

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МОДЕЛЕЙ РАЗВИТИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

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

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

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

### РЕЗЮМЕ

Преэклампсия — мультисистемное осложнение беременности и служит одной из основных причин материнской заболеваемости и смертности во всем мире. Церебральные осложнения, включающие синдром задней обратимой энцефалопатии (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES), эклампсию и инсульт, являются жизнеугрожающими состояниями для матери, требующими углубленного изучения. В то время как диагностические критерии преэклампсии появляются после 20 недель беременности, исходные патогенетические механизмы формируются намного раньше. Клинические исследования имеют очевидные ограничения по определению роли триггерных факторов преэклампсии. Предложенные доклинические модели на животных позволяют воспроизвести отдельные звенья патогенеза преэклампсии, сопровождающиеся развитием характерных клинических симптомов.

Проведен систематический анализ современной литературы, посвященной описанию экспериментальных моделей развития церебральных осложнений при преэклампсии, с использованием информационных баз PubMed, Scopus, MEDLINE, Cochrane Library и eLibrary за период с января 2005 г. по март 2025 г. Стратегия поиска включала комбинации ключевых слов: «преэклампсия», «патогенез», «экспериментальные модели», «отек головного мозга», «синдром задней обратимой энцефалопатии». Первоначальный поиск дал 1236 результатов. После удаления дубликатов и скрининга по критериям включения (оригинальность, релевантность теме, доступность) для детального анализа было отобрано 50 публикаций. В данном обзоре сравниваются различные доклинические модели преэклампсии по их клинической релевантности и способности воспроизводить PRES. Описаны патогенетические механизмы развития церебральных нарушений наиболее широко изученных экспериментальных моделей, основанных на ангиогенном дисбалансе, плацентарной ишемии, а также ингибировании эндотелиальной синтазы оксида азота. Представлены преимущества и недостатки каждого метода моделирования гипертензивных расстройств во время беременности с учетом PRES-релевантности. Отдельно описаны PRES-модели, включающие некоторые гипертензивные и комбинированные модели. Хотя преэклампсия – патология, присущая исключительно человеку, экспериментальные модели на животных играют ключевую роль в исследовании патофизиологии этого осложнения беременности и остаются важным инструментом для разработки новых методов диагностики и терапии.

**Ключевые слова:** преэклампсия, экспериментальные модели, отек головного мозга, синдром задней обратимой энцефалопатии, гипертензивные расстройства во время беременности

Статья поступила: 30.04.2025  
Статья принята: 05.03.2026  
Статья опубликована: 25.03.2026

**Для цитирования:** Таскина Е.С., Цыбиков Н.Н., Кибалина И.В., Мудров В.А., Давыдов С.О. Сравнительная характеристика экспериментальных моделей развития церебральных осложнений при преэклампсии (обзор литературы). *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(1): 50-62. doi: 10.29413/ABS.2026-11.1.5

## COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF EXPERIMENTAL MODELS OF THE CEREBRAL COMPLICATIONS DEVELOPMENT IN PREECLAMPSIA (LITERATURE REVIEW)

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

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

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

### RESUME

*Preeclampsia is a multisystem complication of pregnancy and is one of the leading causes of maternal morbidity and mortality worldwide. Cerebral complications, including Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES), eclampsia and stroke, are life-threatening conditions for the mother that require in-depth study. While diagnostic criteria for preeclampsia appear after 20 weeks of pregnancy, the initial pathogenetic mechanisms are formed much earlier. Clinical studies have obvious limitations in determining the role of trigger factors in the development and progression of preeclampsia. The proposed preclinical animal models make it possible to reproduce individual links in the pathogenesis of preeclampsia, accompanied by the development of characteristic clinical symptoms. The purpose of this review is to analyze publications describing experimental models of the cerebral complications development in preeclampsia. A systematic analysis of modern literature was carried out using the information databases PubMed, Scopus, MEDLINE, Cochrane Library and eLibrary for the period from January 2005 to March 2025. The search strategy included combinations of keywords: "preeclampsia", "pathogenesis", "experimental models", "cerebral edema", "posterior reversible encephalopathy syndrome". The initial search gave 1236 results. After removing duplicates and screening according to inclusion criteria (originality, relevance to the topic, accessibility), 50 publications were selected for detailed analysis. This review compares various preclinical models of preeclampsia in terms of their clinical relevance and ability to reproduce PRES. The pathogenetic mechanisms of cerebral disorders in the most widely studied experimental models based on angiogenic imbalance, placental ischemia, and inhibition of endothelial nitric oxide synthase are described. The advantages and disadvantages of each method of modeling hypertensive disorders during pregnancy are presented, taking into account PRES-relevance. PRES models are described separately, including some hypertensive models and combined models. Although preeclampsia is a pathology unique to humans, experimental animal models play a key role in investigating the pathophysiology of this pregnancy complication and remain an important tool for developing new diagnostic and therapeutic methods.*

**Keywords:** preeclampsia, experimental models, cerebral edema, posterior reversible encephalopathy syndrome, hypertensive disorders during pregnancy

Received: 30.04.2025  
Accepted: 05.03.2026  
Published: 25.03.2026

**For citation:** Taskina E.S., Tsybikov N.N., Kibalina I.V., Mudrov V.A., Davydov S.O. Comparative characteristics of experimental models of the cerebral complications development in preeclampsia (literature review). *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(1): 50-62. doi: 10.29413/ABS.2026-11.1.5

## ВВЕДЕНИЕ

Преэклампсия представляет собой осложнение, развивающееся после 20 недель беременности и характеризующееся впервые возникшей артериальной гипертензией (АД  $\geq 140$  и/или  $90$  мм рт. ст. при двукратном измерении независимо от уровня АД в анамнезе), протеинурией (потеря белка  $\geq 0,3$  г/сутки или  $\geq 0,3$  г/л в 2-х порциях мочи, взятых с интервалом в 6 часов) [1, 2]. Мультисистемные проявления преэклампсии могут дополнительно включать отек легких, почечную недостаточность, нарушение функции печени, а также зрительные и церебральные нарушения [3, 4]. Преэклампсия является основной причиной материнской и фетальной заболеваемости и смертности в мире. Ежегодно регистрируется 8–10 млн. случаев, из них 70 тыс. заканчиваются летальным исходом [1, 5].

Церебральные осложнения гипертензивных расстройств во время беременности включают эклампсию (судорожные приступы), ишемический и геморрагический инсульт и синдром задней обратимой энцефалопатии (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES) [6]. Факторами риска церебральных осложнений преэклампсии являются тяжелая артериальная гипертензия (АД  $\geq 160/110$  мм рт. ст.), HELLP-синдром (гемолитический, повышение печеночных трансаминаз и тромбоцитопения), поздняя диагностика преэклампсии, а также отсутствие профилактики сульфатом магния [7].

Считается, что эклампсия схожа с гипертонической энцефалопатией, при которой острое и чрезмерное повышение артериального давления, вызванное преэклампсией, приводит к снижению цереброваскулярного сопротивления и значительному увеличению мозгового кровотока сверх метаболических потребностей [6]. Нарушение ауторегуляции при острой гипертонии может привести к повреждению гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и вызвать гидростатический (вазогенный) отек головного мозга, что, как полагают, лежит в основе неврологических симптомов, связанных с тяжелой преэклампсией и эклампсией [8, 9].

По данным магнитно-резонансной томографии, у 70–100 % беременных с тяжелой преэклампсией выявлен двусторонний отек, часто локализующийся в теменно-затылочных долях коры головного мозга, с признаками повышения внутричерепного давления [8, 10]. По современным представлениям PRES представляет собой клиническо-рентгенологический синдром, характеризующийся головной болью, спутанностью сознания, судорогами, кортикальной слепотой, а также другими очаговыми неврологическими симптомами с диагностической картиной вазогенного отека головного мозга [9]. Кортикальная слепота встречается у 1–15 % пациенток с тяжелой преэклампсией/эклампсией и может являться продромальным симптомом тонико-клонических судорог [10].

Согласно проведенным исследованиям вероятным механизмом развития отека головного мозга, именно теменно-затылочных долей коры головного мозга при PRES, рассматривается снижение симпатической

иннервации вертебро-базиллярных артерий по сравнению с системой внутренних сонных артерий [8, 9, 11, 12]. Артерии на поверхности головного мозга (пиальные сосуды) иннервируются симпатическими нейронами, волокна которых берут начало в верхних шейных ганглиях [13]. Высказано предположение, что снижение симпатической иннервации задних мозговых артерий при преэклампсии приводит к снижению давления ауторегуляторного прорыва и склонности к образованию вазогенного отека именно в задней части больших полушарий головного мозга [11, 12].

Современная концепция патогенеза преэклампсии основывается на двухэтапной модели, согласно которой аномальная плацентация вызывает хроническую ишемию плаценты и активацию окислительного стресса, что приводит к выбросу в материнский кровоток антиангиогенных факторов, окисленных липидов и свободных радикалов, способствующих развитию эндотелиальной дисфункции [4, 14]. В рамках данной патогенетической модели цереброваскулярные осложнения преэклампсии рассматриваются как один из вариантов мультисистемного эндотелиального повреждения [7, 8, 11]. При позднем начале преэклампсии (после 34 недель беременности) плацентация обычно не нарушена, но возможности кровоснабжения не соответствуют потребностям фетоплацентарной системы. Хотя плацента играет важную роль в развитии преэклампсии, современные данные указывают на значительное влияние материнской сердечно-сосудистой системы и гемодинамики на функцию плаценты при возникновении этого осложнения в поздние сроки [1, 3, 14]. Факторы риска преэклампсии включают возраст матери, отсутствие родов в анамнезе, отягощенный акушерский анамнез, ожирение, сахарный диабет, хроническую артериальную гипертензию и использование вспомогательных репродуктивных технологий [1, 3, 14] (рис.).

Однако эта точка зрения не в полной мере раскрывает патогенез цереброваскулярных нарушений, поскольку примерно у трети женщин эклампсия и PRES развиваются на фоне умеренных значений артериального давления, что позволяет предположить, что ауторегуляция мозгового кровотока смещается в сторону более низкого диапазона давлений во время беременности [8, 9, 11]. В настоящее время не существует надежных биомаркеров или клинических симптомов, позволяющих прогнозировать развитие отека головного мозга и судорог у пациенток с гипертензивными расстройствами во время беременности, что обуславливает актуальность исследований в данной области [9].

## ЦЕЛЬ ОБЗОРА

Сравнительный анализ публикаций, посвященных описанию экспериментальных моделей развития церебральных осложнений при преэклампсии.

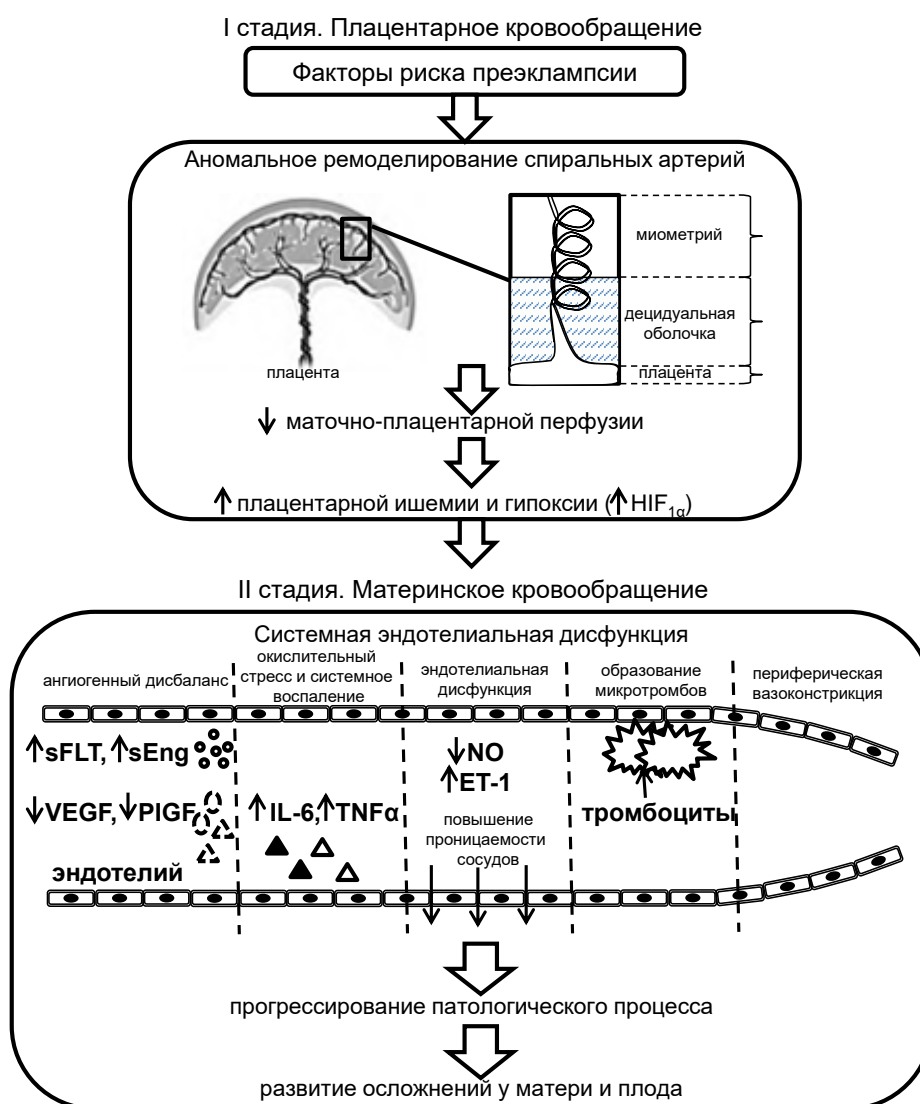
Проведен систематический анализ современной литературы с использованием информационных баз

PubMed, Scopus, MEDLINE, Cochrane Library и eLibrary за период с января 2005 г. по март 2025 г. Стратегия поиска включала комбинации ключевых слов: «преэклампсия», «патогенез», «экспериментальные модели», «отек головного мозга», «синдром задней обратимой энцефалопатии», включая их англоязычный перевод: “preeclampsia”, “pathogenesis”, “experimental models”, “cerebral edema”, “posterior reversible encephalopathy syndrome”. **Критерии включения:** оригинальные исследования, посвященные экспериментальным моделям преэклампсии, с доступным полным текстом. **Критерии исключения:** дублирующие публикации, работы, опубликованные ранее 2005 года. Первоначальный поиск дал 1236 результатов. После удаления дубликатов и скрининга по критериям включения для детального анализа было отобрано 50 публикаций.

**Подтипы преэклампсии**

Преэклампсия является высоковариабельным уникальным человеческим заболеванием, которое спонтанно развивается исключительно во время беременности. Показано пагубное воздействие преэклампсии на мать и ребенка во время беременности и после родов, включая повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, метаболического синдрома, а также когнитивных нарушений в будущем [15]. В настоящее время единственным эффективным методом лечения преэклампсии является досрочное родоразрешение (удаление плаценты) [2, 16].

В то время как симптомы преэклампсии появляются после 20 недель беременности, исходные патогенетические механизмы формируются намного раньше [3, 4, 14]. В литературе описаны несколько различных



**Примечание:** HIF-1α – фактор, индуцируемый гипоксией-1α, sFlt-1 – растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1, sEng – растворимый эндоглин, IL-6 – интерлейкин-6, TNFα – фактор некроза опухоли-α, NO – оксид азота, ET-1 – эндотелин-1.

**РИС.**  
Патогенетическая модель преэклампсии

**FIG.**  
Pathogenetic model of preeclampsia

подтипов преэклампсии, но консенсус относительно их классификации и диагностических критериев отсутствует [17]. Чаще всего ее делят на преэклампсию с ранним началом (< 34 недель беременности), которая, как правило, протекает в более тяжелой форме и связана с задержкой внутриутробного развития, и преэклампсию с поздним началом (> 34 недель беременности), которая обычно не сопровождается высокими рисками. Ранняя преэклампсия считается результатом аномальной плацентации, тогда как позднее начало, скорее всего, является результатом инволюции плаценты и наличия сопутствующих сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний у матери [18]. Также выделяют особый тип преэклампсии, возникающий у 20% женщин с хронической артериальной гипертензией [1, 2].

В исследовании Ren Z. et al. (2021) проводилось РНК-секвенирование образцов плацентарных тканей у пациенток с преэклампсией. В зависимости от времени начала и тяжести клинических симптомов авторами выделяется три клинических подтипа: ранняя тяжелая преэклампсия (Early-onset Severe preeclampsia, EOSPE), поздняя тяжелая преэклампсия (Late-onset severe preeclampsia, LOSPE) и поздняя умеренная преэклампсия (Late-onset mild preeclampsia, LOMPE). В совокупности это исследование предоставляет доказательства, что EOSPE и LOSPE являются двумя разными подтипами преэклампсии с различными молекулярными механизмами, в то время как LOMPE может быть вызвана и не плацентарными факторами. При EOSPE дисрегуляция экспрессии генов, связанных с метаболизмом, может вызывать аномальное маточно-плацентарное кровообращение и приводить к задержке роста плода. При LOSPE дисрегуляция преимущественно связана с экспрессией генов, связанных с иммунитетом [19].

#### **Ограничения современных экспериментальных моделей преэклампсии**

Клинические исследования *in vivo* по определению роли триггерных факторов развития и прогрессии гипертензивных расстройств во время беременности имеют очевидные ограничения, которые обусловлены невозможностью инвазивных экспериментов на беременных по этическим соображениям. Моделирование преэклампсии проводили на различных видах животных, включая собак, овец, нечеловекообразных приматов, мышах и крысах [16, 20]. Большинство доклинических моделей преэклампсии отличаются от состояния человека, поскольку экспериментальная преэклампсия поражает всех животных, в отличие от людей, у которых преэклампсия возникает спонтанно только у части женщин [21].

У животных в природе не существует аналогов преэклампсии, что связано с фундаментальными различиями в плацентации, иммунных взаимодействиях организмов матери и плода, а также эволюционной спецификой репродуктивной системы человека [16, 21]. Структура плаценты нечеловекообразных приматов

(non-human primates, NHP), включая макаков-резусов и бабуинов, является гемомонохориальной и наиболее похожа на структуру плаценты человека. Однако NHP имеют продолжительный период вынашивания, одноплодную беременность и требуют специализированного ухода, размещения и содержания, что является ограничениями работы с этим видом, несмотря на их физиологические преимущества [22].

Крысы и мыши, также как и люди, имеют гемохориальную плацентацию [23]. Преимущества изучения беременности у крыс и мышей включают простоту обращения и содержания, а также короткую продолжительность беременности, что сокращает время и расходы на проведение исследований. Люди и грызуны имеют схожий профиль иммунных клеток, включая естественные клетки-киллеры матки в материнской децидуальной оболочке [20]. Вместе с тем, трансляционный потенциал исследований на грызунах ограничен значительными межвидовыми различиями в плацентации и физиологии беременности грызунов и человека. Для установления маточно-плацентарного кровообращения человека инвазия вневорсинчатого трофобласта начинается рано, и к 8 неделям беременности эндovasкулярные трофобласты уже проникают во внутреннюю часть базальной децидуальной оболочки. В отличие от глубокой инвазии трофобласта в миометрий и ремоделирования маточных артерий у человека, у грызунов плацентация поверхностная с неглубокой инвазией трофобласта в децидуальную базальную оболочку [20, 22]. Кроме того, у крыс, как и у человека, наблюдается схожая дисковидная форма плаценты, но они различаются по гистологической структуре, поскольку у людей структура гемомонохориальная, а у крыс – гемотрихориальная [23].

Измерение уровня артериального давления у животных сопряжено с определенными трудностями. Тонometriю у мышей проводят с помощью хвостовой манжеты, однако данный способ может быть неточным при экстремальных значениях артериального давления [24]. Прямое измерение артериального давления с помощью внутриартериальных катетеров является более точным методом тонометрии и позволяет обнаруживать небольшие изменения артериального давления, но имеет риск инфекционных осложнений [25]. Непрерывная внутриартериальная радиотелеметрия является золотым стандартом, но используется реже из-за высокой стоимости и технической сложности указанного способа [22].

Моделирование PRES-подобных изменений у животных представляет наибольшие сложности из-за ограниченной воспроизводимости комплексного патогенеза преэклампсии. Интеграция плацентарной дисфункции, эндотелиопатии и системного воспаления в одной модели требует одновременного воздействия на несколько патогенетических механизмов развития и прогрессии изучаемого заболевания. Трансляция результатов также ограничивается временной динамикой преэклампсии, которая развивается постепенно, тогда как экспериментальные модели часто используют

острые индукции (например, введение sFlt-1), что не отражает процесс хронического воздействия повреждающих факторов на головной мозг [9, 11, 21].

### Основные типы экспериментальных моделей преэклампсии

Современные экспериментальные модели позволяют имитировать основные клинические проявления преэклампсии, однако их сравнительная эффективность, ограничения и применимость для имитации PRES-подобных симптомов остаются предметом дискуссий [9, 16, 22, 26]. Основные экспериментальные модели преэклампсии основаны на создании ангиогенного дисбаланса, плацентарной ишемии, а также ингибирования эндотелиальной синтазы оксида азота.

### Модели на основе ангиогенного дисбаланса

Согласно современным представлениям, ангиогенный дисбаланс играет центральную роль в развитии преэклампсии [3, 4, 14]. Семейство проангиогенных белков фактора роста эндотелия сосудов (Vascular endothelial growth factor, VEGF) включает пять различных изоформ: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D и плацентарный фактор роста (Placental growth factor, PlGF) [27]. Данные факторы регулируют сосудистую проницаемость и жизнеспособность эндотелиальных клеток, участвуют в васкулогенезе и вазорелаксации, стимулируя синтез оксида азота (NO). Передача сигналов VEGF происходит опосредованно как через рецепторы фактора роста эндотелия сосудов 1 (Vascular endothelial growth factor receptor-1, VEGFR-1) или fms-подобную тирозинкиназу-1 (Flt-1), так и через VEGFR2, тогда как PlGF связывается только с Flt-1 [28]. При нормальной беременности постепенно повышается экспрессия и выработка VEGF и PlGF, но не в полной мере определено, с помощью каких механизмов головной мозг и ГЭБ адаптируются к таким изменениям.

В условиях плацентарной гипоксии при преэклампсии наблюдается усиленная выработка растворимого рецептора Flt-1 (Soluble fms-like tyrosine Kinase 1, sFlt-1), представляющего собой альтернативно сплайсированный вариант полноразмерного рецептора, в котором отсутствуют трансмембранный и цитозольный домены, а сохранен только домен внеклеточного распознавания для связывания VEGF и PlGF [14, 28]. Авторы Zeisler H. et al. (2016) обнаружили положительную прогностическую ценность соотношения sFlt-1 к PlGF в отношении развития преэклампсии: при значении выше 38, преэклампсия развивалась в течение последующих 4 недель (Se = 66,2 (95% CI: 54,0–77,0) %, Sp = 83,1 (95% CI: 79,4–86,3) %,  $p < 0,001$ ) [29]. Использование тестов на соотношение sFlt-1/PlGF, проведенных методом иммуноферментного анализа, в сочетании со стандартной клинической оценкой и последующим клиническим наблюдением были одобрены Национальным институтом здравоохранения и совершенствования медицинской помощи (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) Великобритании в 2021 г. [20].

Сверхэкспрессия или введение циркулирующей растворимой sFlt-1 и растворимого эндоглина (Soluble endoglin, sEng) беременным грызунам (крысам и мышам) вызывает развитие фенотипа, подобного преэклампсии. По данным Bergmann A. et al. (2010), причиной повышения артериального давления при преэклампсии является не только избыток sFlt-1, но и дефицит свободных проангиогенных факторов, таких как VEGF и PlGF. В своем исследовании на мышах они вводили аденовирус (Adenovirus, Ad), экспрессирующий sFlt (Ad-sFlt-1), в ответ на что, у животных развивалась артериальная гипертензия, протеинурия и гломерулярный эндотелиоз. При одновременном введении Ad-VEGF зарегистрировано уменьшение выраженности симптомов преэклампсии [30]. Полученные данные указывают на то, что избыток sFlt-1 и одновременное истощение свободного VEGF и PlGF играют важную роль в патогенезе преэклампсии. Согласно данным, полученным Jiang Z. et al. (2010), у мышей, подвергшихся воздействию экзогенного sFlt-1, наблюдалась тканевая гипоксия и окислительный стресс в трофобласте, что способствовало развитию порочного круга и вызывало еще большую секрецию sFlt-1 [31].

В экспериментальной модели HELLP-синдрома, разработанной Bean C. et al. (2018), беременным крысам вводили рекомбинантные белки sFlt-1 и sEng в дозах 4,7 и 7 мкг/кг/сут. соответственно, начиная с 12-го дня гестации. Инфузия антиангиогенных белков беременным крысам приводила к повышению артериального давления, увеличению гемолиза и уровня печеночных ферментов, а также приводила к снижению содержания тромбоцитов. Также наблюдалось значительное нарушение миогенного ответа и повышенная проницаемость ГЭБ с развитием отека в задней коре и стволе головного мозга. Результаты проведенного исследования показывают, что периферический антиангиогенный дисбаланс во время беременности связан со снижением миогенного тонуса, вазогенным отеком и повышением проницаемости ГЭБ [32].

В модели индукции ангиогенного дисбаланса, предложенной Wallace K. et al. (2014), обнаружена индукция синтеза провоспалительных цитокинов (интерлейкин (Interleukin, IL)-6, IL-17, фактор некроза опухоли-альфа (Tumor Necrosis Factor Alpha, TNF- $\alpha$ )), высвобождающихся CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> T-клетками с развитием PRES-подобных церебральных изменений в виде вазогенного отека в задних отделах головного мозга, дисфункции ГЭБ с экстравазацией фибриногена и вазогенной энцефалопатии [33]. При фармакологическом блокировании активированных CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> T-клеток, проведенном в исследовании Bean C. et al. (2016) на ангиогенной модели HELLP-синдрома у беременных крыс, наблюдалось уменьшение PRES-подобных симптомов. Полученные результаты указывают на то, что периферическое воспаление, возникающее при преэклампсии, напрямую влияет на проницаемость ГЭБ [32].

В настоящее время считается, что высокие уровни sFlt-1 приводят к ангиогенному дисбалансу,

но основной клеточный механизм, посредством которого данный антиангиогенный фактор вызывает эндотелиальную дисфункцию, изучен не в полной мере, и еще меньше известно о его потенциальном воздействии на ГЭБ [28]. Также, несмотря на многочисленные исследования, не установлены пороговые уровни sFlt-1, которые достоверно вызывают генерализованную эндотелиальную дисфункцию. Выявлено, что sFlt-1 действует как рецептор-ловушка VEGFR1, связывая как VEGF, так и PlGF, а также образует гетеродимер с VEGFR2, блокируя активацию последнего. Следовательно, можно предложить, что при преэклампсии sFlt-1 является антагонистом передачи сигналов VEGFR2, уравнивая эффекты передачи сигналов VEGF, регулируя проницаемость ГЭБ [34]. 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 [35].

Экспрессия VEGFR1 и VEGFR2 в эндотелиальных клетках сосудов головного мозга отличается от наблюдаемого в периферических сосудах, а компоненты нейроваскулярной единицы ГЭБ обеспечивают также паракринную секрецию VEGF. Результаты исследования свидетельствуют о потенциальном нейропротекторном эффекте sFlt-1 при преэклампсии, реализуемом через модуляцию проницаемости гематоэнцефалического барьера путем ингибирования VEGFR2-опосредованной сигнализации [28]. 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) [28].

Преимуществами модели ангиогенного дисбаланса является специфичность для изучения роли антиангиогенных факторов и высокая PRES-релевантность с возможностью воспроизведения ключевых церебральных осложнений в виде дисфункции ГЭБ с развитием отека головного мозга. Основным недостатком предложенной модели является ограниченное воспроизведение хронической плацентарной гипоксии.

### Модели плацентарной ишемии

При нормальной беременности ремоделирование маточных спиральных артерий в течение первого триместра способствует снижению маточно-плацентарного сосудистого сопротивления и увеличению маточно-плацентарного кровотока. При преэклампсии наблюдается аномальное ремоделирование маточных спиральных артерий, что приводит к снижению

маточно-плацентарного кровотока на 50–70 %, относительно нормальных значений [36, 37].

Модель сниженного перфузионного давления матки (Reduced Uterine Perfusion Pressure, RUPP) реализована на собаках, кроликах, овцах, морских свинках, нечеловеческих приматах и мышах, однако наиболее часто используемыми животными являются крысы [22, 36, 37]. Давление перфузии матки у беременной крысы весом 200–250 г снижают путем наложения на 14-й день гестации серебряного зажима с внутренним диаметром 0,203 мм на аорту ниже почечных артерий, но выше ее бифуркации. Поскольку компенсаторный приток крови к плаценте происходит за счет адаптивного увеличения кровотока в яичниках, дополнительно проводится клипирование серебряными зажимами с внутренним диаметром 0,1 мм левой и правой маточной аркады у места выхода яичниковых артерий. Хирургическая процедура приводит к снижению как маточного, так и плацентарного кровотока примерно на 40 %, а артериальное давление увеличивается примерно на 20–25 мм рт. ст. к 19 дню беременности [16, 38].

Модель RUPP имитирует характерные для преэклампсии симптомы в виде развития артериальной гипертензии (увеличение среднего артериального давления примерно на 20–30 мм рт. ст.) и протеинурии. Хроническая индуцированная плацентарная ишемия приводит к увеличению экспрессии фактора, индуцируемого гипоксией 1-альфа (Hypoxia-inducible factor 1-alpha, HIF-1 $\alpha$ ) и иммунореактивного sFlt1 и Eng, с одновременным снижением концентрации VEGF и PlGF в плаценте и плазме крови беременной крысы. У крыс RUPP развивается генерализованная эндотелиальная дисфункция, характеризующаяся снижением продукции оксида азота с одновременным увеличением уровня сосудистого эндотелина-1 (Endothelin-1, ET-1) и активных форм кислорода. Также наблюдаются признаки задержки роста плода с уменьшением размера и веса детенышей [38].

Модель RUPP является полезным инструментом для изучения механизмов, посредством которых плацентарная ишемия запускает иммунный дисбаланс и системное воспаление у матери. У крыс RUPP наблюдается повышенная продукция провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-17) и агонистических аутоантител к рецептору ангиотензина 1 типа (Angiotensin II type 1 receptor autoantibody, AT1-AA), активация системы комплемента, а также дисбаланс между Т-хелперами и Т-регуляторными клетками [36]. Артериальная гипертензия у крыс RUPP характеризуется увеличением общего периферического сопротивления со снижением сердечного выброса и системными гемодинамическими нарушениями, характерными для преэклампсии у женщин [16].

Предложенная модель может быть использована для изучения механизмов цереброваскулярных нарушений, однако не в полной мере известно, какие факторы ответственны за дисфункцию ГЭБ, отек головного мозга и нарушение мозгового кровотока вследствие плацентарной ишемии. В исследовании Ryan M.J. et al.

(2011) показано, что плацентарная ишемия у беременных крыс приводит к нарушению миогенного тонуса в средних мозговых артериях. Нарушение миогенной реактивности средних мозговых артерий связано с повышенным содержанием жидкости в головном мозге в модели RUPP по сравнению с группами контроля [39]. Результаты *ex vivo* затем были проверены Warrington J.P. et al. (2014) *in vivo*, где было показано, что нарушенная миогенная реактивность церебральных сосудов связана с нарушенной ауторегуляцией мозгового кровотока, что увеличивает проницаемость ГЭБ и приводит к развитию отека головного мозга [26].

Исследование, проведенное Clayton A.M. et al. (2018), показало, что наличие отека заднего коркового отдела головного мозга у экспериментальных крыс с RUPP через 2 месяца после родов связано с повышением содержания провоспалительных цитокинов (Воспалительный белок макрофагов (Macrophage inflammatory protein, MIP2), RANTES (CCL5), IL-17, IL-12(p70), IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-4) и активацией 4 типа микроглии. При изучении экспрессии белков, ассоциированных с ГЭБ, выявлено снижение окклюдина (Occludin, OCLN), при отсутствии изменений со стороны клаудина-1 (Claudine-1, CLDN), аквапорина-4 (AQP4) и протеина плотных контактов-1 (Zonula occludens, ZO-1) [25].

Согласно исследованию Warrington J.P. et al. (2015), крысы с RUPP имеют более короткий латентный период до начала судорог, вызванных внутрибрюшинным введением проконвульсивного препарата (40 мг/кг пентилентетразола), по сравнению с беременными крысами контрольной группы, что авторы связывают с повышенной концентрацией провоспалительных цитокинов (эотаксина (CCL11), IL-2, IL-17, IL-18) в спинномозговой жидкости. При этом плацентарная ишемия не оказывает влияния на продолжительность приступов [40]. Модель RUPP также использовалась в качестве инструмента для исследования потенциального терапевтического эффекта препаратов при лечении преэклампсии. В исследовании Zhang L.W. et al. (2016) показано, что сульфат магния ( $MgSO_4$ ) способен снижать уровень провоспалительных цитокинов в спинномозговой жидкости, синтез которых был вызван ишемией плаценты [41].

Модель RUPP релевантна для изучения многих системных осложнений плацентарной ишемии, включая артериальную гипертензию, сосудистую и иммунную дисфункцию. Однако ее ограничением является то, что она не раскрывает механизмы, участвующие в нарушении процесса ранней плацентации, включающие ранние иммунные нарушения, инвазию трофобласта и аномальное ремоделирование сосудов спиральных артерий. Более того, предложенная модель характеризуется технической сложностью и высокой смертностью плодов [21, 42].

### Модели на основе ингибирования эндотелиальной синтазы оксида азота

Во время беременности синтез оксида азота (NO) и его высвобождение в эндотелиальных клетках

играют важную роль в вазодилатации и регуляции сосудистого тонуса. Синтаза оксида азота (Nitric Oxide Synthase, NOS), включая изоформу, экспрессируемую в эндотелии сосудов, или эндотелиальную NOS (Endothelial Nitric Oxide Synthase, eNOS), катализирует выработку NO из L-аргинина [11, 16, 20, 22]. Согласно результатам исследования Shu W. et al. (2018), хроническое введение неселективного ингибитора eNOS N-нитро-L-аргининметилового эфира (N(omega)-Nitro-L-Arginine Methyl Ester, L-NAME) крысам приводит к дозозависимому развитию артериальной гипертензии (среднее артериальное давление повышается на 50 мм рт. ст. на поздних сроках беременности) в сочетании с протеинурией, сужением почечных сосудов, снижением скорости почечной фильтрации, тяжело-му эндотелиозу, повышению соотношения sFlt-1/PlGF с увеличением заболеваемости и смертности экспериментальных животных и их плодов [24].

Одно из ограничений, связанных с этой моделью, заключается в том, что существуют противоречивые данные о роли NO у женщин с преэклампсией [21, 43]. Ввиду крайне низкой стабильности NO (период полураспада < 30 с), интегральную нитроксидергическую активность чаще всего оценивают по суммарному содержанию стабильных конечных метаболитов – нитратов ( $NO_3^-$ ) и нитритов ( $NO_2^-$ ). Обнаружено, что уровни метаболитов NO также различаются в подтипах преэклампсии с ранним и поздним началом [21, 43]. Потенциальные механизмы измененного синтеза и биодоступности NO являются результатом транскрипционной и посттрансляционной модуляции NOS, включая циклы фосфорилирования/дефосфорилирования, сопряжения/разъединения NOS, биодоступность тетрагидробиоптерина, взаимодействие кальция/кальмодулина-NOS и кавеолина-1-NOS. При увеличении синтеза NO в фетоплацентарной сосудистой сети может снижаться его биодоступность из-за высокого окислительного стресса, наблюдаемого при преэклампсии [43].

Во время беременности NO участвует в регуляции не только системного, но и мозгового кровотока. Фармакологическое ингибирование NOS смещает давление ауторегуляторного прорыва церебрального кровотока в сторону значительно более высоких уровней артериальной гипертензии. Исследование Talman W.T. et al. (2007) показало, что селективное ингибирование нейрональной NOS (neuronal NOS, nNOS) ослабляет ауторегуляторный прорыв, при котором продукция NO может влиять на ауторегуляцию мозгового кровотока через nNOS, в дополнение к eNOS. Ингибирование eNOS и nNOS может снижать NO-зависимую вазодилатацию в церебральных сосудах, тем самым обеспечивая защиту от принудительной дилатации при острой гипертензии [44].

В исследовании Cipolla M.J. et al. (2012) проводился сравнительный анализ плотности периваскулярной симпатической иннервации средних и задних мозговых артерий у беременных и небеременных крыс с целью установления взаимосвязи между

симпатической иннервацией и ауторегуляцией церебрального кровотока в различных отделах мозга при беременности. Для исследования роли NO в изменениях ауторегуляции мозгового кровотока во время беременности сравнивалась экспрессия матричной РНК (мРНК) eNOS и nNOS в передних и задних отделах коры головного мозга. В ходе проведенного исследования не обнаружена разница в ауторегуляции мозгового кровотока у небеременных крыс между областями мозга, в то время как у беременных животных ауторегуляция смещена в сторону более низкого уровня артериального давления в задних отделах головного мозга. Повышение эффективности ауторегуляции мозгового кровотока во время беременности было связано не с увеличением периваскулярной симпатической иннервации, а со снижением экспрессии eNOS в обеих областях мозга по сравнению с небеременными. Однако было выявлено повышение экспрессии nNOS в задних отделах коры головного мозга, что приводило к нарушению ауторегуляции церебрального кровотока и способствовало более быстрому формированию вазогенного гидростатического отека в данной области – характерного патологического PRES и эклампсии [12].

Преимуществом модели L-NAME в исследованиях преэклампсии является быстрое развитие симптомов, характерных для данного заболевания. Однако данная модель не является специфичной для преэклампсии. У небеременных мышей, которым вводили L-NAME, также наблюдалось повышение артериального давления [45]. Также данная экспериментальная модель не имеет высокую PRES-релевантность, так как воспроизводит церебральную вазоконстрикцию, ишемию и нейровоспаление, а для индукции вазогенного отека требуется дополнительная острая гипертензия, вызванная инфузией ангиотензина II [11, 16, 20, 21].

**Особенности моделей преэклампсии с PRES-подобными проявлениями**

Экспериментальные модели преэклампсии с PRES-подобными проявлениями у беременных животных направлены на воспроизведение ключевых патогенетических механизмов, включающих эндотелиальную дисфункцию, нарушение ауторегуляции мозгового кровотока, дисфункцию ГЭБ, приводящих к вазогенному отеку преимущественно в затылочных долях головного мозга. Данные процессы сложно воспроизвести в экспериментальных моделях из-за их многофакторности и временной динамики [46]. В таблице 1 представлена сравнительная характеристика основных экспериментальных моделей преэклампсии по развитию PRES-подобных изменений [9, 16, 22, 26].

Все текущие модели PRES имеют гипертонический фон, к которому были добавлены другие триггеры (острая артериальная гипертензия, токсичность лекарственных средств и воспаление), и являются вторичными по отношению к преэклампсии/эклампсии. Основные модели с PRES-подобными проявлениями включают гипертензивные и комбинированные модели. Гипертензивные модели характеризуются острой артериальной гипертензией, инициированной инфузией вазоконстрикторов: ангиотензина II (Angiotensin II, ANG II) или фенилэфрина (Phenylephrine, PE) [9]. Данная модель вызывает у животных дисфункцию ГЭБ, нарушение ауторегуляции мозгового кровотока в сторону гиперперфузии и вазогенный отек в задних отделах головного мозга [47]. Исследование Carone C. et al. (2012) показало, что дисфункция церебральной сосудистой сети происходит до развития артериальной гипертензии в модели, вызванной ANG II [48].

Комбинированные модели основаны на воспроизведении преэклампсии (sFLT / RUPP / L-NAME) в сочетании с имитированием острой артериальной

**ТАБЛИЦА 1**

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МОДЕЛЕЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ ПО РАЗВИТИЮ PRES-ПОДОБНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ**

Параметр	sFlt-1/sEng	RUPP	L-NAME
Механизм	Антиангиогенная среда	Плацентарная ишемия	Ингибирование eNOS
Нарушение ГЭБ	Умеренное	Умеренное	Низкое
Воспроизводимость PRES-подобных изменений	Умеренная	Умеренная	Умеренная
Преимущества	Высокая специфичность для изучения роли антиангиогенных факторов	Изучение связи плацентарной ишемии с системными осложнениями	Быстрое развитие симптомов
Недостатки	Ограниченное моделирование хронической плацентарной гипоксии	Техническая сложность и высокая смертность плодов	Неспецифичность механизмов, не полностью имитирует плацентарную дисфункцию

**Примечания:** sFlt-1/sEng – растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1/растворимый эндоглин, RUPP – модель сниженного перфузионного давления матки, L-NAME – N-нитро-L-аргининметиловый эфир, PRES – синдром задней обратимой энцефалопатии, eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота, ГЭБ – гематоэнцефалический барьер.

**TABLE 1**

**COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE MAIN EXPERIMENTAL MODELS OF PREECLAMPSIA FOR THE DEVELOPMENT OF PRES-LIKE CHANGES**

**ТАБЛИЦА 2**

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА  
МОДЕЛЕЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ, МОДЕЛЕЙ  
PRES И КОМБИНИРОВАННЫХ МОДЕЛЕЙ  
(ПРЕЭКЛАМПСИЯ + PRES)**

**TABLE 2**

**COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF  
PREECLAMPSIA MODELS, PRES MODELS AND  
COMBINED MODELS (PREECLAMPSIA + PRES)**

Критерий	Модели преэклампсии	Модели PRES	Комбинированные модели (преэклампсия+PRES)
Основной механизм	Эндотелиальная дисфункция, ишемия плаценты	Нарушение ауторегуляции мозгового кровотока, дисфункция ГЭБ, вазогенный отек	Сочетанное действие преэклампсии и артериальной гипертензии
Гистопатология	Плацентарные нарушения, системный окислительный стресс и воспаление	Отек головного мозга, периваскулярные кровоизлияния, нейровоспаление, повреждение ГЭБ	Сочетанные изменения (плацента + головной мозг)
Гемодинамика	Умеренная гипертензия	Острая тяжелая артериальная гипертензия	Прогрессирующая артериальная гипертензия + ишемия
Нарушение ГЭБ	Умеренное	Выраженное	Максимально выраженное
Локализация поражения	Системные проявления	Задние отделы мозга (кортикальные зоны)	Мультисистемное + церебральное поражение
Обратимость	Частичная (после родов)	Частичная (при контроле артериального давления)	Зависит от тяжести модели

**Примечания:** PRES – синдром задней обратимой энцефалопатии, ГЭБ – гематоэнцефалический барьер.

гипертензии (ANG II, PE) или системного воспаления [9, 16]. При введении низких доз липополисахарида (Lipopolysaccharide, LPS) индуцируется системное воспаление, развивается артериальная гипертензия, протеинурия и задержка роста плода [16, 49]. Сочетанное введение LPS и проэпилептического препарата пентилентетразола (Pentylentetrazol, PTZ) вызывает эклампсиеподобные судороги, дисфункцию ГЭБ со снижением ZO-1, цитокиновый шторм с повышением TNF-α, IL-1β и IL-6 и массивной активацией микроглии. Данная модель воспроизводит выраженный вазогенный отек в затылочных долях головного мозга, аналогичный клиническому PRES [50]. В таблице 2 представлена сравнительная характеристика моделей преэклампсии, моделей PRES и комбинированных моделей (преэклампсия + PRES) [9, 16, 22, 26].

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Несмотря на то, что преэклампсия является одной из основных причин материнской смертности и одним из основных факторов материнской и перинатальной заболеваемости, механизмы, ответственные за ее патогенез, еще не полностью изучены. Церебральные осложнения преэклампсии остаются глобальной проблемой здравоохранения. Несмотря на то, что преэклампсия является специфической для человека патологией, экспериментальное моделирование преэклампсии на животных с PRES-подобными проявлениями необходимо для изучения патогенеза, разработки ранних методов

диагностики и новых терапевтических стратегий. Существующие модели преэклампсии способны в той или иной степени имитировать основные клинические проявления данного осложнения беременности, включающие артериальную гипертензию, протеинурию, нарушение функции почек и печени, а также церебральные расстройства. Однако каждая из представленных моделей не в полной мере отражает сложный и многогранный патогенез прогрессирования преэклампсии, что является существенным их ограничением.

Проведенный сравнительный анализ основных моделей преэклампсии показал, что для углубленного изучения PRES оптимальными являются комбинированные модели преэклампсии с индукцией острой артериальной гипертензии или системного воспаления, что позволяет исследовать как системные, так и церебральные проявления данного заболевания. Комбинированные подходы в моделировании демонстрируют наибольшую клиническую релевантность, однако требуют дальнейшей оптимизации для снижения летальности и учета генетических факторов. Совершенствование моделей преэклампсии на животных повысит их трансляционную ценность по отношению к человеческому организму и приблизит к решению одной из главных загадок акушерства – предупреждению развития преэклампсии.

**Финансирование**

Никто из авторов данной статьи не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**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. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ. Res.* 2020; 126(1): e8. doi: 10.1161/RES.0000000000000315
3. Mustary M, Ansariadi, Syam A, Riskiyani S, Erika KA, Moedjiono AI, et al. Preeclampsia: Etiology, Pathophysiology, Risk Factors, Impact and Prevention: A Narrative Review. *Iran J Public Health*. 2024; 53(11): 23922403. doi: 10.18502/ijph.v53i11.16941
4. 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
5. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. *Hypertension*. 2018; 72(1): 24–43. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10803
6. Fishel Bartal M, Sibai BM. Eclampsia in the 21<sup>st</sup> century. *Am J Obstet Gynecol*. 2022; 226(2S): S1237–S1253. doi: 10.1016/j.ajog.2020.09.037
7. 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
8. 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
9. Largeau B, Bergeron S, Auger F, Salmon Gandonnière C, Jonville-Béra AP, Ehrmann S, et al. Experimental Models of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: A Review From Pathophysiology to Therapeutic Targets. *Stroke*. 2024; 55(2): 484–493. doi: 10.1161/STROKEAHA.123.044533
10. 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
11. 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
12. Cipolla MJ, Bishop N, Chan SL. Effect of pregnancy on autoregulation of cerebral blood flow in anterior versus posterior cerebrum. *Hypertension*. 2012; 60(3): 705–711. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.198952
13. Claassen JAHR, Thijssen DHJ, Panerai RB, Faraci FM. Regulation of cerebral blood flow in humans: physiology and clinical implications of autoregulation. *Physiol Rev*. 2021; 101(4): 1487–1559. doi: 10.1152/physrev.00022.2020
14. 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
15. Turbeville HR, Sasser JM. Preeclampsia beyond pregnancy: long-term consequences for mother and child. *Am J Physiol Renal. Physiol*. 2020; 318(6): F1315–F1326. doi: 10.1152/ajprenal.00071.2020
16. Bakrania BA, George EM, Granger JP. Animal models of preeclampsia: investigating pathophysiology and therapeutic targets. *Am J Obstet Gynecol*. 2022; 226(2S): S973–S987. doi: 10.1016/j.ajog.2020.10.025
17. Roberts JM, Rich-Edwards JW, McElrath TF, Garmire L, Myatt L; Global Pregnancy Collaboration. Subtypes of Preeclampsia: Recognition and Determining Clinical Usefulness. *Hypertension*. 2021; 77(5): 1430–1441. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120
18. Aneman I, Pienaar D, Suvakov S, Simic TP, Garovic VD, McClements L. Mechanisms of Key Innate Immune Cells in Early- and Late-Onset Preeclampsia. *Front Immunol*. 2020; 11: 1864. doi: 10.3389/fimmu.2020.01864
19. Ren Z, Gao Y, Gao Y, Liang G, Chen Q, Jiang S, et al. Distinct placental molecular processes associated with early-onset and late-onset preeclampsia. *Theranostics*. 2021; 11(10): 5028–5044. doi: 10.7150/thno.56141
20. Ramdin S, Baijnath S, Naicker T, Govender N. The Clinical Value of Rodent Models in Understanding Preeclampsia Development and Progression. *Curr Hypertens. Rep*. 2023; 25(6): 77–89. doi: 10.1007/s11906-023-01233-9
21. Marshall SA, Hannan NJ, Jelinic M, Nguyen TPH, Girling JE, Parry LJ. Animal models of preeclampsia: translational failings and why. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol*. 2018; 314(4): R499–R508. doi: 10.1152/ajp-regu.00355.2017
22. Chau K, Welsh M, Makris A, Hennessy A. Progress in preeclampsia: the contribution of animal models. *J Hum Hypertens*. 2022; 36(8): 705–710. doi: 10.1038/s41371-021-00637-x
23. Soares MJ, Varberg KM, Iqbal K. Hemochorial placentation: development, function, and adaptations. *Biol Reprod*. 2018; 99(1): 196–211. doi: 10.1093/biolre/i0y049
24. Shu W, Li H, Gong H, Zhang M, Niu X, Ma Y, et al. Evaluation of blood vessel injury, oxidative stress and circulating inflammatory factors in an L-NAME-induced preeclampsia-like rat model. *Exp Ther Med*. 2018; 16(2): 585–594. doi: 10.3892/etm.2018.6217
25. Clayton AM, Shao Q, Paauw ND, Giambone AB, Granger JP, Warrington JP. 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

26. Warrington JP, Fan F, Murphy SR, Roman RJ, Drummond HA, Granger JP, et al. Placental ischemia in pregnant rats impairs cerebral blood flow autoregulation and increases blood-brain barrier permeability. *Physiol. Rep.* 2014; 2(8): e12134. doi: 10.14814/phy2.12134
27. 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
28. 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
29. Zeisler H, Llorba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennstrom M, et al. Predictive Value of the sFlt-1:PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med.* 2016; 374(1): 13–22. doi: 10.1056/NEJMoa1414838
30. Bergmann A, Ahmad S, Cudmore M, Gruber AD, Wittschen P, Lindenmaier W, et al. Reduction of circulating soluble Flt-1 alleviates preeclampsia-like symptoms in a mouse model. *J Cell Mol Med.* 2010; 14(6B): 1857–1867. doi: 10.1111/j.1582-4934.2009.00820.x
31. Jiang Z, Zou Y, Ge Z, Zuo Q, Huang SY, Sun L. A Role of sFlt-1 in Oxidative Stress and Apoptosis in Human and Mouse Pre-Eclamptic Trophoblasts. *Biol Reprod.* 2015; 93(3): 73. doi: 10.1095/biolreprod.114.126227
32. Bean C, Spencer SK, Bowles T, Kyle PB, Williams JM, Gibbens J, et al. Inhibition of T-cell activation attenuates hypertension, TNF $\alpha$ , IL-17, and blood-brain barrier permeability in pregnant rats with angiogenic imbalance. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2016; 76(4): 272–279. doi: 10.1111/aji.12547
33. Wallace K, Morris R, Kyle PB, Cornelius D, Darby M, Scott J, et al. Hypertension, inflammation and T lymphocytes are increased in a rat model of HELLP syndrome. *Hypertens Pregnancy.* 2014; 33(1): 41–54. doi: 10.3109/10641955.2013.835820
34. Bergman L, Acurio J, Leon J, Gatu E, Friis T, Neland 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
35. 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.bbdis.2022.166451
36. Bakrania BA, Hall ME, Shahul S, Granger JP. The Reduced Uterine Perfusion Pressure (RUPP) rat model of preeclampsia exhibits impaired systolic function and global longitudinal strain during pregnancy. *Pregnancy Hypertens.* 2019; 18: 169–172. doi: 10.1016/j.preghy.2019.10.001
37. Boeldt DS, Bird IM. Vascular adaptation in pregnancy and endothelial dysfunction in preeclampsia. *J Endocrinol.* 2017; 232(1): R27–R44. doi: 10.1530/JOE-16-0340
38. Li J, LaMarca B, Reckelhoff JF. A model of preeclampsia in rats: the reduced uterine perfusion pressure (RUPP) model. *Am J Physiol Heart Circ. Physiol.* 2012; 303(1): H1–H8. doi: 10.1152/ajpheart.00117.2012
39. Ryan MJ, Gilbert EL, Glover PH, George EM, Masterson CW, McLemore GR Jr, et al. Placental ischemia impairs middle cerebral artery myogenic responses in the pregnant rat. *Hypertension.* 2011; 58(6): 1126–1131. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.181453
40. Warrington JP. Placental ischemia increases seizure susceptibility and cerebrospinal fluid cytokines. *Physiol Rep.* 2015; 3(11): e12634. doi: 10.14814/phy2.12634
41. 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
42. LaMarca B, Amaral LM, Harmon AC, Cornelius DC, Faulkner JL, Cunningham MW Jr. Placental Ischemia and Resultant Phenotype in Animal Models of Preeclampsia. *Curr Hypertens Rep.* 2016; 18(5): 38. doi: 10.1007/s11906-016-0633-x
43. Leiva A, Fuenzalida B, Barros E, Sobrevia B, Saloso R, Saez T, et al. Nitric oxide is a central common metabolite in vascular dysfunction associated with diseases of human pregnancy. *Curr Vasc Pharmacol.* 2016; 14(3): 237–259. doi: 10.2174/1570161114666160222115158
44. Talman WT, Nitschke Dragon D. Neuronal nitric oxide mediates cerebral vasodilatation during acute hypertension. *Brain Res.* 2007; 1139: 126–132. doi: 10.1016/j.brainres.2007.01.008
45. Yadav VR, Teng B, Mustafa SJ. Enhanced A<sub>1</sub> adenosine receptor-induced vascular contractions in mesenteric artery and aorta of in L-NAME mouse model of hypertension. *Eur J Pharmacol.* 2019; 842: 111–117. doi: 10.1016/j.ejphar.2018.10.024
46. Магомедова Ш.М., Мурашко А.В. Варианты экспериментального моделирования плацентарной недостаточности и преэклампсии. *Известия Дагестанского государственного педагогического университета. Естественные и точные науки.* 2012; 1(18): 66-71. [Magomedova ShM, Murashko AV. Experimental modeling options for placental insufficiency and preeclampsia. *Proceedings of the Dagestan State Pedagogical University. Natural and exact sciences.* 2012; 1(18): 66-71. (In Russ.)].
47. Wang Q, Huang B, Shen G, Zeng Y, Chen Z, Lu C, et al. Blood-Brain Barrier Disruption as a Potential Target for Therapy in Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: Evidence From Multimodal MRI in Rats. *Front Neurol.* 2019; 10: 1211. doi: 10.3389/fneur.2019.01211
48. Capone C, Faraco G, Park L, Cao X, Davisson RL, Iadecola C. The cerebrovascular dysfunction induced by slow pressor doses of angiotensin II precedes the development of hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011; 300(1): H397–H407. doi: 10.1152/ajpheart.00679.2010
49. Cotechini T, Komisarenko M, Sperou A, Macdonald-Goodfellow S, Adams MA, Graham CH. Inflammation in rat pregnancy inhibits spiral artery remodeling

leading to fetal growth restriction and features of pre-eclampsia. *J Exp Med.* 2014; 211(1): 165–179. doi: 10.1084/jem.20130295

50. Fang X, Liang Y, Chen D, Liu Y, Xie M, Zhang W. Contribution of excess inflammation to a possible rat

model of eclamptic reversible posterior leukoencephalopathy syndrome induced by lipopolysaccharide and pentylenetetrazol: A preliminary study. *Cytokine.* 2020; 135: 155212. doi: 10.1016/j.cyto.2020.155212

#### Сведения об авторах

**Таскина Елизавета Сергеевна** – кандидат медицинских наук, доцент, 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 Намзатович** – 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 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, Заслуженный врач РФ, 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, 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.), Honored Doctor of the Russian Federation, 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>