

УДК 616-005:618.3:616-089.5

<https://doi.org/10.52420/umj.24.3.174>

<https://elibrary.ru/OYPVZD>



Механизмы формирования и прогрессирования эндотелиальной дисфункции у женщин с преэклампсией: роль артериальной гипертензии и послеоперационной боли

Владимир Валентинович Давыдов¹, Владимир Павлович Сафонов^{1,2✉}

¹ Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Россия

² Алтайский краевой клинический перинатальный центр, Барнаул, Россия

✉ safonof-w@mail.ru

Аннотация

Введение. Повышение уровня плацентарных факторов у беременных с преэклампсией — причина артериальной гипертензии и эндотелиальной дисфункции. В раннем послеоперационном периоде кесарева сечения эти явления часто прогрессируют. Следствием могут быть тяжелые осложнения в послеродовом периоде и в дальнейшем увеличение риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Цель исследования — провести анализ доступной литературы, посвященной изучению влияния послеоперационного болевого синдрома на прогрессирование эндотелиальной дисфункции и артериальной гипертензии у женщин с преэклампсией после кесарева сечения.

Материалы и методы. Проведен поиск публикаций по указанной проблеме, представленных в базах данных PubMed и eLibrary.ru. Глубина поиска составила 5 лет.

Результаты и обсуждение. В обзоре литературы показаны единые механизмы повреждения эндотелия и развития артериальной гипертензии у беременных с преэклампсией и пациентов с послеоперационным болевым синдромом: воспаление, окислительный стресс и изменение реакции иммунных клеток на фоне активации симпатической нервной и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем. Обсуждается связь прогрессирования эндотелиальной дисфункции и артериальной гипертензии после кесарева сечения с недостаточной защитой от хирургического стресса в раннем послеоперационном периоде у женщин с преэклампсией.

Заключение. Важными причинами прогрессирования эндотелиальной дисфункции и артериальной гипертензии в раннем послеоперационном периоде кесарева сечения у женщин с преэклампсией являются воспаление, окислительный стресс и изменение реакции иммунных клеток, спровоцированные болевым синдромом. Применение регионарной анальгезии позволяет уменьшить эти явления.

Ключевые слова: послеоперационный болевой синдром, кесарево сечение, артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция, воспаление, окислительный стресс, иммунные клетки

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Для цитирования: Давыдов В. В., Сафонов В. П. Механизмы формирования и прогрессирования эндотелиальной дисфункции у женщин с преэклампсией: роль артериальной гипертензии и послеоперационной боли // Уральский медицинский журнал. 2025. Т. 24, № 3. С. 174–190. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.3.174>. EDN: <https://elibrary.ru/OYPVZD>.

Mechanisms of Formation and Progression of Endothelial Dysfunction in Women with Preeclampsia: The Role of Hypertension and Postoperative Pain

Vladimir V. Davydov¹, Vladimir P. Safonov^{1,2}✉

¹ Altai State Medical University, Barnaul, Russia

² Altai Regional Clinical Perinatal Center, Barnaul, Russia

✉ safonov-w@mail.ru

Abstract

Introduction. An increase in the level of placental factors in pregnant women with preeclampsia is the cause of hypertension and endothelial dysfunction. These phenomena often progress in the early postoperative period of cesarean section. Severe complications and an increased risk of developing diseases of the cardiovascular system are possible.

The aim — to analyze the available literature on the study of the effect of postoperative pain on the progression of endothelial dysfunction and hypertension in women with preeclampsia after cesarean section.

Materials and methods. A search was conducted for publications from the PubMed/MEDLINE and eLibrary.ru databases over the past 5 years

Results and discussion. In pregnant women with preeclampsia and patients with postoperative pain syndrome, the mechanisms of vascular endothelial damage and the development of hypertension are the same: inflammation, oxidative stress, changes in the response of immune cells, activation of the sympathetic nervous system and the renin-angiotensin-aldosterone system. The progression of endothelial dysfunction and hypertension in the early postoperative period of cesarean section in women with preeclampsia may depend on the pain syndrome.

Conclusion. Pain syndrome activates inflammation, oxidative stress and changes in the response of immune cells in the early postoperative period of cesarean section. This may be the cause of the progression of endothelial dysfunction and hypertension in women with preeclampsia. Regional analgesia can reduce these phenomena.

Keywords: postoperative pain syndrome, cesarean section, arterial hypertension, endothelial dysfunction, inflammation, oxidative stress, immune cells

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest.

For citation: Davydov VV, Safonov VP. Mechanisms of formation and progression of endothelial dysfunction in women with preeclampsia: the role of hypertension and postoperative pain. *Ural Medical Journal*. 2025;24(3):174–190. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.3.174>. EDN: <https://elibrary.ru/OYPVZD>.

© Давыдов В. В., Сафонов В. П., 2025

© Davydov V. V., Safonov V. P., 2025

Список сокращений

АГ — артериальная гипертензия

АД — артериальное давление

АФК — активные формы кислорода

БС — болевой синдром

ВАШ — визуально-аналоговая шкала боли

ИК — иммунные клетки

ОС — окислительный стресс

ПЭ — преэклампсия

РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система

ЭД — эндотелиальная дисфункция

ЭТ-1 — эндотелин-1

ILs — интерлейкины (*англ.* interleukins)

NADPH — никотинамидадениндинуклеотидфосфат (*англ.* nicotinamide adenine dinucleotide phosphate)

НК-клетки — естественные киллеры (*англ.* natural killer cells)

NO — оксид азота

Nogo-B — ингибитор роста нейритов B (*англ.* neurite outgrowth inhibitor B)

sFlt-1 — растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 (*англ.* soluble fms-like tyrosine kinase-1)

SOX9 — фактор транскрипции 9 белка области Y, определяющего пол (*англ.* sex-determining region Y protein-box transcription factor 9)

TNF- α — фактор некроза опухоли α (*англ.* tumor necrosis factor α)

Введение

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) — причина полиорганной недостаточности при многих заболеваниях и патологических процессах [1]. Это относится и к преэклампсии (ПЭ), которая в современных клинических рекомендациях определяется как осложнение беременности, родов и послеродового периода, характеризующееся сочетанием артериальной гипертензии (АГ) с признаками полиорганной недостаточности, ранним проявлением которой является протеинурия. В большинстве случаев АГ — первое клиническое проявление ПЭ. Независимо от этиологии, АГ является причиной развития ЭД, которая, в свою очередь, по механизму обратной связи играет важную роль в прогрессировании АГ и увеличении риска развития ассоциированных с ней клинических ситуаций [2]. Под понятием ЭД понимается патологическое состояние эндотелия сосудов с дисбалансом между двумя классами регуляторов: вазоконстрикторами и вазодилататорами [3]. Установлено, что подобные отклонения развиваются и во время ПЭ [4]. Нарушение функции и морфологии сосудистой стенки повышает сердечно-сосудистый риск в дальнейшей жизни женщин, перенесших это осложнение беременности. Риск развития хронической АГ в течение последующих 10 лет после родов имеют 30 % из этой категории пациенток [5].

Родоразрешение путем кесарева сечения устраняет этиологический фактор ПЭ и применяется в зависимости от ее тяжести (по показаниям у 27–70 % женщин). Тем не менее в раннем послеоперационном периоде в большинстве случаев наблюдается прогрессирование симптомов этого осложнения беременности и в первую очередь АГ, что представляет угрозу развития тяжелых осложнений послеродового периода [6, 7]. Причины этого явления многочисленны и не до конца изучены. К ним относятся ремоделирование сосудистого русла, связанное с развившейся ЭД во время ПЭ, и естественные изменения в организме роженицы в послеродовом периоде (увеличение объема циркулирующей крови). Свою роль могут играть дополнительные факторы периоперационного периода, в т. ч. послеоперационный болевой синдром (БС), имеющий в своем сложном патогенезе механизмы, результатом реализации которых является нарушение регуляции тонуса сосудистой стенки и, как следствие, АГ [8].

Вопрос взаимного усиления механизмов, провоцирующих АГ и ЭД, обусловленную ПЭ и послеоперационной болью в условиях, когда современные средства для анальгезии не всегда могут обеспечить надежную защиту от перенесенного хирургического стресса, недостаточно представлен в современной научной литературе. В нашей работе мы постарались отчасти восполнить этот пробел. Представленная информация может быть полезной для практической медицины, поскольку максимальное снижение влияния БС на механиз-

мы формирования АГ и ЭД позволит избежать их одновременного воздействия с ангиогенными факторами ПЭ в раннем послеоперационном периоде и предупредить дальнейшее прогрессирование морфологических изменений сосудистой стенки. Возможно, профилактика взаимной активации этих процессов за счет эффективной анальгезии в раннем послеоперационном периоде позволит уменьшить сердечно-сосудистый риск у женщин, перенесших ПЭ, поскольку ремоделирование сосудов — одна из важнейших причин развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Цель работы — провести анализ доступной литературы, посвященной изучению влияния послеоперационного БС на прогрессирование ЭД и АГ у женщин с ПЭ после кесарева сечения.

Материалы и методы

Проведен поиск литературы в электронных базах данных и библиотеках PubMed и eLibrary.ru с использованием следующих ключевых слов и их сочетаний: endothelial dysfunction, arterial hypertension, preeclampsia, pain after surgery, «эндотелиальная дисфункция», «артериальная гипертензия», «преэклампсия», «болевого синдром». По результатам поиска всего обнаружено 5030 источников: PubMed — 4699, eLibrary.ru — 331. В обзор включены работы, опубликованные за последние 5 лет. Поиск литературы ограничивался рандомизированными контролируруемыми исследованиями и метаанализами. Исключались описательные обзоры, тезисы и краткие сообщения. Авторы независимо друг от друга анализировали названия и аннотации релевантных исследований, после установления их соответствия критериям включения извлекали полный текст (рисунок).

Критерии включения источников в обзор:

- 1) наличие в работе описания повреждения эндотелия сосудов у пациентов с АГ, ПЭ, БС;
- 2) публикация на английском или русском языке.

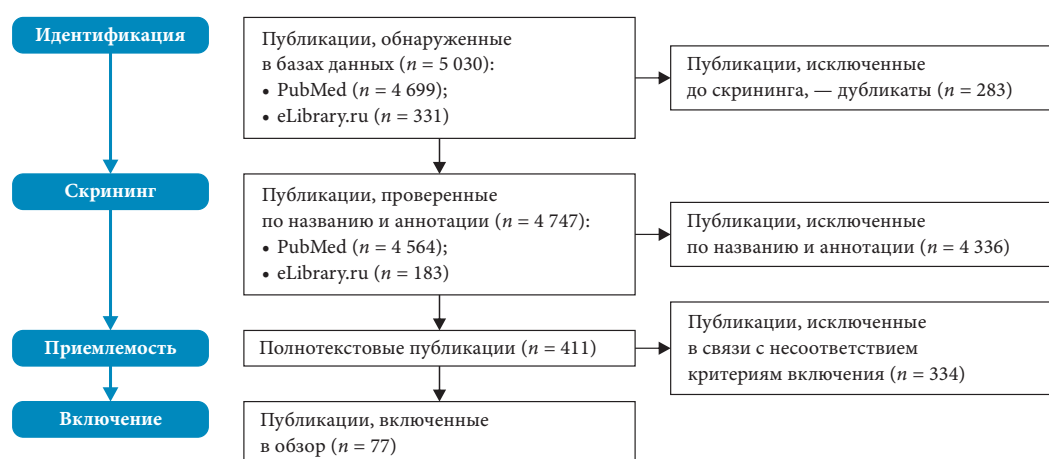


Рис. Алгоритм поиска источников

Результаты

Роль артериальной гипертензии в формировании эндотелиальной дисфункции

В большинстве случаев АГ обусловлена неадекватной активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и высоким тонусом симпатического отдела вегета-

тивной нервной системы [9]. Эти процессы — неспецифическая реакция организма в ответ на различные этиологические факторы, в т. ч. снижение маточного кровотока вследствие нарушения ремоделирования спиральных артерий плаценты у женщин с ПЭ, а также ноцицептивную активацию у пациентов с БС. Клетки эндотелия в нормальных условиях отвечают на разнообразные стимулы в зависимости от потребностей организма либо активным синтезом релаксирующих факторов, либо высвобождением вазоконстрикторов. Этот процесс нарушается среди прочего при продолжительном воздействии на эндотелий повышенного гидростатического давления внутри сосудов [10]. Биохимические сосудистые факторы, участвующие в регуляторных механизмах тонуса сосудистой стенки, многочисленны, но определяющую роль по современным представлениям играют два. Наиболее известным вазодилататором эндотелиального происхождения является оксид азота (NO), а вазоконстриктором — эндотелин-1 (ЭТ-1) [11]. Функция этих эндотелий-зависимых факторов не ограничивается только изменением тонуса сосудов — она характеризуется также тромбогенным или антитромбогенным, митогенным или антимитогенным, пролиферативным эффектами. В связи с этим длительное повышение концентрации вазоконстрикторов в сыворотке крови способно формировать не только функциональные изменения сосудистой стенки, но и морфологические [12]. Большую роль в развитии ЭД при АГ играют митохондрии эндотелиоцитов. На экспериментальных моделях показано, что в условиях повышенного гидростатического давления митохондрии клеток стенки сосудов активно выделяли белок Nogo-B¹, составляющий основу структуры эндоплазматического ретикулаума эндотелиоцитов. Nogo-B — один из ключевых регуляторов функции эндотелия при АГ. Его повышенный уровень играет важную роль в развитии окклюзии сосудов [13]. Перегрузка давлением провоцировала повышенную экспрессию фактора транскрипции SOX9² в эндотелиальных клетках мышей, что приводило к развитию фиброза в органах-мишенях. И напротив, инактивация указанного фактора предупреждала развитие фиброза [14]. В клинических условиях в артериолах пациентов с АГ механизм уменьшения просвета сосудов связан с высоким уровнем ацетилирования митохондриального циклофилина D, чего не наблюдалось у лиц с нормальными показателями артериального давления (АД) [15]. Эти исследования объясняют механизм ремоделирования сосудов и поражение органов-мишеней под влиянием продолжительного воздействия повышенного гидростатического давления.

Роль иммунных клеток в формировании эндотелиальной дисфункции у пациентов с артериальной гипертензией

В многочисленных исследованиях показано, что иммунные клетки (ИК) напрямую связаны с дезадаптацией регуляции тонуса сосудов у пациентов с АГ [16]. Процесс обеспечения врожденных и адаптивных иммунных реакций в условиях повышенного АД приводит к инфильтрации стенок сосудов всеми видами ИК [17], в т. ч. моноцитами, макрофагами, нейтрофилами, дендритными клетками, NK-клетками³, В- и Т-лимфоцитами. ИК играют важную роль у больных с АГ в нарушении морфологии сосудистой стенки и ее фиброзе, секретируя цитокины, которые поддерживают воспалительную реакцию и окислительный стресс (ОС) эндотелия. Моноциты или макрофаги усиливают вазоконстрикцию и задержку натрия, т. к. способны продуцировать вазоактивные молекулы, в т. ч. ЭТ-1 [18]. Повышенная активность РААС у больных с АГ стимулирует перечисленные ИК, способные

¹ Nogo-B — ингибитор роста нейритов В (англ. neurite outgrowth inhibitor B).

² SOX9 — фактор транскрипции 9 белка области Y, определяющего пол (англ. sex-determining region Y protein-box transcription factor 9).

³ NK-клетки — естественные киллеры (англ. natural killer cells).

повреждать сосудистую стенку. В этот процесс вовлекается альдостерон и его точка приложения — минералокортикоидные рецепторы. Приведены убедительные доказательства того, что Т- и В-клетки через указанный механизм вовлечены в патогенез прогрессирующего АГ и гипертензивного повреждения органов-мишеней за счет уменьшения просвета связанных с органами сосудов [19]. Дендритные клетки, кроме прочего, продуцируют IL-1 β и IL-6¹ [20]. Эти цитокины хотя и не являются прямыми вазоконстрикторами, но в условиях, когда их уровень повышен, способны повреждать эндотелий и повышать тонус сосудов через активацию РААС.

Роль окислительного стресса в формировании эндотелиальной дисфункции у пациентов с артериальной гипертензией

ОС — одна из важнейших причин развития ЭД и жесткости сосудов у пациентов с АГ [21]. Патологический процесс в сосудистой стенке запускается при избыточным синтезе активных форм кислорода (АФК) на фоне угнетения системы антиоксидантов. АФК — это реактивные молекулы (супероксид, перекись водорода, пероксинитрит и др.). Они регулируют многие клеточные функции как в физиологических, так и патологических процессах. При избытке АФК изменяется соотношение «окислитель — антиоксидант» в сторону увеличения окислителей. Это приводит к нарушению окислительно-восстановительных процессов, молекулярному повреждению эндотелия, сосудистой дисфункции, ремоделированию сердечно-сосудистой системы, почечной дисфункции, повышению симпатического тонуса, активации иммунных комплексов и системному воспалению [22]. Эти процессы провоцируют АГ и обеспечивают ее прогрессирование. В свою очередь, повышенный уровень ангиотензина-II у пациентов с АГ, активируя рецепторы ангиотензина-II 1-го типа, стимулирует выработку АФК посредством активации NADPH-оксидаз² [23]. В клинических исследованиях продемонстрировано наличие связи между повышением уровня системных биомаркеров ОС, АГ, снижением антиоксидантной активности и нарушением функции эндотелия. В открытом рандомизированном исследовании на людях с АГ установлено, что прием физиологического антиоксиданта мелатонина в течение года быстро восстанавливает общую антиоксидантную способность плазмы, что в последующем коррелирует с уменьшением ЭД. Это проявляется снижением артериальной ригидности, установленной при оценке скорости каротидно-бедренной пульсовой волны [21]. При экспериментальном моделировании на животных показано, что ингибирование ОС и удаление продуктов перекисного окисления липидов позволяет купировать АГ, спровоцированную введением ангиотензина-II [24]. В современной литературе встречается все больше данных о взаимном усилении влияния процессов ОС, активации ИК и воспаления на развитие ЭД и инактивацию NO [19]. Это приводит к интенсивной пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки, ее фиброзу, кальцификации, активации атеросклеротических процессов и ремоделированию связанных органов [25].

Роль преэклампсии в развитии эндотелиальной дисфункции

Патогенез ПЭ многокомпонентен и не до конца выяснен. Точно установлено, что нарушение ремоделирования спиральных артерий плаценты приводит к снижению маточного кровотока и ишемии органа. Для компенсации дефицита перфузии плацента выделяет ангиогенные и антиангиогенные факторы, провоцирующие АГ и ЭД [5]. Эти факторы индуцируют генерализованную активацию эндотелия, вазоконстрикцию и подавление механизмов

¹ ILs — интерлейкины (англ. interleukins).

² NADPH — никотинамидадениндинуклеотидфосфат (англ. nicotinamide adenine dinucleotide phosphate).

вазодилатации. Повышение уровня вазоконстрикторов эндотелиального происхождения (ЭТ-1, тромбоксан A2 и др.) происходит еще за несколько недель до первых клинических проявлений ПЭ. Один из главных пусковых механизмов ПЭ — повышение синтеза плацентой sFlt-1¹. Этот белок обладает антиангиогенными свойствами, и его повышенный уровень в плазме крови приводит к развитию ЭД сосудистой системы матери, что, в свою очередь, лежит в основе клинических проявлений ПЭ [26].

Прогрессирование ЭД происходит под влиянием множества процессов — как непосредственно повреждающих эндотелий, так и формирующих дисбаланс регуляции тонуса сосудов. К таким процессам относятся неадекватная реакция иммунной системы, связанная с аномалиями взаимодействия матери и плода, ОС, повышение уровня провоспалительных цитокинов и др. [27]. ПЭ характеризуется изменением баланса эндотелиальных про- и антиангиогенных факторов в сторону преобладания вазоконстрикторов. Повышается уровень ЭТ-1, снижаются синтез и чувствительность сосудистой стенки к NO. Дисбаланс соотношения «вазоконстрикторы — вазодилататоры» изменяет основные функции эндотелия. Во-первых, в связи со снижением сосудорасширяющей способности нарушается регуляция поступления крови к тканям в объеме, необходимом для выполнения ими своих функций. Во-вторых, не обеспечивается роль эндотелия как внутри- или внесосудистого барьера [28].

При нормальной беременности повышенный синтез NO служит компенсаторной реакцией и позволяет предупреждать АГ в условиях естественного увеличения объема циркулирующей крови. Это вещество диффундирует из эндотелия в окружающие гладкомышечные клетки сосудов, что обеспечивает вазодилатацию за счет сложного каскада процессов, к которым относятся образование циклического гуанозинмонофосфата, активация протеинкиназы G, увеличение проводимости калиевых каналов, гиперполяризация сарколеммы и снижение содержания кальция в цитозоле гладкой мускулатуры сосудистой стенки. У женщин с ПЭ синтез NO снижается, нарушая все перечисленные процессы [29]. Это связано со многими причинами, в т. ч. изоляцией сосудистого эндотелиального фактора роста А, который во время нормальной беременности обеспечивает активацию эндотелиальной синтазы NO. Такая изоляция связана с высоким уровнем sFlt-1, одного из ключевых звеньев патогенеза ПЭ [30].

Важную роль для развития ЭД и АГ в указанных условиях играет вазоконстриктор ЭТ-1 — пептид, состоящий из 21 аминокислоты. Он секретируется эндотелиальными клетками и взаимодействует со специфическими рецепторами сосудистой стенки. Вещество обеспечивает тонус кровеносных сосудов, а также обладает пролиферативными и профибротическими свойствами. Установлено участие ЭТ-1 в формировании АГ у женщин с ПЭ. В современных исследованиях показано, что его уровень у беременных с ПЭ выше, чем у женщин с нормально протекающей беременностью. Выявлена корреляция уровня сывороточного ЭТ-1 с выраженностью ЭД и клиническими проявлениями ПЭ [31]. ЭД при этом осложнении беременности характеризуется функциональными и структурными нарушениями. Важно отметить, что изменения функции эндотелия предшествуют структурным изменениям сосудистой стенки еще до появления клинических признаков ПЭ.

Генерализованная ЭД лежит в основе нарушений гемодинамики и микроциркуляции в органах, в т. ч. маточно-плацентарном бассейне. В исследовании Л. И. Зенько и др. у 105 беременных с ПЭ ее удалось визуализировать с помощью ультразвукового исследования периферического кровотока по плечевой артерии с использованием метода реактивной гиперемии [32].

¹ sFlt-1 — растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 (англ. soluble fms-like tyrosine kinase-1).

Благодаря этому способу обследования выявлено уменьшение эндотелий-зависимого расширения плечевой артерии на фоне ПЭ по сравнению с физиологической беременностью при проведении манжеточной пробы по Д. С. Келермаеру и др. (англ. D. S. Celermajer et al.; 1992). Аналогичное обследование 78 женщин с умеренной и тяжелой ПЭ позволило установить взаимосвязь тяжести течения этого осложнения беременности со степенью эндотелий-зависимого расширения плечевой артерии. У пациенток с умеренной ПЭ степень дилатации плечевой артерии после окклюзии была меньше в 2 и более раз по сравнению с реакцией плечевой артерии на окклюзию у женщин с физиологической гестацией. У беременных с тяжелой ПЭ подобная реакция уменьшалась в 3,3 раза относительно показателя пациенток с физиологической беременностью и была в 1,5 раза меньше показателя постокклюзионной вазодилатации у обследованных с умеренной ПЭ [33].

Другим доступным методом визуализации ЭД стала лазерная доплеровская флоуметрия. Метод позволил выявить у 101 беременной с гипертензивными расстройствами (ПЭ у 44 женщин) в III триместре морфофункциональные нарушения микрососудов на фоне угнетения активных и активации пассивных механизмов регуляции микрокровотока с преобладанием патологических типов микроциркуляции (группа контроля — 50 беременных без гипертензивных расстройств) [34].

Роль иммунных клеток и воспаления в формировании эндотелиальной дисфункции и артериальной гипертензии у женщин с преэклампсией

Задача ИК при нормальной беременности — успешная имплантация и установление взаимодействия матери и плода. Высвобождаемые гипоксической плацентой вазоактивные факторы (sFlt-1, TNF- α^1 , растворимый эндоглин) изменяют иммунную регуляцию, провоцируют воспаление эндотелия и создают ангиогенный дисбаланс. ПЭ нарушает работу всех звеньев иммунитета, в т. ч. Т-, В-, НК-клеток, нейтрофилов, макрофагов и системы комплемента [35]. У женщин с ПЭ снижается число циркулирующих Т-клеток, которые обеспечивают иммунную толерантность матери и плода. Низкий показатель количества Т-клеток напрямую связан с повышением сосудистого сопротивления маточных артерий. Это отклонение сосудистого статуса лежит в основе гипоксии плаценты и компенсаторной АГ у женщин с ПЭ [36].

Важное значение имеет не только количество Т-клеток, но и их качество. На экспериментальных моделях показано, что введение Т-клеток от самок крыс с ПЭ здоровым беременным животным вызывало у последних изменения, характерные для этого осложнения беременности, включая повышение АД и снижение реакции на физиологические раздражители сосудистой стенки [37]. Установлено значение Т-клеток в активации В-клеток, которые при ПЭ играют роль в развитии АГ. В-клетки в условиях патологии беременности интенсивно продуцируют аутоантитела к рецептору ангиотензина-II, а те, в свою очередь, повышают чувствительность этих рецепторов к пептиду, что является важным звеном патогенеза АГ и сердечно-сосудистой дисфункции. У беременных с ПЭ повышенная чувствительность этого вида рецепторов способствуют увеличению уровня антиангиогенных факторов (sFlt-1, ЭТ-1, воспалительных цитокинов) [26]. В ходе экспериментально моделирования ПЭ на животных выявлена зависимость АГ и дисбаланса антиангиогенных факторов от количества НК-клеток, а также установлена их повышенная цитолитическая активность (в 5 раз) по сравнению с НК-клетками беременных животных без ПЭ [38].

В клинической практике установлено, что у пациенток с ПЭ, по сравнению с нормотен-

¹ TNF- α — фактор некроза опухоли α (англ. tumor necrosis factor α).

живными женщинами, большее количество циркулирующих нейтрофилов и выше уровень нейтрофильной эластазы в сыворотке крови. Это отражает процесс ускоренной дегрануляции гранулоцитов. Указанный процесс при многих критических состояниях напрямую повреждает эндотелий и способствует ремоделированию сосудов [39]. Макрофаги у беременных с ПЭ интенсивно продуцируют такие провоспалительные цитокины, как IL-1 β , IL-6, TNF- α , обладающие свойствами вазоконстрикторов и участвующие в развитии ЭД [40]. Спровоцированная ПЭ активация C3b-, C3a- и C5a-компонентов комплемента помимо процесса ускорения дегрануляции нейтрофилов приводит к образованию комплекса мембранной атаки эндотелия путем привлечения провоспалительных клеток [41].

Роль окислительного стресса в формировании эндотелиальной дисфункции и артериальной гипертензии у женщин с преэклампсией

Нарушение маточно-плацентарного кровотока создает дисбаланс между выработкой АФК и антиоксидантов, вследствие чего развивается ОС [35]. Избыточное образование свободных радикалов и подавление системы антиоксидантов в условиях ПЭ приводит к повреждению эндотелия сосудов и дисфункции различных органов и тканей [42]. Наличие ОС подтверждается повышением уровня малонового диальдегида и 4-гидроксиноненала в циркулирующей крови у беременных с ПЭ по сравнению с нормотензивной беременностью. Эти вещества служат индикаторами ОС и перекисного окисления липидов. В свою очередь, материнские циркулирующие и плацентарные уровни антиоксидантов (каталазы, глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы) достоверно снижены [43]. Течение ПЭ сопровождается повышением уровня таких показателей ОС, как модифицированный ишемией альбумин, мочевая кислота, цинк, медь и селен [44]. В клиническом исследовании дисбаланс свободных радикалов и антиоксидантов у женщин с ПЭ приводил к сосудистым реакциям, неадекватному ремоделированию сосудов, гипертрофии гладкой мускулатуры и клеточному апоптозу по сравнению с физиологическим течением беременности [45]. Связь сосудистых реакций с ОС подтверждена корреляцией высокого уровня маркеров этого процесса с угнетением выработки эндотелием NO и прогрессированием ЭД в условиях ПЭ [46]. В доклинических исследованиях показано, что применение разных групп препаратов, снижающих уровень АФК, сопровождается повышением синтеза NO и улучшением регуляции сосудистого тонуса на фоне представленной патологии беременности [47]. Накопленные данные, отраженные в современных обзорах и клинических исследованиях, позволяют сделать вывод о важной роли, которую играет ОС в патогенезе ЭД и АГ у женщин с ПЭ [48].

Роль болевого синдрома в развитии эндотелиальной дисфункции

БС — важнейшая составляющая хирургического стресса, который вызывает сложную реакцию организма. Эта реакция состоит из комплекса эндокринных, гемодинамических, метаболических, окислительно-восстановительных и иммунных изменений, необходимых для заживления ран. Гемодинамический ответ на раздражение периферических болевых рецепторов в виде АГ реализуется в первую очередь через активацию симпатoadреналовой системы [49]. Острая боль сопровождается повышением тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы [50] и увеличением концентрации катехоламинов в сосудистом русле [8]. Избыток норадреналина провоцирует вазоконстрикцию афферентных артериол почечных клубочков, снижение их перфузии и, как следствие, увеличение секреции ренина юкстагломерулярными клетками, т. е. активацию РААС [51]. Активация этой системы в периоперационном периоде напрямую связана с такими механизмами формирования ЭД, как воспаление и ОС [52].

Роль воспаления в формировании эндотелиальной дисфункции и артериальной гипертензии у пациентов с послеоперационным болевым синдромом

Острая боль в раннем послеоперационном периоде сопровождается воспалительной реакцией, в ходе которой повышается количество провоспалительных цитокинов [53]. Эти вещества активируют ноцицепторы, изменяют тонус сосудов и способны повреждать их эндотелий. Последние два свойства цитокинов провоцируют развитие ЭД, одного из важных механизмов формирования АГ. В периоперационном периоде глобальная задача провоспалительных цитокинов — активация немедленной реакции иммунной системы, эндотелиальных клеток и тканей, прилегающих к месту хирургической травмы, для удаления операционного детрита, инициирования заживления раны и предотвращения проникновения патогенов.

В обзоре литературы Э. М. Фуллер и др. (*англ.* A. M. Fuller et al.; 2023), посвященном изучению механизмов боли на экспериментальных моделях, показано, что цитокины (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α) и другие медиаторы воспаления обладают разнонаправленным действием на сосудистый тонус. Однако даже цитокины со свойствами вазодилатации (IL-1 и IL-6), играя важную роль в возникновении и поддержании механической боли, опосредованно через активацию симпатического отдела вегетативной нервной системы провоцируют вазоконстрикцию. Особенно это относится к IL-6, который активирует РААС, и тем самым вносит вклад в развитие ЭД, вследствие чего повышается жесткость сосудистой стенки и снижается синтез NO. На экспериментальных моделях показана связь острой послеоперационной боли с уровнем цитокинов, который снижался только после полноценного купирования БС [54].

Изучение пациентов с комплексным региональным БС позволило установить высокую концентрацию IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α в сыворотке крови, спинномозговой жидкости и коже как в острую, так и хроническую стадии. Это показало роль цитокинов в усилении нейрогенного воспаления при всех видах БС [55]. Исследования на экспериментальных животных дали аналогичные результаты [56]. Высокую связь эффективной анальгезии со снижением уровня факторов повреждения эндотелия, цитокинов TNF- α , IL-1 β после операции по удалению паховой грыжи (80 пациентов) продемонстрировало дополнение послеоперационной анальгезии блокадой поперечной мышцы живота [57]. Подобные результаты получены при исследовании интенсивности БС и динамики TNF- α , IL-6 после плановой торакотомии у 72 пациентов с применением блокады лестничной мышцы спины в комплексе терапии послеоперационного БС [58].

Роль иммунных клеток в формировании эндотелиальной дисфункции и артериальной гипертензии у пациентов с послеоперационным болевым синдромом

Участие иммунной системы в формировании БС в периоперационном периоде обусловлено передачей ноцицептивных сигналов по нейроиммунной оси. Накоплен объем данных доклинических и клинических исследований, указывающий на двустороннюю регуляцию между периферическими ИК и ноцицептивными нейронами. Активированные ноцицепторы высвобождают нейропептиды и нейромедиаторы из своих периферических окончаний, которые оказывают мощное воздействие на функцию ИК (макрофагов, тучных клеток, Т- и В-лимфоцитов, нейтрофилов). В период интенсивной боли активированные ИК мигрируют внутрь ноцицепторов и продуцируют многочисленные молекулы (цитокины, липидные медиаторы, факторы роста), повышающие возбудимость нейронов, формирующих сенсibilизацию и обладающих вазоактивностью [59]. Активация макрофагов

усиливает боль через ОС и стимуляцию натриевых каналов ноцицепторов, обеспечивающих этап трансмиссии [60].

В настоящее время процесс взаимодействия иммунной и нервной систем при остром повреждении тканей, сопровождающимся болью, определен как нейровоспаление. Нейровоспаление — это форма локализованного воспаления, которая превосходит системное по своей способности вызывать и поддерживать боль. Процесс характеризуется инфильтрацией ИК нервных волокон и повышенной выработкой медиаторов воспаления в периферической и центральной нервной системе [61]. Изучена роль отдельных элементов иммунной системы, связывающих БС с ЭД и АГ. В клинических и экспериментальных исследованиях острого и хронического БС установлено разнородное изменение активности и количества различных классов Т-лимфоцитов, способных продуцировать вазоактивные цитокины (IL-1 β , TNF- α и IL-17) [62]. Повышение концентрации C5 а-компонента комплемента усиливает интенсивность острой боли, а введение его антагониста снижает болевую чувствительность в экспериментальных моделях. Механизм усиления боли зависит от местного и генерализованного выброса цитокинов из нейтрофилов, привлеченных C5 а-компонентом комплемента. Этот процесс, с одной стороны, активирует ноцицепторы, с другой — способствует повреждению эндотелия нейтрофильной эластазой, развитию ЭД и АГ [54].

Роль окислительного стресса в формировании эндотелиальной дисфункции и артериальной гипертензии у пациентов с послеоперационным болевым синдромом

В современных исследованиях показано, что послеоперационный период, одним из главных клинических проявлений которого является боль, сопровождается ОС. Происходит активизация окислительных процессов с повышением уровня свободных радикалов и АФК, снижением антиоксидантов [63]. Как было рассмотрено выше, ОС провоцирует повреждение эндотелия, активирует симпатический тонус, почечную дисфункцию и другие процессы, участвующие в формировании АГ [22]. Установлена прямая связь между высоким уровнем ОС и интенсивностью БС. На примере пациентов, прооперированных по поводу рака гортани, показано, что профилактика интенсивной послеоперационной боли приводит к уменьшению ОС за счет повышения антиоксидантной защиты. Это проявляется увеличением в сыворотке крови таких антиоксидантов, как малоновый диальдегид, глутатионпероксидаза, супероксиддисмутаза, что коррелирует со снижением показателей интенсивности боли по ВАШ и выраженности воспаления [64].

В торакальной хирургии изучение дополнительных методов послеоперационной анальгезии показало, что уменьшение боли по ВАШ напрямую связано с повышением антиоксидантной активности и, соответственно, снижением индекса ОС [65]. Достижение низких показателей ОС во время эндопротезирования коленного сустава приводит к уменьшению боли в послеоперационном периоде при 6-месячном наблюдении за больными [66]. Дополнительная анальгезия агонистом-антагонистом опиоидных рецепторов буторфанолом или слабым опиатом трамаолом экспериментальных животных в ходе овариогистерэктомии уменьшает послеоперационную боль и увеличивает уровень антиоксидантов в сыворотке крови [67, 68]. Представленные данные показывают, что при увеличении интенсивности БС повышается индекс ОС, тем самым формируются условия для повреждения эндотелия сосудов.

Обсуждение

Для прогрессирования ЭД и АГ, развившихся во время ПЭ, имеются причины даже после устранения этиологического фактора этого состояния путем абдоминального родораз-

решения. Можно выделить две категории таких причин. Первая относится к перенесенному осложнению беременности. В современных исследованиях подтверждается, что повышенный уровень циркулирующих плацентарных факторов во время ПЭ оказывает долгосрочное воздействие на сердечно-сосудистую систему. Эти факторы в течение продолжительного времени поддерживают повышенный уровень медиаторов воспаления и АФК, снижают антиоксидантный потенциал, изменяют иммунный ответ и провоцируют инфильтрацию сосудистой стенки ИК, что приводит к функциональным и морфологическим изменениям сердца и сосудов [27]. Второй категорией причин являются факторы периоперационного периода кесарева сечения, среди которых важную роль играет послеоперационный БС. Это состояние способно активировать те же системы повреждения сосудистой стенки, что и повышенный уровень плацентарных факторов, обусловленный ПЭ. В связи с этим можно предполагать, что устранение влияния БС на гомеостаз за счет полноценной анальгезии позволит предупредить прогрессирование АГ и дальнейшее повреждение эндотелия сосудов в раннем послеоперационном периоде, вызванные таким осложнением беременности. Еще одним результатом может стать снижение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин, перенесших ПЭ.

Задача обеспечения эффективной анальгезии в раннем послеоперационном периоде кесарева сечения до настоящего времени решена не полностью. Проблема заключается в ограничениях для качественного и количественного применения разных групп анальгетиков, поскольку существует опасность их негативного влияния на новорожденного в процессе грудного вскармливания [69]. Вопрос опасности для ребенка анальгетиков в тех дозах, которые получает мать в послеоперационном периоде кесарева сечения не имеет однозначного ответа. Это в первую очередь относится к опиатам, без которых трудно обеспечить эффективную послеоперационную анальгезию. По мнению большинства специалистов, непродолжительное применение у кормящих матерей терапевтической дозы этой группы препаратов под медицинским контролем, хотя и требует осторожности, не представляет опасности для ребенка из-за его низкой концентрации в грудном молоке и плазме новорожденного [70]. Тем не менее установлено, что опиаты, в частности трамадол, могут в некоторых случаях поступать в грудное молоко в большом количестве. Подобное наблюдается, если у матери снижен клиренс трамадола, замедлен метаболизм или она получает дополнительные дозы трамадола в связи с повышенной чувствительностью к боли [71].

Настороженность специалистов по отношению к опиатам вызывает факт появления в грудном молоке и плазме ребенка некоторых указанных алкалоидов, которые были назначены матерям в связи с особыми причинами. Это относится к опиоидному агонисту бупренорфину, который назначался кормящим женщинам с зависимостью от опиатов для ее снижения, — препарат в низких концентрациях определялся и в грудном молоке, и в плазме новорожденных, хотя клиническая симптоматика интоксикации у детей отсутствовала [72]. Незаконное применение опиатов женщинами во время беременности на фоне терапии зависимости бупренорфином приводит к развитию синдрома отмены у новорожденных [73]. Эти факты заставляют использовать опиаты после кесарева сечения в дозах, которые снижают интенсивность послеоперационной боли, но не полностью блокируют реакцию нейроэндокринных систем организма на БС в раннем послеоперационном периоде. Таким образом формируются условия для дальнейшего повреждения эндотелия. Сочетание опиатов с неопиатными анальгетиками также не всегда позволяет решить проблему. Выбор препаратов ограничен в период грудного вскармливания в связи с указаниями производителей.

Несмотря на то что убедительные данные отрицательного влияния неопиатных анальгетиков, содержащегося в грудном молоке, на организм ребенка отсутствуют, при их назначении матери рекомендуется предварительно рассмотреть риск и пользу [74].

В качестве безопасного анальгетика в период лактации допустимо использовать парацетамол. Его можно применять внутривенно в дозе не более 4 г в сутки при болях средней интенсивности¹. Наибольшую защиту от факторов послеоперационного БС, которые провоцируют АГ и ЭД на фоне активированных аналогичных механизмов у женщин с ПЭ, можно ожидать от сочетания мультимодальной анальгезии с методами регионарной анестезии. Этот вид послеоперационного обезболивания показывает хорошие результаты. Дополнение терапии боли регионарными методами анальгезии позволяет уменьшить нагрузку опиатами и не превышать рекомендуемые суточные дозы неопиатных анальгетиков, что важно в период грудного вскармливания. Положительной стороной метода является его доказанная способность подавлять освобождение и синтез факторов повреждения эндотелия у пациентов с послеоперационным БС, в т. ч. цитокины и медиаторы воспаления [57, 58]. Можно ожидать, что мультимодальная анальгезия в сочетании с методами регионарной анестезии позволит предупредить прогрессирование АГ и ЭД у женщин с ПЭ в раннем послеоперационном периоде за счет полноценной блокады реакции организма на БС. Это обеспечит уменьшение продукции веществ, повреждающих эндотелий сосудов.

Заключение

Послеоперационная боль и ПЭ активируют одинаковые механизмы развития АГ и ЭД. После устранения этиологического фактора ПЭ путем кесарева сечения имеются причины для прогрессирования АГ и ЭД в раннем послеоперационном периоде. Одной из причин может быть недостаточная анальгезия, обусловленная ограничениями для качественного и количественного применения препаратов во время грудного вскармливания. Регионарная анальгезия в послеоперационном периоде обеспечивает хорошую защиту от боли, снижение нагрузки опиатами и неопиатными анальгетиками, а также уменьшение уровня цитокинов и медиаторов воспаления, повреждающих стенки сосудов. Можно ожидать, что включение этого компонента в мультимодальную анальгезию позволит предотвратить прогрессирование АГ и ЭД у женщин с ПЭ после кесарева сечения.

Список источников | References

1. Ajoollabady A, Pratico D, Ren J. Endothelial dysfunction: mechanisms and contribution to diseases. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2024;45(10):2023–2031. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41401-024-01295-8>.
2. Drożdż D, Drożdż M, Wójcik M. Endothelial dysfunction as a factor leading to arterial hypertension. *Pediatric Nephrology*. 2023;38(9):2973–2985. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00467-022-05802-z>.
3. Naderi-Meshkin H, Setyaningsih WAW. Endothelial cell dysfunction: Onset, progression, and consequences. *Frontiers in Bioscience-Landmark*. 2024;29(6):223. DOI: <https://doi.org/10.31083/j.fbl2906223>.
4. Chang KJ, Seow KM, Chen KH. Preeclampsia: Recent advances in predicting, preventing, and managing the maternal and fetal life-threatening condition. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2023;20(4):2994. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph20042994>.
5. Bakrania BA, Spradley FT, Drummond HA, LaMarca B, Ryan MJ, Granger JP. Preeclampsia: Linking placental ischemia with maternal endothelial and vascular dysfunction. *Comprehensive Physiology*. 2020; 11(1):1315–1349. DOI: <https://doi.org/10.1002/cphy.c200008>.

¹ Нормальный послеродовой период (послеродовая помощь и обследование) : клинические рекомендации М-ва здравоохранения РФ / Рос. о-во акушеров-гинекологов. 2024. URL: <https://clck.ru/3MQUnw> (дата обращения: 02.12.2024).

6. Ackerman-Banks CM, Lipkind HS, Palmsten K, Ahrens KA. Association between hypertensive disorders of pregnancy and cardiovascular diseases within 24 months after delivery. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2023;229(1):65.e1–65.e15. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2023.04.006>.
7. Shifman EM, Pylaeva NY, Gulyaev VV, Kulikov AV, Pylaev AV, Kazinina EN, et al. Possibilities of predicting the manifestation of HELLP syndrome. *Ural Medical Journal*. 2024;23(3):179–197. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.3.179>.
8. Ivascu R, Torsin LI, Hostiuc L, Nitipir C, Corneci D, Dutu M. The surgical stress response and anesthesia: A narrative review. *Journal of Clinical Medicine*. 2024;13(10):3017. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm13103017>.
9. De Bhailis AM, Kalra PA. Hypertension and the kidneys. *British Journal of Hospital Medicine*. 2022;83(5):1–11. DOI: <https://doi.org/10.12968/hmed.2021.0440>.
10. Alzaydi MM, Abdul-Salam VB, Whitwell HJ, Russomanno G, Glynos A, Capece D, et al. Intracellular chloride channels regulate endothelial metabolic reprogramming in pulmonary arterial hypertension. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2023;68(1):103–115. DOI: <https://doi.org/10.1165/rcmb.2022-0111OC>.
11. Genovesi S, Giussani M, Orlando A, Lieti G, Viazzi F, Parati G. Relationship between endothelin and nitric oxide pathways in the onset and maintenance of hypertension in children and adolescents. *Pediatric Nephrology*. 2022;37:537–545. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00467-021-05144-2>.
12. Baaten CCFMJ, Vondenhoff S, Noels H. Endothelial cell dysfunction and increased cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease. *Journal of the American Heart Association*. 2023;132(8):970–992. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.123.321752>.
13. Zhang Y, Li JJ, Xu R, Wang XP, Zhao XY, Fang Y, et al. Nogo-B mediates endothelial oxidative stress and inflammation to promote coronary atherosclerosis in pressure-overloaded mouse hearts. *Redox Biology*. 2023;68:102944. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2023.102944>.
14. Trogisch FA, Abouissa A, Keles M, Birke A, Fuhrmann M, Dittrich GM, et al. Endothelial cells drive organ fibrosis in mice by inducing expression of the transcription factor SOX9. *Science Translational Medicine*. 2024;16(736):eabq4581. DOI: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abq4581>.
15. Dikalova A, Fehrenbach D, Mayorov V, Panov A, Ao M, Lantier L, et al. Mitochondrial CypD Acetylation Promotes Endothelial Dysfunction and Hypertension. *Circulation Research*. 2024;134(11):1451–1464. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.123.323596>.
16. Gan L, Ye D, Feng Y, Pan H, Lu X, Wan J, et al. Immune cells and hypertension. *Immunologic Research*. 2024;72(1):1–13. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12026-023-09414-z>.
17. Guzik TJ, Nosalski R, Maffia P, Drummond GR. Immune and inflammatory mechanisms in hypertension. *Nature Reviews Cardiology*. 2024;21(6):396–416. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41569-023-00964-1>.
18. Hengel FE, Benitah JP, Wenzel UO. Mosaic theory revised: inflammation and salt play central roles in arterial hypertension. *Cellular & Molecular Immunology*. 2022;19(5):561–576. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41423-022-00851-8>.
19. Zhang Z, Zhao L, Zhou X, Meng X, Zhou X. Role of inflammation, immunity, and oxidative stress in hypertension: New insights and potential therapeutic targets. *Frontiers in Immunology*. 2023;13:1098725. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1098725>.
20. Xu YD, Cheng M, Shang PP, Yang YQ. Role of IL-6 in dendritic cell functions. *Journal of Leukocyte Biology*. 2022;111(3):695–709. DOI: <https://doi.org/10.1002/JLB.3MR0621-616RR>.
21. Franco C, Sciatti E, Favero G, Bonomini F, Vizzardi E, Rezzani R. Essential hypertension and oxidative stress: Novel future perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(22):14489. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms232214489>.
22. Wu Y, Ding Y, Ramprasath T, Zou MH. Oxidative stress, GTPCH1, and endothelial nitric oxide synthase uncoupling in hypertension. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2021;34(9):750–764. DOI: <https://doi.org/10.1089/ars.2020.8112>.
23. Bruckert C, Matsushita K, Mroueh A, Amissi S, Auger C, Hougue U, et al. Empagliflozin prevents angiotensin II-induced hypertension related micro and macrovascular endothelial cell activation and diastolic dysfunction in rats despite persistent hypertension: Role of endothelial SGLT1 and 2. *Vascular Pharmacology*. 2022;146:107095. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vph.2022.107095>.
24. Pinheiro LC, Oliveira-Paula GH. Sources and effects of oxidative stress in hypertension. *Current Hypertension Reports*. 2020;16(3):166–180. DOI: <https://doi.org/10.2174/1573402115666190531071924>.
25. Alexander Y, Osto E, Schmidt-Trucksäss A, Shechter M, Trifunovic D, Duncker DJ, et al. Endothelial function in cardiovascular medicine: A consensus paper of the European Society of Cardiology Working Groups on Atherosclerosis and Vascular Biology, Aorta and Peripheral Vascular Diseases, Coronary Pathophysiology and Microcirculation, and Thrombosis. *Cardiovascular Research*. 2021;117(1):29–42. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa085>.
26. Jena MK, Sharma NR, Petitt M, Maulik D, Nayak NR. Pathogenesis of preeclampsia and therapeutic approaches targeting the placenta. *Biomolecules*. 2020;10(6):953. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom10060953>.

27. Dimitriadis E, Rolnik DL, Zhou W, Estrada-Gutierrez G, Koga K, Francisco RPV, et al. Pre-eclampsia. *Nature Reviews Disease Primers*. 2023;9(1):8. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41572-023-00417-6>.
28. Pereira MM, Torrado J, Sosa C, Zócalo Y, Bia D. Shedding light on the pathophysiology of preeclampsia-syndrome in the era of cardio-obstetrics: Role of inflammation and endothelial dysfunction. *Current Hypertension Reviews*. 2022;18(1):17–33. DOI: <https://doi.org/10.2174/1573402117666210218105951>.
29. Nunes PR, Pinheiro LC, Martins LZ, Dias-Junior CA, Palei ACT, Sandrim VC. A new look at the role of nitric oxide in preeclampsia: Protein S-nitrosylation. *Hypertension in Pregnancy*. 2022;29:14–20. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2022.05.008>.
30. Stepan H, Galindo A, Hund M, Schlembach D, Sillman J, Surbek D, et al. Clinical utility of sFlt-1 and PlGF in screening, prediction, diagnosis and monitoring of pre-eclampsia and fetal growth restriction. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2023;61(2):168–180. DOI: <https://doi.org/10.1002/uog.26032>.
31. Westerberg AC, Degnes ML, Andresen IJ, Roland MCP, Michelsen TM. Angiogenic and vasoactive proteins in the maternal-fetal interface in healthy pregnancies and preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2024;231(5):550.e1–550.e22. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2024.03.012>.
32. Zenko LI, Sidorenko VN, Klyga OI. The functional role of vascular endothelium in the realization of gestational endothelium in the realization of gestational hypertension and preeclampsia. *Journal of Military Medicine*. 2022;(4):31–37. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/WUPGXO>.
33. Mikhailova YuV, Shekhter MS. Expression of endothelial dysfunction as objective criterion of severity of preeclampsia. *Medico-Pharmaceutical Journal "Pulse"*. 2023;25(3):84–89. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2023-25-3-84-89>.
34. Baev TO, Panova IA, Kuzmenko GN, Klycheva MM, Nazarov SB. The state of microcirculation in pregnant women with hypertensive disorders in the third trimester of pregnancy. *Research Results in Biomedicine*. 2023;9(1):113–128. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-8>.
35. Deer E, Herroek O, Campbell N, Cornelius D, Fitzgerald S, Amaral LM, et al. The role of immune cells and mediators in preeclampsia. *Nature Reviews Nephrology*. 2023;19(4):257–270. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.1038/s41581-022-00670-0>.
36. Lucca LE, Dominguez-Villar M. Modulation of regulatory T cell function and stability by co-inhibitory receptors. *Nature Reviews Immunology*. 2020;20(11):680–693. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0296-3>.
37. Deer E, Reeve KE, Amaral L, Vaka VR, Franks M, Campbell N, et al. CD4+ T cells cause renal and placental mitochondrial oxidative stress as mechanisms of hypertension in response to placental ischemia. *American Journal of Physiology*. 2021;320(1):F47–F54. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00398.2020>.
38. Travis OK, Baik C, Tardo GA, Amaral L, Jackson C, Greer M, et al. Adoptive transfer of placental ischemia-stimulated natural killer cells causes a preeclampsia-like phenotype in pregnant rats. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2021;85(6):e13386. DOI: <https://doi.org/10.1111/aji.13386>.
39. Dockree S, Shine B, Pavord S, Impey L, Vatish M. White blood cells in pregnancy: Reference intervals for before and after delivery. *eBioMedicine*. 2021;74:103715. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103715>.
40. Bert S, Ward EJ, Nadkarni S. Neutrophils in pregnancy: New insights into innate and adaptive immune regulation. *Journal of Immunology*. 2021;164(4):665–676. DOI: <https://doi.org/10.1111/imm.13392>.
41. He YD, Xu BN, Wang ML, Wang YQ, Yu F, Chen Q, et al. Dysregulation of complement system during pregnancy in patients with preeclampsia: A prospective study. *Molecular Immunology*. 2020;122:69–79. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2020.03.021>.
42. Erez O, Romero R, Jung E, Chaemsaitong P, Bosco M, Suksai M, et al. Preeclampsia and eclampsia: The conceptual evolution of a syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2022;226(2S):S786–S803. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.12.001>.
43. Freire VAF, Melo AD, Santos HL, Barros-Pinheiro M. Evaluation of oxidative stress markers in subtypes of preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Placenta*. 2023;132:55–67. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2022.12.009>.
44. Afrose D, Chen H, Ranasinghe A, Liu CC, Henessy A, Hansbro PM, et al. The diagnostic potential of oxidative stress biomarkers for preeclampsia: Systematic review and meta-analysis. *Biology of Sex Differences*. 2022;13(1):26. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13293-022-00436-0>.
45. Deer E, Vaka VR, McMaster KM, Wallace K, Cornelius DC, Amaral LM, et al. Vascular endothelial mitochondrial oxidative stress in response to preeclampsia: A role for angiotensin II type 1 autoantibodies. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2021;3(1):100275. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100275>.
46. Gil-Acevedo LA, Ceballos G, Torres-Ramos YD. Foetal lipoprotein oxidation and preeclampsia. *Lipids in Health and Disease*. 2022;21(1):51. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12944-022-01663-5>.
47. Sakowicz A, Bralewska M, Rybak-Krzyszowska M, Grzesiak M, Pietrucha T. New ideas for the prevention and treatment of preeclampsia and their molecular inspirations. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(15):12100. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms241512100>.

48. Jiménez-Osorio AS, Carreón-Torres E, Correa-Solís E, Ángel-García J, Arias-Rico J, Jiménez-Garza O, et al. Inflammation and oxidative stress induced by obesity, gestational diabetes, and preeclampsia in pregnancy: Role of high-density lipoproteins as vectors for bioactive compounds. *Antioxidants*. 2023;12(10):1894. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox12101894>.
49. Hirose M, Okutani H, Hashimoto K, Ueki R, Shimode N, Kariya N, et al. Intraoperative assessment of surgical stress response using nociception monitor under general anesthesia and postoperative complications: A narrative review. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(20):6080. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm11206080>.
50. Popov MO, Kinzhalova SV, Davydova NS, Sidenkova AP. Mechanisms of development of postoperative pain syndrome in gynecological patients. *Ural Medical Journal*. 2023;22(6):94–103. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-6-94-103>.
51. Conic RRZ, Vasilopoulos T, Devulapally K, Przkora R, Dubin A, Sibille KT, et al. Hypertension and urologic chronic pelvic pain syndrome: An analysis of MAPP-I data. *BMC Urology*. 2024;24(1):21. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12894-024-01407-w>.
52. Tavakkoli M, Aali S, Khaledifar B, Ferns GA, Khazaei M, Fekri K, et al. The potential association between the risk of post-surgical adhesion and the activated local angiotensin II type 1 receptors: Need for novel treatment strategies. *Gastrointestinal Tumors*. 2021;8(3):107–114. DOI: <https://doi.org/10.1159/000514614>.
53. Cocea AC, Stoica CI. Interactions and trends of interleukins, PAI-1, CRP, and TNF- α in inflammatory responses during the perioperative period of joint arthroplasty: Implications for pain management — a narrative review. *Journal of Personalized Medicine*. 2024;14(5):537. DOI: <https://doi.org/10.3390/jpm14050537>.
54. Fuller AM, Bharde S, Sikandar S. The mechanisms and management of persistent postsurgical pain. *Frontiers in Pain Research*. 2023;4:1154597. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpain.2023.1154597>.
55. Van den Berg C, De Bree PN, Huygen F, Tiemensma J. Glucocorticoid treatment in patients with complex regional pain syndrome: A systematic review. *European Journal of Pain*. 2022;26(10):2009–2035. DOI: <https://doi.org/10.1002/ejp.2025>.
56. De Oliveira Galassi T, Fernandes PF, Salgado ASI, Cidral-Filho FJ, Piovezan AP, Lüdtke DD, et al. Preventive supplementation of omega-3 reduces pain and pro-inflammatory cytokines in a mouse model of complex regional pain syndrome type I. *Frontiers in Integrative Neuroscience*. 2022;16:840249. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnint.2022.840249>.
57. Canakci E, Cihan M, Altinbas A, Cebeci Z, Gultekin A, Tas N. Efficacy of ultrasound-guided Transversus Abdominis Plane (TAP) block in inguinal hernia surgery and the immunomodulatory effects of proinflammatory cytokines: Prospective, randomized, placebo-controlled study. *Brazilian Journal of Anesthesiology*. 2021;71(5):538–544. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bjane.2021.02.005>.
58. Turan D, Ozden MGN, Kocoglu H. Effects of ultrasound-guided erector spinae plane block in radical prostatectomy surgery on pain and surgical stress response. *Ain-Shams Journal of Anesthesiology*. 2023;15(1):52. DOI: <https://doi.org/10.1186/s42077-023-00346-2>.
59. Ino Y, Maruyama M, Shimizu M, Morita R, Sakamoto A, Suzuki H, et al. TSLP in DRG neurons causes the development of neuropathic pain through T cells. *Journal of Neuroinflammation*. 2023;20(1):200. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12974-023-02882-y>.
60. Liu JA, Yu J, Cheung CW. Immune actions on the peripheral nervous system in pain. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(3):1448. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22031448>.
61. Wen B, Pan Y, Cheng J, Xu L, Xu J. The role of neuroinflammation in complex regional pain syndrome: A comprehensive review. *Journal of Pain Research*. 2023;16:3061–3073. DOI: <https://doi.org/10.2147/JPR.S423733>.
62. Prasad A, Chakravarthy K. Review of complex regional pain syndrome and the role of the neuroimmune axis. *Molecular Pain*. 2021;17:17448069211006617. DOI: <https://doi.org/10.1177/17448069211006617>.
63. Ritiu SA, Rogobete AF, Sandesc D, Bedreag OH, Papurica M, Popovici SE, et al. The impact of general anesthesia on redox stability and epigenetic inflammation pathways: Crosstalk on perioperative antioxidant therapy. *Cells*. 2022;11(12):1880. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells11121880>.
64. Vujovic KS, Zivkovic A, Dozic I, Cirkovic A, Medic B, Srebro D, et al. Oxidative stress and inflammation biomarkers in postoperative pain modulation in surgically treated patients with laryngeal cancer-pilot study. *Cells*. 2023;12(10):1391. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells12101391>.
65. Peršec J, Šribar A, Ilić M, Mamić I, Kifer D, Domijan AM, et al. Effects of epidurally administered dexmedetomidine and dexamethasone on postoperative pain, analgesic requirements, inflammation, and oxidative stress in thoracic surgery. *Acta Pharmaceutica*. 2023;73(4):691–708. DOI: <https://doi.org/10.2478/acph-2023-0040>.
66. Bruehl S, Milne G, Schildcrout J, Shi Y, Anderson S, Shinar A, et al. Perioperative oxidative stress predicts subsequent pain-related outcomes in the 6 months after total knee arthroplasty. *Pain*. 2023;164(1):111–118. DOI: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002670>.
67. Gültiken N, Gürler H, Yarım GF, Binli F, Tuncay M, Büyükbudak F, et al. Antioxidant and analgesic potential of butorphanol in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Theriogenology*. 2022;190:1–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2022.07.002>.

68. Schimites PI, Martins LR, Teixeira LG, Tomio J, Segat H, Baccin P, et al. Influence of the dose and frequency of administration of tramadol on analgesia, hematological, biochemical parameters, and oxidative status of cats undergoing ovariohysterectomy. *Topics in Companion Animal Medicine*. 2023;55:100801. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tcam.2023.100801>.
69. Pansari A, Faisal M, Jamei M, Abduljalil K. Prediction of basic drug exposure in milk using a lactation model algorithm integrated within a physiologically based pharmacokinetic model. *Biopharmaceutics and Drug Disposition*. 2022;43(5):201–212. DOI: <https://doi.org/10.1002/bdd.2334>.
70. Lewald H, Girard T. Analgesia after cesarean section — what is new? *Current Opinion in Anesthesiology*. 2023;36(3):288–292. DOI: <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000001259>.
71. Gesseck AM, Peace MR, Nanco CR, Wolf CE, Hendricks-Muñoz KD, Xu J, et al. Neonatal exposure to tramadol through mother's breast milk. *Journal of Analytical Toxicology*. 2021;45(8):840–846. DOI: <https://doi.org/10.1093/jat/bkab055>.
72. Jansson LM, McConnell K, Velez M, Spencer N, Gomoni M, Swortwood MJ. Buprenorphine-naloxone maintenance and lactation. *Journal of Human Lactation*. 2024;40(1):113–119. DOI: <https://doi.org/10.1177/08903344231209304>.
73. Kanervo MM, Tupola SJ, Nikkola EM, Rantakari KM, Kahila HK. Buprenorphine-naloxone, buprenorphine, and methadone throughout pregnancy in maternal opioid use disorder. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2023;102(3):313–322. DOI: <https://doi.org/10.1111/aogs.14497>.
74. Siegel CH, Sammaritano LR. Safety of medications used to treat autoimmune rheumatic diseases during pregnancy and lactation. *Journal of Clinical Rheumatology*. 2024;30(7S Suppl 1):S25–S33. DOI: <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000002123>.

Информация об авторах

Владимир Валентинович Давыдов — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО, Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Россия.

E-mail: 6davv@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7667-910X>

Владимир Павлович Сафонов — аспирант кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО, Алтайский государственный медицинский университет Барнаул, Россия; заведующий отделением анестезиологии и реанимации, Алтайский краевой клинический перинатальный центр, Барнаул, Россия.

E-mail: safonof-w@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-9822-1604>

Information about the authors

Vladimir V. Davydov — Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Professor of the Department of Anesthesiology and Resuscitation with the Course of Additional Professional Education, Altai State Medical University, Barnaul, Russia.

E-mail: 6davv@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7667-910X>

Vladimir P. Safonov — Postgraduate Student of the Department of Anesthesiology and Resuscitation with the Course of Additional Professional Education, Altai State Medical University, Barnaul, Russia; Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Altai Regional Clinical Perinatal Center, Barnaul, Russia.

E-mail: safonof-w@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-9822-1604>

Рукопись получена: 24 января 2025. Одобрена после рецензирования: 14 мая 2025. Принята к публикации: 30 мая 2025.

Received: 24 January 2025. Revised: 14 May 2025. Accepted: 30 May 2025.