ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ ЭРИТРОПОЭТИНА ПРИ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

**А.В. Юракова¹, Т.И. Локтева¹, С.Л. Кузнецов², М.А. Затолокина³,
Е.С. Затолокина³, В.В. Гуреев¹**

¹ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»,
кафедра фармакологии и клинической фармакологии;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра гистологии, эмбриологии, цитологии;

³ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, кафедра гистологии, эмбриологии, цитологии

Цель. Исследовать эффективность использования препаратов карбамилированного дарбэпоэтина и асиалированного эритропоэтина при коррекции морфофункциональных нарушений, возникающих при преэклампсии в эксперименте. Методика исследования. Эксперимент выполнен на 100 белых крысах-самках линии Wistar массой 250–300 г. Карбамилированный дарбэпоэтин (ООО «Фармапарк») в дозировке 50 и 300 мкг/кг вводили подкожно 1 раз на 7, 10, 13, 16, 19-е сутки беременности. Асиалированный эритропоэтин (предоставлено ООО «Протеиновый контур») в дозировках 0,4 и 2,4 мкг/кг вводили также подкожно 1 раз в сутки с 10-е по 20-е сутки беременности. На 21-е сутки беременности проводили функциональные пробы и лабораторные исследования. Для всех данных была применена описательная статистика: данные проверены на нормальность распределения. Тип распределения определялся критерием Шапиро – Уилка. В случае нормального распределения были подсчитаны среднее значение (М) и стандартная ошибка среднего (m). Межгрупповые различия анализировались параметрическими (t-критерий Стьюдента) или непараметрическими (критерий Манна – Уитни) методами, в зависимости от типа распределения. Статистическую значимость различий между морфологическими изменениями после их ранжирования оценивали с помощью метода анализа непараметрических данных Манна – Уитни. Расчеты выполнены с помощью статистических программ Microsoft Excel 7.0. Результаты. Введение животным препаратов карбамилированного дарбэпоэтина и асиалированного эритропоэтина приводит к выраженной коррекции патологических изменений при экспериментальной АДМА-подобной преэклампсии с наибольшим эффектом в большей дозе используемого препарата. Отмечалось достоверное снижение систолического и диастолического давления соответственно, улучшение микроциркуляции в плаценте, восстановление NO-синтезирующей функции эндотелия, уменьшении протеинурии. Заключение. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о перспективности применения производных эритропоэтина для коррекции морфофункциональных изменений при преэклампсии и обосновывают целесообразность дальнейших исследований в этом направлении.

Ключевые слова: карбамилированный дарбэпоэтин, асиалированный эритропоэтин, преэклампсия, эндотелиальная дисфункция, крысы, протеинурия, микроциркуляция.

DOI 10.19163/1994-9480-2019-3(71)-78-82

STUDYING THE EFFICIENCY OF ERYTHROPOEETIN DERIVATIVES DURING CORRECTION OF DISTURBANCES DURING RECREAMPSON IN EXPERIMENT

A.V. Jurakova¹, T.I. Lokteva¹, S.L. Kuznecov², M.A. Zatolokina³, E.S. Zatolokina³, V.V. Gureev¹

¹FSAEI HE «Belgorod State National Research University»,
Department of pharmacology and clinical pharmacology;

²FSAEI HE «First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov»
of Public Health Ministry of the Russian Federation, Department of histology, embryology, cytology;

³FSBEI HE «Kursk State Medical University» of Public Health Ministry of the Russian Federation,
Department of histology, embryology, cytology

Objective. To study the efficiency of using carbamylated darbepoetin and asialiated erythropoetin at correction of morphological and functional violations occurring in preeclampsia in the experiment. Methods. The experiment was performed on 100 female white rats of Wistar strain weighing 250–300 g. Carbamylated darbepoetin (Pharmapark LLC) in a dose of 50 and 300 mg/kg was administered subcutaneously 1 time per each 7, 10, 13, 16, 19 days of pregnancy. Asialiated erythropoetin in doses of 0,4 and 2,4 mg/kg was also administered subcutaneously 1 time a day from the 10th to the 20th days of pregnancy. On the 21st day of pregnancy, functional tests and laboratory examination were conducted. Results. Administration of carbamylated darbepoetin and asialiated erythropoetin in animals causes the expressed correction of pathological changes in experimental ADMA-like preeclampsia with the highest effect in a higher dose of the test drug. There was a significant rise in systolic and diastolic blood pressure, respectively, the improvement of microcirculation in the placenta, restoration of endothelium NO-synthesis function, proteinuria reduction. Conclusion. The results of this study prove the future outlook of the use of erythropoietin derivatives for correction of morphological and functional changes in preeclampsia and substantiate the reasonability of further research in this direction.

Key words: carbamylated darbepoetin, asialiated erythropoetin, preeclampsia, endothelial dysfunction, rats, proteinuria, microcirculation.

В настоящее время преэклампсия остается одним из самых серьезных мультисистемных патологических осложнений беременности. Материнская

смертность достигает 30 % [6, 7]. Сегодня существует более 40 теорий этиологии и патогенеза преэклампсии. Единой теории, позволяющей охватить

и объяснить весь комплекс патологических процессов, происходящих в организме беременной женщины при данной патологии, не существует. В последние годы большое внимание в патогенезе преэклампсии отводится изменениям функционального состояния эндотелия. Основное внимание в современных исследованиях функционального состояния эндотелия при преэклампсии уделяется эндотелиальному фактору вазорелаксации, представляющему собой монооксид азота (NO), который в организме синтезируется в ответ на физиологическую потребность из аминокислоты L-аргинина под влиянием фермента NO-синтазы (NOS). Монооксид азота является самым мощным из всех известных эндогенных вазодилататоров. Нормально функционирующий эндотелий отличает непрерывная базальная выработка NO, что необходимо для поддержания нормального базального тонуса сосудов [1]. Поскольку NO регулирует тонус сосудов, в том числе и резистивных, снижение его синтеза или биодоступности приводит к вазоконстрикции и повышению периферического сосудистого сопротивления. При этом NO опосредует дилатацию почечных сосудов и контролирует функцию почек, в особенности механизмы выведения натрия из организма. Поэтому ослабление этих NO-зависимых механизмов способствует развитию гипертензии [3]. Помимо того, что продуцируемый под действием eNOS NO участвует в регуляции сосудистого тонуса и артериального давления, он выполняет следующие важные функции: ингибирует адгезию, активацию, секрецию и агрегацию тромбоцитов, а также адгезию лейкоцитов к эндотелию [4] подавляет освобождение митогенов из тромбоцитов; регулирует образование эндотелиоцитами эндотелина-1 и фактора активации тромбоцитов; ингибирует миграцию и пролиферацию сосудистых гладкомышечных клеток; регулирует биологическое действие ангиотензина-2 и т. д.

В настоящее время выявлены системные плейотропные протективные эффекты эритропоэтина (ЭПО) в условиях его повышенной продукции. Согласно данным литературы ЭПО увеличивает длительность функционирования эндотелиальных клеток при кислородном голодании, обладает антиапоптотическим эффектом по отношению к клеткам эндотелия, вызывает активацию эндотелиальной NO-синтазы и предотвращает ангиоспазм, уменьшает NO-токсичность и обладает прямым антиоксидантным эффектом [5]. Реализация цитопротекторной активности ЭПО опосредуется связыванием с гетеродимерным рецептором EPOR- β CR [9], что, в свою очередь, приводит к снижению чувствительности клеток к гипоксии и активации антиапоптотических сигнальных путей. Ряд исследователей показали, что гибридные варианты ЭПО, модифицированные по аминокислотным остаткам высоко- и низкоаффинных сайтов связывания с EPOR, сохраняют цитопротекторные свойства [1, 2]. «Неклассическая» активность ЭПО позволяет рассматривать его в качестве терапевтического агента для предупреждения состояний, ассоциированных

с некрозом, апоптозом и воспалительным процессом в тканях, в частности, при терапии преэклампсии. Однако эритропоэтическая активность может стать причиной нежелательных побочных эффектов. Это противоречие привело к попыткам создания модифицированных ЭПО, у которых при отсутствии кроветворного действия сохранялись бы цитопротекторные свойства. Одной из таких модификаций стало карбамилирование, приводящее к изменению как структуры молекулы, так и функций ЭПО [10]. В своем исследовании мы использовали карбамилированный дарбэпоэтин (ООО «Фармапарк»).

Одним из направлений устранения «эритропоэтического» недостатка является создание производных эритропоэтина с коротким периодом жизни. Для активации цитопротекторных эффектов эритропоэтину достаточно связаться с гетеродимерным рецептором на короткое время (5 минут). Для активации эритропоэза необходимо длительное постоянное нахождение эритропоэтина на гомодимерном рецепторе. В своем исследовании мы использовали очищенную от сиаловых кислот форму ЭПО асиалированный эритропоэтин (ООО «Протеиновый контур»).

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Исследовать эффективность использования карбамилированного дарбэпоэтина и асиалированного эритропоэтина при коррекции морфофункциональных нарушений, возникающих при ADMA-подобной преэклампсии.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальное исследование выполнено на 140 белых крысах-самках линии Wistar массой 250–300 г. Беременные крысы были разделены на 7 групп: 1-я группа – интактные, 2-я группа – контроль (введение L-NAME), 3-я группа – подкожное введение эритропоэтина в дозировке 50 МЕ/кг, 4-я группа – L-NAME + асиалированный эритропоэтин (0,4 мкг/кг), 5-я группа – L-NAME + асиалированный эритропоэтин (2,4 мкг/кг), 6-я группа – L-NAME + карбамилированный дарбэпоэтин (50 мкг/кг), 7-я группа – L-NAME + карбамилированный дарбэпоэтин (300 мкг/кг).

ADMA-подобный агент – неселективный блокатор NO-синтазы N-нитро-L-аргинин-метилловый эфир (L-NAME) вводили внутривентрально в дозе 25 мг/кг/сут в течение семи дней (14–20 сутки беременности) [1, 5]. Карбамилированный дарбэпоэтин в дозировке 50 мкг/кг и 300 мкг/кг вводили подкожно в 1 раз в сутки 1 раз в день на 7, 10, 13, 16, 19-е сутки беременности животными 3-й и 4-й групп. Введение асиалированного эритропоэтина осуществляли также подкожно ежедневно в период с 10 по 20-е сутки беременности в дозировках 0,4 мкг/кг и 2,4 мкг/кг 5-й и 6-й группе беременных крыс соответственно. На 21-е сутки беременности лабораторное животное наркотизировали путем внутривентральной инъекции хлоралгидрата в дозе 300 мг/кг массы тела, после чего проводились функциональные тесты.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

После введения L-NAME у беременных крыс происходило значимое повышение артериального давления (АД): систолическое АД (САД) составляло ($194,8 \pm 7,88$) мм рт. ст., диастолическое АД (ДАД) ($149,8 \pm 4,73$) мм рт. ст., в то время как у интактных животных показатели систолического и диастолического давления составляли ($132,30 \pm 3,46$) и ($92,40 \pm 3,87$) мм рт. ст. соответственно. В группе животных с препаратом сравнения – эритропозтином – отмечалось снижение систолического и диастолического давления до ($173,5 \pm 3,66$) мм рт. ст. и ($130,9 \pm 4,38$) мм рт. ст. соответственно. Введение асиалированного эритропозтина также приводило к достоверному ($p < 0,05$) снижению показателей САД до ($183,1 \pm 6,71$) мм рт. ст. (в дозировке 0,4 мкг/кг) и ($167,3 \pm 3,43$) мм рт. ст. (2,4 мкг/кг). Для диастолического АД показатели после введения асиалированного эритропозтина составили ($139,7 \pm 3,72$) и ($129,4 \pm 4,17$) мм рт. ст. соответственно. В результате введения карбамилированного дарбэпозтина в дозировке 50 мкг/кг и 300 мкг/кг в сутки отмечалось достоверное снижение АД систолического до ($189,10 \pm 6,49$) и ($168,20 \pm 6,56$) мм рт. ст. соответственно и диастолического до ($144,00 \pm 3,48$) и ($125,80 \pm 3,50$) мм рт. ст. соответственно (табл.).

Влияние карбамилированного дарбэпозтина и асиалированного эритропозтина на АД, КЭД и микроциркуляцию в плаценте при ADMA-подобной преэклампсии

Группа животных		САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.	КЭД, усл. ед.	Микроциркуляция, ПЕД.
Интактные		132,30 ± 3,46*	92,40 ± 3,87*	1,20 ± 0,07*	465,90 ± 28,79*
Контроль		194,80 ± 7,88 [#]	149,80 ± 4,73 [#]	3,17 ± 0,22 [#]	211,80 ± 6,03 [#]
Рекомбинантный эритропозтин		173,50 ± 3,66**	130,90 ± 4,38 [#]	1,95 ± 0,19**	313,40 ± 15,87**
Асиалированный эритропозтин	0,4 мкг/кг	183,10 ± 6,71*	139,70 ± 3,72*	2,09 ± 0,14*	357,3 ± 22,6**
	2,4 мкг/кг	167,30 ± 3,43**	129,40 ± 4,17**	1,67 ± 0,12**	413 ± 20*
Карбамиллированный дарбэпозтин	50 мкг/кг	189,10 ± 6,49 [#]	144,00 ± 3,48 [#]	2,19 ± 0,22**	347,60 ± 15,07**
	300 мкг/кг	168,20 ± 6,56**	125,8 ± 3,5**	1,44 ± 0,18*	415,90 ± 20,59*

$^{\#} p < 0,05$ в сравнении с группой интактных животных;
 $^* p < 0,05$ в сравнении с группой контроля.

Введение L-NAME беременным крысам приводило к нарушению регуляторных механизмов сосудистого тонуса, о чем свидетельствует повышение коэффициента эндотелиальной дисфункции (КЭД) с ($1,20 \pm 0,07$) до ($3,17 \pm 0,22$) у. е. Введение эритропозтина значимо снижало показатели КЭД до ($1,95 \pm 0,19$) у. е., однако эти значения не достигали

целевых. У групп животных с введением асиалированного эритропозтина в дозировках 0,4 и 2,4 мкг/кг также отмечено существенное снижение КЭД до ($2,09 \pm 0,14$) и ($1,67 \pm 0,12$) у. е. соответственно. Курсовое введение карбамилированного дарбэпозтина в дозировках 50 и 300 мкг/кг беременным животным с ADMA-подобной преэклампсией снижало КЭД до ($2,19 \pm 0,22$) и ($1,44 \pm 0,18$) у. е., что свидетельствует об улучшении функции эндотелия.

У животных с ADMA-подобной преэклампсией наблюдалось снижение микроциркуляции с ($465,9 \pm 28,79$) до ($211,8 \pm 6,03$) перфузионных единиц (ПЕД.). Введение карбамилированного дарбэпозтина в исследуемых дозах восстанавливало микроциркуляцию до ($347,6 \pm 15,07$) и ($415,9 \pm 20,59$) ПЕД. соответственно. В группах животных с курсовым введением асиалированного эритропозтина эти показатели восстановились до ($357,3 \pm 22,6$) и ($413 \pm 20,0$) ПЕД. соответственно меньшей и большей дозировкам. Эти значения превосходят результаты коррекции микроциркуляции эритропозтином, для которого эти значения составили ($313,4 \pm 15,87$) ПЕД.

Исследование NO-синтезирующей функции эндотелия проводилось на основании определения нитрит-ионов (NOx) в плазме крови. При моделировании преэклампсии их значение снижалось до $1,25 \pm 0,01$. У животных, получавших эритропозтин, количество метаболитов NO составило ($1,69 \pm 0,01$) мкмоль/дЛ. После введения карбамилированного дарбэпозтина в дозировках 50 и 300 мкг/кг ($p < 0,05$) увеличивалось значение содержания NOx в плазме крови у животных с ADMA-подобной преэклампсией до ($1,64 \pm 0,02$) и ($1,91 \pm 0,03$) мкмоль/дЛ соответственно, что близко к целевым значениям в группе интактных животных, ($2,31 \pm 0,04$) мкмоль/дЛ. В 3-й и 4-й группах животных с введением асиалированного эритропозтина отмечался аналогичный дозозависимый результат, содержание NOx составило ($1,49 \pm 0,02$) и ($1,61 \pm 0,02$) мкмоль/дЛ (рис.).

Рис. Влияние производных эритропозтина на уровень метаболитов NO при ADMA-подобной преэклампсии

При морфологическом исследовании плаценты у женщин, перенесших преэклампсию, исследователи отмечают нарушение в ее формировании.

Это проявляется в том, что происходит неполное прорастание ворсин хориона в спиральные артерии матери. При этом спиральные артерии сохраняют свои слои вплоть до мышечного, что приводит к ишемии трофобласта. Ответной реакцией на ишемию является выделение большого количества гуморальных факторов, действие которых и приводит, в конечном итоге, к развитию дисфункции эндотелия [2, 6]. В связи с этим логично было предположить, что препараты, обладающие противоишемическим действием, могут опосредованно влиять на дисфункцию эндотелия. Однако сведения о том, что преэклампсия развивается чаще у женщин с заболеваниями, ассоциированными с нарушением функции эндотелия, а также разнообразие клинических вариантов ее проявления, не дают точного ответа на вопрос: «Что же первично – ишемия плаценты или дисфункция эндотелия?». Но очевидно, что дисфункция эндотелия и ишемия плаценты – взаимоусиливающие компоненты патогенеза преэклампсии.

Выбранная нами модель преэклампсии, несмотря на то, что вызывается вазоактивным ADMA-подобным веществом, имеет и ишемический компонент. По всей видимости, сосуды плаценты наиболее чувствительны к L-NAME, что обуславливает их спазм и последующую ишемию вплоть до некротических явлений [3, 4].

Результаты проведенных экспериментов убедительно свидетельствуют о выраженных дозозависимых положительных эффектах производных эритропоэтина при коррекции морфофункциональных нарушений, возникающих у животных с ADMA-подобной преэклампсией. Не обладая эритропоэстимулирующими свойствами, карбамилированный дарбэпоэтин и асиалированный эритропоэтин обладают выраженными антиоксидантными и цитопротекторными свойствами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Введение животным карбамилированного дарбэпоэтина (в дозировках 50 и 300 мкг/кг) и асиалированного эритропоэтина (0,4 и 2,4 мкг/кг) приводит к выраженной коррекции патологических изменений при экспериментальной ADMA-подобной преэклампсии с наибольшим эффектом в большей дозе используемого препарата. Отмечалось достоверное снижение САД и ДАД, улучшение микроциркуляции в плаценте, восстановление NO-синтезирующей функции эндотелия, уменьшении протеинурии. Результаты коррекции морфофункциональных нарушений карбамилированным дарбэпоэтином и асиалированным эритропоэтином превосходят таковые при использовании эритропоэтина. Полученные данные экспериментально обосновывают перспективность использования производных эритропоэтина при преэклампсии и актуальность дальнейших исследований в этом направлении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анциферова О.Е., Локтева Т.И., Гуреев В.В. и др. Сравнительное исследование морфофункциональных нарушений при моделировании ADMA-подобной преэклампсии и гипоперфузии в плаценте // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 4. – С. 120.
2. Артюшкова Е.Б., Пашков Д.В., Покровский М.В. и др. Возможности фармакологической коррекции хронической ишемии конечности в эксперименте // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2008. – Т. 71, № 3. – С. 23–25.
3. Гуреев В.В., Полянская О.С., Должиков А.А. Коррекция ADMA-подобного гестоза в эксперименте с помощью ингибитора аргиназы L-норвалина и препаратов, входящих в стандартную схему лечения // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2012. – № 2. – С. 14–20.
4. Гуреев В.В., Ступакова Е.Г., Гуреева Е.Г. и др. Новые подходы к коррекции ADMA-подобного гестоза // Научные ведомости Белгородского государственного университета. – Серия: Медицина. Фармация. – 2014. – Т. 26, № 11–1 (182). – С. 157–160.
5. Красный А.М., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л. и др. Окислительный стресс при преэклампсии и при нормальной беременности // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 5. – С. 90–95.
6. Сидорова И.С., Никитина Н.А., Унанян А.Л. и др. Оценка эффективности терапии преэклампсии в зависимости от тяжести гестационной дисфункции эндотелия // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – Т. 13, № 3. – С. 4–8.
7. Ходжаева З.С. Клинико-патогенетические особенности ранней и поздней преэклампсии / З.С. Ходжаева, Е.А. Коган, Н.И. Клименченко и др. // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 1. – С. 12–17.
8. Ducray J.F. Pilot study of comparative placental morphometry in pre-eclamptic and normotensive pregnancies suggests possible maladaptations of the fetal component of the placenta / J.F. Ducray, T. Naicker, J. Moodley // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. – 2011. – Vol. 156, № 1. – P. 29–34.
9. Ivilitskaya I.L., Korokin M.V., Loktionov A.L. Pharmacological efficiency of statins and L-norvalin at an endotoxin-induced endothelial dysfunction // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Vol. 2, № 2. – P. 25–35.
10. Shabelnikova A.S. Correction of ischemic damage to the retina on application of pharmacological preconditioning of recombinant erythropoietin // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Vol. 2, № 2. – P. 67–90.

REFERENCES

1. Antsiferova O.E., Lokteva T.I., Gureev V.V. i dr. Sravnitel'noe issledovanie morfofunktsional'nykh narushenij pri modelirovanii ADMA-podobnoj preeklampsii i gipoperfuzii v platsente [Comparative study of morphological and functional violations occurring in simulation of ADMA-like preeclampsia and hypoperfusion in the placenta]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education], 2016, no. 4, pp. 120. (In Russ.; abstr. in Engl.).
2. Artyushkova E.B., Pashkov D.V., Pokrovskij M.V. i dr. Vozmozhnosti farmakologicheskoy korrektsii khronicheskoy ishemii konechnosti v ehksperimente [Possibilities of pharma-

cological correction of chronic limb ischemia in experiment]. *Ekspereperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* [Experimental and Clinical Pharmacology], 2008, no. 3 (71), pp. 23–25. (In Russ.; abstr. in Engl.).

3. Gureev V.V., Polyanskaya O.S., Dolzhikov A.A. Korrektsiya ADMA-podobnogo gestoza v ehksperimente s pomoshh'yu ingibitora arginazy L-norvalina i preparatov, vkhodyashhikh v standartnuyu skhemu lecheniya [Correction of ADMA-like preeclampsia in an experiment using arginase inhibitor L-norvaline and preparations included in the standard treatment regimen]. *Kurskij nauchno-prakticheskij vestnik «Chelovek i ego zdorov'e»* [Kursk Scientific and Practical Journal «Man and His Health»], 2012, no. 2, pp. 14–20. (In Russ.; abstr. in Engl.).

4. Gureev V.V., Stupakova E.G., Gureeva E.G. i dr. Novye podkhody k korrektsii ADMA-podobnogo gestoza [New approaches to ADMA-like gestosis correction]. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta* [Scientific statements of Belgorod State University], 2014, Vol. 26, no. 11–1 (182), pp. 157–160. (In Russ.; abstr. in Engl.).

5. Krasnyj A.M., Kan N.E., Tyutyunnik V.L. i dr. Okislitel'nyj stress pri preehklampsii i pri normal'noj beremennosti [Oxidation stress at preeclampsia and at normal pregnancy]. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and gynecology], 2016, no. 5, pp. 90–95. (In Russ.; abstr. in Engl.).

6. Sidorova I.S., Nikitina N.A., Unanyan A.L. i dr. Otsenka ehffektivnosti terapii preehklampsii v zavisimosti ot

tyazhesti gestatsionnoj disfunktsii ehndoteliya [Assessment of preeclampsia therapy efficiency depending on endothelial gestational dysfunction severity]. *Rossiyskij vestnik akushera-ginekologa* [Russian Bulletin of the obstetrician-gynecologist], 2013, Vol. 13, no. 3, pp. 4–8. (In Russ.; abstr. in Engl.).

7. Khodzhaeva Z.S., Kogan E.A., Klimenchenko N.I. Kliniko-patogeneticheskie osobennosti rannej i pozdnej preehklampsii [Clinical and pathogenetic features of early and late preeclampsia]. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and Gynecology], 2015, no. 1, pp. 12–17. (In Russ.; abstr. in Engl.).

8. Ducray J.F. Pilot study of comparative placental morphometry in pre-eclamptic and normotensive pregnancies suggests possible maladaptations of the fetal component of the placenta. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2011, Vol. 156, no. 1, pp. 29–34.

9. Ivitskaya I.L., Korokin M.V., Loktionov A.L. Pharmacological efficiency of statins and L-norvalin at an endotoxin-induced endothelial dysfunction. Research result: pharmacology and clinical pharmacology, 2016, Vol. 2, no. 2, pp. 25–35.

10. Shabelnikova A.S. Correction of ischemic damage to the retina on application of pharmacological preconditioning of recombinant erythropoietin. Research result: pharmacology and clinical pharmacology, 2016, Vol. 2, no. 2, pp. 67–90.

Контактная информация

Юракова Алеся Викторовна – аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, e-mail: 1161779@bsu.edu.ru