

УДК 611-018.74:612.186:616-008]618.3-06

DOI: 10.12737/article\_5b1a0351210298.18315210

**РОЛЬ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ В ОРГАНИЗМЕ И УНИВЕРСАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ИЗМЕНЕНИЯ ЕГО АКТИВНОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)****Н.Н.Дорофиевко***Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22***РЕЗЮМЕ**

В обзоре литературы обобщены и изложены результаты исследований биологической роли сосудистого эндотелия в организме, универсальные механизмы регуляции его активности и нарушений функций при различной патологии. Показана роль вазоконстрикторных и вазодилатирующих факторов в развитии эндотелиальной дисфункции. Рассматривается значение гипоксии в формировании дисфункции сосудистого эндотелия и роли гормонов в регуляции функций сосудистого эндотелия. Особое внимание уделяется универсальным механизмам участия эндотелия в возникновении и развитии патологических состояний во время беременности. Обсуждается роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе развития гестоза. Обобщены знания об изучении эндотелиальных механизмов регуляции сократительных реакций сосудов плаценты.

*Ключевые слова: сосудистый эндотелий, физиологическая и патологическая беременность.*

**SUMMARY****THE ROLE OF VASCULAR ENDOTHELIUM IN THE ORGANISM AND THE UNIVERSAL MECHANISMS OF CHANGING ITS ACTIVITY (REVIEW)****N.N.Dorofienko***Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation*

The review summarizes and presents the results of studies of the biological role of the vascular endothelium in the body, the universal mechanisms of regulation of its activity and the disturbances of functions in various pathologies. The role of vasoconstrictive and vasodilating factors in the development of endothelial dysfunction is shown. The importance of hypoxia in the development of vascular endothelial dysfunction and the role of hormones in the regulation of vascular endothelium functions is considered. A particular attention is paid to universal mechanisms of endothelium involvement in the onset and development of pathological conditions during pregnancy. The role of endothelial dysfunction in the pathogenesis of gestosis development is discussed. There were summarized the data about the study of endothelial mechanisms of regulation of contractile reactions of the vessels of placenta.

*Key words: vascular endothelium, physiological and pathological pregnancy.*

Впервые в литературе о функциональной активности сосудистого эндотелия было заявлено в 1980 г. в статье R.F.Furchgott, J.V.Zawadzki [51]. Исследования показали, что эндотелий – это не только покров, действующий как пассивный барьер между кровью и тканями. Среди многочисленных функций указывалось на способность регулировать состояние тканевого гомеостаза и участие в регуляции кровотока. По этой причине было сделано предположение, что эндотелий сосудов является самой крупной и важной эндокринной железой в организме [18, 31, 45, 47, 56, 60].

Если суммировать большинство имеющихся литературных данных, то множество функций эндотелия можно определить следующим образом:

1. Способность к выделению вазоактивных агентов (оксид азота – NO), эндотелиального гиперполяризующего фактора релаксации (ЭГФР), эндотелина, ангиотензина I (AI), возможно, ангиотензина II (AII), простаглицина, тромбоспандина [31].

2. Препятствие коагуляции и участие в фибринолизе: тромборезистентная поверхность эндотелия (одинаковый заряд поверхности эндотелия и тромбоцитов). А также образование простаглицина и NO, естественных дезагрегантов, тканевого активатора плазминогена (ТАП), экспрессия на поверхности клеток эндотелия тромбомодулина (белка, способного связывать тромбин) и гепариноподобных гликозоаминогликанов, препятствие агрегации тромбоцитов на поверхности эндотелия и формированию тромба [2].

3. Участие в реакциях врожденного и адаптивного иммунитета. Эндотелиоциты способны выполнять роль антигенпредставляющих клеток, экспрессируя на своей поверхности антигены, представлять их Т-лимфоцитам и секретировать интерлейкин-1 [54].

4. Ферментативная активность. Известно, что на поверхности эндотелия экспрессируется ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), осуществляющий конверсию AI в AII [3].

5. Участие в регуляции роста гладкомышечных клеток путем секреции эндотелиального фактора роста (ЭФР) и гепариноподобных ингибиторов роста [43].

6. Защита гладкомышечных клеток от вазоконстрикторных влияний, обусловленных: гипоксией, гемодинамической перегрузкой, возрастными изменениями, свободнорадикальным повреждением, дислипидемией, действием цитокинов, гипергомоцистеинемией, гипергликемией, гипертензией, эндогенными (почечная, печеночная недостаточность) и

экзогенными интоксикациями (курение) и т.д. [42].

7. Регуляция сократимости сосудистой стенки. В

таблице представлены основные эндотелиальные факторы, регулирующие сосудистый тонус.

Таблица

**Основные эндотелиальные вазоконстрикторные и вазодилатирующие факторы [23]**

Эндотелиальные факторы, регулирующие сосудистый тонус		Факторы эндотелиального происхождения, потенцирующие вазоконстрикцию
вазодилатирующие	вазоконстрикторные	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Простаглицлин</li> <li>• Гиперполяризующий фактор релаксации</li> <li>• Оксид азота</li> <li>• Эндотелиальный натрийуретический пептид</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Эндотелин-1</li> <li>• Ангиотензин II</li> <li>• Простагландин F<sub>2</sub></li> <li>• Тромбоксан A<sub>2</sub></li> <li>• Свободные радикалы</li> <li>• Свободные жирные кислоты</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Адгезивные молекулы</li> <li>• Сосудистый фактор проницаемости</li> <li>• E-селектин</li> <li>• P-селектин</li> <li>• Фактор Виллебранда</li> <li>• Тромбомодулин</li> <li>• Цитокины</li> </ul>

Универсальный механизм участия эндотелия в возникновении и развитии различных патологических состояний многогранен и связан не только с регуляцией сосудистого тонуса, но и с участием в процессе атерогенеза, тромбообразования, защиты целостности сосудистой стенки и т.д. В упрощенном виде можно выделить три основных стимула, вызывающих «гормональную» реакцию эндотелиальной клетки [31, 49]: 1) изменение скорости кровотока (увеличение напряжения сдвига); 2) тромбоцитарные медиаторы (серотонин, аденозиндифосфат, тромбин); 3) циркулирующие и/или «внутристеночные» нейrogормоны (катехоламины, вазопрессин, ацетилхолин, эндотелин, брадикинин, гистамин и др.).

В норме в ответ на эти стимулы клетки эндотелия реагируют усилением синтеза веществ, вызывающих расслабление гладкомышечных клеток сосудистой стенки, в первую очередь, NO, ЭГФР и простаглицлина [45].

Таким образом, эндотелиальная функция может быть определена как баланс противоположно действующих начал – релаксирующих и констрикторных факторов, антикоагулянтных и прокоагулянтных факторов, факторов роста и их ингибирования и т.д., а эндотелиальная дисфункция – нарушение равновесия указанных противоположно действующих начал, нарушающих гемоваскулярный гомеостаз. При этом большинством авторов в последнее время дисфункция эндотелия сводится к состоянию, при котором имеется недостаточная продукция NO.

Патофизиологические этапы развития эндотелиальной дисфункции представляются многообразным комплексом соединяющихся и взаимообусловленных механизмов. Однако среди них есть наиболее распространенные, играющие ключевую роль в ее развитии.

Учитывая то, что NO-синтетическую активность эндотелия многие авторы считают основной, понимание функциональной активности эндотелиоцитов во многом объясняется продукцией этого биологически активного соединения.

NO синтезируется в клетках эндотелия из L-аргинина под влиянием фермента NO-синтазы (eNOS). Под действием различных медиаторов происходит увеличе-

ние концентрации внутриклеточного кальция, где он, связываясь, образует комплекс кальций-кальмодулин, который, выступая в роли кофактора, активирует eNOS. Реакция синтеза NO протекает при участии ряда кофакторов, таких как никотинамиддинуклеотидфосфат (НАДФ-Н), флавинадениндинуклеотид (ФАД), флавиномононуклеотид (ФМН), тетрагидробиоптерин (BH<sub>4</sub>), гем- и кальмодулин. NO проникает в гладкомышечные клетки и вызывает релаксацию путем активации гуанилатциклазы, тем самым увеличивая концентрацию циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), который, в свою очередь, опосредует эффекты NO [42, 47]. Однако существует ряд веществ, являющихся аналогами L-аргинина, как, например, асимметричный диметиларгинин, L-N-монометиларгинин и L-нитроаргинина метиловый эфир, выступающий в роли антагонистов синтеза NO. Повышенный уровень асимметричного диметиларгинина служит показателем эндотелиальной дисфункции [44]. BH<sub>4</sub> является необходимым кофактором для синтеза NO. Недостаток BH<sub>4</sub> может привести к нарушению образования NO и накоплению супероксидного аниона. Даже при нормальном синтезе NO при выраженном окислительном стрессе происходит очень быстрая его инактивация [4].

Избыточная продукция активных метаболитов кислорода (АМК) – супероксиданиона, гидроксильного радикала, гидропероксидного радикала, перекиси водорода – также способна вызывать дисфункцию сосудистого эндотелия, так как именно они преодолевают систему антиоксидантной защиты, подвергают окислению и нарушают функции таких биологических макромолекул, как ДНК, белки, углеводы, липиды [62].

Избыток АМК вызывает и другие изменения функций эндотелия сосудов: торможение эндотелийзависимой вазодилатации, увеличение синтеза адгезивных молекул, прилипание и проникновение моноцитов в сосудистую стенку, привлечение провоспалительных белков и клеток, повышение адгезии тромбоцитов и тромбообразования, активности апоптоза и др. [23]. Иначе говоря, повышенное образование АМК при сосудистых нарушениях [44] сопровождается выраженной дисфункцией сосудистого эндотелия [58, 62]. Они (особенно супероксид-анион) обладают способностью

тормозить экспрессию и снижать активность eNOS, а также связывать NO, приводя к образованию высокотоксичного пероксинитрита, вызывающего повреждение мембран и ДНК клетки, мутации, апоптоз, и способствующего развитию воспалительных процессов и других нарушений [51].

Важнейшим фактором эндотелиальной дисфункции является хроническая гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. По данным V.J.Dzau [48] 90% всего объема ренин-ангиотензин-альдостероновой системы приходится на органы и ткани (10% – на плазму), среди которых сосудистый эндотелий занимает первое место, поэтому гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы является неперенным атрибутом эндотелиальной дисфункции [48].

Участие АПФ в регуляции сосудистого тонуса реализуется через синтез АП, оказывающего мощное вазоконстрикторное влияние посредством стимуляции  $AT_1$ -рецепторов гладкомышечных клеток сосудов. Другой механизм, более сопряженный с собственно эндотелиальной дисфункцией, связан со свойством АПФ ускорять деградацию брадикинина. Повышение активности АПФ, расположенного на поверхности эндотелиальных клеток, катализирует распад брадикинина с развитием его относительного дефицита. Отсутствие адекватной стимуляции брадикининовых  $V_2$ -рецепторов клеток эндотелия приводит к снижению NO-ЭФР и повышению тонуса сосудов [23].

Еще одной составляющей частью дисфункции сосудистого эндотелия является гипоксия. Чувствительность клеток разных органов к гипоксии существенно отличается, вместе с тем, эндотелий сосудов всех органов является устойчивым к гипоксии, повреждается при ишемии значительно меньше других клеток, например, нейронов и кардиомиоцитов [59]. При гипоксии отмечены изменения адгезивных свойств, проницаемости, тромбогенной активности и другие проявления дисфункции эндотелия. Эндотелиальные клетки малочувствительны к гипоксии и повреждаются при ишемии значительно меньше других клеток. Вероятно, это связано с их способностью переходить на анаэробный энергетический обмен, а также синтезировать белки теплового шока, глюкозо-регулируемые белки, ферменты, участвующие в процессе гликолиза (глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа и ненейрональная энлаза), которые повышают устойчивость клеток к повреждению [25, 53].

Гипоксия вызывает выраженные изменения функциональной активности эндотелия, которые можно расценить, как компенсаторные. Острая гипоксия стимулирует появление молекул адгезии для лейкоцитов и тромбоцитов, а также фактора Виллебранда, но в тоже время есть и тенденция к увеличению тромборезистентности за счет стимуляции образования тромбоспондина-1, тормозящего образование тромбоцитарно-эндотелиальных молекул адгезии. Тромборезистентные свойства эндотелия во многом зависят от NO. При гипоксии отмечается стимуляция

экспрессии гена eNOS и усиление образования NO, что имеет протективный характер, поскольку препятствует адгезии тромбоцитов и лейкоцитов за счет угнетения синтеза и секреции P-селектинов к эндотелию [57].

Немаловажную роль в регуляции функций сосудистого эндотелия играют гормоны. В частности, взаимодействие эстрогенов с мембранными рецепторами в эндотелии и гладкомышечных клетках сосудов может инициировать дополнительные негеномные сосудистые эффекты их влияния. Например, эстрогены могут тормозить быстрое сокращение сосудов [18]. Кроме того, прогестины могут оказывать прямые сосудистые эффекты и изменить эффекты влияния эстрогенов на сосудистое сокращение. Интересны прямые сосудистые эффекты тестостерона, которые состоят в расширении легочной и коронарной артерий [46]. У прямых негеномных эффектов гормонов есть как эндотелийзависимые, так и эндотелийнезависимые механизмы воздействия [23].

#### **Эндотелий при физиологической и патологически протекающей беременности**

Основным методом, позволяющим диагностировать состояние эндотелия во время беременности, является лабораторное определение в сыворотке крови различных веществ, синтезируемых эндотелием. По скорости и времени секреции все эндотелиальные факторы можно разделить на 4 группы: 1) факторы, постоянно образующиеся в эндотелии и выделяющиеся из клеток в базолатеральном направлении и в кровь (NO, простаглицлин); 2) факторы, накапливающиеся в эндотелии, выделяющиеся из него при стимуляции (фактор Виллебранда, тромбоксан, P-селектин, ТАП); 3) факторы, синтез которых в нормальных условиях практически не происходит, однако резко увеличивается при активации эндотелия (эндотелин-1, ICAM-1, VCAN-1, E-селектин, PAL-1); 4) факторы, синтезирующиеся и накапливающиеся (тканевой фактор, t-PA) либо являющиеся мембранными белками (тромбомодулин, аннексин-V, фибронектин, рецептор протеина C).

Простаглицлин – биологически активная субстанция, синтезируемая эндотелиальными клетками из арахидоновой кислоты, действующая через цАМФ и обладающая эффектами вазодилатации и ингибирования агрегации тромбоцитов. Уровень простаглицлина прогрессивно увеличивается во время беременности, достигая максимума к 28-32 неделям и незначительно снижаясь перед родами. Авторы рассматривают это как компенсаторную реакцию фетоплацентарного комплекса и сосудистого эндотелия на гиперкоагуляцию, развивающуюся во время беременности [9, 15, 16].

Мощный вазодилататор NO обладает сходными эффектами с простаглицлином, но действует через цГМФ. Пиковая продукция NO отмечена в 28 недель, ее снижение происходит параллельно с увеличением степени зрелости плаценты [15].

Тромбоксан – вазоконстриктор и индуктор агрегации тромбоцитов – синтезируется самими тромбоцитами и действует как ионофер кальция. Уровень



тромбоксана достигает максимума к 24 неделе беременности. Мощный вазоконстриктор – эндотелин-1, обладающий также способностью увеличивать синтез простагландинов путем активации фосфолипазы  $A_2$ . Основным местом его секреции во время беременности является эндотелий сосудов фетоплацентарного комплекса. Уровень эндотелина-1 с ранних сроков беременности прогрессивно увеличивается, особенно интенсивно при формировании плаценты, достигая максимума к 16 неделе беременности, что связывают с активными процессами ангиогенеза в плацентарном ложе. Начиная с 16 недели уровень эндотелина-1 снижается, что, вероятно, связано с формированием маточно-плацентарного кровотока и увеличением объема циркулирующей крови. Начиная с 28 недели беременности, отмечается второй пик уровня эндотелина, что авторы объясняют увеличением степени зрелости плаценты [15].

Фибронектин – биологически активное вещество, образующее матрикс эндотелиальной выстилки. Увеличение уровня свободного фибриногена является признаком повреждения эндотелия. До 16-18 недель беременности изменений его содержания не отмечается; к 24-26 неделям выявлена тенденция к его повышению, что позволяет говорить об имеющем место при физиологическом течении беременности повреждении эндотелиального слоя сосудов [15]. Аналогичные результаты получены и при определении уровня тромбомодулина, который является веществом, располагающимся на поверхности эндотелия, связывающим тромбин, что препятствует активации синтеза фибрина при одновременной активации протеина С и ингибиторов фибринолиза. Тромбомодулин может находиться в двух формах – статической и свободной. Увеличение уровня статического тромбомодулина является признаком активации эндотелия, а его снижение приводит к увеличению образования тромбина [15].

В процессе ранней постнатальной адаптации новорожденных от матерей с нормально протекающей беременностью происходит активация сосудистого звена, направленная на адаптацию ребенка к внеутробной жизни, что проявляется снижением уровня васкуло-эндотелиального фактора роста, металлопротеиназы-9, повышением количества NO, VE-кадгерина, sP-селектина в венозной крови ребенка по сравнению со смешанной пуповинной кровью. Данные маркеры, характеризующие функцию сосудистой стенки, взаимосвязаны с состоянием здоровья новорожденных, оцененных по шкале Апгар, и физическим развитием новорожденного [33, 35]. При физиологической беременности развитие плаценты, плодных оболочек и пуповины характеризуется усилением продукции рецепторов сосудисто-эндотелиального фактора роста и ЭФР [20].

Таким образом, во время физиологически протекающей беременности в системе гемостаза наблюдается адаптационная перестройка. С одной стороны, создаются все необходимые условия для быстрой остановки кровотечения из сосудов плацентарной пло-

щадки, с другой – возникают такие реологические условия в межворсинчатом пространстве, без которых невозможно нормальное функционирование фетоплацентарного комплекса. Главным механизмом, регулирующим гемореологические свойства крови и адекватный кровоток в системе «мать-плацента-плод», является комплекс уравнивающих друг друга свертывающих и противосвертывающих факторов.

Дисфункция эндотелия наблюдается при различных патологических состояниях во время беременности [5, 7, 13, 17, 21]. Предпосылки для повреждения эндотелия легко возникают при беременности, отягощенной анемией. Определяется высокое содержание циркулирующих эндотелиальных клеток, что является признаком дисфункции эндотелия [29]. Как было показано в ряде исследований [19, 55] анемия у беременных сопровождается формированием оксидативного стресса [24], а длительная терапия препаратами железа, как правило, способствует образованию активных форм кислорода и нарушению функции клеток эндотелия. Дисфункция эндотелия, в свою очередь, является причиной синдрома неадекватной продукции эритропоэтина на гипоксию и, таким образом, усугубляет течение анемии и является предиктором гестоза [14, 55], неблагоприятных исходов беременности и более высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в дальнейшей жизни [52].

На сегодняшний день большинством исследователей признается, что одним из ключевых звеньев патогенеза гестоза, определяющих его клинические проявления, является эндотелиальная дисфункция [6, 32, 39]. О повреждении эндотелия при гестозе свидетельствует появление большого количества фактора Виллебранда и эндотелина [1, 33]. Выявлено снижение активности синтеза NO до появления первых симптомов гестоза [61]. Согласно сведениям Н.И.Киселевой [13], при гестозе беременных обнаруживается уменьшение концентрации NO, что свидетельствует о функциональной активности эндотелиальной системы. Нарушение функции эндотелия у больных с гестозом проявляется снижением показателей эндотелий-зависимой вазодилатации и продолжительности времени реактивной гиперемии [36]. Количество циркулирующих в крови эндотелиальных клеток коррелирует с клиническим проявлением гестоза: артериальной гипертензией, отеками, протеинурией [12].

Большой интерес представляет изучение эндотелиальных механизмов регуляции сократительных реакций сосудов плаценты. Научные исследования, проведенные В.Н.Сидоренко и соавт. [40], свидетельствуют об усилении влияния вазоконстрикторных агентов на изолированные сосуды плаценты женщин с гестозом. Выявлено вазоконстрикторное действие серотонина и гистамина, увеличивалось чувствительность сосудов плаценты к перекиси водорода у женщин группы риска развития гестоза, а также с клиническими проявлениями патологии легкой степени, что свидетельствует об активации эндотелия в процессе манифестации гестоза [40].

По мнению С.И.Сидоровой и И.Л.Галиновой [41], в развитии гестоза особое место следует уделять нарушению функционального состояния эндотелиоцитов гематоэнцефалического барьера, о факте повреждения которых можно судить по наличию в крови специфических для головного мозга белков: глиофибрилярного кислого протеина и нейроспецифической энolahзы. Данные белки авторы предлагают использовать в качестве маркеров оценки тяжести патологии.

Беременные с метаболическим синдромом и артериальной гипертензией в большинстве своем также имеют эндотелиальную дисфункцию и, следовательно, входят в группу риска по развитию гестоза и плацентарной недостаточности [22, 21, 28]. Ведущую роль в эндотелиальной дисфункции у женщин при гипертензивных состояниях играет нарушение метаболизма NO [28, 38].

Эндотелиальная дисфункция развивается и в пуповинной крови новорожденных от женщин с гипертонической болезнью и гестозом, что проявляется увеличением концентрации эндотелина-1 и NO [8], VE-кадгерина, sP-селектина [34], и у недоношенных новорожденных с церебральной ишемией [27].

Маркеры эндотелиальной дисфункции выявляются у беременных, перенесших во время гестации острые респираторные инфекции и грипп [10, 11], у женщин с ожирением [30], наследственной тромбофилией [26], фетоплацентарной недостаточностью [37].

Таким образом, в настоящее время доказана роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе развития многих заболеваний в период беременности. Эндотелиальная дисфункция – патологическое состояние эндотелия, в основе которого лежит нарушение продукции эндотелиальных факторов, при котором не обеспечивается гемореологический и иммуноинертный баланс крови. Это, в свою очередь, приводит к нарушению функции органов и систем в организме беременной, в том числе в системе «мать-плацента-плод».

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Авруцкая В.В., Орлов В.И., Пономарева А.Ю., Крукиер И.И., Вишина А.В. Изменения в эндотелиальной системе сосудов беременных при гестозе // Российский вестник акушера-гинеколога. 2007. Т.7, №17. С.1–7.
2. Баркаган З.С., Костюченко Г.И. Метаболически-воспалительная концепция атеротромбоза и новые подходы к терапии больных // Сибирский научный медицинский журнал. 2006. Т.26, №2. С.132–138.
3. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (Квинаприл и эндотелиальная дисфункция). М.: Инсайт полиграфик, 2002. 86 с.
4. Булаева Н.И., Голухова Е.З. Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс: роль в развитии кардиоваскулярной патологии // Креативная кардиология. 2013. №1. С.14–22.

5. Верейна Н.К., Чулков В.С. Течение беременности и родов, состояние эндотелия у пациенток, куривших до беременности // Журнал акушерства и женских болезней. 2010. Т.LIX, Вып.3. С.110–113.

6. Джобава Э.М., Данелян С.Ж., Судакова Г.Ю., Андреева Е.В., Доброхотова Ю.Э. Факторы дисфункции эндотелия и состояние фетоплацентарного комплекса у беременных с варикозной болезнью и хронической венозной недостаточностью // Журнал акушерства и женских болезней. 2012. Т.LXI, Вып.2. С.72–76.

7. Джобава Э.М., Некрасова К.Р., Артизанова Д.П., Хейдар Л.А., Судакова Г.Ю., Данелян С.Ж., Блинов Д.В., Доброхотова Ю.Э. Дисфункция эндотелия и система гемостаза в группах риска по развитию акушерской патологии. Системный подход к диагностике и терапии // Акушерство, гинекология и репродукция. 2013. Т.7, №1. С.45–53.

8. Занина Е.В., Чистякова Г.Н., Газилова И.А. Функциональное состояние эндотелия у доношенных новорожденных, родившихся от женщин с гипертонической болезнью // Педиатрия. 2013. Т.92, №2. С.21–23.

9. Иванова О.Ю., Газазян М.Г., Пономарева Н.А. Состояние вазорегулирующей функции эндотелия при физиологическом и осложненном течении беременности // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2010. №4. С.67–72.

10. Калиматова Д.М., Шатунова Е.П. Маркеры эндотелиальной дисфункции у беременных, перенесших грипп во время беременности: динамика и прогностическая ценность // 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).

11. Калиматова Д.М., Шатунова Е.П. Современные представления о роли маркеров дисфункции эндотелия в развитии патологии беременности при острых респираторных заболеваниях // Практическая медицина. 2015. №1(86). С.21–25.

12. Киселева Н.И. Дисфункция эндотелия при гестозе: патогенез, диагностика и лечение // Охрана материнства и детства. 2006. №1(7). С.49–56.

13. Киселева Н.И. Вазорегулирующие свойства сосудистого эндотелия при неосложненном течении беременности и беременности, осложненной гестозом // Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2006. Т.5, №4. С.58–64.

14. Киселева Н.И. Циркулирующие эндотелиальные клетки как маркер дисфункции эндотелия при беременности, осложненной гестозом // Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2007. Т.6, №1. С.119–125.

15. Климов В.А. Эндотелий при физиологической беременности // Акушерство и гинекология. 2006. №5. С.11–14.

16. Климов В.А. Эндотелий фетоплацентарного комплекса при физиологическом и патологическом течении беременности // Акушерство и гинекология. 2008. №2. С.7–9.

17. Ковалев Е.В., Занько Ю.В., Яроцкая Н.Н. Оценка показателей перекисного окисления липидов, антиоксидантной системы крови и состояние эндотелия у пациентов при формировании задержки роста плода // Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2014. Т.13, №5. С.74–80.
18. Корокин М.В., Покровский М.В., Покровская Т.Г., Артюшкова Е.Б., Гладченко М.П., Толмачев Н.Е., Носов А.М. К вопросу фармакологической коррекции гипоэстроген-индуцированной эндотелиальной дисфункции // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2008. №1. С.31–35.
19. Кузин В.Б., Ловцова Л.В., Барсук А.Л., Ганенков А.А., Окрут И.Е. Изменение показателей перекисного окисления липидов и состояние эндотелия у беременных с железодефицитной анемией на фоне лечения препаратом железа (III) гидроксид полимальтозат // Современные технологии в медицине. 2010. №4. С.51–56.
20. Крукиер И.И. Рецепторы сосудисто-эндотелиального и эпидермального факторов роста в плаценте, плодных оболочках и пуповине при физиологической и осложненной гестации // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2007. Т.5, №1. С.30–33.
21. Левитина Е.В., Шишкин А.Н., Ниаури Д.А. Оценка эндотелиальной дисфункции и микроальбуминурии у беременных с метаболическим синдромом // Нефрология. 2014. Т.14, №2. С.46–50.
22. Ли О.А. Оценка эндотелийзависимой вазодилатации у беременных с метаболическим синдромом // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2009. Вып.2. С.183–192.
23. Локтионова И.П., Покровский М.В., Рагулина В.А., Титарева Л.В., Денисюк Т.А., Ступакова Е.В., Корокин М.В., Сароян К.В., Лосенок С.А. Состояние функции сосудистого эндотелия при инфекционной патологии различной этиологии // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация. 2012. Т.17, №4-1(123). С.20–31.
24. Луценко М.Т., Андриевская И.А., Ишутина Н.А. Морфофункциональная характеристика мембран эритроцитов у беременных, перенесших обострение герпес-вирусной инфекции // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2012. Т.154, №7. С.126–129.
25. Луценко М.Т., Андриевская И.А., Ишутина Н.А., Мироненко А.Г. Механизмы формирования гипоксии в период беременности и нарушение кровоснабжения плода при цитомегаловирусной инфекции // Вестник Российской академии медицинских наук. 2015. Т.10, №31. С.106–112.
26. Надеев А.П., Дробинская А.Н., Жукова В.А., Карпов М.А., Травин М.А., Черданцева Л.А. // Патоморфологические изменения и экспрессия сосудистого эндотелиального фактора роста в плаценте при наследственной тромбофилии // Бюллетень СО РАМН. 2014. Т.34, №2. С.66–71.
27. Панахова Н.Ф., Гусейнова С.А., Гасанов С.Ш., Гашимова Р.А., Адилова А.И. Патогенетические механизмы нарушений функций гематоэнцефалического барьера у недоношенных новорожденных с церебральной ишемией // Педиатрия. 2013. Т.92, №2. С.28–33.
28. Панова И.А., Назаров С.Б., Смирнова Е.В., Куликов С.А. Состояние эндотелий-зависимых сосудистых реакций у беременных с различными формами гипертензивных расстройств // Мать и дитя в Кузбассе. 2014. №2. С.112–116.
29. Петухов В.С., Занько С.Н. Дефицит железа и дисфункция эндотелия как факторы риска и диагностические маркеры плацентарной недостаточности // Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2011. Т.10, №3. С.55–64.
30. Писаренко Е.А., Слободжанина Е.И., Камышников В.С. Комплексное исследование метаболического состояния эндотелия, структурно-функциональные свойства эритроцитов и липидного спектра сыворотки крови как потенциальные факторы формирования антигемических фетоплацентарных нарушений у беременных с ожирением // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. 2014. №2(10). С.41–61.
31. Покровская Т.Г. Роль фармакологической коррекции метаболического пути L-аргинина/NO при моделировании дефицита оксида азота // Кубанский научный медицинский вестник. 2008. №4. С.122–125.
32. Попова И.Г., Чаша Т.В., Кузьменко Г.Н., Ситникова О.Г., Назаров С.Б. Клинико-лабораторная оценка функции эндотелия при развитии перинатальных поражений ЦНС у новорожденных от матерей с гестозом // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2010. №4. С.18–22.
33. Попова И.Г., Назаров С.Б., Филькина Е.В., Кузьменко Г.Н., Ситникова О.Г. Эндотелиальная функция в период ранней постнатальной адаптации доношенных новорожденных детей // Педиатрия. 2013. Т.92, №2. С.16–21.
34. Попова И.Г., Назаров С.Б., Кузьменко Г.Н., Ситникова О.Г., Клычева М.М. Молекулярные маркеры функции эндотелия у новорожденных // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2014. №3. С.125–126.
35. Попова И.Г., Назаров С.Б., Филькина О.М., Кузьменко Г.Н., Ситникова О.Г. Особенности эндотелиальной дисфункции в период ранней постнатальной адаптации у новорожденных от матерей с гестозом // Мать и дитя в Кузбассе. 2014. №2. С.82–86.
36. Радьков О.В., Калинин М.Н., Заварин В.В. Микроциркуляция и эндотелиальная дисфункция при гестозе в зависимости от инсерционно-делеционного полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2011. №1. С.184–189.
37. Рандаренко И.Г. Состояние эндотелия сосудистого русла беременных женщин с фетоплацентарной недостаточностью // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2012. №5(23). С.422–423.
38. Рождественская Т.А., Яроцкая Н.Н. Значение дисфункции эндотелия у женщин с артериальной гипертензией во время беременности // Репродуктивное



здоровье. Восточная Европа. 2013. № 6(30). С.88–95.

39. Рубахова Н.Н., Гуляева Л.С., Рубахов К.О., Васильева Л.Н., Никитина Е.В. Дисфункция эндотелия после перенесенного гестоза, как предиктор сердечно-сосудистой патологии // Медицинский журнал. 2014. №1(47). С.102–105.

40. Сидоренко В.Н., Лукша Л.С., Лукша Н.П., Пискунова И.П., Лобанок Л.М., Мазур В.А. Констрикторные эффекты серотонина на изолированных сосудах плаценты при преэклампсии // Материалы VII съезда акушеров-гинекологов и неонатологов Республики Беларусь. Гродно, 2002. С.82–87.

41. Сидорова И.С., Галинова И.Л. Эндотелиальная дисфункция в развитии гестоза // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2006. Т.5, №1. С.75–81.

42. Behrendt D., Ganz P. Endothelial function. From vascular biology to clinical applications // Am. J. Cardiol. 2002. Vol.90, №10C. P.40–48.

43. Blaisdell F.W. The pathophysiology of skeletal muscle ischemia and the reperfusion syndrome: a review // Cardiovasc. Surg. 2002. Vol.10, №6. P.620–630.

44. Cooke J.P. Does ADMA cause endothelial dysfunction? // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2000. Vol.20, №9. P.2032–2037.

45. Coleman H.A., Mare T., Parkington H.C. Endothelial potassium channels, endothelium-dependent hyperpolarization and the regulation of vascular tone in health and disease // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 2004. Vol.31, №9. P.641–649.

46. Hinojosa-Laborde C., Craig T., Zheng W., Ji H., Haywood J.R., Sandberg K. Ovariectomy augments hypertension in aging female Dahl salt-sensitive rats // Hypertension. 2004. Vol.44, №4. P.405–409.

47. Davignon J., Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis // Circulation. 2004. Vol.109, №23(Suppl.1). P.27–32.

48. Dzau V.J. Local expression and pathophysiological role of rennin-angiotensin in the blood vessels and heart // Basic Res. Cardiol. 1993. Vol.88, Suppl.1. P. 1–14.

49. Enderman D.H., Schiffrin E.L. Endothelial Dysfunction // J. Am. Soc. Nephrol. 2004. Vol.15, №8. P.1983–1992.

50. Ferdinandy P., Schulz R. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite in myocardial ischaemia-reperfusion injury and preconditioning // Br. J. Pharmacol. 2003. Vol.138, №4. P.532–543.

51. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine // Nature. 1980. Vol.288, №5789. P.373–376.

52. Germain A.M., Romanik M.C., Guerra I., Solari S., Reyes M.S., Johnson R.J., Price K., Karumanchi S.A., Valdés G. Endothelial dysfunction: a link among preeclampsia, recurrent pregnancy loss, and future cardiovascular events? // Hypertension. 2007. Vol.49, №1. P.90–95.

53. Graven K.K., Molvar C., Roncarati J.S., Klahn B.D., Lowrey S., Farber H.W. Identification of protein

disulfide isomerase as an endothelial hypoxic stress protein // Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. 2002. Vol.282, №5. P.996–1003.

54. Huang Y., Rabb H., Womer K.L. Ischemia-reperfusion and immediate T cell responses // Cell. Immunol. 2007. Vol.248, №1. P.4–11.

55. Kumar N., Chandhiok N., Dhillon B.S., Kumar P. Role of oxidative stress while controlling iron deficiency anemia during pregnancy – Indian scenario // Indian J. Clin. Biochem. 2009. Vol.24, №1. P.5–14.

56. Landmesser U., Hornig B., Drexler H. Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis? // Circulation. 2004. Vol.109, №21(Suppl.1). P.27–33.

57. Li H., Meininger C.J., Hawker J.R.Jr, Haynes T.E., Kepka-Lenhardt D., Mistry S.K., Morris S.M.Jr, Wu G. Regulation role of arginase I and II in nitric oxide, polyamine and proline synthesis in endothelial cells // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2001. Vol.280, №1. P.75–82.

58. Narkiewicz K., Phillips B.G., Kato M., Hering D., Bieniaszewski L., Somers V.K. Gender-selective interaction between aging, blood pressure, and sympathetic nerve activity // Hypertension. 2005. Vol.45, №4. P.522–525.

59. Nobe K., Miyatake M., Sone T., Honda K. High-glucose-altered endothelial cell function involves both disruption of cell-to-cell connection and enhancement of force development // Pharmacol. Exp. Ther. 2006. Vol.318, №2. P.530–539.

60. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease // N. Engl. J. Med. 1999. Vol.340, №2. P.115–126.

61. Speer P.D., Powers R.W., Frank M.P., Harger G., Markovic N., Roberts J.M. Elevated asymmetric dimethylarginine concentrations precede clinical preeclampsia, but not pregnancies with small-for-gestational-age infants // Am. J. Obstet. Gynecol. 2008. Vol.198, №1. P.112–117.

62. Tentolouris C., Tousoulis D., Stefanadis C. L-arginine «paradox» in coronary atherosclerosis // Circulation. 2004. Vol.110, №7. P.71.

## REFERENCES

1. Avrutskaya V.V., Orlov V.I., Ponomareva A.Yu., Krukier I.I., Vishina A.V. Changes in the vascular endothelial system of pregnant females with gestosis *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa* 2007; 1(7): C.1–7 (in Russian).

2. Barkagan Z.S., Kostyuchenko G.I. Inflammatory metabolic conception of atherothrombosis and new approaches to therapy of patients. *The Siberian Scientific Medical Journal* 2006; 26(2):132–138 (in Russian).

3. Belenkov Yu.M., Mareev V.Yu., Ageev F.T. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in the treatment of cardiovascular diseases (Quinapril and endothelial dysfunction). Moscow; 2002 (in Russian).

4. Bulaeva N.I., Golukhova E.Z. Endothelial dysfunction and oxidant stress: the role in cardiovascular pathology. *Kreativnaya kardiologiya* 2013; 1:14–22 (in Russian).

5. Vereina N.K., Chulkov V.S. Course of pregnancy and delivery childbirth, condition of endothelium in smoked woman before pregnancy. *Journal of obstetrics and woman disease* 2010; 59(3):110–113 (in Russian).

6. Dzhobava E.M., Danelyan S.Z., Sudakova G.Yu. Andreeva E.V., Dobrohotova J.E. Endothelial dysfunction and condition fetoplacental complex in pregnant women with varicose disease and chronic venous insufficiency. *Journal of obstetrics and woman disease* 2012; 61(12):72–76 (in Russian).
7. Jobava E.M., Nekrasova K.P., Artizanova D.P., Heidar L.A., Sudakova G.Yu., Danelyan S.G., Blinov D.V., Dobrohotova Yu.E. Endothelial dysfunction and hemostasis system in patients at risk groups for obstetrics pathology. Systemic approach to diagnosis and therapy. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya* 2013; 7(1):45–53 (in Russian).
8. Zanina E.V., Chistyakova G.N., Gazieva I.A. Endothelial function in term infants born to women with hypertension. *Pediatrics* 2013; 92(2):21–23 (in Russian).
9. Ivanova O.Yu., Gazazyan M.G., Ponomaryova N.A. Condition of vasoregulative function of endothelium in case of uncomplicated and complicated pregnancies. *Kurskii nauchno-prakticheskii vestnik "Chelovek i ego zdorov'e"* 2010; 4:67–72 (in Russian).
10. Kalimatova D.M., Shatunova E.P. Markers of endothelial dysfunction in pregnant after FLU during pregnancy: performance and prognostic significance. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie* 2014; 1 (in Russian). Available at: [//www.medsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/5043.pdf](http://www.medsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/5043.pdf)
11. Kalimatova D.M., Shatunova E.P. Modern concepts of the role of endothelial dysfunction markers in the development of pathology in pregnant women in acute respiratory diseases. *Prakticheskaya meditsina* 2015; 1:21–25 (in Russian).
12. Kiseleva N.I. Endothelial dysfunction in gestosis: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Okhrana materinstva i detstva* 2006; (1-7):49–56 (in Russian).
13. Kiseleva N.I. Vasoregulating properties of vascular endothelium in uncomplicated pregnancy and pregnancy complicated by gestosis. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* 2006; 5(4):58–64 (in Russian).
14. Kiseleva N.I. Circulating endothelial cells as a marker of endothelial dysfunction in pregnancy complicated by gestosis. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* 2007; 6(1): 119–125 (in Russian).
15. Klimov V.A. The endothelium in physiological pregnancy. *Akusherstvo i ginekologiya* 2006; 5:11–14 (in Russian).
16. Klimov V.A. The fetoplacental endothelium in physiological and abnormal pregnancy. *Akusherstvo i ginekologiya* 2008; 2:7–9 (in Russian).
17. Kovalev E.V., Zan'ko Yu.V., Yarotskaya N.N. Assessment of lipid peroxidation, antioxidant blood system and endothelial status in patients with fetal growth retardation. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* 2014; 13(5):74–80 (in Russian).
18. Korokin M.V., Pokrovsky M.V., Pokrovskaya T.G., Artyushkova E.B., Gladchenko M.P., Tolmachev N.E., Nosov A.M. Pharmacological correction of hypoestrogen-induced endothelial dysfunction. *Kurskii nauchno-prakticheskii vestnik "Chelovek i ego zdorov'e"* 2008; 1:31–35 (in Russian).
19. Kuzin V.B., Lovtsova L.V., Barsuk A.L., Ganenkov A.A., Okruth I.E. Alteration of the lipid peroxidation values and endothelium state in pregnant females with a ferroddeficient anemia at the background of treatment with a ferrum (III) hydroxide polymaltosate preparation. *Sovremennye tekhnologii v meditsine* 2010; 4:C.51–56 (in Russian).
20. Krukier I.I. Receptors of vascular endothelial growth factor and epidermal growth factor in the placenta, fetal membranes, and umbilical cord during physiological and complicated gestation. *Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevticheskoy khimii* 2007; 5(1):30–33 (in Russian).
21. Levitina E.V., Shishkin A.N., Niaury D.A. Estimation of endothelial dysfunction and microalbuminuria in pregnant women with metabolic syndrome. *Nefrologiya* 2014; 14(2):46–50 (in Russian).
22. Lee O.A. Estimation of endothelium-derived vasodilation in pregnant females with metabolic syndrome. *Vestnik of Saint Petersburg University (Medicine)* 2009; 2(11):183–192 (in Russian).
23. Loktionova I.P., Pokrovsky M.V., Ragulina V.A., Titareva M.V., Denisyuk T.A., Stupakova E.V., Korokin M.V., Saroyan K.V., Losenok S.A. The state of vascular endothelial function in the infectious pathology of various etiologies. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya meditsina. Farmatsiya* 2012; 17(4):20–31 (in Russian).
24. Lutsenko M.T., Andrievskaja I.A., Ishutina N.A. Morphology and function of erythrocyte membranes in pregnant women after exacerbation of Herpesvirus infections. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2012; 154(1):112–114 (in Russian).
25. Lutsenko M.T., Andrievskaya I.A., Ishutina N.A., Mironenko A.G. Mechanisms of hypoxia development during pregnancy and the disorder of fetus blood supply at cytomegalovirus infection. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk* 2015; 1:106–112 (in Russian).
26. Nadeev A.P., Drobinskaya A.N., Zhukova V.A. Karpov M.A., Travin M.A., Cherdantseva L.A. Pathological changes and expression of vascular endothelial growth factor in the placenta in inherited thrombophilia. *Bulleten' Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk* 2014; 34(2):66–71 (in Russian).
27. Panakhova N.F., Guseynova S.A., Gasanov S.Sh., Gashimova R.A., Adilova A.I. Pathogenetic mechanisms of violations of the blood-brain barrier in premature newborns with cerebral ischemia. *Pediatrics* 2013; 92(2):28–33 (in Russian).
28. Panova I.A., Nazarov S.B., Smirnova E.V., Kulikov S.A. The state of endothelium-dependent vascular reactions in pregnant women with various forms of hypertensive disorders. *Mat' i ditya v Kusbasse* 2014; 2:112–116 (in Russian).
29. Petukhov V.S., Zan'ko S.N. Iron deficiency and endothelial dysfunction as risk factors and diagnostic markers



of placental insufficiency. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* 2011; 10(3):55–64 (in Russian).

30. Pisarenko E., Slobozanina E., Kamyshnikov V. A comprehensive study of the metabolic state of the endothelium, structural and functional properties of red blood cells and serum lipid spectrum as potential factors of formation of angio-hematological fetoplacental disorders in pregnant women with obesity. *Laboratornaya diagnostika. Vostochnaya Evropa* 2014; 2:41–61 (in Russian).

31. Pokrovskaya T.G. Role pharmacology correction of L-arginine/NO pathway in nitric oxide deficiency modeling. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik* 2008; 4:122–125 (in Russian).

32. Popova I.G., Chasha T.V., Kyzmenko G.N., Sitnikova O.G., Nazarov S.B. Clinical and laboratory evaluation of endothelial function in the development of perinatal CNS lesions in neonates born to mothers from gestosis. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2010; 4:18–22 (in Russian).

33. Popova I.G., Nazarov S.B., Fil'kina E.V., Kuzmenko G.N., Sitnikova O.G. Endothelial function in the period of early postnatal adaptation of full-term newborns. *Pediatriya* 2013; 92(2):16–21 (in Russian).

34. Popova I.G., Nazarov S.B., Kuzmenko G.N., Sitnikova O.G., Klycheva M.M. Molecular markers of endothelial function in newborns. *Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki* 2014; 3:125–126 (in Russian).

35. Popova I.G., Nazarov S.B., Filkina O.M., Kuzmenko G.N., Sitnikova O.G. Features endothelial function in early postnatal adaptation newborn from mothers with preeclampsia. *Mat' i ditya v Kusbasse* 2014; 2:82–86 (in Russian).

36. Radkov O.V., Kalinkin M.N., Zavarin V.V. Microcirculation and endothelial dysfunction in pregnant women with preeclampsia depending on angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism. *Vestnik of Saint Petersburg University (Medicine)* 2011; 1:184–189 (in Russian).

37. Randarenko I.G. Endothelium of the vascular bed of pregnant women with fetoplacental insufficiency. *Reproduktivnoe zdorov'e. Vostochnaya Evropa* 2012; 5:422–423 (in Russian).

38. Rozdestvenskaja T., Yarockaya N. The value of endothelial dysfunction in women with arterial hypertension during pregnancy. *Reproduktivnoe zdorov'e. Vostochnaya Evropa* 2013; 6:88–95 (in Russian).

39. Rubakhava N.N., Guliaeva L.S., Rubakhov K.O., Vasilieva L.N., Nikitina E.V. Endothelial dysfunction after preeclampsia as a predictor of cardiovascular diseases. *Meditsinskiy zhurnal* 2014; 1:102–105 (in Russian).

40. Sidorenko V.N., Luksha L.S., Luksha N.P., Piskunova I.P., Lobanok L.M., Mazur V.A. Constrictive effects of serotonin on isolated placental vessels during preeclampsia. In: Proceedings of the VII Congress of obstetricians and neonatologists of the Republic of Belarus. Grodno; 2002. pp.82–87 (in Russian).

41. Sidorova I.S., Galinova I.L. Endothelial dysfunction

in the development of gestosis. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii* 2006; 5(1):75–81 (in Russian).

42. Behrendt D., Ganz P. Endothelial function. From vascular biology to clinical applications. *Am. J. Cardiol.* 2002; 90(10C):L40–L48.

43. Blaisdell F.W. The pathophysiology of skeletal muscle ischemia and the reperfusion syndrome: a review *Cardiovasc. Surg.* 2002; 10(6):620–630.

44. Cooke J.P. Does ADMA cause endothelial dysfunction? *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000; 20(9):2032–2037.

45. Coleman H.A., Mare T., Parkington H.C. Endothelial potassium channels, endothelium-dependent hyperpolarization and the regulation of vascular tone in health and disease *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2004; 31(9):641–649.

46. Hinojosa-Laborde C., Craig T., Zheng W., Ji H., Haywood J.R., Sandberg K. Ovariectomy augments hypertension in aging female Dahl salt-sensitive rats. *Hypertension* 2004; 44(4):405–409.

47. Davignon J., Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2004; 109 (23 Suppl.1): 27–32.

48. Dzau V.J. Local expression and pathophysiological role of rennin-angiotensin in the blood vessels and heart. *Basic Res. Cardiol.* 1993; 88(Suppl.1):1–14.

49. Enderman D.H., Schiffrin E.L. Endothelial Dysfunction. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004; 15(8):1983–1992.

50. Ferdinandy P., Schulz R. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite in myocardial ischaemia-reperfusion injury and preconditioning. *Br. J. Pharmacol.* 2003; 138(4):532–543.

51. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288(5789):373–376.

52. Germain A.M., Romanik M.C., Guerra I., Solari S., Reyes M.S., Johnson R.J., Price K., Karumanchi S.A., Valdés G. Endothelial dysfunction: a link among preeclampsia, recurrent pregnancy loss, and future cardiovascular events? *Hypertension* 2007; 49(1):90–95.

53. Graven K.K., Molvar C., Roncarati J.S., Klahn B.D., Lowrey S., Farber H.W. Identification of protein disulfide isomerase as an endothelial hypoxic stress protein. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2002; 282(5): 996–1003.

54. Huang Y., Rabb H., Womer K.L. Ischemia-reperfusion and immediate T cell responses. *Cell. Immunol.* 2007; 248(1):4–11.

55. Kumar N., Chandhiok N., Dhillon B.S., Kumar P. Role of oxidative stress while controlling iron deficiency anemia during pregnancy – Indian scenario. *Indian J. Clin. Biochem.* 2009; 24(1):5–14.

56. Landmesser U., Horning B., Drexler H. Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis? *Circulation* 2004; 109(21 Suppl.1):27–33.

57. Li H., Meininger C.J., Hawker J.R.Jr, Haynes T.E., Kepka-Lenhardt D., Mistry S.K., Morris S.M.Jr, Wu G. Regulation role of arginase I and II in nitric oxide, polyamine

and proline synthesis in endothelial cells. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2001; 280(1):e75–82.

58. Narkiewicz K., Phillips B.G., Kato M., Hering D., Bieniaszewski L., Somers V.K. Gender-selective interaction between aging, blood pressure, and sympathetic nerve activity. *Hypertension* 2005; 45(4):522–525.

59. Nobe K., Miyatake M., Sone T., Honda K. High-glucose-altered endothelial cell function involves both disruption of cell-to-cell connection and enhancement of force development. *Pharmacol. Exp. Ther.* 2006; 318(2):530–539.

60. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340(2):115–126.

61. Speer P.D., Powers R.W., Frank M.P., Harger G., Markovic N., Roberts J.M. Elevated asymmetric dimethylarginine concentrations precede clinical preeclampsia, but not pregnancies with small-for-gestational-age infants. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008; 198(1):112–117.

62. Tentolouris C., Tousoulis D., Stefanadis C. L-arginine «paradox» in coronary atherosclerosis. *Circulation* 2004; 110(7):71.

*Поступила 06.04.2018*

*Контактная информация*

*Николай Николаевич Дорофиевко,  
кандидат медицинских наук,*

*старший научный сотрудник лаборатории механизмов этиопатогенеза  
и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких,  
Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,  
675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22.*

*E-mail: dorofienko-nn@mail.ru*

*Correspondence should be addressed to*

*Nikolay N. Dorofienko,*

*MD, PhD, Senior Staff Scientist of Laboratory of Etiopathogenesis of Mechanisms and Recovery  
Processes of the Respiratory System at Nonspecific Lung Diseases,  
Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration,  
22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.*

*E-mail: dorofienko-nn@mail.ru*