

## АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY

### ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ДИСФУНКЦИИ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО БАРЬЕРА ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ

**Таскина Е.С.,  
Цыбиков Н.Н.,  
Кибалина И.В.,  
Мудров В.А.,  
Давыдов С.О.**

ФГБОУ ВО «Читинская государственная  
медицинская академия» Минздрава РФ  
(672000, Чита, ул. Горького, 39а, Россия)

Автор, ответственный за переписку:  
**Таскина Елизавета Сергеевна,**  
e-mail: taskins@yandex.ru

#### РЕЗЮМЕ

*Гипертензивные расстройства во время беременности относятся к наиболее сложным и нерешенным проблемам современного акушерства. На сегодняшний день их частота составляет от 12 до 40 % и не имеет тенденции к снижению. Около 60–70 % материнских смертей при гипертензивных расстройствах происходят из-за церебральных осложнений, вследствие развития эклампсии, отека головного мозга и инсульта. Недооценка степени тяжести состояния, неадекватное лечение и запоздалое родоразрешение являются основной причиной материнской заболеваемости и смертности. Несмотря на значительные успехи в понимании основных этапов патогенеза преэклампсии, механизмы повреждения эндотелиальных клеток сосудов головного мозга, а также особенности локальной паракринной и аутокринной регуляции цереброваскулярного кровотока в провоспалительных и гипоксических условиях, остаются актуальными для дальнейшего изучения. Данный литературный обзор посвящен изучению основных механизмов нарушения и/или повреждения гематоэнцефалического барьера при преэклампсии. Проведен систематический анализ современной отечественной и зарубежной литературы с использованием информационных баз eLibrary, Scopus, PubMed, MEDLINE и Cochrane Library за период с января 2010 г. по декабрь 2024 г. Представлена информация о роли фактора роста эндотелия сосудов и системы его рецепторов в увеличении трансклеточного транспорта, а также белков плотных контактов в усилении параклеточного пути. Описаны механизмы нарушения ауторегуляции мозгового кровотока, ведущие к развитию вазогенного отека головного мозга при преэклампсии и эклампсии. Понимание ключевых звеньев патогенеза повреждения гематоэнцефалического барьера при преэклампсии позволит в дальнейшем определить надежные и доступные ранние предикторы развития церебральной дисфункции при данном осложнении беременности.*

**Ключевые слова:** преэклампсия, эклампсия, гипертензивные расстройства во время беременности, гематоэнцефалический барьер, цереброваскулярные осложнения, биомаркеры церебральной дисфункции

Статья поступила: 07.02.2025  
Статья принята: 16.10.2025  
Статья опубликована: 26.11.2025

**Для цитирования:** Таскина Е.С., Цыбиков Н.Н., Кибалина И.В., Мудров В.А., Давыдов С.О. Патогенетические механизмы дисфункции гематоэнцефалического барьера при преэклампсии. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(5): 24-37. doi: 10.29413/ABS.2025-10.5.3

## PATHOGENETIC MECHANISMS OF BLOOD-BRAIN BARRIER DYSFUNCTION IN PREECLAMPSIA

**Taskina E.S.,  
Tsybikov N.N.,  
Kibalina I.V.,  
Mudrov V.A.,  
Davydov S.O.**

Chita State Medical Academy (Gorkiy str.,  
39a, 672000 Chita, Russian Federation)

Corresponding author:  
**Elizaveta S. Taskina,**  
e-mail: taskins@yandex.ru

### RESUME

*Hypertensive disorders during pregnancy are the most difficult and unresolved problems of modern obstetrics. Today, their frequency ranges from 12 to 40 % and has no downward trend. About 60–70 % of maternal deaths in hypertensive disorders occur due to cerebral complications, due to the development of eclampsia, cerebral edema and stroke. Underestimating the severity of the condition, inadequate treatment and delayed delivery are the main causes of maternal morbidity and mortality. Despite significant advances in understanding the main stages of the pathogenesis of preeclampsia, the mechanisms of damage to cerebral vascular endothelial cells, as well as the features of local paracrine and autocrine regulation of cerebrovascular blood flow in proinflammatory and hypoxic conditions remain relevant for further study. This literature review is devoted to the study of the main mechanisms of disruption and/or damage to the blood-brain barrier in preeclampsia. A systematic analysis of modern Russian and foreign literature was carried out using the information databases eLibrary, Scopus, PubMed, MEDLINE and Cochrane Library for the period from January 2010 to December 2024. Information is provided on the role of vascular endothelial growth factor and its receptor system in increasing transcellular transport, as well as close contact proteins in enhancing the paracellular pathway. The mechanisms of impaired autoregulation of cerebral blood flow leading to the development of vasogenic cerebral edema in preeclampsia and eclampsia are described. Understanding the key links in the pathogenesis of damage to the blood-brain barrier in preeclampsia will allow us to further identify reliable and accessible early predictors of the development of cerebral dysfunction in this complication of pregnancy.*

**Keywords:** preeclampsia, eclampsia, hypertensive disorders during pregnancy, blood-brain barrier, cerebrovascular complications, biomarkers of cerebral dysfunction

Received: 07.02.2025  
Accepted: 16.10.2025  
Published: 26.11.2025

**For citation:** Taskina E.S., Tsybikov N.N., Kibalina I.V., Mudrov V.A., Davydov S.O. Pathogenetic mechanisms of blood-brain barrier dysfunction in preeclampsia. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(5): 24-37. doi: 10.29413/ABS.2025-10.5.3

## ВВЕДЕНИЕ

Согласно современным представлениям, преэклампсия определяется как осложнение беременности, родов и послеродового периода, характеризующееся повышением после 20-й недели беременности уровня артериального давления ( $\geq 140$  и/или  $\geq 90$  мм рт. ст.) в сочетании с протеинурией (потеря белка  $> 0,3$  г/сутки или  $> 0,3$  г/л в 2-х порциях мочи, взятых с интервалом в 6 часов) и/или хотя бы одним другим параметром, свидетельствующим о развитии полиорганной недостаточности [1]. При отсутствии надлежащего лечения преэклампсия протекает с тяжелыми цереброваскулярными осложнениями, которые включают эклампсию (приступы судорог), геморрагический и ишемический инсульт, синдром задней обратимой энцефалопатии (Posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) и синдром обратимой церебральной вазоконстрикции (Reversible cerebral vasoconstriction syndrome, RCVS) [2, 3, 4]. По данным магнитно-резонансной томографии, у 70–100 % пациенток с тяжелой преэклампсией обнаружен отек головного мозга с признаками повышения внутричерепного давления [5]. Цереброваскулярные изменения являются непосредственной причиной примерно 70 % материнских смертельных исходов [2, 6, 7].

Двухэтапная концепция развития преэклампсии предполагает, что нарушение плацентации вызывает хроническую ишемию плаценты и окислительный стресс, что приводит к выбросу в кровоток матери антиангиогенных факторов, свободных радикалов и окисленных липидов, способствующих развитию генерализованной эндотелиальной дисфункции [8, 9]. Результаты доклинических и клинических исследований показали, что при преэклампсии существует дисбаланс между про- и антиангиогенными факторами, характеризующийся повышением уровней циркулирующей растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (Soluble fms-like tyrosine Kinase 1, sFlt-1) и растворимого эндоглина (Soluble endoglin, sEng), при одновременном снижении концентрации фактора роста плаценты (Placental growth factor, PlGF) и трансформирующего фактора роста  $\beta 1$  (Transforming growth factor beta1, TGF- $\beta 1$ ) [10].

Согласно предложенной модели патогенеза преэклампсии, цереброваскулярные осложнения представляют собой один из вариантов мультисистемного повреждения эндотелия [2, 6, 7]. Однако данная концепция не в полной мере отражает патогенез дисфункции центральной нервной системы, поскольку примерно у трети женщин эклампсия развивается на фоне умеренных цифр артериальной гипертензии и без протеинурии, а церебральные осложнения могут возникать и после родов [8, 11].

В исследовании Too G. et al. (2018) сообщается, что риск развития инсульта в течение 60 дней после родов у женщин, имевших гипертензивные расстройства во время беременности, составляет 41,7 % [12]. Точная распространенность синдрома задней обратимой энцефалопатии не в полной мере изучена,

но ретроспективное исследование Liman T.G. et al. (2012) показало, что данный синдром присутствовал более чем у 90 % женщин с эклампсией и около 20 % – с преэклампсией [13]. Эклампсия остается серьезным осложнением беременности, однако надежных биомаркеров или клинических симптомов, позволяющих прогнозировать развитие судорог, в настоящее время не существует [14].

Долгосрочным осложнением преэклампсии и эклампсии является повреждение белого вещества головного мозга, наблюдаемое при магнитно-резонансной томографии через несколько лет после родов, что значительно повышает риск возникновения когнитивных нарушений и деменции в будущем [15, 16]. Несмотря на значительные успехи в понимании основных этапов патогенеза преэклампсии, механизмы повреждения эндотелиальных клеток сосудов головного мозга, а также особенности локальной паракринной и аутокринной регуляции цереброваскулярного кровотока в провоспалительных и гипоксических условиях остаются актуальными для дальнейшего изучения [2, 6, 7].

### Оценка проницаемости гематоэнцефалического барьера при гипертензивных расстройствах во время беременности

Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) представляет собой сосудисто-нервную единицу, отделяющую ткань головного мозга от системного кровообращения. Компоненты нейрососудистой единицы включают эндотелиальные клетки, перициты, периваскулярные нервы, гладкомышечные клетки, астроциты и прилежащие нейроны [17]. Клетки церебрального эндотелия обладают уникальными свойствами по сравнению с эндотелием периферических органов, поскольку они не имеют фенестраций, соединяясь друг с другом через сложную цепь плотных контактов с высоким электрическим сопротивлением, регулируют транспорт водорастворимых питательных веществ, метаболитов и газов. ГЭБ выполняет барьерную функцию, защищая головной мозг от нейротоксинов, нейротрансмиттеров и макромолекул [18].

Нарушение ГЭБ занимает центральное место в патогенезе церебральных осложнений у женщин с преэклампсией [6, 18, 19]. Отек мозга, часто наблюдаемый при тяжелой преэклампсии и эклампсии, вероятно, обусловлен дисфункцией эндотелиальных клеток микроциркуляторного русла головного мозга, что приводит к увеличению их проницаемости и перфузии жидкости в паренхиму головного мозга [14]. Повышенная проницаемость ГЭБ при преэклампсии может быть обусловлена рядом патогенетических механизмов: увеличение трансклеточного транспорта без изменения механических свойств ГЭБ (реализуется через VEGF и систему его рецепторов); усиление параклеточного пути (изменение в экспрессии/функции белков плотных контактов (Tight junctions, TJs)); повышение микрососудистого давления, ведущего к образованию вазогенного отека головного мозга (нарушение ауторегуляции мозгового

кровотока) [6, 18]. На рисунке 1 схематично представлены основные патофизиологические механизмы повышения проницаемости ГЭБ.

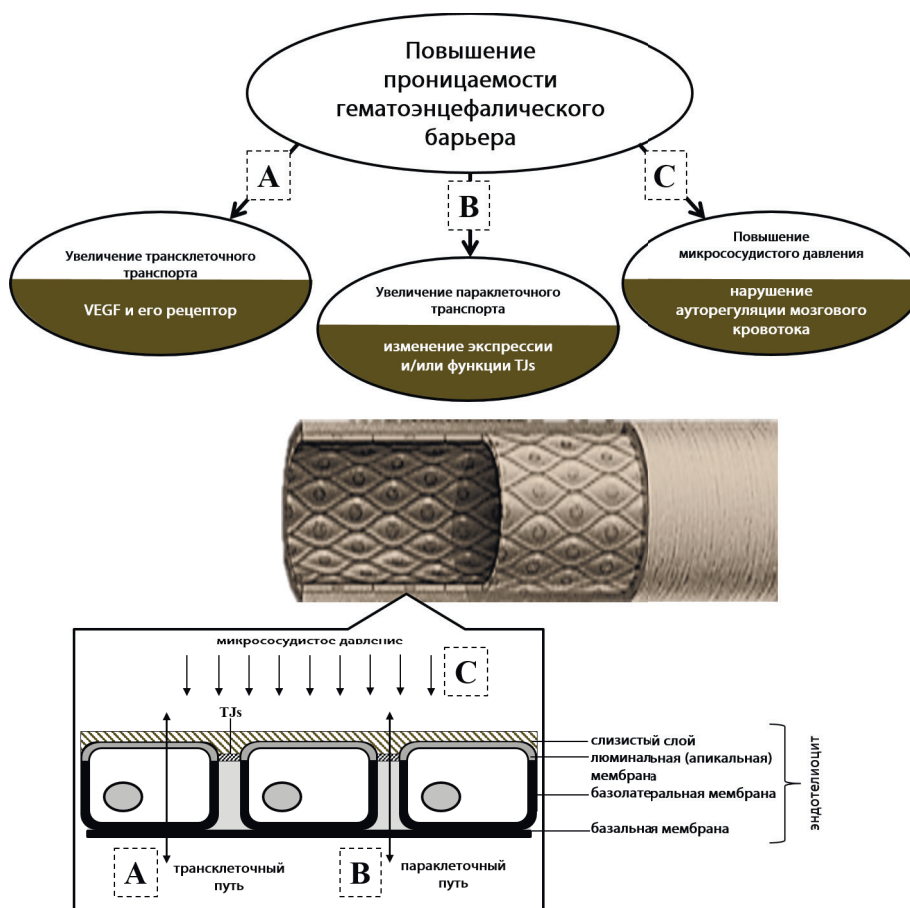
Для характеристики патогенетических механизмов, участвующих в развитии цереброваскулярных осложнений преэклампсии, рядом автором были созданы экспериментальные модели на животных [20, 21]. Большая часть исследований, направленных на изучение изменений функциональности ГЭБ у человека, в основном проводится посредством МРТ-исследований головного мозга [22] и оценки уровней циркулирующих маркеров нейровоспаления, нейродегенерации и дисфункции эндотелия в различных биологических жидкостях (кровь, ликвор, моча, слезная жидкость) [19, 23, 24]. Выявлено, что уровни нейроспецифических маркеров могут отражать поражение головного мозга до появления выраженной неврологической симптоматики [24].

Результаты проведенных исследований являются противоречивыми в отношении нарушения целостности ГЭБ при преэклампсии. В исследовании Burwick R.M. et al. (2019) проводилось измерение уровня альбумина, белков комплемента C5a, C5b-9, фактора некроза опухоли- $\alpha$  (Tumour necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) и интерлейкина-6 (Interleukin-6, IL-6) в парных образцах

крови и спинномозговой жидкости у пациенток с преэклампсией, в ходе которого не было обнаружено признаков повреждения ГЭБ и нейровоспаления [19].

Согласно другим данным, полученным Johnson A.C. et al. (2014) на модели тяжелой преэклампсии у крыс, показано, что введение сульфата магния ( $MgSO_4$ ) повышает судорожный порог, сохраняя целостность ГЭБ. Для моделирования тяжелой преэклампсии создавали плацентарную ишемию (снижение маточно-плацентарного перфузионного давления) в сочетании с назначением диеты с высоким содержанием холестерина. У крыс развивалась артериальная гипертензия, окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция, задержка роста плода и гипоплазия плаценты. Порог судорог определяли путем определения количества пентилентетразола (Pentylentetrazol, PTZ). Крысы, не получавшие  $MgSO_4$ , были более чувствительны к PTZ, при этом судорожный порог у них был на 65 % ниже по сравнению с крысами группы контроля ( $p < 0,05$ ). Проницаемость ГЭБ для флуоресцеина натрия, измеренная *in vivo*, была увеличена у крыс, не получавших  $MgSO_4$ , по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ) [21].

Кальций-связывающий белок S100B является биомаркером активации/повреждения ГЭБ [23, 24]. Данный белок влияет на пролиферацию, дифференцировку



**РИС. 1.** Основные патофизиологические механизмы повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера

**FIG. 1.** The main pathophysiological mechanisms of increased permeability of the blood-brain barrier

и рост эндотелиальных клеток циркуляторного русла головного мозга, гомеостаз кальция и активность ферментов внутри клетки. Доказан дозозависимый эффект S100B. При увеличении проницаемости ГЭБ без повреждения центральной нервной системы, данный церебральный маркер определяется в низких концентрациях и обладает нейропротекторным действием. Обнаружено, что высокая концентрация S100B связана с нейротоксичностью и воспалением, активацией микроглии и астроглии с увеличением экспрессии провоспалительных медиаторов [25].

Группой исследователей Friis T. et al. (2022) в плазме крови пациенток с преэклампсией, женщин с нормальной беременностью и небеременных женщин анализировалась концентрация таких маркеров нейровоспаления и нейродегенерации, как: легкие цепи нейрофиламентов (Neurofilament light chain, NfL), тау-белок (Tau), нейрон-специфическая енолаза (Neuron-specific enolase, NSE) и S100B. Концентрации NfL, Tau, NSE и S100B в плазме были выше ( $p < 0,05$ ) у женщин с преэклампсией по сравнению с пациентками других групп исследования. Исследователями была создана модель ГЭБ *in vitro*, включающая эндотелиальные клетки церебральных сосудов человека (hCMEC/D3). Обнаружено, что более высокие уровни NfL в плазме связаны со снижением трансэндотелиального электрического сопротивления ( $p = 0,002$ ), используемого в модели *in vitro* для оценки целостности ГЭБ [24].

Исследования, направленные на изучение маркеров нейровоспаления и нейродегенерации при преэклампсии, актуальны для дальнейшего изучения. Предполагаем, что изучение содержания данных маркеров позволит косвенно оценивать проницаемость ГЭБ и в перспективе, возможно, поможет разработать скрининговые тест-системы для выявления пациенток группы высокого риска по развитию тяжелых церебральных осложнений и способствовать оптимизации их тактики ведения и лечения.

#### **Патогенетическая роль VEGF в цереброваскулярных осложнениях преэклампсии**

Семейство белков VEGF относят к ангиогенным факторам, которые регулируют проницаемость сосудов, жизнеспособность эндотелиальных клеток, участвуют в васкулогенезе и вазорелаксации, стимулируя синтез оксида азота (Nitric Oxide, NO), в том числе и в системе мозгового кровообращения. Данные гомодимерные белки присутствуют в пяти различных изоформах: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D и PlGF [26]. При этом PlGF регулирует ангиогенез посредством своих сигнальных путей или усиления VEGF-опосредованного действия. Для развития нормальной беременности в кровотоке повышается содержание VEGF и PlGF, но неизвестно, с помощью каких механизмов головной мозг и ГЭБ адаптируются к таким изменениям [27].

Рецепторы VEGF человека (Vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) представляют собой трансмембранные тирозинкиназные структуры,

которые включают VEGFR1 или Fms-подобная тирозинкиназа-1 (Fms-like tyrosine kinase, Flt-1), VEGFR2 или рецептор домена вставки киназы (Kinase insert domain receptor, KDR) и VEGFR3 или Flt-3 [26]. Передача сигналов VEGF, опосредованная VEGFR, для индукции сосудистой проницаемости достаточно хорошо изучена в периферических тканях. VEGF обладает сродством как к рецепторам Flt-1, так и к VEGFR2, тогда как PlGF связывается только с Flt-1 [18].

Выявлено, что VEGFR2 экспрессируется в эндотелиальных клетках и в слое трофобласта плаценты человека. Данный рецептор обладает более сильным тирозинкиназным действием, чем VEGFR1. Обнаружено, что VEGFR1 вызывает временное открытие эндотелиальных межклеточных соединений, а VEGFR2, по-видимому, является основным регулятором клеточной проницаемости [27].

Хроническая ишемия плаценты приводит к увеличению фактора, индуцируемого гипоксией 1-альфа (Hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ ). Выявлено, что HIF-1 $\alpha$  чувствителен к кислороду, быстро инактивируется и разрушается при нормоксии, тогда как в условиях гипоксии его деградация ингибируется [28]. При связывании HIF-1 $\alpha$  с HIF-1 $\beta$  образуется активный HIF-1, который переносится в ядро клетки и регулирует экспрессию различных генов, таких как sFlt1 и sEng [29].

За несколько недель до возникновения преэклампсии плацента избыточно секретирует sFlt-1, что сопровождается увеличением его концентрации в сыворотке крови матери [9, 18]. Установлено, что sFlt-1 представляет собой усеченный вариант сплайсинга VEGFR-1 и состоит из шести внеклеточных IgG-подобных доменов с уникальным C-концом, без трансмембранных и внутриклеточных доменов. Сообщалось, что *in vivo* sFlt-1 существует в виде нескольких изоформ с различной молекулярной массой от 100 до 145 кДа [18]. Выявлено, что sFlt-1 действует как рецептор-ловушка VEGFR1, связывая как VEGF, так и PlGF, снижая уровни циркулирующих активных форм данных факторов роста, а также образуя гетеродимер с VEGFR2, блокируя активацию последнего [30]. Следовательно, можно предложить, что при преэклампсии sFlt-1 является антагонистом передачи сигналов VEGFR2, уравновешивая эффекты передачи сигналов VEGF, регулируя проницаемость ГЭБ (рис. 2) [18, 30].

В настоящее время не в полной мере изучен VEGFR2-опосредованный сигнальный путь, индуцирующий проницаемость ГЭБ. В эксперименте *in vitro* Torres-Vergara P. et al. (2022) использовали эндотелиальные клетки головного мозга человека в качестве модели ГЭБ, которые обрабатывали плазмой женщин с преэклампсией. В ходе проведенного исследования обнаружено, что VEGFR2 участвует в разрушении ГЭБ, увеличивая апоптоз и проницаемость церебральных эндотелиальных клеток. Активация данного рецептора происходит за счет усиления фосфорилирования по тирозину 951 (pY951), а ингибирование – по тирозину 1175 (pY1175) [27].

Согласно исследованию Troncoso F. et al. (2023) обнаружено, что у детей, внутриутробный период развития которых протекал на фоне преэклампсии, наблюдается сниженный ангиогенез в коре головного мозга, связанный с более низкими уровнями циркулирующих белков VEGF/PIGF/VEGFR2, нарушением миграции эндотелия головного мозга и нарушением синтеза филаментов F-актина. Эти изменения могут predisполагать к структурным и функциональным изменениям в долгосрочном развитии мозга [31].

Выявлено, что уровень sFlt1 в первом триместре не имеет четкой связи с развитием преэклампсии [32]. Согласно результатам исследования Nzelu D. et al. (2020), у женщин с хронической артериальной гипертензией в первом триместре наблюдались пониженные концентрации как PIGF, так и sFlt-1. При этом данные маркеры имели низкую прогностическую ценность в отношении преэклампсии (ROC-AUC = 0,567 [95% CI 0,537–0,615] и 0,546 [95% CI 0,507–0,585] соответственно) [10]. Результаты скрининга преэклампсии в первом триместре, основанные на алгоритме, сочетающем оценку уровня PIGF с клиническими факторами матери, средним артериальным давлением и индексом пульсации маточной артерии, дают последовательные и многообещающие результаты в прогнозировании преэклампсии [33]. При этом оценка соотношения sFlt1/PIGF у беременных также имеет диагностическую ценность [34].

Важно подчеркнуть, что sFlt-1 не является единственным ответственным за антиангиогенный дисбаланс при преэклампсии. В настоящее время исследуется роль эндоглина (Endoglin, Eng), который является корецептором TGF-β1. Внеклеточная часть Eng ингибирует связывание TGF-β1 на клеточной поверхности, уменьшая действие NO [27]. Обнаружено, что TGF-β1 модулирует передачу сигналов VEGFR2 в эндотелиальных клетках [35].

В модели HELLP-синдрома, индуцированного ежедневным введением экзогенного sFlt-1 и sEng беременным мышам, наблюдалось региональное увеличение проницаемости ГЭБ в задней коре головного мозга [36]. Поскольку введение экзогенного sFlt-1/sEng приводит к развитию HELLP-подобного синдрома, другие модели, основанные на снижении маточно-плацентарной перфузии, могут быть более подходящими для изучения цереброваскулярных осложнений преэклампсии. В подобных моделях обнаружено увеличение уровней sFlt-1/sEng и проницаемости ГЭБ, однако механизм, посредством которого эти антиангиогенные факторы влияют на развитие цереброваскулярных осложнений, еще не имеет доказательной основы [37, 38]. Поэтому считаем перспективным дальнейшее изучение sEng в качестве предиктора церебральных осложнений преэклампсии.

#### Патогенетическая роль маркеров повреждения эндотелия и белков плотных контактов в развитии цереброваскулярных осложнений преэклампсии

Ключевую роль в развитии преэклампсии играет наличие эндотелиальной дисфункции, при которой

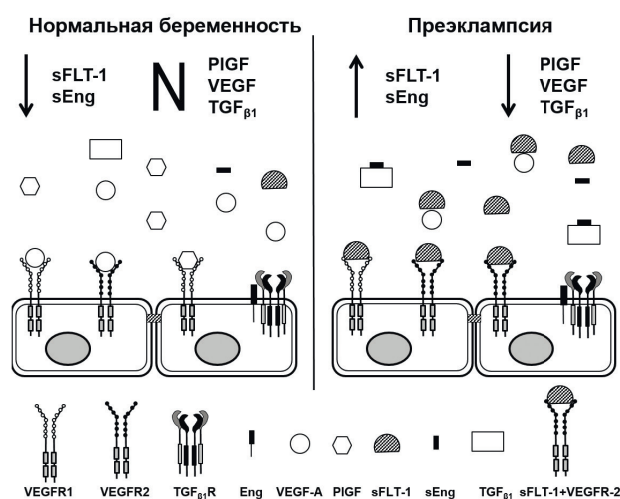


РИС. 2.

Схема взаимодействия про- и антиангиогенных факторов при преэклампсии и нормальной беременности

FIG. 2.

The scheme of pro- and antiangiogenic factors interaction in preeclampsia and normal pregnancy

повышается выработка вазоконстрикторов – эндотелина-1 (Endothelin-1, EDN-1), sFlt1 и sEng, приводящая их дисбалансу с вазодилататором NO [39, 40]. Негативное влияние данного дисбаланса на головной мозг и орган зрения при преэклампсии проявляется в расстройстве локальной гемодинамики, формировании вазоспазма и тромбоза сосудов с развитием гиповолемии и тканевой ишемии, нарастающей по мере увеличения тяжести заболевания [8, 9, 39].

Беременность связана со значительными физиологическими адаптивными изменениями сердечно-сосудистой системы матери. Выявлено, что NO представляет собой растворимый газообразный медиатор, выполняющий широкий спектр физиологических функций, включая поддержание сосудистого гомеостаза и модулирование сосудистого тонуса [41]. Активные формы кислорода могут влиять на поддержание сосудистого тонуса за счет снижения выработки NO. По данным Matsubara K. et al. (2015), эндотелиальная NO-синтаза (Endothelial NO synthase, eNOS), которая конститутивно экспрессируется в эндотелии сосудов и регулирует сосудистый тонус посредством синтеза NO, подавляется избыточной продукцией факторов окислительного стресса [42]. Ингибирование синтеза эндотелиального NO вызывает нарушение регуляции сосудистого тонуса, адгезии тромбоцитов и лейкоцитов [41]. Обнаружено, что eNOS и сопутствующий синтез NO вовлечены в эндотелиальную дисфункцию матери, однако точный патогенез остается пока не ясен. У женщин с тяжелой преэклампсией выявлены более низкие уровни eNOS в циркулирующей крови, что в значительной степени связано со снижением уровня PIGF, в то время как у женщин с умеренной преэклампсией отмечено незначительное повышение данных показателей [43].

Полученные данные могут свидетельствовать о том, что хотя компенсаторное повышение уровней eNOS и PIGF наблюдается при умеренной преэклампсии, эти механизмы не срабатывают в случаях тяжелого течения данного заболевания.

Генерализованная эндотелиальная дисфункция, обусловленная плацентарными антиангиогенными факторами, рассматриваются как конечное звено патогенеза преэклампсии [8, 9]. Маркерами повреждения и дисфункции эндотелия являются сывороточные концентрации факторов активации эндотелия, таких как молекулы адгезии сосуда эндотелия-1 (vascular cellular adhesion molecule-1, VCAM-1), молекулы межклеточной адгезии-1 (intercellular adhesion molecule type-1, ICAM-1) и селектины, особенно E-селектин; сывороточные уровни маркеров деградации эндотелиального гликокаликса (Endothelial glycoscalyx, EG), таких как гиалуронан (Hyaluronan, HA) и синдкан-1 (Sndecan-1, SDC-1); концентрацию EDN-1; уровни циркулирующих эндотелиальных клеток (Circulating endothelial cells, CECs) и циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников (Circulating endothelial cells, CEPs) [44, 45]. Антитела к клеткам сосуда эндотелия (Anti-endothelial cell antibodies, AECA) представляют собой группы иммуноглобулинов IgG, IgM и IgA, вырабатываемых вторично в ответ на повреждение эндотелиоцитов. Появление AECA связано с выраженностью протеинурии, а цитотоксичность по отношению к эндотелиальным клеткам AECA-положительных сывороток может играть роль в возникновении повреждения эндотелия при преэклампсии. Подкласс IgG-AECA при преэклампсии увеличивают высвобождение EDN-1 из эндотелиальных клеток, что может влиять на местный сосудистый тонус, в том числе и в головном мозге [46].

Обнаружено, что VCAM-1 и ICAM-1 являются одними из важных факторов развития локальных воспалительных изменений, которые способствуют миграции лейкоцитов и их адгезии к эндотелию [45, 47]. Отмечено, что VEGF участвует в усилении экспрессии данных молекул адгезии на эндотелиальных клетках как *in vivo*, так и *in vitro*. Адгезия лейкоцитов к эндотелию сосудов и увеличение лейкостаза с последующей окклюзией капилляров и апоптозом эндотелиальных клеток приводят к повышению проницаемости и разрушению ГЭБ [39]. Уровни ICAM-1 и VCAM-1 в плазме повышаются при преэклампсии и могут быть использованы в качестве лабораторных критериев развития данного состояния [45, 47, 48].

Ключевыми компонентами межклеточных белков TJs являются трансмембранные белки: окклюдин (occludin, OcIn), клаудин (Claudin, Cldn), трицеллюлин и молекулы соединительной адгезии (Junctional adhesion molecules, JAM), которые образуют сложные нити и управляют характеристиками проницаемости парацеллюлярного (параклеточного) транспорта [49, 50, 51]. Данные белки задействованы в регуляции процессов пролиферации, дифференцировки и поляризации эпителиальных клеток. Белки плотных контактов

предотвращают диффузию тканевой жидкости через эпителий, а также регулируют проницаемость ионов, небольших гидрофильных молекул и даже макромолекул, благодаря чему поддерживается разница в составе апикальной и базолатеральной мембран [52].

Для регуляции сцепления клеток, параклеточного транспорта и передачи сигналов от поверхности внутрь клетки TJs связаны с цитоплазматическими адаптерными, каркасными, цитоскелетными и сигнальными белками, которые формируют структурный мост к актиновому цитоскелету. Наиболее изученный цитоплазматический адаптерный белок окклюдированной зоны (Zonula occludens, ZO-1) имеет несколько доменов: PDZ-домен (PSD-95/Discs large/ZO-1 homologous) взаимодействует с Cldn и другими адаптерными белками – ZO-2 и ZO-3, GUK-домен (Guanylate kinase homology) – с OcIn, а SH3-домен – с сигнальными белками [51].

Снижение экспрессии TJs приводит к повышению проницаемости ГЭБ и развитию вазогенного отека головного мозга с увеличением количества жидкости во внеклеточном пространстве. Установлено, что Cldn увеличивает трансэндотелиальное электрическое сопротивление ГЭБ, прежде всего за счет снижения проницаемости через него катионов [53]. Первоначально считалось, что несколько Cldn (-1, -3, -5 и -12) экспрессируются в ГЭБ, но более поздние исследования показывают, что только Cldn-5 является доминирующим компонентом клеточной мембраны с ограниченной экспрессией и вкладом других OcIn в поддержание гомеостаза и целостности ГЭБ [54]. Результаты Greene S. et al. (2022) показывают, что хроническое подавление Cldn-5 в центральной нервной системе вызывало спонтанные судороги у мышей с тяжелым нейровоспалением. Эпилепсия изменяет целостность ГЭБ за счет модуляции Cldn-5, которая способствует местной воспалительной реакции, активации молекул клеточной адгезии и инфильтрации иммунными клетками паренхимы головного мозга [54]. Считаем перспективным дальнейшее изучение роли Cldn-5 в формировании судорожных припадков при эклампсии.

Также значительный исследовательский интерес представляет трансмембранный белок OcIn массой 65 кДа, который рассматривается в качестве маркера целостности ГЭБ [49, 55]. Согласно современным данным, OcIn включает два внеклеточных домена и один внутриклеточный. Первый внеклеточный домен (ECL1) имеет очень высокое содержание остатков тирозина и глицина. Остатки тирозина участвуют в образовании гидрофобных взаимодействий и H-связей, а остатки глицина обеспечивают гибкость. Второго внеклеточного домена (ECL2) чувствителен к гипоксии, богат остатками тирозина и содержит два цистеина, образующих дисульфидные мостики в окислительной среде. По сравнению с ECL1, ECL2 является основным связывающим доменом, который взаимодействует с другими плотными контактами и регулирует их функцию. Внутриклеточный C-концевой домен OcIn богат остатками серина, треонина и тирозина и напрямую соединяется с ZO-1 и актиновым цитоскелетом [55]. В регуляции экспрессии

Ocln участвуют такие сигнальные пути, как: ядерный фактор-каппа В (nuclear factor-kappa B, NF-κB), митоген-активируемую протеинкиназу (mitogen-activated protein kinase, MAPK), протеинкиназу С (protein kinase c, PKC), RhoK и ERK1/2. К факторам, регулирующим функции белка Ocln в поддержании проницаемости ГЭБ, относят матриксные металлопротеиназы 2 и 9 (MMP-2, -9), а также различные провоспалительные цитокины [55].

Проницаемость ГЭБ связана с фосфорилированием Ocln, в том числе и VEGF-индуцированным, по серину/треонину или тирозину [55]. Полученные результаты Ni Y. et al. (2017) продемонстрировали, что TNF-α индуцирует фосфорилирование Ocln в линии церебральных эндотелиальных клеток человека (hCMEC/D3) путем временной стимуляции пути p38MAPK и ERK1/2, увеличивая проницаемость и разрушение ГЭБ [56]. Исследование Zhang Y. et al. (2019) продемонстрировало, что TNF-α подавляет экспрессию Ocln путем активации сигнального пути HIF-1α/VEGF/VEGFR-2/ERK [57]. Активация MMP-9 и IL-1 β-индуцированная экспрессия в перicyтах подавляла экспрессию Ocln в модели ГЭБ и приводила к увеличению проницаемости ГЭБ, которая регулировалась сигнальным путем NOTCH3/NF-κB [58]. В исследовании Kanayasu-Toyoda T. et al. (2018) сообщалось о роли Cldn и Ocln в неоваскуляризации и ангиогенезе. Дефицит данных трансмембранных белков связан с ингибированием пролиферации эндотелиальных клеток головного мозга, что может привести к долгосрочным микрососудистым нарушениям с развитием неврологической дисфункции [59].

Экспериментальное исследование Clayton A.M. et al. (2019) на моделях преэклампсии у крыс, подвергшихся плацентарной ишемии, показало наличие отека в задней части головного мозга через 2 месяца после родов. Обнаружено снижение экспрессии Ocln, увеличение уровня противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10, с одновременным значительным увеличением провоспалительных цитокинов IL-17, IL-1α, IL-1β, лептина и MIP-2 (CXCL2) в данной области головного мозга [60]. Однако полученные результаты не позволили определить, какие механизмы являются первичными в развитии отека головного мозга. Так, замедление экспрессии Cldn-1 приводит к снижению трансэндотелиального электрического сопротивления с увеличением количества жидкости во внеклеточном пространстве и развитием вазогенного отека головного мозга. Процессы нейровоспаления сопровождаются увеличением транспорта жидкости в клетку через водные каналы, что приводит к набуханию клеток с возможным развитием цитотоксического отека головного мозга [60].

Модулирование парацеллюлярного транспорта путем воздействия на TJs предложено в качестве потенциальной системы доставки лекарственных средств для лечения заболеваний головного мозга, однако в настоящее время оно имеет ряд ограничений и находится на стадии разработки. Дальнейшие доклинические исследования помогут оценить возможность рассмотрения белков плотных контактов в качестве терапевтической мишени при цереброваскулярных

заболеваниях с нарушением целостности ГЭБ, в том числе и при гипертензивных расстройствах во время беременности [51, 61].

### Патогенетические механизмы нарушения ауторегуляции мозгового кровообращения при преэклампсии

Высокие метаболические потребности головного мозга требуют относительно постоянного мозгового кровотока. Его ауторегуляция осуществляется посредством миогенного, нейрогенного, метаболического и эндотелиального контроля. Миогенный контроль предполагает изменение диаметра сосудов за счет сокращения гладкомышечных клеток в ответ на повышение артериального давления. Нейрогенный контроль осуществляется периваскулярными нервами [62]. Метаболический контроль инициируется в ответ на изменение содержания углекислого газа, кислорода и тесно связан с активностью нейронов – процессом, известным как функциональная гиперемия или нейроваскулярная связь. Эндотелиальный контроль реализуется через продукцию вазоактивных факторов, которые регулируют сосудистый тонус и в норме должны находиться в условиях взаимного баланса [45, 63]. На рисунке 3 представлены механизмы ауторегуляции мозгового кровотока.

Регуляция мозгового кровотока позволяет удовлетворить метаболические потребности и обеспечить нормальную функцию мозга. В ситуациях, когда приток крови к головному мозгу недостаточен, например, в случаях ишемического инсульта или гиповолемии из-за кровоизлияния, может возникнуть ишемическое



РИС. 3. Механизмы ауторегуляции мозгового кровотока

FIG. 3. Mechanisms of autoregulation of cerebral blood flow

повреждение головного мозга. И наоборот, гиперперфузия из-за снижения цереброваскулярного сопротивления может привести к нарушению ГЭБ и вазогенному отеку, который достаточно часто наблюдается при тяжелой преэклампсии и эклампсии [2-4]. Одним из основных способов регулирования мозгового кровотока является изменение цереброваскулярного сопротивления, которое обратно пропорционально калибру сосудов. В норме показатель мозгового кровотока поддерживается на уровне примерно 50 мл/100 г ткани головного мозга в минуту при церебральном перфузионном давлении равном примерно 60–160 мм.рт.ст. [63, 64]. При отклонении церебрального перфузионного давления от указанных референсных значений происходит нарушение ауторегуляции мозгового кровотока, и он становится линейно зависимым от среднего артериального давления. В условиях острой артериальной гипертензии, возникающей, в том числе, и при тяжелой преэклампсии, повышенное внутрисосудистое давление может преодолеть миогенную вазоконстрикцию артерий и артериол, заставляя их терять способность обеспечивать сосудистое сопротивление [14]. Возникающая в результате потеря ауторегуляции и гиперперфузия могут привести к повреждению эндотелия сосудов с развитием вазогенного отека головного мозга [64].

Для оценки изменений скорости мозгового кровотока, а также расчета цереброваскулярного сопротивления и церебрального перфузионного давления у женщин с преэклампсией и эклампсией используется транскраниальная доплерография [3, 4]. Установлено, что как у женщин с преэклампсией, так и у женщин с системной гипертензией церебральное перфузионное давление значительно выше, чем у беременных с нормальным артериальным давлением. При этом показатель цереброваскулярного сопротивления также увеличивается, что указывает на сохранность ауторегуляции мозгового кровотока. Кроме того, было показано, что скорость мозгового кровотока увеличивается при преэклампсии по сравнению с нормальной беременностью [64]. В ряде исследований обнаружено снижение цереброваскулярного сопротивления в сочетании с признаками отека головного мозга по данным компьютерной томографии и/или МРТ [2, 6, 7]. Эти данные свидетельствуют о том, что большинство женщин с преэклампсией имеют адекватную ауторегуляцию мозгового кровотока, но в случаях снижения сердечно-сосудистой регуляции и ауторегуляторного прорыва обнаруживаются чрезмерные перфузионные повреждения, отек головного мозга и неврологические симптомы [6, 65].

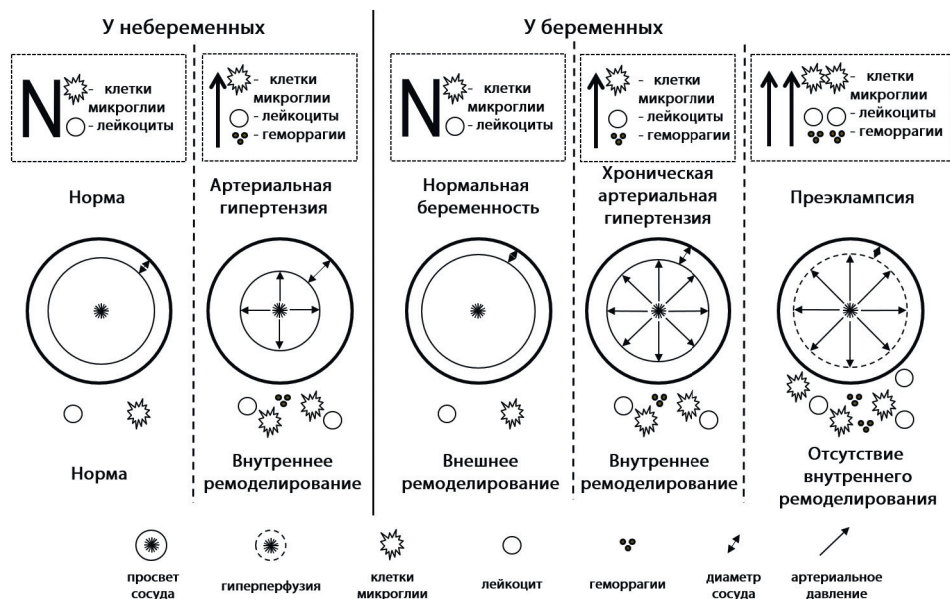
В исследовании van Veen T.R. et al. (2013) измеряли скорость мозгового кровотока с помощью транскраниальной доплерографии у беременных женщин с гестационной артериальной гипертензией, хронической артериальной гипертензией и преэклампсией. Не выявлено статистически значимой связи между индексом ауторегуляции и артериальным давлением, что, по мнению авторов, свидетельствует о развитии ауторегуляторного прорыва и гиперперфузии без чрезмерной

гипертензии [66]. Снижение цереброваскулярного сопротивления при преэклампсии потенциально может подвергать материнский мозг значительному повышению церебрального перфузионного давления из-за отсутствия гипертонического ремоделирования церебральных артерий. У небеременных женщин хроническая гипертензия вызывает компенсаторное сужение диаметра просвета артерий, что увеличивает цереброваскулярное сопротивление и смещает кривую ауторегуляции в сторону более высоких значений артериального давления [39, 63, 67].

Во время нормальной беременности сопротивление сосудов матери снижается, что приводит к незначительному снижению артериального давления [39]. Однако у женщин с преэклампсией эти адаптационные механизмы не функционируют в достаточной степени. Хотя точный механизм данных нарушений остается неясным, считается, что изменение продукции и/или активности MMP, играет важную роль в неадекватном ремоделировании сосудов [32, 39, 68]. Данные цинк-зависимые протеазы производятся в виде предшественников, которые расщепляются до активных форм с различной тканевой экспрессией, распределением и субстратной специфичностью. Активность MMP регулируется эндогенными тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (Tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMP) и изменением соотношения MMP/TIMP [68, 69]. Выявлено, что MMP разрушают белки внеклеточного матрикса, включая коллаген и эластин [70].

Во время нормальной беременности MMP участвуют в ремоделировании тканей матки и сосудов [70, 71]. Изменение экспрессии/активности MMP-2 и MMP-9 может привести к снижению вазодилатации и усилению вазоконстрикции с развитием гипертонических расстройств во время беременности [71, 72]. В исследовании Timokhina E. et al. (2021) установлены пороговые значения MMP-2 и MMP-9 для прогнозирования развития преэклампсии в первом триместре [69]. Исследование Rao R.S. et al. (2023) выявили значительно повышенную экспрессию генов EDN-1 и MMP-9 у пациенток с преэклампсией [73]. Понимание роли MMP в ремоделировании и функционировании сосудистой системы у беременной может помочь разработать новые подходы в прогнозировании и лечении преэклампсии [68, 69, 73].

На рисунке 4 представлено схематичное отображение цереброваскулярных изменений, связанных с артериальной гипертензией, нормальной беременностью и гипертоническими расстройствами во время беременности. При прогрессировании артериальной гипертензии толщина стенки церебральных сосудов увеличивается, а диаметр просвета уменьшается. Во время беременности происходит адаптивное внешнее (мышечное) ремоделирование, что приводит к незначительному расширению просвета сосудов. При хронической артериальной гипертензии на фоне беременности происходит внутреннее (эндотелиальное) ремоделирование сосудов головного мозга. Преэклампсия характеризуется развитием



**РИС. 4.** Цереброваскулярные изменения, связанные с артериальной гипертензией, беременностью и преэклампсией

**FIG.4.** Cerebrovascular changes associated with arterial hypertension, pregnancy and preeclampsia

генерализованной эндотелиальной дисфункции, при которой нарушается внутреннее (эндотелиальное) ремоделирование в ответ на повышение артериального давления, что, вероятно, способствует повышению гидростатического давления, потенциально повреждая микрососуды, что в дальнейшем приводит к нарушению ГЭБ, микрокровоизлияниям, увеличению количества глиальных клеток и развитию хронического нейровоспаления и повреждения нейронов (рис. 4) [63, 74].

вызывающие повреждение эндотелиальных клеток головного мозга, а также особенности местной паракринной и аутокринной регуляции церебрального кровотока остаются крайне актуальными для дальнейшего исследования. Изучение основных звеньев, влияющих на повреждение гематоэнцефалического барьера, откроет возможности для разработки новых подходов в диагностике и лечении цереброваскулярных осложнений при преэклампсии, что может значительно улучшить исходы как для матерей, так и для новорожденных.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Женщины, имеющие преэклампсию и/или эклампсию в анамнезе, имеют повышенный риск развития неврологических расстройств, включающих снижение когнитивных функций и деменцию, которые могут возникнуть через несколько месяцев или даже лет после родоразрешения. Доклинические и клинические исследования продемонстрировали, что ключевую роль в развитии дисфункции центральной нервной системы при преэклампсии играет нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера. Основными механизмами индукции процессов нейровоспаления и нейродегенерации являются усиление трансклеточного (реализуемого через фактор роста эндотелия сосудов и систему его рецепторов) и параклеточного (связанного с изменением в экспрессии/функции белков плотных контактов) транспорта, а также нарушение ауторегуляции мозгового кровотока в сторону гиперперфузии, приводящее к развитию вазогенного отека головного мозга при преэклампсии и эклампсии. Хотя достигнуты значительные успехи в понимании ключевых аспектов патогенеза преэклампсии, механизмы,

## Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wu P, Green M, Myers JE. Hypertensive disorders of pregnancy. *BMJ*. 2023; 381: e071653. doi: 10.1136/bmj-2022-071653
2. Ijomone OK, Osahon IR, Okoh COA, Akingbade GT, Ijomone OM. Neurovascular dysfunctions in hypertensive disorders of pregnancy. *Metab Brain Dis*. 2021; 36(6): 1109-1117. doi: 10.1007/s11011-021-00710-x
3. Waghmare S, Juneja A, Samanta R, Gaurav A. Posterior reversible encephalopathy syndrome-associated bilateral cortical blindness as presenting feature of severe pre-eclampsia. *BMJ Case Rep*. 2021; 14(7): e244797. doi: 10.1136/bcr-2021-244797
4. Anton N, Bogdanici CM, Branisteanu DC, Armeanu T, Ilie OD, Doroftei B. A Narrative Review on Neuro-Ophthalmological Manifestations That May Occur during Pregnancy. *Life (Basel)*. 2024; 14(4): 431. doi: 10.3390/life14040431

5. Biswas J, Khatun N, Bandyopadhyay R, Bhattacharya N, Maitra A, Mukherjee S, et al. Optic nerve sheath diameter measurements using ultrasonography to diagnose raised intracranial pressure in preeclampsia: an observational study. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2023; 24(1): 5-11. doi: 10.4274/jtgga.galenos.2022.2022-3-3
6. Mahendra V, Clark SL, Suresh MS. Neuropathophysiology of preeclampsia and eclampsia: A review of cerebral hemodynamic principles in hypertensive disorders of pregnancy. *Pregnancy Hypertens.* 2021; 23: 104-111. doi: 10.1016/j.preghy.2020.10.013
7. Escudero C, Kupka E, Ibanez B, Sandoval H, Troncoso F, Wikstrom AK, et al. Brain Vascular Dysfunction in Mothers and Their Children Exposed to Preeclampsia. *Hypertension.* 2023; 80(2): 242-256. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19408
8. Torres-Torres J, Espino-Y-Sosa S, Martinez-Portilla R, Borboa-Olivares H, Estrada-Gutierrez G, Acevedo-Gallegos S, et al. A Narrative Review on the Pathophysiology of Preeclampsia. *Int J Mol Sci.* 2024; 25(14): 7569. doi: 10.3390/ijms25147569
9. Kornacki J, Olejniczak O, Sibiak R, Gutaj P, Wender-Ozegowska E. Pathophysiology of Pre-Eclampsia—Two Theories of the Development of the Disease. *Int J Mol Sci.* 2023; 25(1): 307. doi: 10.3390/ijms25010307
10. Nzelu D, Biris D, Karampitsakos T, Nicolaidis KK, Kametas NA. First trimester serum angiogenic and anti-angiogenic factors in women with chronic hypertension for the prediction of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2020; 222(4): 374.e1-374.e9. doi: 10.1016/j.ajog.2019.10.101
11. Таскина Е.С., Кибалина И.В., Мудров В.А. Патогенетические механизмы развития отека диска зрительного нерва на фоне преэклампсии. *Забайкальский медицинский вестник.* 2024; (3): 100-111. [Taskina ES, Kibalina IV, Mudrov VA. Pathogenetic mechanisms of papilledema development on preeclampsia. *Transbaikalian Medical Bulletin.* 2024; (3): 100-111. (In Russ.).] doi: 10.52485/19986173\_2024\_3\_100
12. Too G, Wen T, Boehme AK, Miller EC, Leffert LR, Attenello FJ, et al. Timing and Risk Factors of Postpartum Stroke. *Obstet Gynecol.* 2018; 131(1): 70-78. doi: 10.1097/AOG.0000000000002372
13. Liman TG, Bohner G, Heuschmann PU, Endres M, Siebert E. The clinical and radiological spectrum of posterior reversible encephalopathy syndrome: the retrospective Berlin PRES study. *J Neurol.* 2012; 259(1): 155-64. doi: 10.1007/s00415-011-6152-4
14. Fishel Bartal M, Sibai BM. Eclampsia in the 21st century. *Am J Obstet Gynecol.* 2022; 226(25): S1237-S1253. doi: 10.1016/j.ajog.2020.09.037
15. O'Neal MA. Women and the risk of Alzheimer's disease. *Front Glob Womens Health.* 2024; 4: 1324522. doi: 10.3389/fgwh.2023.1324522
16. Bergman L, Hastie R, Bokstrom-Rees E, Zetterberg H, Blennow K, Schell S, et al. Cerebral biomarkers in neurologic complications of preeclampsia. *Am. J. Obstetrics Gynecol.* 2022; 227(2): 298.e1-298.e10. doi: 10.1016/j.ajog.2022.02.036
17. Iadecola C. The Neurovascular Unit Coming of Age: A Journey through Neurovascular Coupling in Health and Disease. *Neuron.* 2017; 96(1): 17-42. doi: 10.1016/j.neuron.2017.07.030
18. Torres-Vergara P, Rivera R, Escudero C. How Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase 1 Could Contribute to Blood-Brain Barrier Dysfunction in Preeclampsia? *Front Physiol.* 2022; 12: 805082. doi: 10.3389/fphys.2021.805082
19. Burwick RM, Togioka BM, Speranza RJ, Gaffney JE, Roberts VHJ, Frias AE, et al. Assessment of blood-brain barrier integrity and neuroinflammation in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2019; 221(3): 269.e1-269.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2019.06.024
20. Zhang LW, Warrington JP. Magnesium Sulfate Prevents Placental Ischemia-Induced Increases in Brain Water Content and Cerebrospinal Fluid Cytokines in Pregnant Rats. *Front Neurosci.* 2016; 10: 561. doi: 10.3389/fnins.2016.00561
21. Johnson AC, Tremble SM, Chan SL, Moseley J, LaMarca B, Nagle KJ, et al. Magnesium sulfate treatment reverses seizure susceptibility and decreases neuroinflammation in a rat model of severe preeclampsia. *PLoS One.* 2014; 9(11): e113670. doi: 10.1371/journal.pone.0113670
22. Siepmann T, Boardman H, Bilderbeck A, Grifanti L, Kenworthy Y, Zwager C, et al. Long-term cerebral white and gray matter changes after preeclampsia. *Neurology.* 2017; 88(13): 1256-1264. doi: 10.1212/WNL.0000000000003765
23. Bergman L, Zetterberg H, Kaihola H, Hagberg H, Blennow K, Åkerud H. Blood-based cerebral biomarkers in preeclampsia: Plasma concentrations of NFL, tau, S100B and NSE during pregnancy in women who later develop preeclampsia – A nested case control study. *PLoS One.* 2018; 13(5): e0196025. doi: 10.1371/journal.pone.0196025
24. Friis T, Wikstrom AK, Acurio J, Leon J, Zetterberg H, Blennow K, et al. Cerebral Biomarkers and Blood-Brain Barrier Integrity in Preeclampsia. *Cells.* 2022; 11(5): 789. doi: 10.3390/cells11050789
25. Bronisz E, Cudna A, Wierzbicka A, Kurkowska-Jastrzębska I. Blood-Brain Barrier-Associated Proteins Are Elevated in Serum of Epilepsy Patients. *Cells.* 2023; 12(3): 368. doi: 10.3390/cells12030368
26. Pérez-Gutiérrez L, Ferrara N. Biology and therapeutic targeting of vascular endothelial growth factor A. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2023; 24(11): 816-834. doi: 10.1038/s41580-023-00631-w
27. Torres-Vergara P, Troncoso F, Acurio J, Kupka E, Bergman L, Wikstrom AK, et al. Dysregulation of vascular endothelial growth factor receptor 2 phosphorylation is associated with disruption of the blood-brain barrier and brain endothelial cell apoptosis induced by plasma from women with preeclampsia. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2022; 1868(9): 166451. doi: 10.1016/j.bba-dis.2022.166451
28. Казанцева В.Д., Айларова И.М., Мельников А.П. Маркеры преэклампсии. *Российский вестник акушер-гинеколога.* 2022; 22(4): 3138. [Kazantseva VD, Aylarova IM, Melnikov AP. Markers of preeclampsia. *Russian*

*Bulletin of the obstetrician-gynecologist.* 2022; 22(4): 3138. (In Russ.]. doi: 10.17116/rosakush20222204131

29. Sriyanti R, Mose JC, Masrul M, Suharti N. The difference in Maternal serum hypoxia-inducible factors-1 $\alpha$  levels between early onset and late-onset preeclampsia. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019; 7(13): 2133-2137. doi: 10.3889/oamjms.2019.601

30. Bergman L, Acurio J, Leon J, Gatu E, Friis T, Nelander M, et al. Preeclampsia and Increased Permeability Over the Blood-Brain Barrier: A Role of Vascular Endothelial Growth Receptor 2. *Am J Hypertens.* 2021; 34(1): 73-81. doi: 10.1093/ajh/hpaa142

31. Troncoso F, Sandoval H, Ibanez B, Lopez-Espínola D, Bustos F, Tapia JC, et al. Reduced Brain Cortex Angiogenesis in the Offspring of the Preeclampsia-Like Syndrome. *Hypertension.* 2023; 80(12): 2559-2571. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.21756

32. Tomimatsu T, Mimura K, Matsuzaki S, Endo M, Kumasawa K, Kimura T. Preeclampsia: Maternal Systemic Vascular Disorder Caused by Generalized Endothelial Dysfunction Due to Placental Antiangiogenic Factors. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(17): 4246. doi: 10.3390/ijms20174246

33. Giannakou K. Prediction of pre-eclampsia. *Obstet Med.* 2021; 14(4): 220-224. doi: 10.1177/1753495X20984015

34. Anto EO, Coall DA, Asiamah EA, Afriyie OO, Addai-Mensah O, Wiafe YA, et al. Placental lesions and differential expression of pro-and anti-angiogenic growth mediators and oxidative DNA damage marker in placentae of Ghanaian suboptimal and optimal health status pregnant women who later developed preeclampsia. *PLoS One.* 2022; 17(3): e0265717. doi: 10.1371/journal.pone.0265717

35. Jarad M, Kuczynski EA, Morrison J, Vilorio-Petit AM, Coomber BL. Release of endothelial cell associated VEGFR2 during TGF- $\beta$  modulated angiogenesis *in vitro*. *BMC Cell Biol.* 2017; 18(1): 10. doi: 10.1186/s12860-017-0127-y

36. Bean C, Spencer SK, Pabbidi MR, Szczepanski J, Araji S, Dixon S, et al. Peripheral Anti-Angiogenic Imbalance during Pregnancy Impairs Myogenic Tone and Increases Cerebral Edema in a Rodent Model of HELLP Syndrome. *Brain Sci.* 2018; 8(12): 216. doi: 10.3390/brainsci8120216

37. Saif J, Ahmad S, Rezai H, Litvinova K, Sparatore A, Alzahrani FA, et al. Hydrogen sulfide releasing molecule MZe786 inhibits soluble Flt-1 and prevents preeclampsia in a refined RUPP mouse model. *Redox Biol.* 2021; 38: 101814. doi: 10.1016/j.redox.2020.101814

38. Sun X, Zhang S, Song H. Quercetin attenuates reduced uterine perfusion pressure – induced hypertension in pregnant rats through regulation of endothelin-1 and endothelin-1 type A receptor. *Lipids Health Dis.* 2020; 19(1): 180. doi: 10.1186/s12944-020-01357-w

39. Qu H, Khalil RA. Vascular mechanisms and molecular targets in hypertensive pregnancy and preeclampsia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2020; 319(3): H661-H681. doi: 10.1152/ajpheart.00202.2020

40. Rana S, Burke SD, Karumanchi SA. Imbalances in circulating angiogenic factors in the pathophysiology of preeclampsia and related disorders. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2022; 226: S1019-S1034. doi: 10.1016/j.ajog.2020.10.022

41. McElwain CJ, Tuboly E, McCarthy FP, McCarthy C.M. Mechanisms of Endothelial Dysfunction in Pre-eclampsia and Gestational Diabetes Mellitus: Windows into Future Cardiometabolic Health? *Front. Endocrinol.* 2020; 11: 655. doi: 10.3389/fendo.2020.00655

42. Matsubara K, Higaki T, Matsubara Y, Nawa A. Nitric oxide and reactive oxygen species in the pathogenesis of preeclampsia. *Int J Mol Sci.* 2015; 16: 4600-4614. doi: 10.3390/ijms16034600

43. Jena MK, Sharma NR, Petitt M, Maulik D, Nayak NR. Pathogenesis of Preeclampsia and Therapeutic Approaches Targeting the Placenta. *Biomolecules.* 2020; 10: 953. doi: 10.3390/biom10060953

44. Bueno-Pereira TO, Bertozzi-Matheus M, Zampieri GM, Abbade JF, Cavalli RC, Nunes PR, et al. Markers of Endothelial Dysfunction Are Attenuated by Resveratrol in Preeclampsia. *Antioxidants (Basel).* 2022; 11(11): 2111. doi: 10.3390/antiox11112111

45. Kornacki J, Gutaj P, Kalantarova A, Sibiak R, Janowski M, Wender-Ozegowska E. Endothelial Dysfunction in Pregnancy Complications. *Biomedicines.* 2021; 9: 1756. doi: 10.3390/biomedicines9121756

46. Зиганшина М.М., Шилова Н.В., Хасбиуллина Н.Р., Новаковский М.Е., Николаева М.А., Кан Н.Е., и др. Аутоантитела к антигенам эндотелия при преэклампсии. *Акушерство и гинекология.* 2016; 3: 24-31. [Ziganshina MM, Shilova NV, Khabibullina NR, Novakovskiy ME, Nikolaeva MA, Kan NE, et al. Autoantibodies to endothelial antigens in preeclampsia. *Obstetrics and gynecology.* 2016; 3: 24-31. (In Russ.]. doi: 10.18565/aig.2016.3.24-31

47. Wei J, Lin J. Relationship of Polymorphism of Adhesion Molecules VCAM-1 and ICAM-1 with Preeclampsia. *Ann Clin Lab Sci.* 2020; 50(1): 79-84.

48. Palm K, Cluver C, Langenegger E, Tong S, Walker S, Imberg H, et al. Circulating concentrations of pro-inflammatory cytokines in preeclampsia with varying disease severity. *Pregnancy Hypertens.* 2024; 38: 101168. doi: 10.1016/j.preghy.2024.101168

49. Sugiyama S, Sasaki T, Tanaka H, Yan H, Ikegami T, Kanki H, et al. The tight junction protein occludin modulates blood-brain barrier integrity and neurological function after ischemic stroke in mice. *Sci Rep.* 2023; 13(1): 2892. doi: 10.1038/s41598-023-29894-1

50. Berndt P, Winkler L, Cording J, Breitkreuz-Korff O, Rex A, Dithmer S, et al. Tight junction proteins at the blood-brain barrier: far more than claudin-5. *Cell Mol Life Sci.* 2019; 76(10): 1987-2002. doi: 10.1007/s00018-019-03030-7

51. Kakkar P, Almusined M, Kakkar T, Munyombwe T, Makawa L, Kain K, et al. Circulating Blood-Brain Barrier Proteins for Differentiating Ischaemic Stroke Patients from Stroke Mimics. *Biomolecules.* 2024; 14(11): 1344. doi: 10.3390/biom14111344

52. Keane J, Campbell M. The dynamic blood-brain barrier. *FEBS J.* 2015; 282(21): 4067-79. doi: 10.1111/febs.13412

53. Hashimoto Y, Campbell M, Tachibana K, Okada Y, Kondoh M. Claudin-5: A Pharmacological Target to Modify the Permeability of the Blood-Brain Barrier. *Biol Pharm Bull.* 2021; 44(10): 1380-1390. doi: 10.1248/bpb.b21-00408

54. Greene C, Hanley N, Reschke CR, Reddy A, Mae MA, Connolly R, et al. Microvascular stabilization via blood-brain barrier regulation prevents seizure activity. *Nat Commun.* 2022; 13(1): 2003. doi: 10.1038/s41467-022-29657-y
55. Yuan S, Liu KJ, Qi Z. Occludin regulation of blood-brain barrier and potential therapeutic target in ischemic stroke. *Brain Circ.* 2020; 6(3): 152-162. doi: 10.4103/bc.bc\_29\_20
56. Ni Y, Teng T, Li R, Simonyi A, Sun GY, Lee JC. TNF $\alpha$  alters occludin and cerebral endothelial permeability: Role of p38MAPK. *PLoS One.* 2017; 12(2): e0170346. doi: 10.1371/journal.pone.0170346
57. Zhang Y, Ding X, Miao C, Chen J. Propofol attenuated TNF- $\alpha$ -modulated occludin expression by inhibiting Hif-1 $\alpha$ /VEGF/VEGFR-2/ERK signaling pathway in hCMEC/D3 cells. *BMC Anesthesiol.* 2019; 19(1): 127. doi: 10.1186/s12871-019-0788-5
58. Qin W, Li J, Zhu R, Gao S, Fan J, Xia M, et al. Melatonin protects blood-brain barrier integrity and permeability by inhibiting matrix metalloproteinase-9 via the NOTCH3/NF- $\kappa$ B pathway. *Aging (Albany NY).* 2019; 11(23): 11391-11415. doi: 10.18632/aging.102537
59. Kanayasu-Toyoda T, Ishii-Watabe A, Kikuchi Y, Kitagawa H, Suzuki H, et al. Occludin as a functional marker of vascular endothelial cells on tube-forming activity. *J Cell Physiol.* 2018; 233(2): 1700-1711. doi: 10.1002/jcp.26082
60. Clayton AM, Shao Q, Paauw ND, Giambone AB, Granger JP, et al. Postpartum increases in cerebral edema and inflammation in response to placental ischemia during pregnancy. *Brain Behav Immun.* 2018; 70: 376-389. doi: 10.1016/j.bbi.2018.03.028
61. Hashimoto Y, Campbell M. Tight junction modulation at the blood-brain barrier: Current and future perspectives. *Biochim Biophys Acta Biomembr.* 2020; 1862(9): 183298. doi: 10.1016/j.bbmem.2020.183298
62. Armstead WM. Cerebral Blood Flow Autoregulation and Dysautoregulation. *Anesthesiol Clin.* 2016; 34(3): 465-77. doi: 10.1016/j.anclin.2016.04.002
63. Jones-Muhammad M, Warrington JP. Cerebral Blood Flow Regulation in Pregnancy, Hypertension, and Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Brain Sci.* 2019; 9(9): 224. doi: 10.3390/brainsci9090224
64. Hammer ES, Cipolla MJ. Cerebrovascular Dysfunction in Preeclamptic Pregnancies. *Curr Hypertens Rep.* 2015; 17(8): 64. doi: 10.1007/s11906-015-0575-8
65. Poon LC, Nguyen-Hoang L, Smith GN, Bergman L, O'Brien P, Hod M, et al. FIGO Committee on Impact of Pregnancy on Long-term Health and the FIGO Division of Maternal and Newborn Health. Hypertensive disorders of pregnancy and long-term cardiovascular health: FIGO Best Practice Advice. *Int J Gynaecol Obstet.* 2023; 160(1): 22-34. doi: 10.1002/ijgo.14540
66. van Veen TR, Panerai RB, Haeri S, Singh J, Adusumalli JA, Zeeman GG, et al. Cerebral autoregulation in different hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 212(4): 513.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2014.11.003
67. Yu W, Gao W, Rong D, Wu Z, Khalil RA. Molecular determinants of microvascular dysfunction in hypertensive pregnancy and preeclampsia. *Microcirculation.* 2019; 26: e12508. doi: 10.1111/micc.12508
68. Wang X, Zhang Q, Ren Y, Liu C, Gao H. Research Progress on Extracellular Matrix Involved in the Development of Preeclampsia. *Curr Protein Pept Sci.* 2024; 25(7): 527-538. doi: 10.2174/0113892037284176240302052521
69. Timokhina E, Zinin V, Ignatko I, Ibragimova S, Belotserkovtseva L, Strizhakov A. Matrix metalloproteinases MMP-2 and MMP-9 as markers for the prediction of preeclampsia in the first trimester. *Ceska Gynekol.* 2021; 86(4): 228-235. doi: 10.48095/cccg2021228
70. Jing M, Chen X, Qiu H, He W, Zhou Y, Li D, et al. Insights into the immunomodulatory regulation of matrix metalloproteinase at the maternal-fetal interface during early pregnancy and pregnancy-related diseases. *Front Immunol.* 2023; 13: 1067661. doi: 10.3389/fimmu.2022.1067661
71. Lin C, He H, Cui N, Ren Z, Zhu M, Khalil RA. Decreased uterine vascularization and uterine arterial expansive remodeling with reduced matrix metalloproteinase-2 and -9 in hypertensive pregnancy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2020; 318(1): H165-H180. doi: 10.1152/ajpheart.00602.2019
72. Amakye D, Gyan PO, Santa S, Aryee NA, Adu-Bonsaffoh K, Quaye O, et al. Extracellular matrix metalloproteinases inducer gene polymorphism and reduced serum matrix metalloproteinase-2 activity in preeclampsia patients. *Exp Biol Med (Maywood).* 2023; 248(18): 1550-1555. doi: 10.1177/15353702231199464
73. Rao RS, Sharma P, Padhy M, Sharma R, Gupta R, Bhattacharjee J, et al. Circulatory Maternal Endothelin 1 and Matrix Metalloproteinase-9 Gene Expression in PREECLAMPSIA: A Study in Western Uttar Pradesh, India. *J Obstet Gynaecol India.* 2023; 73(1): 97-102. doi: 10.1007/s13224-022-01720-0
74. Ogoh S. Relationship between cognitive function and regulation of cerebral blood flow. *J Physiol Sci.* 2017; 67(3): 345-351. doi: 10.1007/s12576-017-0525-0

#### Сведения об авторах

**Таскина Елизавета Сергеевна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры офтальмологии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: taskins@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6223-8888>

**Цыбиков Намжил Нанзатович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: thybikov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0975-2351>

**Кибалина Ирина Владимировна** – доктор медицинских наук, доцент, директор НИИ Молекулярной медицины, заведующий кафедрой нормальной физиологии

логии имени профессора Б.И. Кузника, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: physiology\_chgma@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4390-183X>

**Мудров Виктор Андреевич** – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета и факультета дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: mudrov\_viktor@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5961-5400>

**Давыдов Сергей Олегович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: davydov-so@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6690-7391>

#### Information about the authors

**Elizaveta S. Taskina** – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Ophthalmology, Chita State Medical Academy, e-mail: taskins@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6223-8888>

**Namzhil N. Tsybikov** – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathological Physiology, Chita State Medical Academy, e-mail: thybikov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0975-2351>

**Irina V. Kibalina** – Dr. Sc. (Med.), Associate Professor, Director of the Research Institute of Molecular Medicine, Head of the Department of Normal Physiology named after Professor B.I. Kuznik, Chita State Medical Academy, e-mail: physiology\_chgma@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4390-183X>

**Viktor A. Mudrov** – Dr. Sc. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Pediatrics and Faculty of Additional Professional Education, Chita State Medical Academy, e-mail: mudrov\_viktor@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5961-5400>

**Sergey O. Davydov** – Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Traumatology and Orthopedics, Chita State Medical Academy, e-mail: davydov-so@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6690-7391>