

© Коллектив авторов, 2018

Т.В. СКОВОРОДИНА, П.А. ВИШНЯКОВА, Д.В. ЦВИРКУН,
Р.Г. ШМАКОВ, М.Ю. ВЫСОКИХ, К.А. КАЛАЧИН, А.В. ПЫРЕГОВ**ВЛИЯНИЕ НЕИНВАЗИВНОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ТЕРАПИИ
У БЕРЕМЕННЫХ С РАННЕЙ ТЯЖЕЛОЙ ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ
НА УРОВНИ МАРКЕРОВ ПРЕЭКЛАМПСИИ
И МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ DAMPS**ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии
им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, Москва**Цель исследования.** Оценка клинической эффективности респираторной терапии CPAP в лечении ранней тяжелой преэклампсии на основании клинико-лабораторных данных и уровня митохондриальных DAMPs.**Материал и методы.** Измерение лабораторных показателей (АЛТ, АСТ, ШФ, ЛДГ в биохимическом анализе крови и протеинурии в общем анализе мочи) у женщин с тяжелой преэклампсией до и после CPAP-терапии. Микровезикулярная фракция плазмы была получена методом дифференциального центрифугирования крови пациенток. Определение уровня OPA1-L и pre-TFAM проводилось методом вестерн-блот анализа с детекцией хемилюминисценции.**Результаты.** Было обнаружено достоверное снижение уровня плацентарного фактора роста (PIGF), растворимой fms-подобной тирозинкиназы (sFlt-1), АЛТ и показателей протеинурии уже после 1 курса CPAP-терапии у пациенток с ранней тяжелой преэклампсией. Также было обнаружено снижение содержания OPA1-L, вероятного прогностического маркера тяжелой преэклампсии.**Заключение.** Эффективность CPAP-терапии подтверждается снижением показателей ключевых клинических маркеров преэклампсии, в том числе и miDAMP маркера – OPA1-L.**Ключевые слова:** преэклампсия, тяжелая преэклампсия, CPAP-терапия маркеры, DAMPs, окислительный стресс.**Вклад авторов.** Сковородина Т.В., Вишнякова П.А., Цвиркун Д.В., Шмаков Р.Г., Высоких М.Ю., Калачин К.А., Пырегов А.В.: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.**Финансирование.** Работа была поддержана грантом РФФИ 16-29-07436 офи_м «Особенности биогенеза митохондрий при плацентарной недостаточности и системном окислительном стрессе, приводящем к формированию синдрома задержки развития плода и внутриутробному программированию постнатальных нарушений метаболического типа», а также поддержана стипендией Президента РФ (СП-4132.2018.4).*Для цитирования:* Сковородина Т.В., Вишнякова П.А., Цвиркун Д.В., Шмаков Р.Г., Высоких М.Ю., Калачин К.А., Пырегов А.В. Влияние неинвазивной респираторной терапии у беременных с ранней тяжелой преэклампсией на уровни маркеров преэклампсии и митохондриальных DAMPs. Акушерство и гинекология. 2018; 10: 52-8.
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.10.52-58>T.V. SKOVORODINA, P.A. VISHNYAKOVA, D.V. TSVIRKUN,
R.G. SHMAKOV, M.Yu. VYSOKIKH, K.A. KALACHIN, A.V. PYREGOV**IMPACT OF NONINVASIVE RESPIRATORY THERAPY IN PREGNANT WOMEN
WITH EARLY SEVERE PREECLAMPSIA ON THE LEVELS
OF PREECLAMPSIA MARKERS AND MITOCHONDRIAL DAMPS**National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov,
Ministry of Health of Russia, Moscow 117997, Ac. Oparina str. 4, Russia**Objective.** To evaluate the clinical efficiency of continuous positive airway pressure (CPAP) therapy in the treatment of early severe preeclampsia according to clinical and laboratory findings and mitochondrial damage-associated molecular pattern (DAMP) levels.**Material and methods.** Blood biochemical tests were carried out to measure laboratory parameters (ALT, AST, AP, and LDH) and general urinalysis was used to identify proteinuria (PU) in women with severe preeclampsia before and after CPAP therapy. Microvesicle fractions were obtained from the plasma of female patients by differential centrifugation. The levels of L-OPA1- and pre-TFAM were determined by chemiluminescent Western blotting.**Results.** A significant decrease was found in the level of placental growth factor (PIGF), soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1), ALT, and PU indicators after one CPAP therapy cycle in patients with early severe preeclampsia. There was also a decline in the content of L-OPA1, a probable prognostic marker for severe preeclampsia.

Conclusion. *The efficiency of CPAP therapy is confirmed by a decrease in the values of key clinical markers for preeclampsia, including the mtDAMP marker L-OPA1.*

Keywords: *preeclampsia, severe preeclampsia, CPAP therapy, markers, DAMPs, oxidative stress.*

Authors' contributions. Skovorodina T.V., Vishnyakova P.A., Tsvirkun D.V., Shmakov R.G., Vysokikh M.Yu., Kalachin K.A., Pyregov A.V.: developing of research design, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.

Conflict of interest. Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

Financing. The work was supported by the RFBR grant 16-29-07436 of the topic "Features of mitochondrial biogenesis under placental insufficiency and systemic oxidative stress, leading to the formation of fetal development delay syndrome and intrauterine programming of postnatal metabolic disorders", and also supported by a grant from the President of the Russian Federation (SP-4132.2018.4).

For citations: Skovorodina T.V., Vishnyakova P.A., Tsvirkun D.V., Shmakov R.G., Vysokikh M.Yu., Kalachin K.A., Pyregov A.V. Impact of noninvasive respiratory therapy in pregnant women with early severe preeclampsia on the levels of preeclampsia markers and mitochondrial DAMPs. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2018; (10): 52-8. (in Russian) <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.10.52-58>

Метод лечения синдрома обструктивного апноэ сна посредством создания постоянного положительного давления в дыхательных путях был предложен С.Е. Sullivan и соавт. в 1981 г. [1]. Метод получил название CPAP-терапия, от английской аббревиатуры лежащего в его основе режима искусственной вентиляции легких – Continuous Positive Airway Pressure (постоянное положительное давление в дыхательных путях). Суть методики заключается в создании аппаратом постоянного положительного давления в дыхательных путях в течение всего цикла дыхания через плотно прилегающую лицевую маску. Эффективным считается проведение у людей, страдающих сонным апноэ, CPAP-терапии каждую ночь в течение всего времени сна. При этом отмечается улучшение как качества сна, так и дневной активности. Во время сна за счет созданного давления воздуха обеспечивается проходимость верхних дыхательных путей пациента.

Важным фактором риска развития синдрома обструктивного апноэ сна является беременность [2]. Анатомические и физиологические изменения (такие как повышенный вес, положение во время сна на спине, снижение функционального остаточного объема легких), которые возникают во время беременности, влияют на дыхательную систему, что создает условия для увеличения частоты синдрома сонного апноэ. Также во время беременности отмечается увеличение кровенаполнения капилляров слизистой оболочки дыхательных путей, что таким образом сужает их просвет [3].

Некоторые авторы связывают синдром сонного апноэ с такими акушерскими осложнениями, как преэклампсия (ПЭ), синдром задержки развития плода и антенатальная гибель плода [4]. Рядом исследователей была выдвинута гипотеза, что периодическая ночная гипоксемия при обструктивном сонном апноэ приводит к активации симпатической нервной системы, развитию эндотелиальной дисфункции и окислительному стрессу [5]. ПЭ также ассоциируется с системным воспалительным ответом, эндотелиальной дисфункцией и дисбалансом ангиогенных и антиангиогенных факторов [6]. Подобные механизмы васкулярного повреждения свидетельствуют о возможном едином патогене-

тическом пути развития ранней ПЭ у женщин с обструктивным сонным апноэ.

В последнее время появляются работы, посвященные изучению влияния CPAP-терапии на течение беременности, осложненной ПЭ. Пилотное проспективное исследование, включающее 12 беременных женщин с ПЭ, было выполнено Guillemainault и соавт. [7]. Исследование включало 2 женщин с ПЭ в анамнезе, 7 женщин, имевших хроническую артериальную гипертензию, и 3 женщин с ожирением. Все женщины получали ночную CPAP-терапию на протяжении всей беременности с ранних ее сроков (7,5 недель гестации). У женщин с хронической артериальной гипертензией артериальное давление составляло менее 140/90 мм рт. ст. на протяжении всей беременности без необходимости корректировки медикаментозной терапии, и все эти беременности закончились в доношенном сроке с рождением здоровых детей. Из двух женщин, имевших в анамнезе ПЭ, только у одной также развилась ПЭ, однако беременность на фоне применения CPAP-терапии была пролонгирована до 30 недель.

Впоследствии, основываясь на результатах своего первого исследования, Rougès и соавт. сообщили о втором рандомизированном исследовании, целью которого было оценить потенциальную эффективность применения постоянного положительного давления в дыхательных путях [8]. Сравнились беременные женщины с гипертензией, получавшие стандартную родовую помощь и CPAP-терапию (группа лечения), с беременными женщинами, страдающими гипертензией, получавшими метилдопу (контрольная группа). ПЭ развилась у одной пациентки. В группе лечения было отмечено, что артериальное давление значительно ниже, чем в группе контроля. Также уменьшились дозы необходимых антигипертензивных препаратов. Все новорожденные от матерей в группе лечения имели оценку по шкале Апгар на 1-й минуте выше, чем новорожденные от матерей в контрольной группе.

Таким образом, существующие на сегодняшний день исследования показывают, что применение интенсивной терапии с респираторной поддержкой CPAP у беременных женщин с гипертензией позволяет снизить медикаментозную нагрузку и улуч-

шить перинатальный исход беременности. Однако этот вопрос по-прежнему нуждается в тщательной проработке, что обуславливает необходимость проведения дальнейших научных исследований.

При окислительном стрессе в плаценте происходит интенсивный распад синцитиотрофобласта, приводящий к появлению в фето-плацентарном и материнском кровотоке различных компонентов разрушенных митохондрий, обладающих выраженным провоспалительным действием и стимулирующих активацию и воспаление эндотелиальных клеток в организме матери, так называемых компонентов DAMP (Damage Associated Molecular Patterns) [9]. Наиболее изученными из митохондриальных DAMPs (mtDAMPs) являются митохондриальная ДНК (мтДНК), N-формил пептид, микроРНК, которые связаны с регуляцией митохондриальной активности. В исследовании McCarthy и Kenny показано, что ПЭ ассоциируется с 5-кратным увеличением количества мтДНК в материнской плазме, что, в свою очередь, приводит к активации иммунного ответа; соответственно увеличивается количество провоспалительных цитокинов с последующим возникновением эндотелиальной дисфункции [10].

Существуют и другие mtDAMPs, такие как TFAM, важнейший участник репликации и транскрипции мтДНК, белок OPA1, главной функцией которого является реализация слияния внутренних митохондриальных мембран и митохондриальный мембранный канал – VDAC1, данные о вовлеченности в патологию которых в современной литературе практически не встречаются.

Поскольку в некоторых работах показано, что СРАР-терапия улучшает функции эндотелия, снижает окислительный стресс и системное воспаление [11], можно выдвинуть предположение, что-применение СРАР-терапии в организме беременных способно усиливать работу иммунной системы и тем самым снижать иммуногенную нагрузку при патологических состояниях. Это позволяет выработать адаптивный ответ на системное воспаление: то есть снижается количество частиц синцитиотрофобласта в материнском и фето-плацентарном кровотоке, что приводит к снижению уровня митохондриальных DAMPs [12].

Данная работа направлена на оценку клинической эффективности проведения СРАР-терапии в лечении тяжелой ПЭ на основании клинико-лабораторных данных и уровней митохондриальных DAMPs.

Материал и методы исследования

В исследование вошли 20 беременных женщин с ранней тяжелой ПЭ, диагностированной согласно критериям Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 10-го пересмотра. Они были разделены на 2 группы – в 1-й группе применялась стандартная медикаментозная терапия в сочетании с СРАР-терапией (1 группа – $n=10$), во 2-й группе применялась только стандартная медикаментозная терапия (2-я группа, $n=10$). СРАР-терапия в 1-й группе проводилась курсами, средняя ночная продолжительность одного курса терапии – 6 часов.

Была проведена комплексная оценка состояния здоровья беременных при помощи физических, клинико-лабораторных и функциональных методов исследования, оценены средние сроки пролонгирования беременности, а также сравнивались исходы для новорожденных. Также методом вестерн-блот анализа с детекцией хемилюминесценции был проведен сравнительный анализ относительного содержания митохондриальных белков (pre-TFAM, OPA1-L) в микровезикулярной фракции плазмы пациенток с тяжелой ПЭ до и после проведения курсов СРАР-терапии. Исследовались уровни печеночных ферментов (аланинаминотрансферазы – АЛТ, аспаратаминотрансферазы – АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), щелочной фосфатазы (ЩФ), тромбоцитов, плацентарный фактор роста (PIGF), sFlt-1 (растворимая fms-подобная тирозинкиназа 1), уровень протеинурии до и после курсов СРАР-терапии.

Результаты исследования и обсуждение

Тяжелая форма ПЭ развилась у 14 повторнобеременных и у 6 первобеременных. Основными критериями тяжести ПЭ были: повышение диастолического АД ≥ 110 мм рт. ст., систолическое АД ≥ 160 мм рт. ст. у всех 20 пациенток, тромбоцитопения (менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$) у 6 пациенток, повышение печеночных ферментов у 19 пациенток, нарастание протеинурии у 18 пациенток, развитие HELLP-синдрома у 4 пациенток из 20, а также в обеих группах присутствовали нарушения со стороны плода (таблица).

В 1-й группе повышение sFlt-1, так же как и соотношение sFlt-1/PIGF (которое, по последним данным, указывает на риск преждевременных родов [13]),

Таблица. Симптомы тяжести преэклампсии при поступлении в ОРИТ

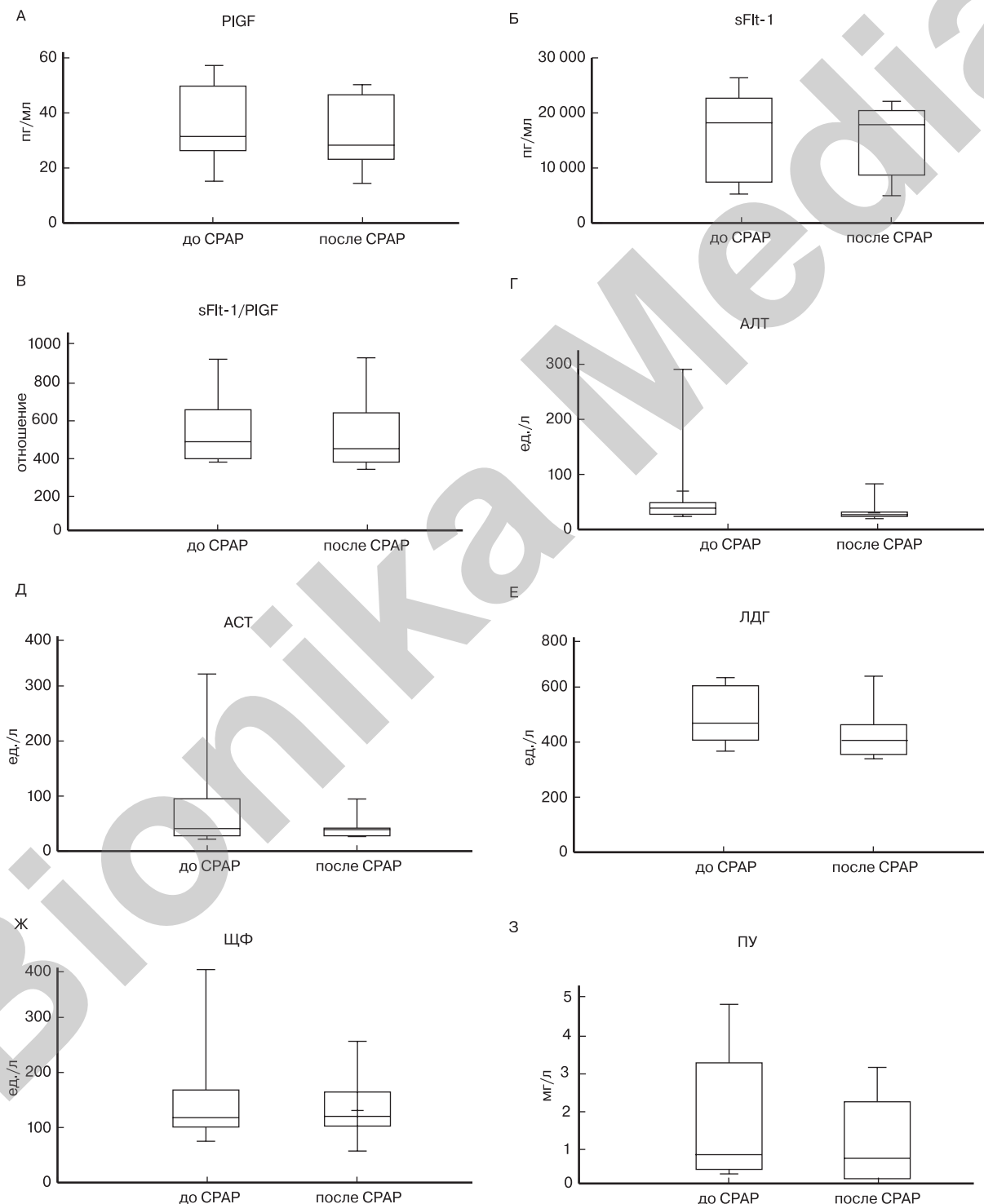
Симптом	1-я группа	2-я группа
Тромбоцитопения	30% ($n=3$)	30% ($n=3$)
Повышение ферментов печени	100% ($n=10$)	90% ($n=9$)
Нарастание протеинурии	80% ($n=8$)	100% ($n=10$)
HELLP-синдром	20% ($n=2$)	20% ($n=2$)
Тяжелая задержка роста плода <3 перцентилей	60% ($n=6$)	50% ($n=5$)
Маловодие	50% ($n=5$)	60% ($n=6$)
Отрицательный кровоток в AU, нулевой кровоток в DV	60% ($n=6$)	50% ($n=5$)

отмечалось в 100% случаев. Во 2-й группе повышение происходило в 80% случаев ($n=8$).

В обеих группах ПЭ развилась на фоне предшествующей хронической гипертензии у 2 женщин

(20%). Манифестация симптомов тяжелой ПЭ в среднем в 1-й группе произошла в сроке беременности $26,64 \pm 2,01$ недель, во 2-й группе – $27,56 \pm 2,65$ недель.

Рис. 1. Сравнение клинических показателей до и после СРАР-терапии. Плацентарный фактор роста (PIGF) (А), sFlt-1 (растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1) (Б), соотношение sFlt-1/PIGF (В), аланинаминотрансфераза – АЛТ (Г), аспартатаминотрансфераза – АСТ (Д), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (Е), щелочной фосфатазы (ЩФ) (Ж), протеинурия (ПУ) (З)



* – $p < 0,05$ по критерия Вилкоксона, # – $p = 0,06$. Данные представлены в виде медианы и межквартильного диапазона.

Лечение ПЭ проводилось в соответствии с общепризнанными стандартами и включало в себя: магнезиальную, инфузионную терапию, двух- или трехкомпонентные схемы антигипертензивной терапии, а также антикоагулянтную терапию. Магнезиальную, так же как и антикоагулянтную терапию получали 100% пациенток в обеих группах. На двухкомпонентной схеме антигипертензивной терапии находилось 9 (90%) пациенток 1-й группы и 8 (80%) пациенток 2-й группы. Трехкомпонентная терапия использовалась в 1 и 2 случаях соответственно. Количество проведенных курсов СРАР-терапии в 1-й группе в среднем составило $6,10 \pm 1,27$.

Применение СРАР-терапии позволило снизить медикаментозную нагрузку уже после 1 курса применения (снижена доза антигипертензивных препаратов) в 2 (20%) случаях.

В группе с применением СРАР-терапии достоверно чаще причиной родоразрешения являлось ухудшение состояния плода (7 случаев в 1-й группе, 5 случаев во 2-й группе), по сравнению с группой со стандартной медикаментозной терапией ($p < 0,01$); при этом во 2-й группе достоверно чаще по сравнению с 1-й группой ($p < 0,05$) нарастала тяжесть ПЭ, вследствие чего принималось решение о необходимости родоразрешения (3 случая в 1-й группе и 5 случаев во 2-й группе).

Таким образом, можно предположить, что применение, в дополнение в медикаментозной терапии постоянного положительного давления в дыхательных путях достоверно чаще и прогрессивнее купирует симптомы ПЭ, при этом не оказывая достоверного влияния на гемодинамику системы мать-плацента-плод.

В группе с традиционной пролонгирования беременности составила от 0 до 6 дней максимально (средняя 2,5 суток), тогда как в группе, где помимо медикаментозной терапии проводилась дыхательная поддержка СРАР, длительность пролонгирования беременности составила от 4 до 12 дней (средняя – 6,3 суток). При выжидательной тактике ведения срок пролонгирования беременности у пациенток в 1-й группе был выше в среднем на 3,8 суток, чем во 2-й группе ($p < 0,05$).

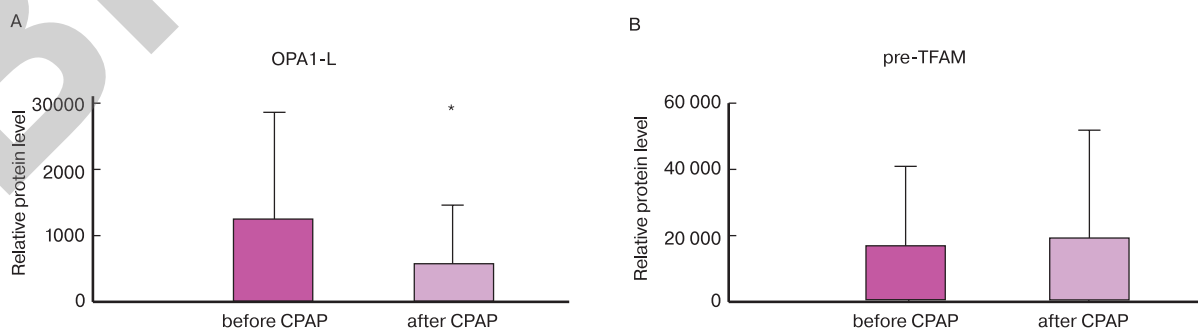
В исследовании в 1-й группе отмечено достоверное снижение уровней sFlt-1, PlGF, отношения sFlt-1/PlGF, АЛТ в крови беременных даже при проведении одного курса СРАР-терапии. Отмечалось достоверное снижение и протеинурии (рис. 1). Также была обнаружена тенденция к снижению уровня АСТ и ЩФ после СРАР-терапии ($p = 0,06$). Во 2-й группе на протяжении всего времени пролонгирования беременности не отмечено снижения уровня печеночных ферментов, равно как протеинурии и sFlt-1, PlGF, отношения sFlt-1/PlGF.

Согласно данным опросника, 9 из 10 женщин перенесли СРАР-терапию без каких-либо неприятных ощущений, и лишь в 1 случае была жалоба на трудности с засыпанием в связи с неудобством от давления лицевой маски на переносицу. Также в 30% ($n = 3$) субъективно отмечалось улучшение качества сна и общего самочувствия после начала проведения СРАР-терапии.

При анализе неонатальных исходов было отмечено, что в 1-й группе достоверно снизилась необходимость проведения инвазивных методов дыхательной поддержки у новорожденных (10%), тогда как во 2-й группе стандартная искусственная вентиляция легких применялась в 40% случаев ($p < 0,05$), а также достоверно снизилась потребность во введении сурфактанта – в 70% в 1-й группе, в 90% – во 2-й группе ($p < 0,05$). Длительность пребывания в отделении реанимации новорожденных не была статистически значимо различна. Достоверных отличий по заболеваемости новорожденных между группами с выжидательной тактикой ведения беременности также выявлено не было.

В нашей прошлой работе было показано, что содержание белков OPA1-L и pre-TFAM в микровезикулярной фракции крови может служить прогностическим маркером и показателем тяжести течения ПЭ [14]. Было показано повышение содержания в микровезикулярной фракции плазмы пациенток с тяжелой ПЭ белка OPA1-L. Также обнаружилась корреляция содержания белка pre-TFAM с показателями протеинурии. Это делает OPA1-L и pre-TFAM вероятными кандидатами на звание mtDAMPs, ассоциированных с тяжелой ПЭ.

Fig. 2. Comparison of the relative content of mtDAMPs OPA1-L and pre-TFAM in the microvesicular fraction of the blood of patients with severe PE before and after CPAP therapy



* * - $p < 0,05$ according to the Wilcoxon test. Data are presented as mean and standard deviation.

В ходе данного исследования был проведен анализ содержания OPA1-L и pre-TFAM в микровезикулярной фракции, полученной из плазмы крови женщины до и после CPAP-терапии (рис. 2). Было обнаружено, что относительное содержание белка OPA1-L, то есть полной формы OPA1, отвечающей за слияние внутренних митохондриальных мембран, значимо снижалось уже после 1 курса CPAP-терапии (рис. 2А). Наряду с обнаруженной статистически значимой разницей в основных проанализированных клинических показателях (sFlt-1/PIGF, АЛТ и протеинурия), этот результат является важным индикатором изменения общего состояния пациентки. Можно предположить, что курс CPAP-терапии способствует нормализации кардио-васкулярного состояния, в связи с чем содержание mtDAMP, OPA1-L, снижается. Содержание в микровезикулах белка pre-TFAM до и после CPAP-терапии не различалось (рис. 2Б).

Заключение

В результате применения современного метода дыхательной поддержки CPAP в лечении ПЭ наблюдается более длительное пролонгирование беременности, снижение медикаментозной нагрузки во время беременности и более эффективное использование антигипертензивной терапии. В связи с этим ожидается улучшение перинатальных исходов, снижение заболеваемости у новорожденных, снижение длительности пребывания в отделениях интенсивной терапии. CPAP-терапия является перспективным методом купирования симптомов ПЭ, но, безусловно, необходимы дальнейшие детальные исследования, так как механизмы его действия не до конца изучены.

Важно отметить, что пролонгирование беременности у пациенток с тяжелой ПЭ с применением CPAP-терапии возможно только в перинатальных центрах 3-го уровня с должным оснащением, широкими функциональными возможностями отделений анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, как взрослых, так и новорожденных и возможностью оказывать высокотехнологичную помощь пациентам.

Литература/References

1. Issa E.G., Berthon-Jones M., Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet*. 1981; 1(8225): 862-5.
2. Sahota P.K., Jain S.S., Dhand R. Sleep disorders in pregnancy. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2003; 9(6): 477-83.
3. Романова В.В., Горшинова В.К., Шмаков Р.Г., Шифман Е.М. Роль сонного апноэ в развитии преэклампсии. *Акушерство и гинекология*. 2012; 4-2: 4-9. [Romanova V.V., Gorshinova V.K., Shmakov R.G., Shifman E.M. Role of sleep apnea in the development of preeclampsia. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2012; 4-2: 4-9. (in Russian)]

4. Kapsimalis F., Kryger M. Obstructive sleep apnea in pregnancy. *Sleep Med. Clin.* 2007; 2: 603-13.
5. Gozal D., Kheirandish-Gozal L. Cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea oxidative stress, inflammation, and much more. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177(4): 369-75.
6. Ходжаева З.С., Коган Е.А., Клименченко Н.И., Акатьева А.С., Сафонова А.Д., Холин А.М., Вавина О.В., Сухих Г.Т. Клинико-патогенетические особенности ранней и поздней преэклампсии. *Акушерство и гинекология*. 2015; 1: 12-7. [Khodzhaeva Z.S., Kogan E.A., Klimenchenko N.I., Akatyeva A.S., Kholin A.M., Vavina O.V., Sukhikh G.T. Clinical and pathogenetic features of early and late preeclampsia. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2015; 1: 12-7. (in Russian)]
7. Visasiri Tantrakul, Jee Hyun Kim, Christian Guilleminault. Continuous positive airway pressure as a potential treatment for preeclampsia. *Open Sleep J.* 2013; 6(Suppl. 1: M5): 37-43.
8. Poyares D., Guilleminault C., Hachul H., Fujita L., Takaoka S., Tufik S., Sass N. Preeclampsia and nasal CPAP: Part 2. Hypertension during pregnancy, chronic snoring, and early nasal CPAP intervention. *Sleep Med.* 2007; 9(1): 15-21.
9. Tong M., Johansson C., Xiao F., Stone P.R., James J.L., Chen Q. et al. Antiphospholipid antibodies increase the levels of mitochondrial DNA in placental extracellular vesicles: Alarmin-g for preeclampsia. *Sci. Rep.* 2017; 7(1): 16556.
10. Wenceslau C.F., McCarthy C.G., Szasz T., Spitzer K., Gouloupoulou S., Webb R.C. Mitochondrial damage-associated molecular patterns and vascular function. *Eur. Heart J.* 2014; 35(18): 1172-7.
11. Hopps E., Caimi G. Obstructive sleep apnea syndrome: links between pathophysiology and cardiovascular complications. *Clin. Invest. Med.* 2015; 38(6): E362-70.
12. Сковородина Т.В., Вишнякова П.А., Шмаков Р.Г., Высоких М.Ю. Роль митохондриальных маркеров в патогенезе преэклампсии и оценка эффективности респираторной терапии в лечении преэклампсии. *Акушерство и гинекология*. 2017; 6: 5-9. [Skovorodina T.V., Vishnyakova P.A., Shmakov R.G., Vysokikh M.Yu. The role of mitochondrial markers in the pathogenesis of preeclampsia and the evaluation of the efficiency of respiratory therapy in the treatment of preeclampsia. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2017; (6): 5-9. (in Russian)] <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.6.5-9>
13. Hoffmann J., Ossada V., Weber M., Stepan H. An intermediate sFlt-1/PIGF ratio indicates an increased risk for adverse pregnancy outcome. *Pregnancy Hypertens.* 2017; 10: 165-70.
14. Сковородина Т.В., Вишнякова П.А., Цвиркун Д.В., Шмаков Р.Г., Высоких М.Ю. Роль митохондриальных молекул, ассоциированных с повреждением, в манифестации гипертензивных осложнений беременности. *Акушерство и гинекология*. 2017; 12: 84-8. [Skovorodina T.V., Vishnyakova P.A., Tsvirkun D.V., Shmakov R.G., Vysokikh M.Yu. Role of mitochondrial DAMPs in the manifestation of hypertensive complications of pregnancy. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2017; (12): 84-8. (in Russian)] <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.12.84-88>

Поступила 06.04.2018

Принята в печать 20.04.2018

Received 06.04.2018

Accepted 20.04.2018

Сведения об авторах:

Сковородина Татьяна Вячеславовна, аспирант ФГБУ НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России.

Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: t_skovorodina@oparina4.ru

Вишнякова Полина Александровна, научный сотрудник лаборатории митохондриальной медицины ФГБУ НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России.

Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: p_vishnyakova@oparina4.ru

Цвиркун Дарья Викторовна, старший научный сотрудник лаборатории митохондриальной медицины ФГБУ НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова

Минздрава России. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: darunyat@gmail.com

Шмаков Роман Георгиевич, профессор, д.м.н., главный врач ФГБУ НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России.

Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: r_shmakov@oparina4.ru

Высоких Михаил Юрьевич, к.б.н., зав. лабораторией митохондриальной медицины ФГБУ НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России.

Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: m_vysokikh@oparina4.ru

Калачин Константин Александрович, врач отделения анестезиологии-реанимации ФГБУ НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России.

Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: k_kalachin@oparina4.ru

Пырегов Алексей Викторович, д.м.н., руководитель отделения анестезиологии и реанимации ФГБУ НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России.

Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: a_pyregov@oparina4.ru

About the authors:

Skovorodina, Tatiana V., graduate student of National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Ministry of Health of Russia. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str. 4. E-mail: t_skovorodina@oparina4.ru

Vishnyakova, Polina A., Researcher, Laboratory of Mitochondrial Medicine, National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Ministry of Health of Russia. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str. 4. E-mail: p_vishnyakova@oparina4.ru

Tsvirkun, Daria V., Senior Researcher, Laboratory of Mitochondrial Medicine, National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Ministry of Health of Russia. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str. 4. E-mail: darunyat@gmail.com

Shmakov, Roman G., Professor, Doctor of Medical Sciences, Chief Physician, National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Ministry of Health of Russia. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str. 4. E-mail: r_shmakov@oparina4.ru

Vysokikh, Mikhail Yu., Ph.D., head, laboratory of mitochondrial medicine, National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Ministry of Health of Russia. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str. 4. E-mail: m_vysokikh@oparina4.ru

Kalachin, Konstantin A., doctor of the anesthesiology and intensive care unit, National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Ministry of Health of Russia. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str. 4. E-mail: k_kalachin@oparina4.ru

Pyregov, Aleksey V., MD, Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Ministry of Health of Russia. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str. 4. E-mail: a_pyregov@oparina4.ru