

Кудина О.В., Асадуллаева Н.Я., Зайченко А.В.

Экспериментальное моделирование гестоза у крыс

«Национальный фармацевтический университет» Минздрава Украины, 61002, г. Харьков, Украина, ул. Пушкинская, д. 53

Одной из ведущих проблем акушерства остается гестоз. В связи с инвазивностью и этическими проблемами использования большинства методов изучения тканей фетоплацентарного комплекса, поиск адекватных экспериментальных моделей гестоза является актуальной задачей современной фармакологии и экспериментальной терапии. **Цель исследования** – экспериментальное обоснование использования модели гестоза у крыс, вызванного введением ингибитора NO-синтазы N^ω-нитро-L-аргинином, в доклиническом изучении потенциальных веществ для лечения и профилактики гестоза и плацентарной дисфункции. **Методика.** Экспериментальный гестоз вызывали введением ингибитора NO-синтазы N^ω-нитро-L-аргинина в дозе 50 мг/кг с 13-го по 19-й день гестации у крыс. **Результаты.** Установлено, что N^ω-нитро-L-аргинин вызывает гипертензию, протеинурию, повышение уровня эндотелина в сыворотке крови, нарушения гистоструктуры плаценты, матки, печени, почек, что приводит к развитию плацентарной дисфункции, почечной и печеночной неполноценности. Полиорганные изменения нарушают внутриутробное развитие плодов крыс, что проявляется задержкой их роста и развития: снижение массы тела и кранио-каудального размера. **Заключение.** Полученные данные соответствуют клинической и морфологической картине гестоза беременных, что позволяет использовать данную экспериментальную модель патологии при доклинических испытаниях лекарственных препаратов, предназначенных для лечения и профилактики данного заболевания.

Ключевые слова: экспериментальный гестоз; эндотелиальная дисфункция; задержка внутриутробного развития.

Для цитирования: Кудина О.В., Асадуллаева Н.Я., Зайченко А.В. Экспериментальное моделирование гестоза у крыс. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2019; 63(1): 99-105.

DOI: 10.25557/0031-2991.2019.01.99-105

Для корреспонденции: Кудина Олеся Викторовна, доцент, канд. фармацевтический наук, Национальный фармацевтический университет, каф. фармакологии, e-mail: olesiakudina@gmail.com

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарность. Авторы выражают благодарность старшему научному сотруднику Центральной научно-исследовательской лаборатории «Национального фармацевтического университета» Минздрава Украины канд. биол. наук Ларьянковой Ю.Б., а также доценту кафедры гистологии Харьковского национального медицинского университета, канд. биол. наук Деевой Т.В. за помощь в проведении гистологических исследований.

Поступила 13.08.2018

Kudina O.V., Asadullayeva N.Ya., Zaychenko A.V.

An experimental model of gestosis in rats

National University of Pharmacy, Ministry of Health of Ukraine, Pushkinskaya Str. 53, Kharkiv 61002, Ukraine

Gestosis remains one of the main problems in obstetrics. Due to the invasiveness and unethicity of most methods for studying tissues of the fetoplacental complex, searching for adequate experimental models of gestosis is a relevant challenge of modern pharmacology. **The aim** of the study was to experimentally substantiate the use of N^ω-nitro-L-arginine, the NO synthase inhibitor, to model gestosis in rats for pre-clinical study of candidate substances for the treatment and prevention of gestosis and placental dysfunction. **Methods.** Experimental gestosis was induced in rats with the NO-synthase inhibitor, N^ω-nitro-L-arginine (50 mg/kg s.c., from day 13 to day 19 of gestation). **Results.** N^ω-nitro-L-arginine induced hypertension; proteinuria; an increase in serum endothelin level; damage to the placenta, uterus, liver, and kidney, which led to placental dysfunction; and renal and hepatic impairment. The multisystemic changes impaired the fetal development, which was evident as a delay in fetus growth and maturation, weight loss, and decreased cranio-caudal size. **Conclusion.** The obtained results comply with the clinical and morphological picture of gestosis, which justifies using this experimental model in pre-clinical studies of the substances intended for treatment and prevention of this disease.

Keywords: experimental gestosis; endothelial dysfunction; intrauterine growth retardation.

For citation: Kudina O.V., Asadullayeva N.Ya., Zaychenko A.V. An experimental model of gestosis in rats. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental' naya Terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal).* 2019; 63(1): 99-105. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2019.01.99-105

For correspondence: Olesia V. Kudina, PhD in Pharmaceutical Sciences, Associative Professor, Department of Pharmacology, National University of Pharmacy, 61002, Kharkiv, Ukraine, e-mail: olesiakudina@gmail.com

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsor ship.

Acknowledgments. We are grateful to the senior researcher Laryanovskaya Yu.B. from the Central Scientific-Research Laboratory of the National University of Pharmacy (Ministry of Healthcare of Ukraine) and associative professor Deeva T.V. from the Department of Histology of Kharkiv National Medical University for the help in histological studies.

Information about authors:

Kudina O.V., <https://orcid.org/0000-0002-8080-2286>

Zaychenko A.V., <https://orcid.org/0000-0002-3506-4800>

Asadullayeva N.Ya., <https://orcid.org/0000-0002-2431-7315>

Received 31.10.2017

Введение

Гестоз остается ведущей причиной формирования плацентарной дисфункции (ПД), которая сопровождается практически все виды патологического течения беременности [1, 2]. Частота встречаемости гестозов составляет от 7 до 22% в зависимости от региона проживания [3–5]. В последние годы было доказано, что ключевым звеном гестоза является эндотелиальная дисфункция [6, 7], приводящая к развитию классической триады симптомов (гипертензия, протеинурия, отеки) и задержке внутриутробного развития плода (ЗВУРП) [8, 9]. Дети, перенесшие в перинатальном периоде синдром ЗВУРП, в последующем имеют высокий риск развития гипертонической болезни, сахарного диабета, неврологических заболеваний [10, 11]. Несмотря на наибольшую объективность и достоверность получаемых результатов, изучение инвазивными методами системы мать-плацента-плод практически невозможно из-за высокого риска и этических проблем применения большинства диагностических технологий. Поэтому разработка адекватных экспериментальных моделей гестоза и плацентарной дисфункции является актуальной задачей экспериментальной терапии и клинической фармакологии [12]. Цель исследования – экспериментальное обоснование использования модели гестоза у крыс, вызванного введением ингибитора NO-синтазы N ω -нитро-L-аргинином, в доклиническом изучении потенциальных веществ для лечения и профилактики гестоза и плацентарной дисфункции.

Методика

Экспериментальные исследования выполнены в соответствии с «Общими этическими принципами экспериментов на животных» в соответствии с положениями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986) [[13, 14]. Работа одобрена этической комиссией университета.

В эксперименте использовали 20 самок белых нелинейных крыс (массой 200–220 г), выращенных в ви-

вариации Центральной научно-исследовательской лаборатории Национального фармацевтического университета. Все экспериментальные животные содержались в стандартных санитарных условиях вивария. При отборе животных для эксперимента самок с установленным эстральным циклом в фазе эструс подсаживали к самцам из расчета 3 самки на самца. Дату 1-го дня гестации определяли по наличию сперматозоидов в мазках [15].

Экспериментальный гестоз вызывали введением ингибитора NO-синтазы N ω -нитро-L-аргинина (NNLA) (Sigma, США) в дозе 50 мг/кг с 13-го по 19-й день гестации. Введение NNLA в период гестации приводит к появлению симптомов, напоминающих картину гестоза у беременных женщин (преэклампсия, гипертензия, протеинурия и ЗВУРП) [12, 16].

Ежедневно, с 14-го по 19-й день гестации беременным крысам измеряли систолическое и диастолическое артериальное давление с помощью тонометра LE 5001 (PANLAB, S.L. Energia, 112 08940 Cornell, Spain) и рассчитывали по формуле среднее артериальное давление (САД): $(2 + \text{систолическое артериальное давление} \cdot \text{диастолическое артериальное давление}) / 3$. Перед эвтаназией (на 20-й день беременности) определяли уровень белка в моче с помощью диагностического набора (Albu Phan, PLIVA-Lachema Diagnostica s.r.o.).

На 20-й день беременности под легким эфирным наркозом проводили эвтаназию крыс. На вскрытии регистрировали количество желтых тел в яичниках, мест имплантации в матке, количество живых и резорбированных плодов, на основании чего определяли до- и послеимплантационную смертность, общую эмбриональную смертность. Для установления влияния NNLA на внутриутробное развитие плодов проводили биометрические исследования – измерение массы и кранио-каудального размера (ККР) плода.

В патогенезе гестоза главная роль принадлежит эндотелиальной дисфункции, одним из специфических маркеров которой является эндотелин [16]. Поэтому было также изучено его содержание в сыворотке крови крыс методом иммуноферментного анализа с по-

мощью набора «Эндотелин (1-21)» (Biomedica Medizinprodukte GmbH & Co KG», серии 985 C) на иммуноферментном анализаторе «Stat Fax 303» в лаборатории КП «ВТП «Вода».

Для установления влияния NNLA на морфофункциональное состояние тканей маточно-плацентарного комплекса и органы мишени проводили гистологическое исследование плаценты, матки, почек и печени. Материал обрабатывали по стандартным гистологическим методикам [17, 18].

Плаценты целиком фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, при вырезании кусочков делали сагиттальные разрезы. Материал обрабатывали по стандартным гистологическим методикам: обезживали в спиртах восходящей концентрации, заливали в целлоидин-парафин, срезы толщиной 5-7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином; Шифф-периодной кислотой (для выявления гликогена и фибриноида). Для объективизации полученных данных интенсивность отложений гликогена оценивали по балльной системе (*полуколичественный* метод) отдельно в разных слоях плаценты. При этом считали: 0 баллов – отсутствие гликогена; 1-2 балла – незначительное содержание гликогена; 3 балла – умеренное содержание гликогена; 4 балла – значительное содержание гликогена.

При морфометрии использовались окуляры ув. х 15 с сеткой, цена деления 0,01 мм); определяли относительные размеры децидуальной оболочки, промежуточной зоны (трофоспонгиума) и лабиринта. Для исследования гистопрепаратов плаценты использовали микроскоп «Бимам Р-12».

Для морфологического исследования фиксировали в 10% растворе формалина, дегидратировали в спиртах восходящей крепости, заливали в целлоидин-парафин. Целлоидин-парафиновые срезы (3–5 мкм) образцов тканей матки, печени и почек окрашивали гематоксилином и эозином. Срезы стенки маточного рога дополнительно окрашивали пикрофуксином по Ван-Гизону (для дифференцировки мышечных и коллагеновых волокон), проводили ШИК-реакцию по Мак-Манусу с ферментативным контролем с диастазой слюны (для выявления гликопротеинов – нейтральных полисахаридов, гликогена), применяли окраску коллоидной гидроокисью железа – метод Хейла (для выявления кислых гликозаминогликанов (ГАГ)). На срезах почек для выявления состояния базальных мембран капилляров клубочков и канальцев использовали ШИК-реакцию. Микроскопическое изучение микропрепаратов матки, печени и почек проводили под микроскопом Mikros 400 (Австрия). Микрофотографирование изображений осуществляли цифровым

фотоаппаратом Nikon Col Pix 4500. Фотоснимки обрабатывали на компьютере Pentium 4GHz с помощью программы Nikon View 5.

Статистическую обработку проводили с помощью программы «Statistica–5.0» с расчетом среднего и его стандартной ошибки, статистическую значимость различий по критерию Стьюдента (t) при нормальном распределении и непараметрических критериев (Kruskal-Wallis, Mann-Whitney) при его отсутствии, однофакторного дисперсионного анализа и критерия Ньюмена-Кейлса. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Одними из симптомов гестоза беременных является повышение артериального давления и протеинурия [16, 19, 20], поэтому представляло интерес изучить влияние NNLA на изменение данных показателей. После первого введения самкам крыс NNLA отмечали постепенное статистически значимое повышение среднего артериального давления (САД) в динамике на протяжении 6 сут (табл. 1). На 19-й день гестации показатель САД был выше показателя 13-го дня беременности в 1,4 раза.

Повышение САД у крыс после введения NNLA сопровождалось протеинурией (табл. 2). На 20-й день беременности уровень белка в моче у животных составлял 0,86 г/л, что в 29 раз превышает показатель интактной группы беременных крыс.

Наиболее частым осложнением гестоза считается ЗВУРП [8, 21, 22], характеризующийся дефицитом массы и длины тела плода. Поэтому, необходимо было установить влияние NNLA на основные биометрические параметры, характеризующие эмбрио- и фетогенез, а также оценить степень созревания плодов со сниженной массой.

Введение токсиканта на 6,0% уменьшало количество жизнеспособных плодов, статистически значимо увеличивало (в 3,8 раза) эмбриолетальность по сравнению с интактными беременными крысами (табл. 3). В условиях гестоза наблюдалось статистически значимое снижение органомерических показателей развития плодов, таких, как масса тела (на 15,1%) и ККР (на 7,5%), что свидетельствует о задержке их внутриутробного развития.

Ведущей причиной патогенеза гестоза является дисфункция эндотелия, возникающая в результате нарушения биосинтеза оксида азота (NO). Наиболее значимым маркером эндотелиальной дисфункции является уровень эндотелина [16]. Введение NNLA беременным самкам крыс вызвало достоверное повышение

данного показателя в 2 раза, что подтверждает развитие значительных эндотелиальных нарушений при экспериментальном гестозе (табл. 4).

Известно, что развитие гестоза сопровождается ишемическими изменениями вплоть до появления очагов некроза в плаценте, матке и тканях других жизненно важных органов (печени, почках), приводящими к нарушению их функции [23].

Так, выраженные повреждения структуры плаценты при введении крысам NNLA наблюдали в 90% случаев. Значительно изменялась архитектура органа: децидуальная оболочка и лабиринт были сужены (на 41% и 11% соответственно), трофоспонгиум расширен (на 17%). У 35% беременных крыс определяли признаки периплацентита – поверхность плаценты с плодовой стороны была окружена лейкоцитарными массами, проникающими в орган. В трофоспонгиуме на месте гликогеновых островков в ряде случаев были обнаружены лакуны с лейкоцитарными массами. Также были выявлены патологические изменения, проявлявшиеся истончением лабиринтного отдела. Морфологическая картина была неоднотипна, однако все выявленные изменения свидетельствовали о нарушении материнского и фетального кровообращения. В пределах одного среза отмечались различия в топографических зонах лабиринтного отдела: отсутствие кровообращения в центральной зоне (как на материнской, так и на фетальной стороне) сопровождалось компенсаторным расширением или тромбированием сосудов периферической зоны. У плодов встречались «пустые» сосуды рядом с сосудами с нормальным кровенаполнением, а также затромбированные материнские лакуны. Встречались затромбированные фетальные балочки, а рядом – кровенаполненные материнские, а также спавшиеся «пустые» сосуды плода в окружении материнских сосудов с большим количеством лейкоцитов в просвете. Значительное количество лейкоцитов обнаруживалось в пупочных сосудах. Отмечены дистрофические процессы – перинуклеарные отеки в клетках цитотрофобласта. В лабиринтном отделе на материнской стороне плаценты в ряде случаев присутствовало скопление материнской крови с немногочисленными спавшимися сосудами плода, балочная структура не сохранялась. На фетальной стороне обращали внимание растянутые тонкостенные пустые материнские лакуны рядом с пустыми плодовыми балочками, эндотелий в которых практически не выявлялся. Иногда такие дегенеративные изменения завершались фокальным некрозом, проявлявшимся гомогенизацией структуры балочек и утратой способности к дифференцированному окрашиванию. Содержание глико-

гена в трофоспонгиуме и лабиринте было значительно снижено (на 47% и 55%, соответственно) по сравнению с плацентами группы интактных беременных крыс (контроль).

Таблица 1

Изменение показателей среднего артериального давления крыс (мм рт. ст.) под воздействием NNLA на модели экспериментального гестоза ($\bar{X} \pm S_x$)

Дни гестации	Группы животных	
	Интактные беременные крысы (контроль), n=10	Экспериментальный гестоз, n=10
13-й	96,5±1,87	114,1±3,26*
14-й	97,2±2,07	118,1±1,79*
15-й	99,1±2,96	118,9±3,77*
16-й	95,8±2,23	121,5±2,21*
17-й	98,9±1,52	122,1±1,32*
18-й	94,4±2,54	121,9±1,49*
19-й	91,8±2,15	124,4± 1,08*

Примечание. * - статистически значимое отклонение по отношению к животным группы интактных беременных крыс (контроль, $p \leq 0,05$); n – количество животных в каждой группе.

Таблица 2

Содержание белка (г/л) в моче крыс на 20-е сут беременности при экспериментальном гестозе ($\bar{X} \pm S_x$)

Показатель	Группы животных	
	Интактные беременные крысы (контроль), n=10	Экспериментальный гестоз, n=10
Белок г/л	0,03±0,03	0,86±0,09*

Примечание. * - статистически значимое отклонение по отношению к животным группы контроля, $p \leq 0,05$; n – количество животных в каждой группе.

Таблица 3

Влияние Nω-нитро-L-аргинина на показатели эмбрио- и фетогенеза (модель экспериментального гестоза, $\bar{X} \pm S_x$)

Показатели	Группы животных	
	Интактные беременные крысы (контроль), n=10	Экспериментальный гестоз, n=10
Количество плодов	9,80±0,33	9,40±1,10
Послеимплантационная гибель плодов	0,50±0,22	1,90±0,55*
Масса плодов, г	2,28±0,02 (n ₁ =98)	1,97± 0,08* (n ₁ =94)
Кранио-каудальный размер плодов, см	3,06±0,01 (n ₁ =98)	2,83± 0,07* (n ₁ =94)

Примечание. * - статистически значимое отклонение по отношению к животным группы контроля, $p \leq 0,05$; n – количество животных в каждой группе; n₁ – количество плодов.

На основе анализа гистологических данных видно, что при моделировании гестоза введением NNLA в матке беременных крыс к 20-м сут гестации доминируют гемодинамические нарушения с явлениями поврежденной ишемического генеза (парез, стазирование крови). Сосудистая декомпенсация сопровождается нарушением реологических свойств крови (агрегация эритроцитов, разделение форменных элементов и плазмы, тромбоз сосудов), признаками эндотелиальной деструкции (дистрофия эндотелия, нарушение целостности эндотелиальной выстилки кровеносных сосудов), нарушением проницаемости сосудистой стенки (кровоизлияния, плазморрагия, диапедез эритроцитов). Другие изменения слизистой и миометрия у беременных крыс, наблюдаемые как внеплацентарно, так и в плацентарном ложе вторичны. В плаценте под

влиянием токсиканта развиваются деструктивно-дистрофические процессы, как в материнских, так и в фетальных частях плацент, как следствие существенного нарушения кровоснабжения. Особенностью патологических процессов в плаценте является разрастание соединительной ткани, вследствие избыточной пролиферации фибробластов в стенках сосудов плода. Совокупность выявленных патологических изменений можно охарактеризовать как декомпенсированную плацентарную недостаточность.

В почках животных наблюдались видимые признаки эндотелиоза — варибельность размера клеток эндотелия, признаки отека эндотелиальных клеток, изменения базальных мембран капилляров, что может являться причиной облитерации просвета ряда гломерулярных капилляров, с развитием разной степени ишемизации увеличенных в размере почечных клубочков. В печени этих животных отмечались явления очагового стеатоза, очаговая паренхиматозная деструкция с запустеванием капилляров. Развитие дисфункции эндотелия в органах-мишенях подтверждается повышенным уровнем эндотелина в сыворотке крови, что также могло способствовать и повышению артериального давления.

Таким образом, выявленные на использованной модели гестоза нарушения маточного и плацентарного кровообращения, признаки почечной и печеночной «неполноценности» ухудшают жизнеобеспечение плода, что приводит к повышению их летальности, а у жизнеспособных плодов — к задержке их внутриутробного развития, о чем свидетельствует уменьшение массы и кранио-каудального размера тела плодов. Полученные результаты подтверждаются данными клинических анализов (альбуминурия, артериальная гипертензия, задержка внутриутробного развития плодов) у этих животных, что соответствует картине гестоза, наблюдаемой у беременных женщин [24, 25].

Выводы

Введение ингибитора NO-синтазы N ω -нитро-L-аргинина самкам крыс с 13-го по 19-й день гестации приводит к развитию дисфункции эндотелия, что сопровождается увеличением уровня эндотелина в сыворотке крови, повышением артериального давления, протеинурией. Данные симптомы соответствуют клинической симптоматике гестоза беременных.

На фоне введения N ω -нитро-L-аргинина наблюдаются признаки развития плацентарной дисфункции, выражающиеся в существенных изменениях структуры плаценты, нарушении фетального и материнского кровообращения.

Таблица 4

Содержание эндотелина в сыворотке крови крыс (модель экспериментального гестоза, $\bar{X} \pm S_x$)

Показатель	Группы животных	
	Интактные беременные крысы (контроль), n=6	Экспериментальный гестоз, n=6
Содержание эндотелина (fmol/ml)	4,13 ± 0,46	8,36 ± 0,21*

Примечания. * — статистически значимое отклонение по отношению к животным группы контроля, $p < 0,05$; n — количество животных в каждой группе.

Таблица 5

Морфометрические показатели плаценты интактного контроля и контрольной патологии, ($\bar{X} \pm S_x$)

Показатели	Группы животных	
	Интактные беременные крысы (контроль), n=10	Экспериментальный гестоз, n=10
Процент случаев с выявленными патологическими изменениями	0	90
Ширина децидуальной оболочки, мм	0,187 ± 0,019	0,11 ± 0,011*
Ширина промежуточного слоя (трофоспонгиума), мм	0,41 ± 0,057	0,48 ± 0,05
Ширина лабиринтного слоя, мм	2,14 ± 0,075	1,91 ± 0,056*
	Содержание гликогена (в баллах):	
В промежуточной зоне (трофоспонгиуме)	3,5	1,85*
В лабиринте	3,75	1,70*

Примечание. * — статистически значимое отклонение по отношению к животным группы контроля, $p \leq 0,05$; n — количество животных в каждой группе.

В матке крыс на 20-е сут гестации применение Nω-нитро-L-аргинина приводит к развитию нарушений гемодинамики и сосудистой декомпенсации органа.

В почках крыс введение Nω-нитро-L-аргинина вызывает развитие эндотелиоза и ишемии, в печени — паренхиматозную деструкцию.

Полиорганный недостаток (ухудшение маточно-плацентарного кровоснабжения, почечная и печеночная «неполноценность»), вызванная введением Nω-нитро-L-аргинина, нарушают внутриутробное развитие плодов беременных крыс, что проявляется снижением массы и кранио-каудального размера тела плодов.

Полученные данные соответствуют клинической и морфологической картине гестоза беременных, что позволяет использовать данную экспериментальную модель патологии при доклинических испытаниях лекарственных препаратов, предназначенных для лечения и профилактики данного заболевания.

Литература

1. Ritchie A., Brown M. *preeclampsia: from bench to bedside. [Neoslozhnennaya preeklampsiya]. Fetal and Maternal Medicine Review.* 2010; 21: 1-23.
2. Venckovskij V.M., Zaporozhan V.M., Senchuk A.Ja. *Gestosis of pregnant women.* Kyiv; 2012. (in Ukrainian)
3. Ветров В.В., Воинов В.А., Иванов Д.О. *Неосложненная преэклампсия.* СПб; Информ-Навигатор; 2012.
4. Jeyabalan A. Epidemiology of preeclampsia: Impact of obesity. *Nutrition reviews.* 2013; 71(1): 18–25.
5. Adu-Bonsaffoh K., Antwi D. A., Gyan B., Obed S. A. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of pre-eclampsia in Ghanaian women. *BMC Physiology.* 2017; 17: 5-12.
6. Sánchez-Aranguren L.C., Prada C.E., Riaño-Medina C.E., Lopez M. Endothelial dysfunction and preeclampsia: role of oxidative stress. *Frontiers in Physiology.* 2014; 5: 372-83.
7. Акиншина С.В., Бицадзе В.О., Гадаева З.К., Макасария А.Д. Значение тромботической микроангиопатии в патогенезе акушерских осложнений. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2015; 2: 62-71.
8. Лазарева Г.А. Хурасева А.Б., Клычева О.И. Современный взгляд на проблему фетоплацентарной недостаточности. *Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация.* 2014; 8 (189): 5-10.
9. Duhig K., Chappell L.C., Shennan A.H. Oxidative stress in pregnancy and reproduction. *Obstetric Medicine.* 2016; 9(3): 113-6.
10. Лихачев С.А., Астапенко А.В., Осос Е.Л. Неврологические проявления гестоза. *Медицинские новости.* 2008; 14: 22-6.
11. Tedner S.G, Örtqvist A.K, Almqvist C. Fetal growth and risk of childhood asthma and allergic disease. *Clinical and Experimental Allergy.* 2012; 42(10): 1430-47.
12. Jakovleva L.V., Zaychenko G.V., Cipkun A.G., Laryanovskaya Yu.B., Butenko I.G., Deeva T.V. *Pre-clinical study of medicines for the treatment of placental*
13. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Strasbourg: Council of Europe, 1986.

14. Общие этические принципы экспериментов на животных. Материалы Первого национального конгресса по биоэтике. *Вестник НАНУ.* 2001; 9: 20.
15. Stefanov O.V., ed. *Preclinical studies of medicines.* K.: Avicenna, 2001. (in Ukrainian)
16. Li J., LaMarca B., Reckelhoff J.F. A model of preeclampsia in rats: the reduced uterine perfusion pressure (RUPP) model. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology.* 2012; 303(1):H1-H8.
17. Меркулов Г.А. *Курс патологистологической техники.* М.; Медицина; 1969.
18. Пирс Э. *Гистохимия теоретическая и прикладная.* М.; Изд-во иностранной литературы; 1962.
19. Gilbert J.S., Ryan M.J., LaMarca B.B., Sedeek M., Murphy S.R., Granger J.P. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia: linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008; 294:H541–550.
20. Steegers E.A., von Dadelszen P., Duvekot J.J., Pijnenborg R. Preeclampsia. *Lancet.* 2010;376:631-644.
21. Сидельникова В.М. *Эндокринология беременности в норме и при патологии.* М.; МЕДпресс-информ; 2007.
22. Sibley CP. Treating the dysfunctional placenta. *The Journal of Endocrinology.* 2017;234(2):R81-R97
23. Репина М.А. *Преэклампсия и матерьяльная смертность.* СПб; Изд. дом СПбМАПО; 2005.
24. Науменко В.Г., Митяева Н.А. *Гистологический и цитологический методы исследования в судебной медицине.* М.; Медицина; 1980.
25. Романенко А.М., ред. *Клиническая морфология в урологии и нефрологии.* Киев; Здоров'я; 1990: 116-54.

References

1. Ritchie A., Brown M. *preeclampsia: from bench to bedside. [Neoslozhnennaya preeklampsiya]. Fetal and Maternal Medicine Review.* 2010; 21: 1-23.
2. Venckovskij V.M., Zaporozhan V.M., Senchuk A.Ja. *Gestosis of pregnant women.* Kyiv; 2012. (in Ukrainian)
3. Vetrov V.V., Voinov V.A., Ivanov D.O. *Uncomplicated preeclampsia.* St. Petersburg: Inform-Navigator; 2012. (in Russian)
4. Jeyabalan A. Epidemiology of preeclampsia: Impact of obesity. *Nutrition reviews.* 2013; 71(1): 18–25.
5. Adu-Bonsaffoh K., Antwi D. A., Gyan B., Obed S. A. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of pre-eclampsia in Ghanaian women. *BMC Physiology.* 2017; 17: 5-12.
6. Sánchez-Aranguren L.C., Prada C.E., Riaño-Medina C.E., Lopez M. Endothelial dysfunction and preeclampsia: role of oxidative stress. *Frontiers in Physiology.* 2014; 5: 372-83.
7. Akinshina S.V., Bitsadze V.O., Gadaeva Z.K., Makatsariya A.D. The significance of thrombotic microangiopathy in the pathogenesis of obstetric complications. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya.* 2015; 2: 62-71. (in Russian)
8. Lazareva G.A. Khuraseva A.B., Klycheva O.I. Modern view on the problem of fetoplacental insufficiency. *Scientific bulletins of BelSU. Series: Meditsine. Pharmacy.* 2014; 8 (189): 5-10. (in Russian)
9. Duhig K., Chappell L.C., Shennan A.H. Oxidative stress in pregnancy and reproduction. *Obstetric Medicine.* 2016; 9(3): 113-6.
10. Lihachev S.A., Astapenko A.V., Osos E.L. Neurological manifestations of preeclampsia. *Medical news.* 2008; 14: 22-6. (in Russian)

11. Tedner S.G., Örtqvist A.K., Almqvist C. Fetal growth and risk of childhood asthma and allergic disease. *Clinical and Experimental Allergy*. 2012; 42(10): 1430-47.
12. Jakovleva L.V., Zaychenko G.V., Cipkun A.G., Laryanovskaya Yu.B., Butenko I.G., Deeva T.V. *Pre-clinical study of medicines for the treatment of placental dysfunction*. Kyiv: State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine; 2009. (in Ukrainian)
13. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Strasbourg: Council of Europe; 1986.
14. General ethical principles of the experiments on animals. First national Congress on bioethics. *Vestnik of the NANU*. 2001; 9: 20. (in Russian)
15. Stefanov O.V., ed. *Preclinical studies of medicines*. K.: Avicenna, 2001. (in Ukrainian)
16. Li J., LaMarca B., Reckelhoff J.F. A model of preeclampsia in rats: the reduced uterine perfusion pressure (RUPP) model. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*. 2012; 303(1):H1-H8.
17. Merkulov G.A. *Course of pathological histology. [Kurs patologogistologicheskoy tekhniki]*. Moscow; Meditsina; 1969. (in Russian)
18. Pierce E. *Histochemistry, theoretical and applied. [Gistokhimiya teoreticheskaya i prikladnaya]*. Moscow; Izd-vo inostrannoy literatury; 1962. (in Russian)
19. Gilbert J.S., Ryan M.J., LaMarca B.B., Sedeek M., Murphy S.R., Granger J.P. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia: linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;294:H541-550.
20. Steegers E.A., von Dadelszen P., Duvekot J.J., Pijnenborg R. Preeclampsia. *Lancet*. 2010;376:631-644.
21. Sidelnikova V.M. *Endocrinology of pregnancy in norm and in pathology. [Endokrinologiya beremennosti v norme i pri patologii]*. Moscow; MEDpress-Inform; 2007. (in Russian)
22. Sibley CP. Treating the dysfunctional placenta. *The Journal of Endocrinology*. 2017;234(2):R81-R97.
23. Repina M.A. *Preeclampsia and maternal mortality. [Preehklampsiya i material'naya smernost']*. St. Petersburg; Izd. dom SPbMAPO; 2005. (in Russian)
24. Naumenko V.G., Mityaeva N.A. *Histological and cytological methods of investigation in forensic medicine. [Gistologicheskii i tsitologicheskii metody issledovaniya v sudebnoy meditsine]*. Moscow: Meditsina; 1980. (in Russian)
25. Romanenko A.M., ed. *Clinical morphology in urology and nephrology*. Kyiv: Zdorov'ya; 1990. (in Russian)

Сведения об авторах:

Кудина Олеся Викторовна, канд. фарм. наук, доцент каф. фармакологии Национального фармацевтического университета, e-mail: olesiakudina@gmail.com;

Асадуллаева Надежда Яковлевна, канд. фарм. наук, ассистент каф. фармакологии Национального фармацевтического университета, e-mail: Pavlenkony@gmail.com;

Зайченко Анна Владимировна, доктор мед. наук, проф., зав. каф. фармакологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца.