns of various gestational ages / G. Stefanov, B. L. Puppala, G. Pais, A. Gulati // *J Neonatal Perinatal Med.* – 2016. – Vol. 9, № 2. – P. 145–152. – DOI 10.3233/NPM-16915078. PMID: 27197927.
266. Endothelium and its alterations in cardiovascular diseases : life style intervention / G. Favero, C. Paganelli, B. Buffoli [et al.] // *Biomed Res Int.* – 2014. – № 2014. – P. 801896. – DOI 10.1155/2014/801896.
267. Endothelium-derived microparticles impair endothelial function in vitro / S. V. Brodsky [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2004. – Vol. 286. – P. H1910—H1915.
268. Endovascular trophoblast and preeclampsia: a reassessment / R. Pijnenborg, L. Vercruysse, M. Hanssens, I. Brosens // *Pregnancy Hypertension.* – 2011. – Vol. 1, № 1. – P. 66–71. – DOI: 10.1016/j.preghy.2010.10.010.
269. Erdbruegger, U. Circulating endothelial cells : a novel marker of endothelial damage / U. Erdbruegger, M. Haubitez, A. Woywodt // *Clinica Chimica Acta.* – 2006. – Vol. 373. — P. 17–26.
270. Essential role of endothelial nitric oxide synthase for mobilization of stem and progenitor cells / A. Aicher, C. Heeschen, C. Mildner-Rihm [et al.] // *Nat. Med.* – 2003. – Vol. 9, № 11. – P. 1370–1376. – DOI 10.1038/nm948.
271. Essential role of HDL on endothelial progenitor cell proliferation with PI3K/Akt/cyclin D1 as the signal pathway / Q. Zhang, H. Yin, P. Liu [et al.] // *Exp Biol Med (Maywood).* – 2010. – Vol. 235, № 9. – P. 1082–1092. – DOI 10.1258/ebm.2010.010060.
272. Establishment of neurogenic microenvironment in the neurovascular unit : the

- connexin 43 story / A. B. Salmina, A. V. Morgun, N. V. Kuvacheva [et al.] // *Rev Neurosci.* – 2014. – Vol. 25, № 11. – P. 97–111. – DOI <http://dx.doi.org/10.1515>.
273. Evidence-based Practice for Improving Quality Investigators. Outcomes and care practices for preterm infants born at less than 33 weeks' gestation: a quality-improvement study / S. K. Lee, M. Beltempo, D. D. McMillan [et al.] // *CMAJ.* – 2020. – Vol. 192, № 4. – P. 81–91. – DOI 10.1503/cmaj.190940.
274. Evolution of blood coagulation activators and inhibitors in the healthy human fetus / P. Reverdiau-Moalic, B. Delahousse, G. Body [et al.] // *Blood.* – 1996. – № 88. – P. 900–906.
275. Examination of placental three-dimensional power Doppler indices and perinatal outcome in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction / A. Molnár, A. Surányi, T. Nyári [et al.] // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2015. – Vol. 129, № 1. – P. 5–8. – DOI 10.1016/j.ijgo.2014.10.035.
276. Examinations of placental 3-dimensional power Doppler indices and perinatal outcome in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction / A. Molnár, A. Surányi, M. Jakó [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* – 2014. – Vol. 44, № 1. – P. 264–265. – DOI <https://doi.org/10.1002/uog.14267>.
277. Expression of angiogenic growth factors by uterine natural killer cells during early pregnancy / G. E. Lash, B. Schiessl, M. Kirkley [et al.] // *J. Leukoc. Biol.* – 2006. – Vol. 80, № 3. – P. 572–580. – DOI 10.1189/jlb.0406250.
278. Fadini, G. P. Critical reevaluation of endothelial progenitor cell phenotypes for therapeutic and diagnostic use / G. P. Fadini, D. Losordo, S. Dimmeler // *Circulation Research.* – 2012. – Vol. 110. – P. 624–637.
279. Fandini, G. P. A look at the bone marrow predicts the global outcome / G. P. Fandini // *Circulation Research.* – 2015. – Vol. 116. – P. 232–234.
280. Favalaro, E. J. Internal quality control and external quality assurance of platelet function tests / E. J. Favalaro // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2009. – Vol. 35, № 2. – P. 139–149. – DOI 10.1055/s-0029-1220322.
281. Feto-placental vascular dysfunction as a prenatal determinant of adult

- cardiovascular disease / S. Pisaneschi, A. Boldrini, A. R. Genazzani [et al.] // Intern. Emerg. Med. – 2013. – Vol. 8, № 1. – P. 41–45. – DOI 10.1007/s11739-013-0925-y.
282. First Trimester Prediction of Preeclampsia / U. D Anderson, M. Gram, B. Åkerström [et al.] // Curr Hypertens Rep. – 2015. – Vol. 17, № 9. – P. 584. – DOI: 10.1007/s11906-015-0584-7.
283. Fish, J. E. Endothelial nitric oxide synthase: insight into cell-specific gene regulation in the vascular endothelium / J. E. Fish, P. A. Marsden // Cellular and Molecular Life Sciences. – 2006. – Vol. 63, № 2. – P. 144–162. – DOI: 10.1007/s00018-005-5421-8.
284. Flores-Guzmán, P. Concise review : ex vivo expansion of cord blood-derived hematopoietic stem and progenitor cells : basic principles, experimental approaches, and impact in regenerative medicine / P. Flores-Guzmán, V. Fernández-Sánchez, H. Mayani // Stem. Cells. Transl. Med. – 2013. – Vol. 2, № 11. – P. 830–838. – DOI 10.5966/sctm.2013-0071.
285. Flow Cytometric Identification and Functional Characterization of Immature and Mature Circulating Endothelial Cells / J. A. Mund, M. L. Estes, M.C. Yoder [et al.] // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2012. – Vol. 32, № 4. – P. 1045–1053. – DOI 10.1161/ATVBAHA.111.244210
286. Folkman, J. J. Angiogenesis and proteins of the hemostatic system / J. J. Folkman // Thromb. Haemost. – 2003. – Vol. 1, № 8. – P. 1681–1682. – DOI 10.1046/j.1538-7836.2003.00344.x.
287. Free radicals, antioxidants and functional foods : Impact on human health / V. Lobo, A. Patil, A. Phatak, N. Chandra // Pharmacognosy Reviews. – 2010. – Vol. 4, № 8. – P. 118–126. – DOI 10.4103/0973-7847.70902.
288. From molecules to living systems : historical and contemporary issues in oxidative stress and antioxidant ecology / D. Costantini, M. Rowe, M. W. Butler, K. J. McGraw // Functional Ecology. – 2010. – Vol. 24, № 5. – P. 950–959. – DOI 10.1111/j.1365-2435.2010.01746.x.

289. Gabriel, F. Cardiovascular effects of the angiotensin type 2 receptor / F. Gabriel, A. Moreira, T. Henriques-Coelho // *Revista Portuguesa de Cardiologia*. – 2014. – Vol. 33, № 07. – P. 439–449.
290. Genetic contributions to the development of complications in preterm newborns / C. Poggi, B. Giusti, E. Gozzini [et al.] // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10, № 7. – P. e0131741.
291. Giannotta, M. VE-cadherin and endothelial adherens junctions: active guardians of vascular integrity / M. Giannotta, M. Trani, E. Dejana // *Dev Cell*. – 2013. – Vol. 16, № 26(5). – P. 441–454. – DOI 10.1016/j.devcel.2013.08.020.
292. Gitlin, D. Development of gamma G, gamma A, gamma M, beta IC-beta IA, C 1 esterase inhibitor, ceruloplasmin, transferrin, hemopexin, haptoglobin, fibrinogen, plasminogen, alpha 1-antitrypsin, orosomucoid, betalipoprotein, alpha 2-macroglobulin, and prealbumin in the human conceptus / D. Gitlin, A. Biasucci // *J. Clin. Invest.* – 1969. – № 48. – P. 1433–1446. – DOI 10.1172/JCI106109.
293. Gluckman, P. D. Developmental origins of disease paradigm: a mechanistic and evolutionary perspective / P. D. Gluckman, M.A. Hanson // *Pediatr Res*. – 2004. – № 56. – P. 311–317. – DOI: 10.1203/01. pdr.0000135998.08025.fb.
294. Goldie, L. C. Embryonic vasculogenesis and hematopoietic specification / L. C., Goldie, M. K. Nix, K. K. Hirschi // *Organogenesis*. – 2008. – Vol. 4, № 4. – P. 257–263. – DOI 10.4161/org.4.4.7416.
295. Gomathy, E. Early onset and late onset preeclampsia-maternal and perinatal outcomes in a rural tertiary health center / E Gomathy, A. Lahari, R. Kondareddy // *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*. – 2018. – Vol. 7, № 6. – P. 2266. – DOI <https://doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20182333>.
296. Greenberg, D. A. Vascular endothelial growth factors (VEGFs) and stroke / D. A. Greenberg, K. Jin // *Cellular and molecular life sciences*. – 2013. – Vol. 70, № 10. – P. 1753–1761.
297. Gritz, E. Specification and function of hemogenic endothelium during embryogenesis / E. Gritz, K. K. Hirschi // *Cell. Mol. Life Sci.* – 2016. – Vol. 73,

- № 8. – P. 1547–1567. – DOI 10.1007/s00018-016-2134-0.
298. Gupta, N. The stimulation of thrombosis by hypoxia / N. Gupta, Y. Y. Zhao, C. E. Evans // *Thromb Res.* – 2019. – № 181. – P. 77–83. – DOI 10.1016/j.thromres.2019.07.013.
299. Haley, K. M. Neonatal platelets: mediators of primary hemostasis in the developing hemostatic system / K. M. Haley, M. Recht // *Pediatric Research.* – 2014. – Vol. 76, № 3. – P. 230–237. – DOI 10.1038/pr.2014.87.
300. Hellgren, M. Hemostasis during normal pregnancy and puerperium / M. Hellgren // *Semin Thromb Hemost.* – 2003. – Vol. 29, № 2. – P. 125–130. – DOI 10.1055/s-2003-38897.
301. Hladovec, J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions / J. Hladovec // *Physiol Bohemoslov.* – 1978. – Vol. 27, № 2. – P. 140–144.
302. Hod, T. Molecular Mechanisms of Preeclampsia / T. Hod, A. S. Cerdeira, S. A. Karumanchi // *Cold Spring Harb Perspect Med.* – 2015. – Vol. 5, № 10. – P. 023473. – DOI 10.1101/cshperspect.a023473.
303. HOXB4 Promotes Hemogenic Endothelium Formation without Perturbing Endothelial Cell Development / N. Teichweyde, L. Kasperidus, S. Carotta [et al.] // *Stem Cell Reports.* – 2018. – Vol. 10, № 3. – P. 875–889. – DOI 10.1016/j.stemcr.2018.01.009.
304. Human CD34 cells in experimental myocardial infarction: long-term survival, sustained functional improvement, and mechanism of action / J. Wang, S. Zhang, B. Rabinovich [et al.] // *Circ Res.* – 2010. – Vol. 106, № 12. – P. 1904–1911.
305. Hydrogen sulfide increases excitability through suppression of sustained potassium channel currents of rat trigeminal ganglion neurons / X. Feng, Y. L. Zhou, X. Meng [et al.] // *Mol. Pain.* – 2013. – Vol. 9, № 1. – P. 4.
306. Iacobelli, S. Comparison of risk factors and perinatal outcomes in early onset and late onset preeclampsia : A cohort based study in Reunion Island. / S. Iacobelli, F. Bonsante, P. Y. Robillard // *Journal of Reproductive Immunology.* – 2017. – № 123. – P. 12–16. – DOI <https://doi.org/10.1016/j.jri.2017.08.005>.
307. Identification of a novel hierarchy of endothelial progenitor cells using human

- peripheral and umbilical cord blood / D. A. Ingram, L. E. Mead, H. Tanaka [et al.] // *Blood*. – 2004. – Vol. 104, № 9. – P. 2752–2760. – DOI 10.1182 / blood-2004-04-1396.
308. Identification of genes required for protection from doxorubicin by a genome-wide screen in *Saccharomyces cerevisiae* / L. Xia, L. Jaafar, A. Cashikar, H. Flores-Rozas // *Cancer Res*. – 2007. – Vol. 67, № 23. – P. 11411–11418.
309. Impaired functional capacity of fetal endothelial cells in preeclampsia / L. Brodowski, J. Burlakov, S. Hass [et al.] // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 23, № 12(5). – P. e0178340. – DOI 10.1371/journal.pone.0178340.
310. Improvement of endothelial damage and regeneration indexes in patients with coronary artery disease after 4 weeks of statin therapy / C. Schmidt-Lucke, S. Fichtlscherer, L. Rössig [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2010. – Vol. 211, № 1. – P. 249–254. – DOI 10.1016/j.atherosclerosis.2010.02.007.
311. Increased concentrations of D-dimers in newborn infants / I. R. Hudson, B. E. Gibson, J. Brownlie [et al.] // *Arch Dis Child*. – 1990. – Vol. 65, № 4. – P. 383–384. – DOI 10.1136/adc.65.4_spec_no.383.
312. Increased senescence and reduced functional ability of fetal endothelial progenitor cells in pregnancies complicated by preeclampsia without intrauterine growth restriction / H. S. Hwang, Y. S. Maeng, Y. W. Park [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2008. – № 199. – P. 259.e1-259.e7. – DOI 10.1016 / j.ajog.2008.06.060.
313. Instruction of circulating endothelial progenitors in vitro towards specialized blood-brain barrier and arterial phenotypes / J. Boyer-Di Ponio, F. El-Ayoubi, F. Glacial [et al.] // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, № 1. – e84179. – DOI <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0084179>.
314. Intrauterine Growth Restriction, Preeclampsia, and Intrauterine Mortality at High Altitude in Bolivia / L. E. Keyes, F. J. Armaza, S. Niermeyer [et al.] // *Pediatric Research*. – 2003. – № 54. – P. 20–25. – DOI <https://doi.org/10.1203/01.pdr.0000069846.64389.dc>.
315. Intraventricular hemorrhage in neonates born before 32 weeks of gestation-

- retrospective analysis of risk factors / D. Szpecht, M. Szymankiewicz, I. Nowak, J. Gadzinowski // *Childs Nerv Syst.* – 2016. – Vol. 32. – P. 1399–1404. – DOI 10.1007/s00381-016-3127-x.
316. Ismail, J. HELLP Syndrome- Maternal and Perinatal Outcome in a Tertiary Care Institution / J. Ismail, S. H. Thayat // *J. Evolution Med. Dent. Sci.* – 2019. – Vol. 8, № 43. – P. 3253–3257. eISSN- 2278-4802, pISSN- 2278-4748.
317. Isolation and characterization of human CD34(-)Lin(-) and CD34(+)Lin(-) hematopoietic stem cells using cell surface markers AC133 and CD7 / L. Gallacher, B. Murdoch. D. M. Wu [et al.] // *Blood.* – 2000. – № 95. – P. 2813–2820.
318. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis / T. Asahara, T. Murohara, A. Sullivan [et al.] // *Science.* – 1997. – Vol. 275, № 5302. – P. 964–966.
319. Jaffray, J. Developmental hemostasis: clinical implications from the fetus to the adolescent / J. Jaffray, G. Young // *Pediatr Clin North Am.* – 2013. – Vol. 60, № 6. – P. 1407–1417.
320. Kandasamy, Y. The association between systemic vascular endothelial growth factor and retinopathy of prematurity in premature infants : a systematic review / Y. Kandasamy, L. Hartley, R. Smith // *British Journal of Ophthalmology.* – 2017. – Vol. 101, № 1. – P. 21–24.
321. Karumanchi, S. A. Preeclampsia and Pregnancy-Related Hypertensive Disorders / S. A. Karumanchi, J. P. Granger // *Hypertension.* – 2016. – Vol. 67, № 2. – P. 238–242. – DOI 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05024.
322. Khan, S. S. Detection of circulating endothelial cells and endothelial progenitor cells by flow cytometry / S.S. Khan, M. A. Solomon, J. P. Mc Coy // *Cytometry Part B: Clinical Cytometry.* – 2005. – Vol. 64B, № 1. – P. 1–8. – DOI 10.1002/cyto.b.20040.
323. King, T. F. Endothelial progenitor cells and cardiovascular disease / T. F. King, J. H. McDermott // *J. Stem Cells.* – 2014. – Vol. 9, № 2. – P. 93–106.

324. King, T. V. Neovascularisation of the meniscus with angiogenin. An experimental study in rabbits / T. V. King, B. L. Vallee // *J Bone Joint Surg Br.* – 1991. – Vol. 73, № 4. – 587-590. – DOI: 10.1302/0301-620X.73B4.1712788.
325. Lancé, M. D. A general review of major global coagulation assays: Thrombelastography, thrombin generation test and clot waveform analysis / M. D. Lancé // *Thromb J.* – 2015. – № 13. – P. 1–6.
326. Large-Scale isolation endothelial cells from pig and human liver / J. C. Gerlach, K. Zeilinger, G. Spatkowski [et al.] // *Journal of Surgical Research.* – 2001. – Vol. 100, № 1. P. 39-45.
327. Laskowska, M. Homocysteine in pregnancies complicated by preeclampsia with and without IUGR : a comparison with normotensive pregnant women with isolated IUGR and healthy pregnant women / M. Laskowska, J. Oleszczuk // *Open Journal of Obstetrics and Gynecology.* – 2011. – № 1. – P. 191–196. – DOI <https://doi.org/10.4236/ojog.2011.14037>.
328. Lawler, P. R. Molecular basis for the regulation of angiogenesis by thrombospondin-1 and -2 / P. R. Lawler, J. Lawler // *Cold Spring Harb Perspect Med.* – 2012. – Vol. 2, № 5. – P. a006627. – DOI <http://dx.doi.org/10.1101/cshperspect.a006627>.
329. Lee, P. S. Endothelial progenitor cells in cardiovascular diseases / P. S. Lee, K. K. C. Poh // *World. J. Stem. Cells.* – 2014. – Vol. 6, № 3. – P. 355–366.
330. Liver organogenesis promoted by endothelial cells prior to vascular function / K. Matsumoto, H. Yoshitomi, J. Rossant, K. S. Zaret // *Science.* – 2001. – Vol. 294, № 5542. – P. 559–563. – DOI 10.1126/science.1063889.
331. Lo, J. O. Hypertensive disease of pregnancy and maternal mortality / J. O. Lo, J. F. Mission, A. B. Caughey // *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology.* – 2013. – Vol. 25, № 2. – P. 124–132.
332. Löffek, S. Series "matrix metalloproteinases in lung health and disease" : Biological role of matrix metalloproteinases : a critical balance / S. Löffek, O. Schilling, C. W. Franzke // *Eur. Respir. J.* – 2011. – Vol. 38, № 1. – P. 191–208. – DOI 10.1183/09031936.00146510.

333. Loghmani, H. Exploring traditional and nontraditional roles for thrombomodulin / H. Loghmani, E. M. Conway // *Blood*. – 2018. – Vol. 132, № 2. – P. 148–158. – DOI 10.1182/blood-2017-12-768994.
334. Lu, D. Role of shear stress and stretch in vascular mechanobiology / D. Lu, G. S. Kassab // *J. R. Soc. Interface*. — 2011. – Vol. 8. – P. 1379–1385.
335. Lushchak, V. I. Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification / V. I. Lushchak // *Chemico-Biological Interactions*. – 2014. – № 224. – P. 164–175. – DOI <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2014.10.016>.
336. Markova, A. D. Indicators of Moderate and Severe Preeclampsia in Correlation with Maternal IL10 / A. D. Markova, M. H. Lega, D. Mijakoski // *Journal of Medical Sciences*. – 2016. – Vol. 4, № 2. – P. 236–242. – DOI <https://doi.org/10.3889/oamjms.2016>.
337. Martin, K. R. The effect of carotenoids on the expression of cell surface adhesion molecules and binding of monocytes to human aortic endothelial cells / K. R. Martin, D. Wu, M. Meydani // *Atherosclerosis*. – 2000. – Vol. 150, № 2. – P. 265–274.
338. Maternal body mass index, height, and risks of preeclampsia / S. Sohlberg, O. Stephansson, S. Cnattingius [et al.] // *American Journal of Hypertension*. – 2012. – Vol. 25, № 1. – P. 120–125. – DOI <https://doi.org/10.1038/ajh.2011.175>.
339. Maternal circulating endothelial progenitor cells in normal singleton and twin pregnancy / M. D. Savvidou, Q. Xiao, C. Kaihura [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2008. – № 198. – P. 414. e1-414.e5. – DOI 10.1016 / j.ajog.2007.10.800.
340. Maternal hypercholesterolemia in pregnancy associates with umbilical vein endothelial dysfunction : role of endothelial nitric oxide synthase and arginase II / A. Leiva, C. D. de Medina, R. Salsoso [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2013. – Vol. 33, № 10. – P. 2444–2453. – DOI 10.1161/ATVBAHA.113.301987.
341. Mause, S. Microparticles as transfer and signaling modules / S. Mause, C. Weber // *Circulation research*. – 2010. – Vol. 107. – P. 1047–1057.
342. Microparticles (MPs), tissue factor (TF) and tissue factor inhibitor (TFPI) in

- cord blood plasma. A preliminary study and literature survey of procoagulant properties of MPs / M. Uszyński, E. Ekanowska, W. Uszyński [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2011. – № 158. – P. 37–41.
343. Microvascular circulatory dysregulation driven in part by cystathionine gamma-lyase: A new paradigm for cardiovascular compromise in the preterm newborn / R.M. Dyson, H.K. Palliser, N. Wilding [et al.] // *Microcirculation.* – 2019. – Vol. 26, № 2. – P. e12507. DOI: 10.1111/micc.12507.
344. Molecular markers of the endothelium, the coagulation and the fibrinolytic systems in healthy newborns / R. Knofler, S. Hofmann, G. Weissbach [et al.] // *Semin Thromb Hemost.* – 1998. – № 24. – P. 453–461.
345. Neonatal platelets from cord blood and peripheral blood / A. G. Sitaru, S. Holzhauer, C. P. Speer [et al.] // *Platelets.* – 2005. – Vol. 16, № 3–4. – P. 203–210. – DOI 10.1080/09537100400016862.
346. Neonatal thrombocytopenia and megakaryocytopoiesis / F. Ferrer-Marin, Z. J. Liu, R. Gutti, M. Sola-Visner // *Semin Hematol.* – 2010. – Vol. 47, № 3. – P. 281–288. – DOI 10.1053/j.seminhematol.2010.04.002.
347. Nicholas, P. J. B. Signalling and functions of angiopoietin-1 in vascular protection / P. J. B. Nicholas, Saharinen P., Alitalo K. // *Circ Res.* – 2006. – Vol. 98, № 8. – P. 1014–1023. – DOI: 10.1161/01.RES.0000218275.54089.12.
348. Nitric Oxide and Pre-Eclampsia : A Comparative Study in Ghana / E. O. Darkwa, R. Djagbletey, R. Essuman [et al.] // *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences.* – 2018. – Vol. 6, № 6. – P. 1023–1027. – DOI <https://doi.org/10.3889/oamjms.2018.252>.
349. No differences in support of thrombin generation by neonatal or adult platelets / H. Bernhard, A. Rosenkranz, M. Novak [et al.] // *Hamostaseologie.* – 2009. – Vol. 29, № 1. – P. 94–97.
350. Normal thrombin generation in neonates in spite of prolonged conventional coagulation tests / A. Tripodi, L. A. Ramenghi, V. Chantarangkul [et al.] // *Haematologica.* – 2008. – Vol. 93, № 8. – P. 1256–1259. – DOI 10.3324/haematol.12566.

351. Osborn, D. A. Hemodynamic and antecedent risk factors of early and late periventricular/ intraventricular hemorrhage in premature infants / D. A. Osborn, N. Evans, M. Kluckow // *Pediatrics*. – 2003. – Vol. 112. – P. 33–39.
352. Oxidative damage, ageing, and life-history evolution: where now? / C. Selman, J. D. Blount, D. H. Nussey, J. R. Speakman // *Trends in Ecology & Evolution*. – 2012. – Vol. 27, № 10. – P. 570–577. – DOI <http://dx.doi.org/10.1016/j.tree.2012.06.006>.
353. Oxidative stress and endothelial function in normal pregnancy versus pre-eclampsia, a combined longitudinal and case control study / D. Mannaerts, E. Faes, J. Gielis [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 60–62. – DOI: 10.1186/s12884-018-1685-5.
354. Oxidative stress and free-radical oxidation in bcg granulomatosis development / E. Menshchikova, N. Zenkov, V. Tkachev [et al.] // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. – 2013. – № 2013. – P. 452546. – DOI 10.1155/2013/452546.
355. Padmini, E. Over expression of HSP70 and HSF1 in endothelial cell during preeclamptic placental stress / E. Padmini, S. Lavanya // *ANZJOG*. – 2011. – Vol. 51, № 1. – P. 47–52.
356. Pandey, M. IL-6 : An endogenous activator of MMP-9 in preterm birth / M. Pandey, S. Awasthi, S. Baranwal // *J. Reprod. Immunol.* – 2020. – № 141. – P. 103147. – DOI 10.1016/j.jri.2020.103147.
357. Panteleev, M. A. Hemostasis and thrombosis beyond biochemistry: roles of geometry, flow and diffusion / M. A. Panteleev, N. M. Dashkevich, F. I. Ataulakhanov // *Thromb Res*. – 2015. – Vol. 136, № 4. – P. 699–711. – DOI 10.1016/j.thromres.2015.07.025.
358. Panzer, S. Methods for testing platelet function for transfusion medicine / S. Panzer, P. Jilma // *Vox Sang*. – 2011. – № 101. – P. 1–9.
359. Pardanaud, L. Relationship between vasculogenesis, angiogenesis and haemopoiesis during avian ontogeny / L. Pardanaud, F. Yassine, F. Dieterlen-Lievre // *Development*. – 1989. – Vol. 105, № 3. – P. 473–485.

360. Peltec, A. Endothelial dysfunction in nonalcoholic fatty liver disease / A. Peltec, M. Alnabghalie // *One Health & Risk Management*. – 2022. – Vol. 3, № 1. – P. 4–10.
361. Pericytes are required for blood-brain barrier integrity during embryogenesis / R. Daneman, L. Zhou, A. A. Kebede, B. A. Barres // *Nature*. – 2010. – Vol. 468, № 7323. – P. 562–566. – DOI [http:// dx.doi.org/10.1038/nature09513](http://dx.doi.org/10.1038/nature09513).
362. Perinatal risk factors for pulmonary hemorrhage in extremely low-birth-weight infants / T. T. Wang, M. Zhou, X. F. Hu, J. Q. Liu // *World Journal of Pediatrics*. – 2020. – Vol. 16. – P. 299–304. – DOI 10.1007/s12519-019-00322-7.
363. Plant phenols and autophagy / N. K. Zenkov, A. V. Chechushkov, P. M. Kozhin [et al.] // *Biochemistry (Moscow)*. – 2016. – Vol. 81, № 4. – P. 297–314.
364. Plasma endothelin concentrations in patients with pulmonary hypertension associated with congenital heart defects. Evidence for increased production of endothelin in pulmonary circulation / M. Yoshibayashi, K. Nishioka, K. Nakao [et al.] // *Circulation*. – 1991. – Vol. 84, № 6. – P. 2280–2285. – DOI 10.1161/01.cir.84.6.2280.
365. Plasma endothelin levels in healthy children: high values in early infancy / M. Yoshibayashi, K. Nishioka, K. Nakao [et al.] // *J Cardiovasc Pharmacol*. – 1991. – Vol. 17, № 7. – P. 404–405.
366. Plasma thrombomodulin level in very low birthweight infants at birth / Y. Nako, Y. Ohki, A. Harigaya [et al.] // *Acta Paediatr*. – 1997. – Vol. 86, № 10. – P. 1105–1109. – DOI 10.1111/j.1651-2227.1997.tb14817.x.
367. PlasmamicroRNA profiling reveals loss of endothelialmiR-126 and other microRNAs in type 2 diabetes / A. Zampetaki, S. Kiechl, I. Drozdov [et al.]// *Circ Res*. – 2010. – Vol. 107, № 6. – P. 810–817.
368. Platelet reference ranges for neonates, defined using data from over 47 000 patients in a multihospital healthcare system / S. E. Wiedmeier, E. Henry, M. C. Sola - Visner, R. D. Christensen // *J. Perinatol*. – 2009. – № 29. – P. 130–136.
369. Platelet ultrastructure of high-risk premature infants / K. L. Saving, D. E. Jennings, J. C. Aldag [et al.] / *Thromb. Res*. – 1994. – Vol. 73, № 6. – P. 371–

384. – DOI 10.1016/0049-3848(94)90039-6.
370. Podosomes: Multipurpose organelles? / V. Veillat, P. Spuul, T. Daubon [et al.] // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2015. – № 65. – P. 52–60.
371. Polin, R. A. *Fetal and Neonatal Physiology : Expert Consult (2-Volume Set)* / R. A. Polin, W.W. Fox, S. H. Abman. – Philadelphia : Elsevier Health Sciences, 2011. – 2208 p. ISBN 141603479X, 9781416034797.
372. Poston, L. Contributors to the ILSI Europe Workshop. Obesity in pregnancy: implications for the mother and lifelong health of the child. A consensus statement / L. Poston, L. F. Harthoorn, E. M. Van Der Beek // *Pediatr Res.* – 2011. – Vol. 69, № 2. – P. 175–180. – DOI 10.1203/PDR.0b013e3182055ede.
373. Predmore, B. L. Hydrogen sulfide in biochemistry and medicine / B. L. Predmore, D. J. Lefer, G. Gojon // *Antioxid. Redox. Signal.* – 2012. – Vol. 17, № 1. – P. 119–140.
374. Preeclampsia : pathophysiology, diagnosis and management / J. Uzan, M. Carbonnel, O. Piconne [et al.] // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2011. – Vol. 7. – P. 467–474.
375. Preeclampsia and late fetal growth restriction / F. Marasciulo, R. Orabona, N. Fratelli [et al.] // *Minerva Obstet Gynecol.* – 2021. – Vol. 73, № 4. – P. 435–441. – DOI 10.23736/S2724-606X.21.04809-7).
376. Preeclampsia in high risk women is characterized by risk group-specific abnormalities in serum biomarkers. / T. D. Metz, A. A. Allshouse, A. G. Euser [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* – 2014. – Vol. 211, № 5. – P. 5121–5126. – DOI <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.04.027>.
377. Preeclampsia is associated with increased risk of stroke in the adult offspring: the Helsinki Birth Cohort Study / E. Kajantie, J. G. Eriksson, C. Osmond [et al.] // *Stroke* . – 2009. – Vol. 40, № 9. – P. 1176–1180. – DOI: 10.1161/strokeaha.108.538025.
378. Preeclampsia-Associated Alteration of DNA Methylation in Fetal Endothelial Progenitor Cells / L. Brodowski, T. Zindler, S. von Hardenberg [et al.] // *Front Cell Dev Biol.* – 2019. – Vol. 7. – P. 32. – DOI 10.3389/fcell.2019.00032.

379. Prevention of vascular dysfunction after preeclampsia : a potential long-term outcome measure and an emerging goal for treatment / M. Lazdam, E. F. Davis A. J. Lewandowski [et al.] // *Pregnancy*. – 2012. – № 70. – P. 41–46.
380. Primary hemostasis in fetal growth restricted neonates studied via PFA-100 in cord blood samples / M. Kollia, N. Iacovidou, Z. Iliodromiti [et al.] // *Front Pediatr*. – 2022. – Vol. 8, № 10. – P. 946932. – DOI 10.3389/fped.2022.946932.
381. Prothrombin conversion is accelerated in the antiphospholipid syndrome and insensitive to thrombomodulin / R. M. W. Kremers, S. Zuily, H. Kelchtermans, [et al.] // *Blood Adv*. – 2018. – Vol. 2, № 11. – P. 1315–1324. – DOI 10.1182/bloodadvances.2018018036.
382. Pulmonary and systemic vascular dysfunction in young offspring of mothers with preeclampsia / P. Y. Jayet, S. F. Rimoldi, T. Stuber, C. S. Salmon // *Circulation*. – 2010. – Vol. 122, № 3. – P. 488–494. – DOI: 10.1161/circulationaha.110.941203.
383. Rapid, Simple Spectrophotometric Method for Simultaneous Detection of Nitrate and Nitrite / K. M. Miranda, G. Michael, A. David, A. Wink // *Biology and Chemistry*. – 2001. – Vol. 5, № 1. – P. 62–71.
384. Redman, C. W. Early and late onset preeclampsia : Two sides of the same coin. *Pregnancy Hypertension : An International Journal of Women's* / C. W. Redman // *Cardiovascular Health*. – 2017. – № 7. – P. 58–64. – DOI <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2016.10.011>.
385. Reference intervals for common coagulation tests of preterm infants (CME) / R. D. Christensen, V. L. Baer, D. K. Lambert [et al.] // *Transfusion*. – 2014. – Vol. 54, № 3. – P. 627–632. – DOI 10.1111/trf.12322.
386. Regulation of vascular nitric oxide in vitro and in vivo; a new role for endogenous hydrogen sulphide? / M. Y. Ali, C. Y. Ping, Y. Y. Mok [et al.] // *Br. J. Pharmacol*. – 2006. – Vol. 149. – P. 625–634.
387. Renin-angiotensin system gene variants and risk of early- and late-onset preeclampsia : a single center case-control study / L. M. Procopciuc, G. Nemeti,

- E. Buzdugan [et al.] // *Pregnancy Hypertens.* – 2019. – № 18. – P. 1–8. – DOI: 10.1016/j.preghy.2019.08.006.
388. Revel-Vilk, S. The conundrum of neonatal coagulopathy / S. Revel-Vilk // *Hematol Am Soc Hematol Educ Program.* – 2012. – № 2012. – P. 450–454. – DOI 10.1182/asheducation-2012.1.450.
389. Ribatti, D. The role of pericytes in angiogenesis / D. Ribatti, B. Nico, E. Crivellato // *Int. J. Dev. Biol.* – 2011. – Vol. 55, № 3. – P. 261–268.
390. Risk factor profile of massive pulmonary haemorrhage in neonates : the impact on survival studied in a tertiary care centre / S. K. Yum, C. J. Moon, Y. A. Youn [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2016. – Vol. 29, № 2. – P. 338–343. – DOI 10.3109/14767058.2014.1000853.
391. Risk Factors of Superimposed Preeclampsia in Women with Essential Chronic Hypertension Treated before Pregnancy / E. Lecarpentier, V. Tsatsaris, F. Goffinet [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, № 5. – P. 62140. – DOI <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062140>.
392. Risk factors very early preterm birth and perinatal complications after assisted reproductive technology / G. N. Chistyakova, I. A. Gazieva, I. I. Remizova [et al.] // *Gynecology Endocrinology.* – 2016. – № 32. – P. 556–561. – DOI <https://doi.org/10.1080/09513590.2016.1232543>.
393. Roberts, I. Neonatal thrombocytopenia / I. Roberts, N. A. Murray // *Semin Fetal Neonatal Med.* – 2008. – № 13. – P. 256–264.
394. Role for Tetrahydrobiopterin in the Fetoplacental Endothelial Dysfunction in Maternal Supraphysiological Hypercholesterolemia / A. Leiva, B. Fuenzalida, F. Westermeier [et al.] // *Oxid Med Cell Longev.* – 2016. – № 2016. – P. 5346327. – DOI 10.1155/2016/5346327.
395. Role of oxidative stress and antioxidant supplementation in pregnancy disorders / L. Poston, N. Igosheva, H. D. Mistry [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2011 – Vol. 94, № 6. – P. 1980–1985. – DOI 10.3945/ajcn.110.001156.

396. Role of oxidative stress in neonatal respiratory distress syndrome / L. Marseglia, G. D'Angelo, R. Granese, R. Falsaperla // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2019. – № 142. – P. 132–137.
397. Role of vitamin D in cell-cell interaction of fetal endothelial progenitor cells and umbilical cord endothelial cells in a preeclampsia-like model / L. Brodowski, B. Schröder-Heurich, C. A. Hubel [et al.] // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* – 2019. – Vol. 317, № 2. – P. 348–357. – DOI 10.1152/ajpcell.00109.2019.
398. Ronaldson, P. T. Blood-brain barrier integrity and glial support : mechanisms that can be targeted for novel therapeutic approaches in stroke / P. T. Ronaldson, T. P. Davis // *Curr Pharm Des.* – 2012. – Vol. 18, № 25. – P. 3624–3644. – DOI <http://dx.doi.org/10.2174/138161212802002625>.
399. Saxonhouse, M. A. Platelet function in term and preterm neonates / M. A. Saxonhouse, M. C. Sola // *Clin Perinatol.* – 2004. – Vol. 31, № 1. – P. 15–28. – DOI 10.1016/j.clp.2004.03.009.
400. Serum angiogenin in inflammatory bowel disease / I. E. Koutroubakis, C. Xidakis, K. Karmiris [et al.] // *Dig Dis Sci.* – 2004. – Vol. 49, № 11–12. – P. 1758–1762. – DOI 10.1007/s10620-004-9565-4.
401. Shaarawy, M. Thrombomodulin, plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI- 1) and fibronectin as biomarkers of endothelial damage in preeclampsia and eclampsia / M. Shaarawy, H. Didy // *International Journal of Gynecology & Obstetrics.* – 1996. – Vol. 55, № 2. – P. 135–139.
402. Sitdikova, G. F. Gasotransmitters in regulation of neuromuscular transmission / G. F. Sitdikova, A. L. Zefirov // *Gasotransmitters: Physiology and Pathophysiology.* – Springer Berlin Heidelberg, 2012. – P. 139–161.
403. Sola-Visner, M. Platelets in the neonatal period: developmental differences in platelet production, function, and hemostasis and the potential impact of therapies / M. Sola-Visner // *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* – 2012. – № 2012. – P. 506–511.
404. Soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 in tracheal aspirate fluid of preterm neonates at birth may be predictive of bronchopulmonary

- dysplasia/chronic lung disease / J. Hasan, K. D. Beharry, A. M. Valencia [et al.] // Pediatrics. – 2009. – Vol. 123, № 6. – P. 1541–1547. – DOI 10.1542/peds.2008-1670.
405. SOX17 Regulates Conversion of Human Fibroblasts Into Endothelial Cells and Erythroblasts by Dedifferentiation Into CD34+ Progenitor Cells / L. Zhang, A. Jambusaria, Z. Hong [et al.] // Circulation. – 2017. – Vol. 135, № 25. – P. 2505–2523. – DOI 10.1161 / CIRCULATIONAHA.116.025722.
406. Stanworth, J. S. How to tackle bleeding and thrombosis in the newborn / J. S. Stanworth, Ch. Bennett // Early Hum. Dev. – 2008. – Vol. 84. – P. 507–513.
407. Stefanov, G., Endothelin-1 levels and renal function in newborns of various gestational ages. / G. Stefanov, B. L. Puppala, G. Pais // J Neonatal Perinatal Med. – 2016 – Vol. 9, № 2. – P. 145–152. – DOI 10.3233/NPM-16915078.
408. Steinmetz, M. Endothelial-Regenerating Cells. An Expanding Universe / M. Steinmetz, G. Nickenig, N. Werner // Hypertension. – 2010. – Vol. 55, № 3. – P. 593–599. – DOI 10.1161 / HYPERTENSIONAHA.109.134213.
409. Stromal Vascular Progenitors in adult human adipose tissue / L. Zimmerlin, V. S. Donnenberg, M. E. Pfeifer [et al.] // J. Int. Society Advancement Cytometry. – 2010. – Vol. 77, № 1. – P. 22–30.
410. Study of protein C, protein S, and antithrombin III in newborns with sepsis / A. E. Beshlawy, I. Alaraby, H. H. Abou [et al.] // Pediatr. Crit. Care Med. – 2010. – Vol. 11, № 1. – P. 52–59. – DOI 10.1097/PCC.0b013e3181c59032.
411. Sunderland, N. A. Animal models of preeclampsia / N. Sunderland, A. Hennessy, A. Makris // Am J Reprod Immunol. – 2011. – Vol. 65, № 3. – P. 533–541. – DOI 10.1111/j.1600-0897.2010.00929.x.
412. Szpera-Gozdziewicz, A. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of pre-eclampsia / A. Szpera-Gozdziewicz, G. H. Breborowicz // Front Biosci (Landmark Ed). – 2014. – Vol. 19, № 5. – P. 734–746. – DOI 10.2741/4240.
413. Taylor, C. T. Nitric oxide, cytochrome C oxidase and the cellular response to hypoxia. Arterioscler / C. T. Taylor, S. Moncada // Thromb.Vasc. Biol. – 2010. – Vol. 30, № 4. – P. 643–647. – DOI 10.1161/ATVBAHA.108.181628.

414. Thapa, K. Magnesium sulphate: a life saving drug// K. Thapa, R. Jha/ JNMA J. Nepal Med. Assoc. – 2008. – Vol. 47, № 171. – P. 104–108. – PMID: 19079372.
415. The association between vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and stroke: A PRISMA-compliant meta-analysis / B. Xu, R. Zhan, H. Mai [et al.] // Medicine. – 2019. – Vol. 98, № 11. – P. e14696.
416. The endogenous thrombin potential and the risk of venous thromboembolism / A. Tripodi, I. Martinelli, V. Chantarangkul [et al.] // Thromb Res. – 2007. – № 121. – P. 353–359.
417. The influence of the mode of delivery on circulating cytokine concentrations in the perinatal period / A. Malamitsi-Puchner, E. Protonotariou, T. Boutsikou [et al.] // Early Hum Dev. – 2005. – Vol. 81, № 4. – P. 387–392. – DOI 10.1016/j.earlhumdev.2004.10.017.
418. The laboratory control of anticoagulant thromboprophylaxis during the early postpartum period after cesarean delivery / E. M. Koltsova, A. N. Balandina, K. I. Grischuk [et al.] // J. Perinat. Med. – 2018. – Vol. 46, № 3. – P. 251–260. – DOI 10.1515/jpm-2016-0333.
419. The NADPH oxidase 4 protects vascular endothelial cells from copper oxide nanoparticles-induced oxidative stress and cell death / H. He, S. Xiao, G. Xu [et al.] // Life Sci. – 2020. – № 252. – P. 117571. – DOI 10.1016/j.lfs.2020.117571.
420. The polymorphism for endothelial nitric oxide synthase gene, the level of nitric oxide and the risk for preeclampsia: a meta-analysis / B. Dai, T. Liu, B. Zhang [et al.] // Gene. – 2013. – Vol. 519, № 1. – P. 187-193. – DOI 10.1016/j.gene.2013.01.004.
421. The Potential of Angiogenin as a Serum Biomarker for Diseases: Systematic Review and Meta-Analysis / Y. Cai, W. Zhou, J. Sheng, X. Zhengping. // Hindawi Disease Markers. – 2018. – Vol. 2018, № 1984718. – P. 1 – 15. – DOI 10.1155/2018/1984718.
422. The relationship between oxidative stress and endothelial progenitor cells count in the first-degree relatives of diabetes mellitus / S. C. Chen, G. Y. Song, Y. Sun [et al.] // Zhonghua Nei Ke Za Zhi. – 2012. – Vol. 51, № 3. – P. 197–200.

423. The role of inflammation in the pathology of preeclampsia / A. C. Harmon, D. C. Cornelius, L. M. Amaral [et al.] // *Clinical Science*. – 2016. – Vol. 130, № 6. – P. 409–419. – DOI <https://doi.org/10.1042/cs20150702>.
424. The VNTR polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene and blood pressure in women at the end of pregnancy / E. Reshetnikov, I. Ponomarenko, O. Golovchenko [et al.] // *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* – 2019. – Vol. 58, № 3. – P. 390–395. – DOI 10.1016/j.tjog.2018.11.035.
425. Thrombin activity propagates in space during blood coagulation as an excitation wave / N. M. Dashkevich, M. V. Ovanesov, A. N. Balandina [et al.] // *Biophys J.* – 2012. – № 103. – P. 2233–2240.
426. Thrombocytopenia among extremely low birth weight neonates: Data from a multihospital healthcare system / R. D. Christensen, E. Henry, S. E. Wiedmeier [et al.] // *J. Perinatol.* – 2006. – № 26. – P. 348–353.
427. Thromboelastography in term neonates : an alternative approach to evaluating coagulopathy / E. K. Sewell, K. R. Forman, E. C. Wong [et al.] // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* – 2017. – Vol. 102, № 1. – P. F79–F84. – DOI 10.1136/archdischild-2016-310545.
428. Thromboelastography, thrombin generation test and thrombodynamics reveal hypercoagulability in patients with multiple myeloma / M. A. Gracheva, E. S. Urnova, E. I. Sinauridze [et al.] // *Leuk Lymphoma*. – 2015. – № 56. – P. 3418–3425.
429. Thrombomodulin expression in colorectal carcinoma is protective and correlates with survival / A. M. Hanly, M. Redmond, D. C. Winter [et al.] // *Br. J. Cancer*. – 2006. – Vol. 94, № 9. – P. 1320–1325. – DOI 10.1038/sj.bjc.6603098.
430. Thrombopoietin concentration in umbilical cord blood of healthy term newborns is higher than in adult controls / M. M. Walka, J. Sonntag, J. W. Dudenhausen [et al.] // *Biol Neonate*. – 1999. – № 75. – P. 54–58.
431. Thrombosis in the critically ill neonate : incidence, diagnosis, and management / A. Veldman, M. F. Nold, I. Michel-Behnke // *Vasc Health Risk Manag.* – 2008. – № 4. – P. 1337–1348.

432. Tight junctions at the blood brain barrier : physiological architecture and disease-associated dysregulation / A. C. Luissint, C. Artus, F. Glacial // *Fluids Barriers CNS*. – 2012. – Vol. 9. – P. 1–12. – DOI <http://dx.doi.org/10.1186/2045-8118-9-23>.
433. Toulon, P. Developmental hemostasis: laboratory and clinical implications / P. Toulon // *Int. J. Lab. Hematol.* – 2016. – Vol. 38, № 1. – P. 66–77. – DOI 10.1111/ijlh.12531.
434. Transplantation of ex vivo expanded endothelial progenitor cells for therapeutic neovascularization / C. Kalka, H. Masuda, T. Takahashi [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2000. – Vol. 97, № 7. – P. 3422–3427. – DOI 10.1073/pnas.97.7.3422.
435. Transplanted cord blood-derived endothelial precursor cells augment postnatal neovascularization / T. Murohara, H. Ikeda, J. Duan [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2000. – № 105, № 11. – P. 1527–1536. – DOI 10.1172 / JCI8296.
436. Treprostinil increases the number and angiogenic potential of endothelial progenitor cells in children with pulmonary hypertension / D. M. Smadja, L. Mauge, P. Gaussem [et al.] // *Angiogenesis*. – 2011. – Vol. 14, № 1. – P. 17–27. – DOI 10.1007/s10456-010-9192-y.
437. Umapathy, A. Reconciling the distinct roles of angiogenic/anti-angiogenic factors in the placenta and maternal circulation of normal and pathological pregnancies / A. Umapathy, L. W. Chamley, J. L. James // *Angiogenesis*. – 2020. – Vol. 23, № 2. – P. 105–117. – DOI 10.1007/s10456-019-09694-w.
438. Umbilical Cord Blood Circulating Progenitor Cells and Endothelial Colony-Forming Cells Are Decreased in Preeclampsia / D. L. Gumina, C. P. Black, V. Balasubramaniam [et al.] // *Reprod. Sci.* – 2017. – Vol. 24, № 7. – P. 1088–1096. – DOI 10.1177/1933719116678692.
439. Unexpected persistence of platelet hyporeactivity beyond the neonatal period: A flow cytometric study in neonates, infants and older children / N. Hézard, G. Potron, N. Schlegel [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2003. – № 90. – P. 116–123.
440. Urbich, C. Endothelial progenitor cells : characterization and role in vascular

- biology / C. Urbich, S. Dimmler // *Circ. Res.* – 2004. – Vol. 95. – P. 343–353. – DOI 10.1161 / 01.RES.0000137877.89448.78.
441. Uterine natural killer cells initiate spiral artery remodeling in human pregnancy / A. Robson, L. K. Harris, B. A. Innes [et al.] // *FASEB J.* – 2012. – Vol. 26, № 12. – P. 4876–4885. – DOI 10.1096/fj.12-210310.
442. van Os, R. Stem cell assays : something old, something new, something borrowed. / R. van Os, L. M. Kamminga, G. de Haan // *Stem Cells.* – 2004. – Vol. 22, № 7. – P. 1181–1190. – DOI 10.1634/stemcells.2004-0095.
443. Van Vliet, B. N. Maternal endothelial nitric oxide synthase genotype influences offspring blood pressure and activity in mice / B. N. Van Vliet, L. L. Chafe // *Hypertension.* – 2007. – № 49. – P. 556–562. – DOI: 10.1161/01.hyp.0000257876.87284.3c.
444. Vandooren, J. Biochemistry and molecular biology of gelatinase B or matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) : the next decade / J. Vandooren, P. E. Van den Steen, G. Opdenakker // *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* – 2013. – Vol. 48, № 3. – P. 222–272. – DOI 10.3109/10409238.2013.770819.
445. Vascular endothelial growth factor ligands and receptors that regulate human cytotrophoblast survival are dysregulated in severe preeclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome / Y. Zhou, M. McMaster, K. Woo [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2002. – Vol. 160, № 4. – P. 1405–1423. – DOI 10.1016/S0002-9440(10)62567-9.
446. Verlohren, S. Angiogenic growth factors in the diagnosis and prediction of pre-eclampsia / S. Verlohren, H. Stepan, R. Dechend // *Clin. Sci. (Lond).* – 2012. – Vol. 122, № 2. – P. 43–52. – DOI 10.1042/CS20110097.
447. Victorian Infant Collaborative Study Group. Temporal Trends in Neurodevelopmental Outcomes to 2 Years After Extremely Preterm Birth / J. L. Y. Cheong, J. E. Olsen, K. J. Lee [et al.] // *JAMA Pediatr.* – 2021. – Vol. 175, № 10. – P. 1035–1042. – DOI 10.1001/jamapediatrics.2021.2052.
448. Vladimirov, Y. A. Free radicals and cell chemiluminescence / Y. A. Vladimirov, E. V. Proskurnina // *Biochemistry (Moscow).* – 2009. – Vol. 74, №

13. -- P. 1545–1566. – DOI 10.1134/S0006297909130082.
449. Volaklis, K. A. Acute and chronic effects of exercise on circulating endothelial progenitor cells in healthy and diseased patients / K. A. Volaklis, S. P. Tokmakidis, M. Halle // Clin Res Cardiol. – 2013. – Vol. 102, № 4. – P. 249–257.
450. Volpe, J. J. Neurology of the newborn-5-thed / J. J. Volpe. – Philadelphia : WBSanders, 2008. – 1094 p.
451. Wang R. Shared signaling pathways among gasotransmitters / R.Wang // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2012 – Vol. 109, № 23. – P. 8801-2. doi: 10.1073/pnas.1206646109.
452. Ward, N. L. The angiopoietins and Tie2/Tek : adding to the complexity of cardiovascular development / N. L. Ward, D. J. Dumont // Semin. Cell Dev. Biol. – 2005. – № 13. – P. 19–27.
453. Weiler, H. Thrombomodulin / H. Weiler, B. H. Isermann // J. Thromb. Haemost. – 2003. – Vol. 1, № 7. – P. 1515–1524. – DOI 10.1046/j.1538-7836.2003.00306.x.
454. White matter damage and intraventricular hemorrhage in very preterm infants : The EPIPAGE study / B. Larroque, S. Marret, P. Y. Ancel [et al.] // J. Pediatr. – 2003. – Vol. 143. – P. 477–483.
455. Why are babies getting bigger? Temporal trends in fetal growth and its determinants / M. S. Kramer, I. Morin, H. Yang [et al.] // J. Pediatr. – 2002. – Vol. 141. – P. 538–542.
456. Will, A. Neonatal haemostasis and the management of neonatal thrombosis / A. Will // Br. J. Haematol. – 2015. – Vol. 169, № 3. – P. 324–332. – DOI 10.1111/bjh.13301.
457. Women's perception of future risk following pregnancies complicated by preeclampsia / M. C. Brown, R. Bell, C. Collins [et al.] // Hypertension in Pregnancy. – 2013. – Vol. 13, № 1. – P. 60–73. – DOI doi.org/10.3109/10641955.2012.704108.

458. Wu, Y. Regulation of Hemogenic Endothelial Cell Development and Function / Y. Wu, K. K. Hirschi // *Annu Rev Physiol.* – 2021. – № 83. – P. 17–37. – DOI 10.1146/annurev-physiol-021119-034352.
459. Xu, Q. Stem cells and transplant arteriosclerosis / Q. Xu // *Circ Res.* – 2008. – № 102. – P. 1011–1024. – DOI 10.1161 / CIRCRESAHA.108.171488.
460. Yoder, M. C. Defining human endothelial progenitor cells / M. C. Yoder // *J. Thromb. Haemost.* – 2009. – № 7. – P. 49–52. DOI: 10.1111 / j.1538-7836.2009.03407.x.
461. Yoder, M. C. Human Endothelial Progenitor Cells / M. C. Yoder // *J. CSH Perspective in Medicine.* – 2012. – Vol. 2, № 9. – P. 1–15.
462. Zaichko, N.V. Hydrogen sulfide: metabolism, biological and medical role. / N.V. Zaichko A.V. Melnik, M. M. Yoltukhivskyy // *Ukr. Biochem. J.* – 2014. – Vol. 86, № 5. – P. 5-25.
463. Zampetaki, A. Oxidative stress in atherosclerosis : the role of microRNAs in arterial remodeling / A. Zampetaki, K. Dudek, M. Mayr// *Free. Radic. Biol. Med.* – 2013. – № 64. – P. 69–77.
464. Zilliacus, H. Blood clotting and fibrinolysis in human fetuses / H. Zilliacus, A. M. Ottelin, T. Mattsson // *Biol. Neonat.* – 1966. – № 10. – P. 108–112.
465. Zoccali, C. Blood pressure control: hydrogen sulfide, a new gasotransmitter, takes stage / C. Zoccali, C. Catalano, S. Rastelli // *Nephrol Dial Transplant.* – 2009. – № 24. – P. 1394–1396. DOI: 10.1093 / ndt / gfp053].