

ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ АНГИОГЕННЫХ ФАКТОРОВ У БЕРЕМЕННЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

УДК 576.385.7:618.2+616.12-008.331.1-002.2

Поступила 28.03.2012 г.



Е.В. Волкова, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии¹; научный консультант²;
Л.С. Джохадзе, аспирант кафедры акушерства и гинекологии¹; научный сотрудник²;
Е.Ю. Лысюк, к.б.н., старший научный сотрудник^{2,3}

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, 117997, ул. Островитянова, 1;

²ЗАО «Протеинсинтез», Москва, 3-й Кадашевский пер., 6, стр. 2, 115035;

³Институт биологии гена РАН, Москва, 119334, ул. Вавилова, 34/5

Цель исследования — изучение изменения уровня сосудистых факторов роста при физиологической беременности и беременности, протекающей на фоне хронической артериальной гипертензии.

Материалы и методы. Проведен подробный клинический анализ течения беременности у 69 женщин с хронической артериальной гипертензией и у 49 — с физиологическим течением беременности. Во всех случаях выполняли динамическое исследование уровня проангиогенных (PIGF) и антиангиогенных (sFlt-1, эндоглин) факторов в сыворотке крови в сроки 22–24, 28–34 нед и после 37-й недели гестации.

Результаты. При осложненной беременности уровень про- и антиангиогенных факторов в сроки гестации 22–24 нед не отличался от такового в норме, в 28–34 нед наблюдалось повышение концентрации антиангиогенных белков sFlt-1 до 5573 ± 774 пг/мл (в контроле — 3299 ± 544 пг/мл, $p < 0,001$) и эндоглина до $7,1 \pm 0,8$ нг/мл (в контроле — $5,4 \pm 0,4$ нг/мл, $p < 0,001$). Одновременно с этим отмечалось снижение проангиогенного PIGF ($155,8 \pm 30,4$ против $238,5 \pm 66,1$ пг/мл в контроле, $p < 0,05$). В сроки беременности более 37 нед уровень sFlt-1 увеличивался одновременно и при осложненной беременности, и в норме (13334 ± 909 и 13298 ± 740 пг/мл соответственно), при этом происходило снижение количества PIGF ($144,4 \pm 81,4$ и $94,5 \pm 78,2$ пг/мл соответственно, $p < 0,01$).

Заключение. Изменение баланса ангиогенных факторов в сыворотке крови при беременности с хронической артериальной гипертензией, выражающееся в увеличении содержания антиангиогенных sFlt-1 и эндоглина и снижении концентрации проангиогенного PIGF по сравнению с нормой, которое наблюдается в середине третьего триместра беременности, может свидетельствовать о нарушениях процессов плацентации.

Ключевые слова: PIGF; sFlt-1; эндоглин; хроническая артериальная гипертензия; осложнения беременности.

English

Angiogenic Factors Serum Level Variations in Pregnancy with Chronic Arterial Hypertension

E.V. Volkova, PhD, the Department of Obstetrics and Gynecology¹; Scientific Consultant²;

L.S. Djokhadze, Postgraduate, the Department of Obstetrics and Gynecology¹; Research Associate²;

E.Yu. Lyssuk, PhD, Senior Research Associate^{2,3}

¹The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Ostrovitianov St., 1, Moscow, Russian Federation, 117997;

²Closed Joint Stock Company "Proteinsynthesis", 3rd Kadashevsky per., 6, build. 2, Moscow, Russian Federation, 115035;

³Institute of Gene Biology of Russian Academy of Sciences, Vavilova St., 34/5, Moscow, Russian Federation, 119334

The variation of angiogenic proteins level in normotensive pregnancy and pregnancy with chronic arterial hypertension (CAH) was investigated in this study.

Materials and Methods. The detailed clinical analysis of gestational course of 69 pregnant women with CAH in and 49 women with normotensive pregnancy was carried out. All patients were studied for the serum level of pro-angiogenic protein PIGF and anti-angiogenic biomarkers sFlt-1 and endoglin at gestational age 22–24, 28–34 and more than 37 weeks.

Results. In pregnancy with CAH hypertension the level of pro- and anti-angiogenic proteins at 22–24 weeks of gestation was the same as in normotensive pregnancy. At the gestational age 28–34 weeks the increase of sFlt-1 (5573 ± 774 pg/ml vs. 3299 ± 544 pg/ml in control group, $p < 0.001$) and endoglin concentration (7.1 ± 0.8 ng/ml vs. 5.4 ± 0.4 ng/ml in control, $p < 0.001$) in the group with complicated pregnancy was

Для контактов: Лысюк Елена Юрьевна, тел. раб 8(499)135-99-70, тел. моб. +7 916-646-99-80; e-mail elenlys@gmail.com

detected. At the same time the level of pro-angiogenic PIGF in this group decreased (155.8 ± 30.4 pg/ml vs. 238.5 ± 66.1 pg/ml, $p < 0.05$ in control). At the gestational age more than 37 weeks the sFlt-1 level increased both in complicated and normotensive pregnancy (13334 ± 909 pg/ml and 13298 ± 740 pg/ml, respectively), and PIGF level dropped up to 144.4 ± 81.4 pg/ml and 94.5 ± 78.2 pg/ml, respectively ($p < 0.01$).

Conclusion. In the third trimester of pregnancy there is the variation of angiogenic proteins level: in pregnancy with GAH the serum concentration of anti-angiogenesis sFlt-1 was higher and the concentration of pro-angiogenic PIGF was lower than that in normotensive pregnancy. It may indicate the placentation abnormalities.

Key words: PIGF; sFlt-1; endoglin; chronic arterial hypertension; pregnancy complications; gestational hypertension.

К особо сложным аспектам артериальной гипертензии относится проблема повышенного артериального давления (АД) при беременности, как в плане клинической эпидемиологии, диагностики, классификационных рамок, так и в плане лечебной тактики и профилактики осложнений [1]. Эта патология существенно влияет на течение и исход беременности и является основной причиной перинатальных потерь и материнской смертности [2–4]. Наличие артериальной гипертензии может привести к множеству тяжелых состояний, среди которых отслойка нормально расположенной плаценты, отслойка сетчатки, эклампсия с нарушением мозгового кровообращения и полиорганной недостаточностью, тяжелые формы синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Осложнениями артериальной гипертензии также являются прогрессирующая плацентарная недостаточность и синдром задержки роста плода (СЗРП), а в тяжелых случаях — его асфиксия и гибель [5].

В последние годы в контексте патогенеза первичной артериальной гипертензии (гипертонической болезни) большое внимание уделяется изучению ангиогенных факторов, поскольку при данном заболевании часто наблюдаются различные сосудистые нарушения, в частности нарушение процесса образования сосудов (ангиогенеза) [6–8]. Экспериментально и клинически показано уменьшение плотности сети микрососудов при артериальной гипертензии; причинно-следственные связи этого наблюдения являются предметом активных дискуссий [9–11].

В норме регуляция ангиогенеза осуществляется за счет точного баланса между про- и антиангиогенными факторами [12]. Изменение уровня про- и антиангиогенных белков, в частности PIGF и растворимого рецептора фактора роста эндотелия сосудов sFlt-1, приводит к нарушению баланса между ними и является причиной развития таких состояний, как преэклампсия, СЗРП, хроническая плацентарная недостаточность и преждевременные роды [13–19]. Кроме указанных факторов, широко изучается влияние другого антиангиогенного белка — эндоглина, который является частью рецепторного комплекса трансформирующего ростового фактора TGF. Показано, что состояние преэклампсии сопровождается повышением количества растворимого эндоглина в крови [20].

К сожалению, в литературе практически отсутствуют сведения, касающиеся изменения уровня ангиогенных белков у беременных с хронической артериальной гипертензией (ХАГ) и, соответственно, не разработаны способы их регулирования.

Цель исследования — изучение изменения уровня проангиогенного фактора PIGF (плацентарного ростового фактора) и антиангиогенных белков эндоглин и sFlt-1 (растворимый рецептор фактора роста эндотелия сосудов 1) при физиологической беременности и беременности, протекающей на фоне хронической артериальной гипертензии.

Материалы и методы.

Пациенты. В исследовании участвовали 118 беременных (срок гестации — 22–40 нед), наблюдавшихся по поводу беременности на базах кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета №1 РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва) в 2009–2011 гг. Было выделено две группы пациенток: основную группу составили 69 беременных с ХАГ I стадии I степени тяжести (без поражения органов-мишеней), контрольную группу — 49 беременных с физиологическим течением беременности, с неотягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом и без тяжелых экстрагенитальных заболеваний.

В исследование были включены беременные в возрасте от 18 до 46 лет. При этом средний возраст в группах практически не различался: в группе с ХАГ он составил $30,3 \pm 1,5$ года (от 18 до 46), в контрольной группе — $29,6 \pm 1,3$ года (от 21 до 43).

Материал. Определение ангиогенных факторов проводили в сыворотке крови пациенток, полученной по стандартной методике: периферическую кровь, полученную путем пункции локтевой вены, инкубировали 30–40 мин при комнатной температуре, после чего отделяли сыворотку крови, аликвоты которой замораживали и хранили при -20°C до проведения анализа.

Иммуноферментный анализ (ИФА). Определение уровня факторов sFlt-1, PIGF и эндоглина в сыворотке крови проводили методом твердофазного «сэндвич»-ИФА с использованием коммерческих наборов Quantikine (R&D Systems, Великобритания). Анализ выполняли в точном соответствии с рекомендациями фирмы-производителя. Все образцы сыворотки анализировали в дублетах, для статистической обработки использовали среднее арифметическое из двух полученных значений оптической плотности.

Обработка результатов. Статистическую обработку данных проводили с использованием программ Statistica 7.0 (StatSoft) и Excel 2010 (Microsoft). Все данные представлены как среднее арифметическое \pm среднеквадратичное отклонение, сравнение средних осуществляли с помощью двустороннего t-критерия Стьюдента для независимых переменных, разницу между группами считали статистически значимой при $p < 0,05$.

Результаты исследования.

Анализ клинических показателей. Для оценки влияния на развитие ХАГ при беременности различных факторов, а также для определения влияния ХАГ на исход беременности на примере двух выбранных групп пациенток проводили анализ различных клинических характеристик.

Анализ массо-ростовых показателей выявил статистически значимую разницу индекса массы тела (ИМТ) в группах до беременности ($p < 0,05$): в контрольной он составил $22,4 \pm 0,8$ кг/м², что соответствует норме, а у пациенток с ХАГ — $27,0 \pm 1,4$ кг/м², свидетельствуя о наличии избыточной массы. В группе с ХАГ у большего количества женщин наблюдалось нарушение жирового обмена до беременности — 48% (33/69) против 8% (4/49) в контрольной группе ($p < 0,05$). При осложненной беременности общая прибавка массы за беременность составила $15,8 \pm 2,3$ кг, в контрольной группе — $12,7 \pm 1,2$ кг ($p < 0,05$). Такие данные свидетельствуют о сопряженности нарушения жирового обмена и ХАГ.

Все пациентки основной группы отмечали стабильное повышение АД до беременности, при этом две из них принимали антигипертензивные препараты, у здоровых беременных повышения АД не зафиксировано. Во время осложненной беременности уровень максимального систолического АД составил $144,7 \pm 3,3$ мм рт. ст. (в контрольной группе — $107,9 \pm 4,3$), диастолического АД — $90,3 \pm 2,2$ мм рт. ст. (в контроле — $70,2 \pm 1,7$).

У пациенток с ХАГ на протяжении беременности чаще встречалась угроза ее прерывания (77% (53/69) против 47% (23/49) в контроле); в этой группе у 13% женщин (9/69) диагностировали отслойку плаценты и у 13% — присоединение преэклампсии. В контрольной группе данных патологий не выявлено.

В группе беременных с ХАГ 28% пациенток (19/69) имели показания к досрочному родоразрешению, из них 37% (7/19) — в связи с ухудшением функционального состояния плода, 47% (9/19) — из-за нарастания тяжести преэклампсии и 16% — в связи с прогрессирующей отслойкой плаценты. Всего произошло 33% преждевременных родов (23/69), в то время как в контрольной группе все роды были своевременными. Средний срок беременности при родоразрешении в группе с ХАГ составлял $37,1 \pm 0,5$ нед, в контроле — $39,6 \pm 0,2$ нед ($p < 0,05$).

У пациенток из группы с ХАГ 33% детей (23/69) родились недоношенными. В среднем масса этих детей составила 2854 ± 180 г при росте $48,2 \pm 0,9$ см, в контрольной группе — 3501 ± 82 г и $51,6 \pm 0,5$ см соответственно. Частота встречаемости СЗРП при осложненной беременности составила 27,54% (17/69), в контрольной группе данная патология не выявлялась.

Таким образом, для беременных с ХАГ характерны наличие до беременности небольшой избыточной массы тела и стабильное повышение АД. Даже умеренное повышение АД при беременности увеличивало риск развития таких серьезных патологий, как отслойка нормально расположенной

плаценты и преэклампсия. При беременности на фоне ХАГ чаще наблюдались СЗРП и больше детей родились недоношенными.

Поскольку все указанные выше патологии могут быть связаны с нарушением процесса плацентации, а залогом нормального роста плаценты является нормальный процесс ангиогенеза, сыворотка крови всех пациенток была исследована на содержание в ней некоторых про- и антиангиогенных факторов. Исследование проводили на сроках гестации 22–24, 28–32 нед, а также после 37-й недели (перед родами).

Уровень белка sFlt-1 при беременности с ХАГ.

Обнаружено, что в сроке гестации 22–24 нед уровень sFlt-1 в сыворотке крови в среднем был выше при беременности с ХАГ, но это отличие статистически не значимо (2472 ± 558 против 1859 ± 536 пг/мл в контрольной группе) (рис. 1).

В третьем триместре беременности (28–34 нед) наблюдалось статистически значимое по сравнению со сроком 22–24 нед увеличение концентрации sFlt-1 в крови пациенток обеих групп: 5573 ± 774 пг/мл — при осложненной беременности ($p = 3,0 \cdot 10^{-8}$) и 3299 ± 544 пг/мл — в контрольной группе ($p = 0,0006$). На сроке 28–34 нед уровень sFlt-1 у беременных с ХАГ был статистически значимо выше его концентрации в норме ($p = 8,0 \cdot 10^{-6}$).

При приближении к родам, т.е. при сроке гестации более 37 нед, уровень сывороточного белка sFlt-1 у всех беременных существенно возрастал, но разница его содержания в группах практически стиралась: в группе с ХАГ — 13334 ± 909 пг/мл, в контрольной — 13298 ± 740 пг/мл (по сравнению со сроком 28–34 нед $p = 3,0 \cdot 10^{-14}$ и $2,0 \cdot 10^{-19}$ соответственно).

Таким образом, уровень sFlt-1 при беременности с ХАГ был статистически значимо выше, чем в контрольной группе, на сроке гестации 28–34 нед.

Уровень эндоглина при беременности с ХАГ.

В сыворотке крови пациенток обеих групп на сроке гестации 22–24 нед выявлялась сопоставимая концен-

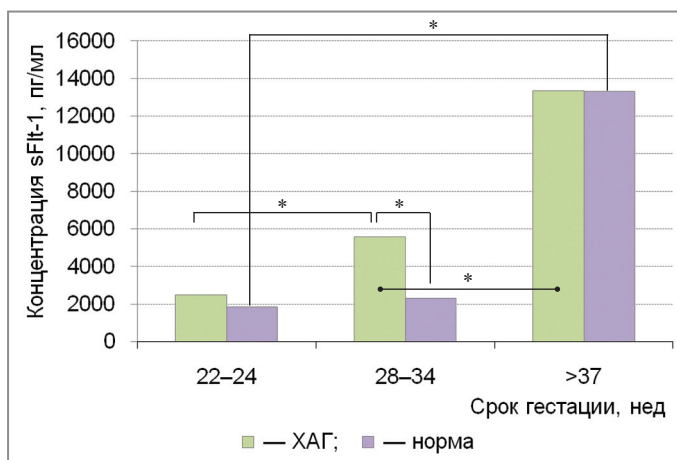


Рис. 1. Уровень sFlt-1 в сыворотке крови при нормотензивной беременности и беременности, осложненной ХАГ. Концентрация белка на сроке гестации 22–24 и более 37 нед сопоставима в обеих группах, а на сроке 28–34 нед — статистически значимо выше в группе с ХАГ; * — $p < 0,001$

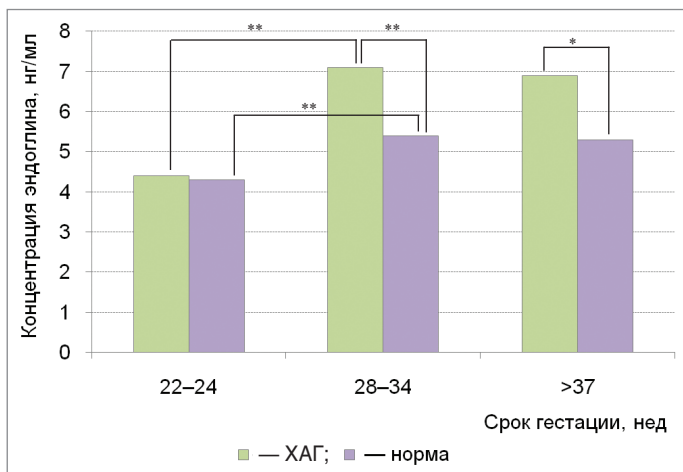


Рис. 2. Уровень эндоглина в сыворотке крови у беременных с ХАГ и нормотензивной беременностью. Концентрация белка на сроке гестации 22–24 нед сопоставима в обеих группах, а на сроках 28–34 и более 37 нед статистически значимо выше при осложненной беременности; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$

трация белка: $4,4 \pm 0,6$ нг/мл — у беременных с ХАГ и $4,3 \pm 0,3$ нг/мл — при физиологическом течении беременности (рис. 2).

На сроке 28–34 нед уровень эндоглина повышался и статистически значимо различался между группами ($p = 0,0005$): при осложненной беременности — $7,1 \pm 0,8$ нг/мл белка (между сроками 22–24 и 28–34 нед, $p = 1,0 \cdot 10^{-6}$), в контроле — $5,4 \pm 0,4$ нг/мл.

После 37 нед гестации уровень эндоглина оставался на том же уровне, что и на 28–34 нед, и составил $6,9 \pm 1,3$ и $5,3 \pm 0,5$ нг/мл соответственно (между группами $p = 0,046$).

Таким образом, при идентичном по сравнению с контролем уровне эндоглина в обеих группах во втором триместре, на поздних сроках гестации содержание белка было выше при осложненной беременности.

Уровень PIGF при беременности с ХАГ. Исходя из

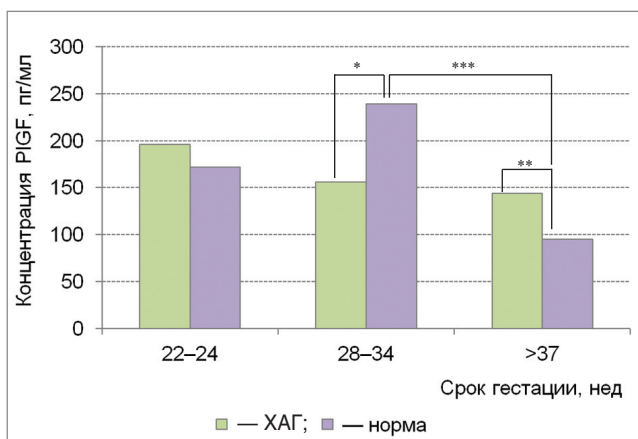


Рис. 3. Уровень PIGF в сыворотке крови у беременных с ХАГ и нормотензивной беременностью. На сроке гестации 22–24 нед концентрация белка сопоставима в обеих группах, на сроках 28–34 нед при осложненной беременности она статистически значимо ниже, а на сроке более 37 нед — выше нормы; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$

того, что регуляция ангиогенеза осуществляется за счет баланса факторов, активирующих и ингибирующих этот процесс, помимо определения содержания в сыворотке крови антиангиогенных факторов проведено исследование уровня проангиогенных белков на примере плацентарного ростового фактора PIGF. Как и в случае с эндоглином, уровень PIGF в сроке гестации 22–24 нед в обеих группах статистически значимо не отличался: для беременных с ХАГ он составил $196,0 \pm 85,8$ пг/мл, а для физиологической беременности — $171,7 \pm 73,4$ пг/мл (рис. 3).

В сроке гестации 28–34 нед при беременности с ХАГ наблюдалось небольшое снижение концентрации белка до $155,8 \pm 30,4$ пг/мл, в то же время при нормальной беременности уровень его повышался до $238,5 \pm 66,1$ пг/мл. На этом сроке уровень PIGF в группе с осложненной беременностью в среднем был в 1,5 раза ниже, чем при беременности физиологической ($p = 0,03$).

После 37 нед беременности по сравнению со сроком 28–34 нед наблюдалось снижение уровня белка в обеих группах: до $144,4 \pm 81,4$ пг/мл — в группе с ХАГ и до $94,5 \pm 78,2$ пг/мл — в контрольной, т.е. на сроке гестации более 37 нед концентрация PIGF при беременности с ХАГ была в 1,5 раза выше таковой в норме ($p = 0,009$).

Таким образом, уровень PIGF при беременности с ХАГ имел тенденцию к снижению на протяжении всего исследованного промежутка беременности, и при сопоставлении с нормой на сроке 22–24 нед его концентрация была выше уровня контроля, а после 37 нед — ниже.

Обсуждение. Наблюдаемая тенденция к увеличению частоты встречаемости гипертензионного синдрома при беременности обуславливает необходимость выявления факторов риска, на основании которых можно было бы заранее выделить группу пациенток с повышенной вероятностью развития подобных осложнений. Результаты нашего исследования показывают, что даже невыраженное нарушение жирового обмена напрямую связано с развитием хронической артериальной гипертензии, которая в свою очередь осложняет течение беременности, что согласуется с исследованиями, включавшими женщин других национальностей [21, 22]. Кроме того, подтверждено, что наличие первичной АГ часто приводит к стабильному повышению АД при беременности и связанным с этим патологиям [23]. Также показано, что даже умеренно повышенные значения АД при беременности сопряжены с большим риском развития осложнений, в том числе связанных с нарушением процесса плацентации.

Нормальное развитие плаценты возможно только в условиях нормальной регуляции ангиогенных процессов, в то же время гипертонические процессы часто ассоциированы с сосудистыми нарушениями [9, 11]. Нам установлено, что в конце второго триместра явных изменений уровня ангиогенных факторов при беременности с ХАГ не выявляется. Однако к середине третьего триместра, а именно в сроки гестации 28–34 нед,

при осложненной беременности в сравнении с нормой наблюдается сильный дисбаланс по уровню про- и антиангиогенных факторов в сыворотке крови.

На поздних сроках гестации отмечено сходство изменений в уровне ангиогенных факторов при беременности с ХАГ и при физиологическом ее течении. В крови пациенток обеих групп на близких к доношенным срокам беременности происходит резкое увеличение концентрации антиангиогенного белка sFlt-1 и снижение концентрации проангиогенного фактора PlGF. При этом поведение PlGF различалось только в середине третьего триместра: в норме ощущимое падение уровня фактора к концу беременности наблюдается после повышения его концентрации в середине третьего триместра, а при гипертензивной патологии отмечалась тенденция к медленному его снижению на протяжении всего исследованного срока беременности.

В исследовании S. Verlohren с соавт. [24] при определении соотношения sFlt-1/PlGF после 34-й недели беременности при различных гипертензивных патологиях продемонстрировано увеличение этого соотношения как в норме, так и при беременности с ХАГ по сравнению с более ранними сроками. Но увеличение соотношения возможно в случае повышения концентрации sFlt-1 при одновременном снижении уровня PlGF, что согласуется с нашими данными. Сходство изменений содержания белков при физиологической беременности и при ее гипертензивных осложнениях свидетельствует о том, что увеличение содержания антиангиогенного sFlt-1 и снижение проангиогенного PlGF на близких к доношенным срокам гестации может служить одним из механизмов инициации процесса родов.

Заключение. К концу второго триместра беременности статистически значимых изменений в содержании ангиогенных факторов у беременных с хронической артериальной гипертензией не выявляется. Нарушение в регуляции ангиогенеза, выражающееся в увеличении содержания антиангиогенных sFlt-1 и эндоглина и снижении концентрации проангиогенного PlGF по сравнению с нормой, наблюдается в начале третьего триместра беременности. К концу беременности уровень sFlt-1 выше нормы, а уровень PlGF падает, однако это происходит одновременно и в норме, и при патологии.

Дисбаланс ангиогенных факторов при беременности с ХАГ в сроках гестации 28–34 нед может свидетельствовать о наличии нарушений процессов плацентации.

Литература

- Sibai B.M. Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. *Obstet Gynecol* 2005; 105(2): 402–410.
- Токова З.З. Статистические аспекты гипертензивных расстройств во время беременности, родов и в послеродовом периоде. В кн.: *Материалы VI Российского форума «Мать и дитя»*. М: 2004; с. 645.
- Duley L. Pre-eclampsia and hypertension. *Clin Evid* 2004; 12: 2016–2034.
- Zhang J., Meikle S., Trumble A. Severe maternal morbidity associated with hypertensive disorders in pregnancy in the United States. *Hypertens Pregnancy* 2003; 22(2): 203–212.
- Сухих Г.Т., Мурашко Л.Е. *Преэклампсия*. М: ГЭОТАР-Медиа; 2010; 576 с.
- Kiefer F.N., Neysari S., Humar R., Li W., Munk V.C., Battegay E.J. Hypertension and angiogenesis. *Curr Pharm Des* 2003; 9(21): 1733–1744.
- Feihl F., Liaudet L., Waeber B., Levy B.I. Hypertension: a disease of the microcirculation? *Hypertension* 2006; 48(6): 1012–1017.
- Loomans C.J., Dao H.H., van Zonneveld A.J., Rabelink T.J. Is endothelial progenitor cell dysfunction involved in altered angiogenic processes in patients with hypertension? *Curr Hypertens Rep* 2004; 6(1): 51–54.
- Debbabi H., Uzan L., Mourad J.J., Safar M., Levy B.I., Tibirica E., Increased skin capillary density in treated essential hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2006; 19(5): 477–483.
- Levy B.I., Ambrosio G., Pries A.R., Struijker-Boudier H.A. Microcirculation in hypertension: a new target for treatment? *Circulation* 2001; 104(6): 735–740.
- Serne E.H., Gans R.O., ter Maaten J.C., Tangelder G.J., Donker A.J., Stehouwer C.D. Impaired skin capillary recruitment in essential hypertension is caused by both functional and structural capillary rarefaction. *Hypertension* 2001; 38(2): 238–242.
- Roodink I., Leenders W.P. Targeted therapies of cancer: angiogenesis inhibition seems not enough. *Cancer Lett* 2010; 299(1): 1–10.
- Solomon C.G., Seely E.W. Preeclampsia — searching for the cause. *N Engl J Med* 2004; 350(7): 641–642.
- Makris A., Thornton C., Thompson J., Thomson S., Martin R., Ogle R., Waugh R., McKenzie P., Kirwan P., Hennessy A. Uteroplacental ischemia results in proteinuric hypertension and elevated sFLT-1. *Kidney Int* 2007; 71(10): 977–984.
- Redecha P., van Rooijen N., Torry D., Girardi G. Pravastatin prevents miscarriages in mice: role of tissue factor in placental and fetal injury. *Blood* 2009; 113(17): 4101–4109.
- Wallner W., Sengenberger R., Strick R., Strissel P.L., Meurer B., Beckmann M.W., Schlembach D. Angiogenic growth factors in maternal and fetal serum in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction. *Clin Sci (Lond)* 2007; 112(1): 51–57.
- Andraweera P.H., Dekker G.A., Roberts C.T. The vascular endothelial growth factor family in adverse pregnancy outcomes. *Hum Reprod Update* 2012; 18(4): 436–457.
- Aggarwal P.K., Chandel N., Jain V., Jha V. The relationship between circulating endothelin-1, soluble fms-like tyrosine kinase-1 and soluble endoglin in preeclampsia. *J Hum Hypertens* 2012; 26(4): 236–241.
- Verlohren S., Stepan H., Dechend R. Angiogenic growth factors in the diagnosis and prediction of pre-eclampsia. *Clin Sci (Lond)* 2012; 122(2): 43–52.
- Masuyama H., Segawa T., Sumida Y., Masumoto A., Inoue S., Akahori Y., Hiramatsu Y. Different profiles of circulating angiogenic factors and adipocytokines between early- and late-onset preeclampsia. *BJOG* 2010; 117(3): 314–320.
- Baeten J.M., Bukusi E.A., Lambe M. Pregnancy complications and outcomes among overweight and obese nulliparous women. *Am J Public Health* 2001; 91(3): 436–440.
- Fortner R.T., Pekow P., Solomon C.G., Markenson G., Chasan-Taber L. Prepregnancy body mass index, gestational weight gain, and risk of hypertensive pregnancy among Latina women. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200(2): 167.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2008.08.021.
- Brown M.A., Lindheimer M.D., de Swiet M., Van Assche A., Moutquin J.M. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Hypertens Pregnancy* 2001; 20(1): IX–XIV.
- Verlohren S., Herraiz I., Lapaire O., Schlembach D., Moertl M., Zeisler H., Calda P., Holzgreve W., Galindo A., Engels T., Denk B., Stepan H. The sFlt-1/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206(1): 58.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2011.07.037.

References

1. Sibai B.M. Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. *Obstet Gynecol* 2005; 105(2): 402–410.
2. Tokova Z.Z. Statisticheskie aspekty gipertenzivnykh rasstroystv vo vremya beremennosti, rodov i v poslerodovom periode. V kn.: *Materialy VI Rossiyskogo foruma «Mat' i ditya»* [Statistical aspects of hypertensive disorders in pregnancy, labors, and puerperal period. In: Proceedings of VI Russian Forum "Mother and Child"]. Moscow; 2004; p. 645.
3. Duley L. Pre-eclampsia and hypertension. *Clin Evid* 2004; 12: 2016–2034.
4. Zhang J., Meikle S., Trumble A. Severe maternal morbidity associated with hypertensive disorders in pregnancy in the United States. *Hypertens Pregnancy* 2003; 22(2): 203–212.
5. Sukhikh G.T., Murashko L.E. *Preeklampsiya* [Preeclampsy]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010; 576 p.
6. Kiefer F.N., Neysari S., Humar R., Li W., Munk V.C., Battegay E.J. Hypertension and angiogenesis. *Curr Pharm Des* 2003; 9(21): 1733–1744.
7. Feihl F., Liaudet L., Waeber B., Levy B.I. Hypertension: a disease of the microcirculation? *Hypertension* 2006; 48(6): 1012–1017.
8. Loomans C.J., Dao H.H., van Zonneveld A.J., Rabelink T.J. Is endothelial progenitor cell dysfunction involved in altered angiogenic processes in patients with hypertension? *Curr Hypertens Rep* 2004; 6(1): 51–54.
9. Debbabi H., Uzan L., Mourad J.J., Safar M., Levy B.I., Tibirica E., Increased skin capillary density in treated essential hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2006; 19(5): 477–483.
10. Levy B.I., Ambrosio G., Pries A.R., Struijker-Boudier H.A. Microcirculation in hypertension: a new target for treatment? *Circulation* 2001; 104(6): 735–740.
11. Serne E.H., Gans R.O., ter Maaten J.C., Tangelder G.J., Donker A.J., Stehouwer C.D. Impaired skin capillary recruitment in essential hypertension is caused by both functional and structural capillary rarefaction. *Hypertension* 2001; 38(2): 238–242.
12. Roodink I., Leenders W.P. Targeted therapies of cancer: angiogenesis inhibition seems not enough. *Cancer Lett* 2010; 299(1): 1–10.
13. Solomon C.G., Seely E.W. Preeclampsia — searching for the cause. *N Engl J Med* 2004; 350(7): 641–642.
14. Makris A., Thornton C., Thompson J., Thomson S., Martin R., Ogle R., Waugh R., McKenzie P., Kirwan P., Hennessy A. Uteroplacental ischemia results in proteinuric hypertension and elevated sFLT-1. *Kidney Int* 2007; 71(10): 977–984.
15. Redecha P., van Rooijen N., Torry D., Girardi G. Pravastatin prevents miscarriages in mice: role of tissue factor in placental and fetal injury. *Blood* 2009; 113(17): 4101–4109.
16. Wallner W., Sengenberger R., Strick R., Strissel P.L., Meurer B., Beckmann M.W., Schlembach D. Angiogenic growth factors in maternal and fetal serum in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction. *Clin Sci (Lond)* 2007; 112(1): 51–57.
17. Andraweera P.H., Dekker G.A., Roberts C.T. The vascular endothelial growth factor family in adverse pregnancy outcomes. *Hum Reprod Update* 2012; 18(4): 436–457.
18. Aggarwal P.K., Chandel N., Jain V., Jha V. The relationship between circulating endothelin-1, soluble fms-like tyrosine kinase-1 and soluble endoglin in preeclampsia. *J Hum Hypertens* 2012; 26(4): 236–241.
19. Verlohren S., Stepan H., Dechend R. Angiogenic growth factors in the diagnosis and prediction of pre-eclampsia. *Clin Sci (Lond)* 2012; 122(2): 43–52.
20. Masuyama H., Segawa T., Sumida Y., Masumoto A., Inoue S., Akahori Y., Hiramatsu Y. Different profiles of circulating angiogenic factors and adipocytokines between early- and late-onset pre-eclampsia. *BJOG* 2010; 117(3): 314–320.
21. Baeten J.M., Bukusi E.A., Lambe M. Pregnancy complications and outcomes among overweight and obese nulliparous women. *Am J Public Health* 2001; 91(3): 436–440.
22. Fortner R.T., Pekow P., Solomon C.G., Markenson G., Chasan-Taber L. Prepregnancy body mass index, gestational weight gain, and risk of hypertensive pregnancy among Latina women. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200(2): 167.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2008.08.021.
23. Brown M.A., Lindheimer M.D., de Swiet M., Van Assche A., Moutquin J.M. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Hypertens Pregnancy* 2001; 20(1): IX–XIV.
24. Verlohren S., Herraiz I., Lapaire O., Schlembach D., Moertl M., Zeisler H., Calda P., Holzgreve W., Galindo A., Engels T., Denk B., Stepan H., The sFlt-1/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206(1): 58.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2011.07.037.