



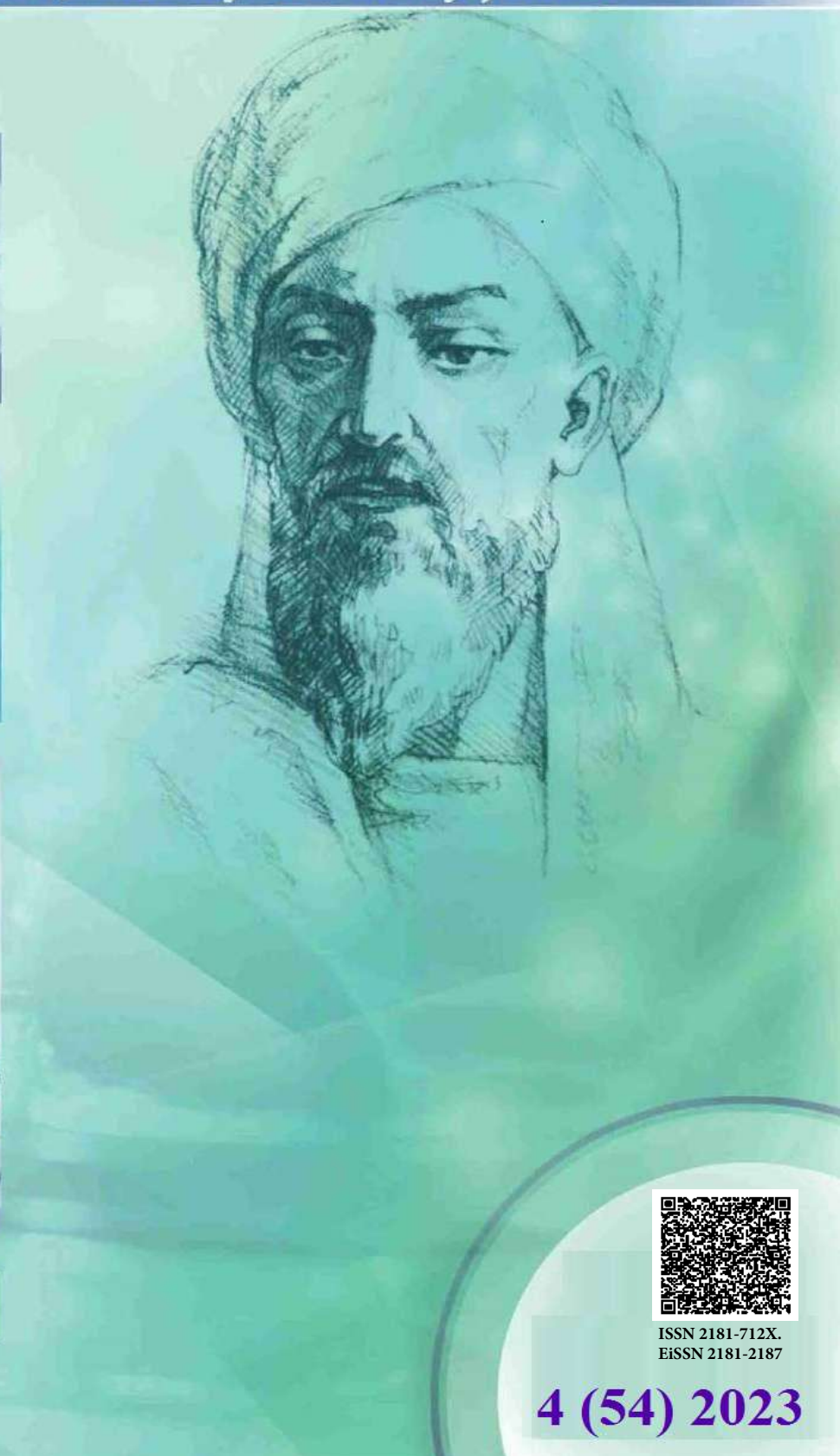
**New Day in Medicine**  
**Новый День в Медицине**

**NDM**



# TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



**AVICENNA-MED.UZ**



ISSN 2181-712X.  
EiSSN 2181-2187

**4 (54) 2023**

**Сопредседатели редакционной коллегии:**

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,  
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

**Ред. коллегия:**

М.И. АБДУЛЛАЕВ  
А.А. АБДУМАЖИДОВ  
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ  
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ  
М.М. АКБАРОВ  
Х.А. АКИЛОВ  
М.М. АЛИЕВ  
С.Ж. АМИНОВ  
Ш.Э. АМОНОВ  
Ш.М. АХМЕДОВ  
Ю.М. АХМЕДОВ  
Т.А. АСКАРОВ  
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)  
Е.А. БЕРДИЕВ  
Б.Т. БУЗРУКОВ  
Р.К. ДАДАБАЕВА  
М.Н. ДАМИНОВА  
К.А. ДЕХКОНОВ  
Э.С. ДЖУМАБАЕВ  
А.Ш. ИНОЯТОВ  
С. ИНДАМИНОВ  
А.И. ИСКАНДАРОВ  
С.И. ИСМОИЛОВ  
Э.Э. КОБИЛОВ  
Д.М. МУСАЕВА  
Т.С. МУСАЕВ  
Ф.Г. НАЗИРОВ  
Н.А. НУРАЛИЕВА  
Б.Т. РАХИМОВ  
Ш.И. РУЗИЕВ  
С.А. РУЗИБОЕВ  
С.А.ГАФФОРОВ  
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)  
Ж.Б. САТТАРОВ  
Б.Б. САФОЕВ (отв. редактор)  
И.А. САТИВАЛДИЕВА  
Д.И. ТУКСАНОВА  
М.М. ТАДЖИЕВ  
А.Ж. ХАМРАЕВ  
А.М. ШАМСИЕВ  
А.К. ШАДМАНОВ  
Н.Ж. ЭРМАТОВ  
Б.Б. ЕРГАШЕВ  
Н.Ш. ЕРГАШЕВ  
И.Р. ЮЛДАШЕВ  
Д.Х.ЮЛДАШЕВА  
А.С. ЮСУПОВ  
М.Ш. ХАКИМОВ  
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)  
DONG JINCHENG (Китай)  
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)  
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)  
В.А. МИТИШ (Россия)  
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)  
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)  
А.А. ПОТАПОВ (Россия)  
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)  
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)  
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)  
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)  
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

[www.bsmi.uz](http://www.bsmi.uz)

<https://newdaymedicine.com>

E: [ndmuz@mail.ru](mailto:ndmuz@mail.ru)

Тел: +99890 8061882

**ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН  
НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ  
NEW DAY IN MEDICINE**

*Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал*

*Научно-реферативный,*

*духовно-просветительский журнал*

**УЧРЕДИТЕЛИ:**

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ  
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский  
исследовательский центр хирургии имени  
А.В. Вишневского является генеральным  
научно-практическим  
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных  
изданий, рецензируемых Высшей  
Аттестационной Комиссией  
Республики Узбекистан  
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:**

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)  
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)  
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)  
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)  
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)  
У.К. КАЮМОВ (Тошкент)  
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)  
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)  
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)  
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)  
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

**4 (54)**

**2023**

*апрель*

УДК 618.03-06./008.6

## ИММУНОПАТОГЕНЕЗ ПРИ ВАСКУЛЯРНОЙ ДИСФУНКЦИИ МАТОЧНО-ПЛАЦЕНТАРНО-ПЛОДОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Мусаходжаева Д.А., Файзуллаева Н.Я., Жумаева Д.М., Садыкова Х.З., Музафарова С.А.,  
Ан А.В., Азизова З.Ш., Рустамова Н.Б.

Институт иммунологии и геномики человека АН РУз, Узбекистан, 100060, Ташкент,  
Мирабадский район, ул. Яхъё Гулямова, 74 Эл. почта: [info@xmed.uz](mailto:info@xmed.uz)  
Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников Узбекистан  
Ташкент, Мирзо Улугбекский район, улица Паркентская №51 Тел: +998 (71)268-17-44 E-mail:  
[info@tipme.uz](mailto:info@tipme.uz)  
Ташкентская Медицинская Академия (ТМА) Узбекистан, 100109, Ташкент, Алмазарский  
район, ул. Фароби, тел: +99878 1507825, E-mail: [info@tma.uz](mailto:info@tma.uz)

### ✓ Резюме

*В данной статье рассматривается значение маточно-плацентарного кровообращения в процессе роста и развития плода во время беременности. Рассмотрены механизмы формирования эпителиальной дисфункции при нарушении маточно-плацентарно-плодового кровообращения и отражена значимость иммунологических и эндотелиальных биомаркеров. Нарушения маточно-плацентарного кровотока ведет к таким осложнениям беременности, как преэклампсия, задержка роста плода, гипоксия вплоть до летального исхода. Регулирование МПК жизненно важно для благополучия матери и плода.*

*Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, эндотелий, задержка роста плода, маточно-плацентарный кровоток, иммунитет.*

## BACHON-PLATSENTAL-HOMILA QONUNI BUZILGANDA ENDOTELIY DISFUNKSIYASINI HAZIRLANISHDA IMMUN TIZIMINING O'RNI

Musaxodjaeva D.A., Fayzullaeva N.Ya., Jumaeva D.M., Sodiqova X.Z., Muzafarova S.A., An A.V.,  
Azizova Z.Sh., Rustamova N. B.

O'zbekiston Respublikasi Fanlar akademiyasi Immunologiya va inson genomikasi instituti,  
O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligi Tibbiyot xodimlarining kasbiy malakasini  
oshirish markazi,  
Toshkent tibbiyot akademiyasi, Toshkent, O'zbekiston

### ✓ Rezyume

*Ushbu maqolada homiladorlik davrida homilaning o'sishi va rivojlanishi jarayonida uteroplasental qon aylanishining ahamiyati muhokama qilinadi. Bachadon-platsenta-homila qon aylanishini buzgan holda epiteliya disfunktsiyasining shakllanishi mexanizmlari ko'rib chiqiladi va immunologik va endotelial biomarkerlarning ahamiyati aks ettiriladi. Uteroplasental qon oqimining buzilishi preeklampsi, homila rivojlanishining kechikishi, gipoksiya va hatto o'lim kabi homiladorlik asoratlariga olib keladi. BMD ni tartibga solish ona va homila farovonligi uchun juda muhimdir.*

*Kalit so'zlar: endotelial disfunktsiya, endoteliy, homila rivojlanishining kechikishi, uteroplasental qon oqimi, иммунитет.*

## THE ROLE OF THE IMMUNE SYSTEM IN THE FORMATION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN IMPAIRED UTERINE-PLACENTAL-FETAL CIRCULATION

Musakhodjaeva D.A, Faizullaeva N.J, Eshimbetova G.Z, Jumaeva D.M, Sadykova H.Z.,  
Muzafarova S.A., An A.V., Azizova Z.Sh., Rustamova N. B.,



Institute of Immunology and Human Genomics of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan. 100060 Uzbekistan, Tashkent, Mirabad district, st. Yahyo Gulyamova, 74 Email: [info@xmed.uz](mailto:info@xmed.uz)

Center for the development of professional qualifications of medical workers Uzbekistan Tashkent, Mirzo Ulugbek district, Parkentskaya street No. 51 Tel: +998 (71) 268-17-44 E-mail: [info@tipme.uz](mailto:info@tipme.uz)  
Tashkent Medical Academy 100109, Tashkent, Uzbekistan Farabi Street 2. Tel: +99878 1507825; E-mail: [info@tma.uz](mailto:info@tma.uz)

✓ **Resume**

*This article reviews the importance of uteroplacental circulation in the process of fetal growth and development during pregnancy. The mechanisms of epithelial dysfunction formation in impaired uteroplacental-fetal circulation are reviewed and the significance of immunological and endothelial biomarkers is reflected. Disturbances of uterine-placental blood flow lead to such pregnancy complications as preeclampsia, fetal growth retardation, hypoxia up to fatal outcome. IPC regulation is vital for maternal and fetal well-being.*

**Key words:** *endothelial dysfunction, endothelium, fetal growth retardation, uteroplacental blood flow, immunity.*

### Актуальность

Нарушение маточно-плацентарного кровотока является проблемой современного акушерства и неонатологии. Заболевание представляет собой клинический синдром, развивающийся на ранних сроках беременности по множеству причин, таких как хронические заболевания матери в 25% случаев (хроническая гипертония, гипертензия вызванная беременностью, и другие сосудистые нарушения), нарушения плаценты (преэклампсия, отслойка, инфаркты) и т.д. Диагностируется такая аномалия чаще всего во 2-3 триместре вынашивания, примерно у 4% беременных. Сбой в маточно-плацентарной сосудистой системы у 85% новорожденных, приводит к гипоксии или врожденным аномалиям различной степени выраженности. Патологии гемодинамики, развившиеся до 16 недель, часто заканчивается самопроизвольными выкидышами [3,6,17,22].

Маточно-плацентарное кровообращение, связывающее кровообращение матери и плода, устанавливается в начале второго триместра. Рост и развитие плаценты имеют решающее значение для благоприятной беременности. По завершении эмбрионального развития, примерно в конце 10-й недели беременности, плод начинает активно расти и развиваться внутриутробно. Потребность в питательных веществах и кислороде увеличивается по мере прогрессирования беременности, что удовлетворяется за счет усиления кровоснабжения плаценты. Маточно-плацентарный кровоток при этом увеличивается в 10–100 раз соответственно сроку. Чтобы приспособиться к резкому изменению, материнская сердечно-сосудистая система подвергается физиологической адаптации, о чем свидетельствуют увеличение объема плазмы и сердечного выброса, а также снижение среднего артериального давления. По мере снижения сопротивления сосудов матки, маточный кровоток увеличивается с ~50 мл/мин у небеременных женщин до ~800 мл/мин на поздних сроках беременности. Исследования, проведенные на экспериментальных животных, таких как овцы, морские свинки и крысы, показывают, что более 80% маточного кровотока перфузирует плаценту [1,6,19,25].

Патология кровотока в матке может возникать вследствие неправильного формирования ворсинчатого слоя плодной оболочки еще до закладки плаценты либо из-за влияния на организм матери неблагоприятных эндогенных и экзогенных факторов. Риск увеличивается при наличии у женщины сахарного диабета - 35,5%, заболеваний почек, сердца и сосудов, гипертонии 9,4–17,9%, нарушения углеводного обмена – 22,4%, на фоне анемии 40,6%, и дисфункции щитовидной железы – в 10,5% случаев. В основе нарушения маточного кровотока лежит отягощенный акушерский анамнез – поздний гестоз, угрозы прерывания, множественные аборт и выкидыши. Доброкачественные опухоли матки в 70–75% случаев. Высокий риск также наблюдается на фоне беременности с резус-конфликтом.

Причиной нарушения маточно-плацентарного кровотока нередко является генетический недуг матери (при двурогой или седловидной матке, перегородках в полости органа). Как правило, вероятность возникновения гинекологической патологии существует и при половых

инфекциях. При наличии у женщины гриппа или ОРВИ частота их развития составляет 24–45%. Экзогенные факторы, способствующие нарушению маточно-плацентарного кровотока включают работу на вредных предприятиях, употребление алкоголя и курение. К негативным факторам можно отнести и неправильное питание, которое приводит к набору веса. Еще одним фактором, который следует учитывать при беременности, является возраст матери, поскольку женщины после 35 более восприимчивы к развитию задержки роста плода и мертворождению. Риск аномальной гемодинамики присутствует при постоянных стрессах и интенсивных физических нагрузках [9,17,26].

Плацента является сложным и жизненно важным органом во время беременности, координирующим всеми процессами в этот период. Синхронно с плодом плацента претерпевает невероятные преобразования и рост от раннего развития до конца беременности. После наступления оплодотворения и последовательных клеточных делений зародыш вступает в сложные взаимодействия с рецептивной маткой в виде бластоцисты. Следовательно, если процесс имплантации проходит успешно, эмбрион прикрепляется к эндометрию, вторгаясь в эпителий, иницируя процесс плацентации. В процессе имплантации бластоциста дифференцируется во внутреннюю клеточную массу (эмбрион) и трофобласту (плаценту). В трофобласте находятся трофобласты — основные драйверы процесса плацентации и различных функций плаценты. Одновременно в стромальных клетках материнского эндометрия, окружающего имплантирующийся эмбрион, происходит множество изменений в процессе децидуализации, что является обязательным условием успешной имплантации. Трофобласты являются полуаллогенными клетками, так как они происходят из эмбриона и оказывают множественное иммунорегуляторное действие, приводя к толерантному ответу матери и плода, тем самым обеспечивая плацентацию и успех беременности [2,4,16,29].

Связь между материнскими иммунными клетками и фетальными трофобластами является двунаправленной, и в основном опосредуется прямым контактом и высвобождением множества аутокринных, паракринных и эндокринных сигналов, включая цитокины, факторы роста и молекулы адгезии, экспрессируемые на поверхности клетки, такие как интегрины, кадгерин, селектины и иммуноглобулины. С помощью этих механизмов плацентарные трофобласты управляют действиями резидентных децидуальных клеток, влияя также на привлечение циркулирующих лейкоцитов [3,5,10].

Некоторые материнские иммунные клетки находятся в децидуальной оболочке эндометрия, включая децидуальные естественные киллеры (dNK), макрофаги, Т-клетки и дендритные клетки (DC). dNK составляют основную популяцию лейкоцитов на границе матери и плода (70% от общего числа). dNK в основном взаимодействуют с EVT, расположенными в децидуальной оболочке, принимая центральное участие в толерантности плода, инвазии EVT и ремоделировании спиральных артерий. Высвобождение интерлейкина-15 (IL-15) трофобластами, обеспечивает созревание dNK, и способствуют ремоделированию децидуальной оболочки за счет продукции нескольких цитокинов, таких как интерферон-гамма (IFN- $\gamma$ ), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), опухолевый фактор некроза- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IL-8 и хемокиновый (мотив C-X-C) лиганд 10 (CXCL10). Кроме того, dNK также являются основными медиаторами иммунного ответа против некоторых патогенов, таких как токсоплазма или цитомегаловирус человека (ЦМВ). Недавно были идентифицированы три различных подгрупп NK (dNK1, dNK2 и dNK3). Они характеризуются экспрессией отличительных профилей рецепторов и цитокинов и проявлением различных иммуномодулирующих действий. Децидуальные макрофаги являются второй популяцией, наиболее часто встречающейся в децидуальной оболочке эндометрия, составляя около 20% от общего числа. Jiang и Wang, идентифицировали три субпопуляции макрофагов в соответствии с экспрессией C-C хемокинового рецептора типа 2 (CCR2) и гликопротеина CD11c, различая CCR2-негативные CD11c с низким, наиболее распространенным (~ 80%); CCR2-положительный CD11c высокий (10–15%); и CCR2-отрицательный CD11c высокий, который был самым низким (~ 5%). С помощью транскриптомного анализа они предположили, что CCR2-положительные субпопуляции CD11c с высоким уровнем были провоспалительными M1-подобными макрофагами *in vivo*, тогда как остальные CCR2-негативные субпопуляции, скорее всего, были противовоспалительными макрофагами M2. Таким образом, в непатологических условиях децидуальные макрофаги представляют собой противовоспалительный фенотип M2. Основными функциями децидуальных макрофагов

являются ремоделирование и восстановление тканей, очищение от токсинов, ангиогенез и иммунная толерантность. Эти макрофаги продуцируют фермент индоламин-2,3-диоксигеназу (IDO), который катализирует триптофан и препятствует активации воспалительных Т-клеток. Однако из-за инфекций или aberrантной воспалительной среды эти макрофаги могут переключаться на фенотип M1, связанный с развитием осложнений многоплодной беременности [4,8,16,19,22].

Т-клетки составляют от 10 до 15% от общего количества децидуальных клеток, хотя их присутствие прогрессивно увеличивается на поздней стадии беременности. Около 45–75% составляют Т-клетки CD8 или цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ), а примерно 30–45% клеток представляют собой Т-клетки CD4 или Т-хелперные (Th) клетки. ЦТЛ являются релевантными клетками, участвующими в толерантности плода, обеспечивая при этом иммунную защиту от патогенов и вирусных инфекций. Th-клетки являются важными регуляторами провоспалительного/противовоспалительного статуса в структурах матери и плода. Эффекторные Th-клетки в основном включают три центральные поляризации: (А) Th1 с провоспалительными действиями и потенциально связанными с отторжением аллотрансплантата и патологиями беременности; (В) Th2, менее вредный для эмбриона и обратно связанный с поляризацией Th1; и (С) Th17, вероятно, вовлеченный в острые воспалительные явления, такие как инфекции. Кроме того, тип Т-CD4+ клеток, называемый регуляторными Т-клетками (Treg), имеет решающее значение для индукции и поддержания толерантности, особенно при имплантации и на первых стадиях беременности. Интересно, что доля и популяции каждого подтипа Т-клеток, меняются во время беременности. Таким образом, в течение первого триместра Treg и Th1, являются преобладающими клетками с небольшим участием как Th17, так и Th2, создавая провоспалительную, но контролируемую среду, которая имеет решающее значение на ранних стадиях. Второй триместр беременности более благоприятен для матери и носит преимущественно противовоспалительный характер с преобладанием Th2-реакций. Третий триместр и роды снова имеют провоспалительный статус, способствуя выходу плода и плаценты [1,3,17,28,29].

Считается, что повышенные циркулирующие уровни TNF $\alpha$  оказывают прямое влияние на функцию эндотелиальных клеток, увеличивая проницаемость сосудов и снижая клеточную чувствительность к сосудорасширяющим средствам. Два недавних метаанализа оценивали уровни TNF $\alpha$  в кровотоке матери (плазма и сыворотка) при приэклампсии (ПЭ) и нормальной беременности. Оба исследования подтвердили, что TNF $\alpha$  активируется при ПЭ в 3-м триместре. Кроме того, согласно проведенным мета-анализам, исследования, циркулирующего TNF $\alpha$  на ранних и средних сроках беременности (1-й и 2-й триместры) показывают смешанные результаты: некоторые заявляют о повышенном TNF $\alpha$  на этом раннем сроке, в то время как другие не показывают никакой разницы, однако эти исследования ограничены небольшим количеством данных по сравнению с исследованиями поздних сроков беременности. В нескольких исследованиях, в которых рассматривалась легкая и тяжелая степень ПЭ, не было обнаружено различий между двумя группами в уровнях TNF $\alpha$ . Однако одно непараметрическое исследование показало значительно более высокий уровень TNF $\alpha$  в группе с тяжелой преэклампсией. Другие, изучавшие как материнскую, так и пуповинную сыворотку, также наблюдали повышенные концентрации TNF $\alpha$  при ПЭ по сравнению с нормальной беременностью для обоих типов образцов крови. Следует отметить, что хотя TNF $\alpha$  может непосредственно вызывать эндотелиальную дисфункцию, также известно, что он способствует высвобождению факторов, которые влияют на эндотелиальную функцию, таких как PDGF, ET-1 и IL-6 [2, 7,11,19,20].

Многие интерлейкины связаны с ПЭ. Наиболее хорошо изучены IL-6, IL-8 и IL-10, хотя несколько исследований связывают и другие интерлейкины (например, IL-1 $\alpha$  и IL-1 $\beta$ ) с ПЭ. Повышенные уровни как IL-6, так и IL-8 в значительной степени связаны с ПЭ. В двух метаанализах было показано, что IL-6 значительно повышен в кровотоке матери при ПЭ по сравнению с нормальной беременностью. Tosun et al. также подтвердили повышенный уровень IL-6 в материнской и пуповинной сыворотке. Несмотря на то, что метаанализ уровня, циркулирующего IL-8 при ПЭ не был доступен, многочисленные исследования пришли к выводу, что уровень IL-8 повышен в материнской крови при беременности с ПЭ по сравнению с нормальной беременностью. Кроме того, ряд исследований выявили участие IL-8 в привлечении

и активации иммунных клеток, таких как нейтрофилы и Т-лимфоциты. В литературе сообщалось о противоречивых уровнях IL-10, причем некоторые сообщали о повышенных уровнях IL-10 при ПЭ по сравнению с нормальной беременностью, а другие — о снижении уровней. В итоге они пришли к выводу, что несколько больше исследований свидетельствовали о повышении уровня IL-10 при ПЭ. Другой метаанализ, проведенный Xie et al., показал, что отмечается значительная тенденция к повышению уровня IL-10 в материнской крови при беременности с ПЭ по сравнению с нормальной беременностью [6,9,15,27].

В метаанализе 16 исследований материнской плазмы и сыворотки при нормальной беременности и при ПЭ, проведенном Yang et al., в литературе была отмечена значительная тенденция к повышению уровня интерферона (INF) $\gamma$  уровни при ПЭ беременных. Однако в 5 независимых исследованиях различий не наблюдалось. Возможными объяснениями неоднородности наборов, данных INF $\gamma$  могут быть различия в популяции пациентов или различия в сборе и/или обработке образцов.

Стойкая плацентарная ишемия/гипоксия, возникающая в результате aberrантного ремоделирования спиральных артерий и инвазии трофобласта, является еще одним важным событием, вовлеченным в патогенез ПЭ. Устойчивые и повышенные уровни фактора, индуцируемого гипоксией (HIF-1 $\alpha$ ), связаны с повышенной продукцией антиангиогенных компонентов, таких как растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 (sFlt-1) и растворимый эндоглин (sEng), что сопровождается снижением проангиогенных маркеров, таких как VEGF и плацентарный фактор роста (PlGF). sFlt-1 представляет собой растворимую форму рецептора Flt-1, также обозначаемого как рецептор-1 VEGF. Точно так же sEng является растворимой формой рецептора Eng, и, в широком смысле, рецепторы Flt-1 и Eng являются важными медиаторами процесса ангиогенеза в тканях, в основном благодаря их взаимодействию с VEGF и PlGF. В условиях гипоксии в преэклампсии плаценты наблюдается снижение продукции PlGF на фоне увеличения экспрессии как рецепторов Eng, Flt-1, так и их растворимых форм, высвобождаемых в материнскую кровь. sFlt-1 связывается со свободными VEGF и PlGF, тем самым ограничивая биодоступность этих ангиогенных компонентов. Хронически гипоксические трофобласты ответственны за устойчивое высвобождение sFlt-1, которого действительно достаточно, чтобы вызвать эндотелиальную дисфункцию *in vitro*. Этот эффект усиливается, когда sFlt-1 взаимодействует с sEng, что нарушает связывание TGF- $\beta$ 1 с его рецепторами и его нижестоящую передачу сигналов в сосудистой сети. Хотя VEGF является бесспорным компонентом в активации ЕС как для физиологического, так и для патологического ангиогенеза, было обнаружено, что другие факторы способствуют хорошо функционирующей сосудистой сети. Известно, что среди них семафорин- и плексин-опосредованная передача сигналов, ранее идентифицированная как ключевые механизмы ведения аксонов, играет важную роль в формировании сосудов. Это неудивительно, поскольку сосудистая и нейрональная системы имеют схожий паттерн развития. Кроме того, необходимо отметить, что филоподии, исходящие из эндотелиальных клеток кончика и кончика аксона, который ведет к его удлинению, морфологически сходны и разделяют экспрессию некоторых рецепторов; это примечательно для управляющих сигналов двух таких систем, которые выполняют разные роли в организме. Связанные с мембраной и секретируемые семафорины передают сигналы через плексиновые и нейропилиновые рецепторы, оказывая про- или антиангиогенное действие, что делает эти пути потенциальными терапевтическими мишенями для патологического ангиогенеза. Кроме того, сообщалось, что другие молекулы и сигнальные пути, такие как щелевые и кольцевые (Robo) рецепторы, нетриновые/делетированные пути при колоректальном раке (DCC) и нетриновые/гомологичные пути UNC5, играют роль вовремя как сосудистых, так и нервных процессов. развитие тканей [5,6,9,24].

Связывание sFlt-1 со свободно циркулирующим VEGF и sEng с TGF- $\beta$ 1 вместе со сниженной продукцией PlGF трофобластами в некоторой степени ответственны за нарушение локального ангиогенеза в плаценте и системную эндотелиальную дисфункцию, связанную с ПЭ. Дополнительным доказательством центральной роли этих факторов в патогенезе ТЭЛА является их актуальное использование в клинической практике в качестве центральных биомаркеров. Например, измерение отношения sFlt-1/PlGF позволяет нам определить клинический диагноз ПЭ. Исследование PROGNOSIS (прогнозирование краткосрочного исхода у беременных женщин с подозрением на преэклампсию) показало, что соотношение sFlt-1/PlGF, равное 38 или

ниже, имело отрицательную прогностическую ценность 99,3%, тогда как положительная прогностическая ценность sFlt-1 соотношение /PIGF 38 или выше составило 36,7% в течение 4 недель. Это означает, что низкое соотношение sFlt-1/PIGF (38 или ниже) может быть использовано для прогнозирования кратковременного отсутствия ПЭ у женщин, у которых синдром подозревается клинически, хотя более высокое соотношение не должно быть связано с наличием ПЭ. Следовательно, анализ этого соотношения также может помочь предотвратить необоснованную госпитализацию, что имеет значительный экономический эффект. Таким образом, совокупные данные подтверждают клиническое использование измерения как sFlt-1, так и PIGF у женщин с ПЭ [2,25,29].

Несмотря на некоторые различия, связанные со сниженным исходным уровнем воздействия гликопротеинов и задержкой рекрутирования нейтрофилов в ткани, данные свидетельствуют о том, что молекулы адгезии у недоношенных детей не являются анергическими по отношению к провоспалительным стимулам. Исследования *ex vivo* продемонстрировали, что эндотелиальные клетки пупочной вены человека (HUVEC) младенцев с экстремально низкой массой тела при рождении (ELBW) могут активировать E-селектин, VCAM-1 и ICAM-1 в ответ на TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  [1,2,17,29].

В нескольких исследованиях с помощью анализа образцов пуповинной крови изучалось окислительное и антиоксидантное состояние новорожденных у женщин с преэклампсией, и ЗРП или без него, по сравнению с новорожденными от здоровых беременностей. Для измерения окислительного стресса использовались различные аналитические методы и некоторые биомаркеры, такие как прямое обнаружение АФК (например, перекиси водорода, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), косвенное исследование продуктов перекисного окисления липидов и белков (например, уровни малонового диальдегида и карбониллов белков) и оценка активности антиоксидантных ферментов (например, глутатионпероксидазы). Во многих исследованиях был обнаружен профиль пуповинной крови, сравнимый с профилем матери, с более высоким уровнем АФК и более низкой антиоксидантной активностью у потомства женщин с преэклампсией, что позволяет предположить, что мать и плод находятся в проокислительной среде. Кроме того, доклинические данные на модели овец подтверждают, что хроническое воздействие гипоксии значительно увеличивает концентрацию уратов в плазме плода в результате окислительного стресса.

Новорожденные от страдающих преэклампсии женщин с сопутствующим гемолизом, повышенным уровнем печеночных ферментов и синдромом низкого уровня тромбоцитов (HELLP) демонстрировали более высокий окислительный стресс до семи дней жизни по сравнению с группой с преэклампсией, но без HELLP. Следовательно, окислительный стресс плода, по-видимому, пропорционален степени эндотелиальной дисфункции матери и сохраняется даже после прерывания плацентарного кровообращения. Кроме того, недоношенные дети имеют более низкий антиоксидантный резерв, будучи более восприимчивыми к окислительному стрессу. Все эти данные сообщают о стойком клеточном наследовании у пациентов, подвергшихся плацентарной дисфункции, что свидетельствует о программировании развития под влиянием окислительного стресса. В этом направлении исследования показывают, что использование антиоксидантной терапии, нацеленной на АФК, может быть многообещающим подходом в перинатальной медицине, особенно для нейропротекции плода. Тем не менее, многие предлагаемые препараты все еще находятся на стадии изучения для рутинного клинического применения, такие как витамины, мелатонин, ликопин, селен, ацетилсалициловая кислота, L-эрготионеин и митохондриально-специфические препараты [8,14,25,28].

Предыдущие исследования определили центральную роль врожденных и адаптивных иммунных клеток при ПЭ. dNK и децидуальные макрофаги гиперактивируются при ПЭ в ответ на устойчивую гипоксию и чрезмерный клеточный дебрис трофобласта или некроз трофобласта. Некоторые авторы предполагают, что аномальное развитие плаценты вызывает усиленное высвобождение компонентов РААС и других молекул, участвующих в регуляции этой системы, таких как микроРНК или AT1AA, вероятно в экзосомах. AT1AA представляет собой антитело-агонист, секретируемое В-клетками, ответственное за активацию рецептора ангиотензина II типа 1, сходного с ангиотензином II, с многочисленными последствиями. Среди основных мишеней AT1AA следует выделить активацию тканевого фактора пути MAP-киназы (MAPK), ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1), нарушение инвазии трофобласта, маркеры окислительного



стресса и увеличение продукции sEng посредством индукции TNF $\alpha$ . Гиперпродукция AT1AA — не единственный механизм, с помощью которого иммунная система опосредует свою патофизиологическую роль при ПЭ. В то же время дифференцировка Th-клеток в Th1 и Th17 со сниженной активностью Treg также влияет на аномальный воспалительный ответ, обнаруживаемый при ПЭ. Эти изменения сопровождаются существенными изменениями цитокинового профиля с гиперпродукцией цитокинов I типа (провоспалительных) IL-6 и TNF- $\alpha$  и снижением II типа (противовоспалительных) IL-4 и IL-10. В этом контексте некоторые авторы утверждали, что мезенхимальные стволовые клетки эндометрия играют важную роль в иммунной системе, опосредуя иммуносупрессивные эффекты в местных тканях и обеспечивая инвазию трофобласта при нормальной беременности. Точная функция этих клеток в этиопатогенезе ПЭ остается неизвестной, хотя в некоторых исследованиях *in vitro* сообщалось о некоторых многообещающих результатах использования этого типа клеток для снижения провоспалительной дифференцировки Th1. Дальнейшие исследования в этой области могут помочь в иммунорегуляции, происходящей в плацентарной среде на ранних стадиях [18,22,27].

Ряд ученых предположили, что измененный плацентарный микробиом может выделять воспалительные молекулы, такие как липополисахариды (LPS), с последующим воспалительным переключением, которое сопровождается аномальной плацентацией и активацией материнских эндотелиальных клеток. Чрезмерная иммунная активация способствует эндотелиальной дисфункции через несколько механизмов, включая высвобождение эндотелина 1 (ET-1), АФК и увеличение вазоконстрикторов, таких как собственный AT1AA и ангиотензин II, наряду со снижением вазодилаторов, таких как оксид азота (NO) и простациклин. ET-1 является прямым следствием эндотелиальной дисфункции, связанной с мощной вазоконстрикторной реакцией. ET-1 вырабатывается за счет инактивации или ингибирования VEGF. Затем ET-1 запускает выработку АФК и окислительный стресс в плаценте, что отвечает усилением выработки и высвобождения sFlt-1, создавая порочный круг. Исследование Aikio et al. обнаружили перинатальные неопределяемые значения нитратов и нитритов в образцах из дыхательных путей в группе глубоко недоношенных детей с материнской преэклампсией по сравнению с более высокими значениями у детей с инфекционным/воспалительным эндотипом. Более того, недавние клинические данные показывают более высокие уровни ADMA и PRMT-1 в плаценте и пуповинной крови пациентов с ЗРП, что связано со снижением метаболизатора ADMA DDAH-1, NO и eNOS [1,4,10,13,21].

Окислительный стресс также широко признан в качестве основной детерминанты ПЭ и плацентарных заболеваний. ПЭ характеризуется повышенным содержанием АФК и окислительных молекул при снижении антиоксидантных систем. Практически все типы плацентарных клеток являются источниками окислительного стресса, включая трофобласты, эндотелиальные клетки в плаценте, макрофаги Хофбауэра или стромальные клетки в ворсинах. Длительная гипоксия приводит к чрезмерному воспалению и окислительному стрессу, двум тесно связанным состояниям. Кроме того, чрезмерный окислительный стресс может привести к нарушению работы различных плацентарных клеток, влияя на некоторые критические события, такие как апоптоз или аутофагия, участвующие в патогенезе ПЭ. Среди наиболее важных последствий окислительного стресса снижение плацентарной эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), который сильно снижает продукцию NO посредством нескольких механизмов. В этом смысле в некоторых исследованиях была обнаружена обратная корреляция между уровнями NO и уровнями sFlt-1 и sEng у женщин с ПЭ, что позволяет предположить, что каким-то образом антиангиогенные факторы могут ингибировать продукцию NO. Уменьшение продукции NO также потенциально связано со снижением биодоступности его предшественника, L-аргинина, что наблюдается у женщин с ПЭ. Эти изменения могут способствовать изменениям в микроциркуляторном русле почек и сердца, а также уменьшению числа фетальных нефронов *in vivo*, что, возможно, также может наблюдаться у человека. Тем не менее, в этиопатогенезе ПЭ наблюдается явное влияние окислительного стресса: использование антиоксидантов, таких как витамин C, E или n-ацетилцистеин, не показало клинической пользы [13,20,23,29].

За последние два десятилетия эндотелиальные пути оказались эффективной диагностической и терапевтической мишенью при некоторых воспалительных заболеваниях у взрослых, что повысило интерес к роли эндотелиальных клеток во многих областях медицины. На

сегодняшний день уже доступны примеры таких исследований, как, антиангиогенетическая терапия препаратами против сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) при ретинопатии недоношенных детей. Кроме того, в нескольких исследованиях была документирована эндотелиальная дисфункция у недоношенных взрослых с повышенной частотой высокого кровяного давления, диабета 2 типа и инсульта, что позволяет предположить, что недоношенность может быть причиной неблагоприятного эндотелиального фенотипа. Интересно, что исследования плаценты и беременности показали, что эта эндотелиальная дисфункция могла начаться очень рано и быть связана с неблагоприятной внутриутробной средой, вызванной осложнениями беременности, которые приводят к преждевременным родам.

### Заключение

Таким образом, идентификация, понимание и количественная оценка вклада пре- и постнатальных процессов в эндотелиальную дисфункцию является сложной задачей и требует ранней оценки эндотелия для ограничения искажающих факторов. Хотя многие эмбриональные процессы до конца не изучены, эндотелиальные биомаркеры, доступные для проведения этой оценки в ОИТН (отделение интенсивной терапии новорожденных), многочисленны. Они ожидают дальнейших исследований, чтобы подтвердить их диагностический и терапевтический потенциал.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Агафонова А.В. Васильев В.В., Рогозина В. Морфологическая характеристика плаценты при инфекционном поражении // Практическая медицина. 2021;19(1):8-14.
2. Бывальцев В.А., И.А.Степанов, Н.А.Тетюшкин Роль цитокинов воспаления в формировании и разрыве артериовенозных мальформаций головного мозга // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2018;62(4):185-194.
3. Доронина, П.Ю. Современный взгляд на проблему фетоплацентарной недостаточности // Аллея науки. 2018;7(11(27)):143–155.
4. Карапетян А.О., Баева М.О., Баев О.Р. Роль внеклеточной ДНК плода в прогнозировании больших акушерских синдромов. // Акушерство и гинекология. 2018;(4):10-5. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.4.10-15>
5. Круглякова М.В. Характеристика цитокинового профиля при физиологической и осложненной беременности // Культура, наука, образование: проблемы и перспективы: Материалы IX Международной научно-практической конференции, Нижневартовск, 10 ноября 2021 года Нижневартовск: Нижневартовский государственный университет, 2021; 548-555.
6. Кузнецова И.В., Гаврилова Е.А. Клинический опыт коррекции эндотелиальной дисфункции на этапе подготовки к беременности больных синдромом поликистозных яичников. // Эффективная фармакотерапия. 2020;16(28):36-40.
7. Миронов А.В. Роль дисфункции эндотелия в развитии материнской, перинатальной и детской заболеваемости // Акушерство, гинекология и репродукция. 2020;14(5):600-610.
8. Пестрикова Т.Ю. Плацентарная недостаточность как базовая патология осложнений и исходов гестационного периода // Российский вестник акушера-гинеколога. 2020;20(1):5-15.
9. Тастанова Г., Юнусов С., Шаниева С. Современный взгляд на проблему фетоплацентарной недостаточности // Журнал "Медицина и инновации". 2022;3:304-312.
10. Трошина, Е.А. Роль цитокинов в процессах адаптивной интеграции иммунных и нейроэндокринных реакций организма // Проблемы эндокринологии. 2021;67(2):4-9.
11. Шульженко А.Е. Противовирусный иммунитет репродуктивного тракта: от изучения системы до коррекции работы // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2019;3(12):14-19.
12. Brewster LM, Garcia VP, Levy MV, et al. Endothelin-1-induced endothelial microvesicles impair endothelial cell function. // J Appl Physiol. 2020 Jun 1;128(6):1497-1505.
13. Chang X, Yao J, He Q, et al. Exosomes from Women with Preeclampsia Induced Vascular Dysfunction by Delivering sFlt (Soluble FmsLike Tyrosine Kinase)-1 and sEng (Soluble Endoglin) to Endothelial Cells. // Hypertension. 2018 Dec; 72(6):1381-1390.

14. Coban U, Takmaz T, Unyeli OD, Ozdemir S. Adverse Outcomes of Preeclampsia in Previous and Subsequent Pregnancies and the Risk of Recurrence. // *Sisli Etfal Hastan Tip Bul.* 2021 Sep 24; 55(3): 426-431.
15. de Moreuil C, Alavi Z, Pasquier E. Hydroxychloroquine may be beneficial in preeclampsia and recurrent miscarriage. // *Br J Clin Pharmacol.* 2020 Jan; 86(1): 39-49.
16. Erez O, Romero R, Jung E, et al. Preeclampsia and eclampsia: the conceptual evolution of a syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Feb; 226(2S): 786-803.
17. Filipek A, Jurewicz E. Preeklampsja – choroba kobiet w ciąży [Preeclampsia - a disease of pregnant women]. // *Postepy Biochem.* 2018 Dec 29; 64(4): 232-229.
18. Frishman M, Radin M, Schreiber K. Hydroxychloroquine and antiphospholipid antibody-related pregnancy morbidity: a systematic review and meta-analysis. // *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2020 Oct; 32(5): 351-358.
19. Gabryel B, Bontor K, Jarzabek K, et al. Sulodexide up-regulates glutathione S-transferase P1 by enhancing Nrf2 expression and translocation in human umbilical vein endothelial cells injured by oxygen glucose deprivation. // *Arch Med Sci.* 2019 Feb 11; 16(4): 957-963.
20. Gamble D.T., Brikinns B., Myint P.K., et al. Hypertensive disorders of pregnancy and subsequent cardiovascular disease: Current national and international guidelines and the need for future research. // *Front. Cardiovasc. Med.* 2019; 6: 55.
21. Garrido-Gimenez C, Mendoza M, Cruz-Lemini M et al. Angiogenic factors and long-term cardiovascular risk in women that developed preeclampsia during pregnancy. // *Hypertension.* 2020; 76: 1808–16
22. Gottardi E, Lecarpentier E, Villette C, et al. Preeclampsia before 26 weeks of gestation: Obstetrical prognosis for the subsequent pregnancy. // *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2021 Mar; 50(3): 102000.
23. Marques BCAA, Klein MRST, da Cunha MR, et al. Effects of Oral Magnesium Supplementation on Vascular Function: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials//. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2020 Feb; 27(1): 19-28.
24. Nakahara A, Nair S, Ormazabal V, et al. Circulating Placental Extracellular Vesicles and Their Potential Roles During Pregnancy. // *Ochsner J.* 2020 Winter; 20(4): 439-445.
25. Orabona R., Sciatti E., Vizzardi E., et al. Endothelial dysfunction and vascular stiffness in women with previous pregnancy complicated by early or late pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet. // Gynecol.* 2017; 49: 116–123.
26. Perera C, Zheng S, Kokkinos MI, et al. Decidual mesenchymal stem/stromal cells from preeclamptic patients secrete endoglin, which at high levels inhibits endothelial cell attachment invitro. // *Placenta.* 2022 Aug; 126: 175-183.
27. Rana S, Lemoine E, Granger JP, et al. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives//. *Circ Res.* 2019 Mar 29; 124(7): 1094- 1112.
28. Saleh L., van den Meiracker A.H., Geensen R., et al. Soluble fms-like tyrosine kinase-1 and БЮЛЛЕТЕНЬ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ №3 (27) 2022 73 placental growth factor kinetics during and after pregnancy in women with suspected or confirmed pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet. // Gynecol.* 2018; 51: 751–757.
29. Tomimatsu T, Mimura K, Matsuzaki S, et al. Preeclampsia: Maternal Systemic Vascular Disorder Caused by Generalized Endothelial Dysfunction Due to Placental Antiangiogenic Factors. // *Int J Mol Sci.* 2019 Aug 30; 20(17): 42-46.
30. Vahedian-Azimi A, Karimi L, Reiner Ž, et al. Effects of statins on preeclampsia: A systematic review. *Pregnancy Hypertens.* 2021 Mar; 23: 123- 130.
31. Wu R, Wang T, Gu R, et al. Hypertensive Disorders of Pregnancy and Risk of Cardiovascular Disease-Related Morbidity and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. // *Cardiology* 2020 Mar; 21: 112-120.

**Поступила 20.03.2023**