

Почка, гормоны и беременность

Я.Ю. Багров, Н.Б. Манусова

**ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН,
Проспект Мориса Тореза д. 44, Санкт-Петербург, Россия**

Kidney, hormones and pregnancy

Y.Y. Bagrov, N.B. Manusova

**I.V. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Science,
44 Moris Torez prospect, St-Petersburg, Russia**

Ключевые слова: водно-солевой гомеостаз, почка, беременность, гипертензия

Почка играет ведущую роль в создании и поддержании физиологических условий при беременности, как для матери, так и для плода. Для матери эти условия могут быть критическими, поскольку включают увеличение объема циркулирующей крови, что может привести к подъему артериального давления (гипердинамический тип кровообращения), представляющему опасность и для плода. Сохранение нормального артериального давления при гипердинамическом типе кровообращения также в значительной степени обеспечивается почкой. Ведущая роль в изменении гормонального фона при беременности принадлежит гипофизу. Он регулирует работу надпочечников, усиливая выработку адренотропного гормона, глюкокортикоидов и минералокортикоидов. Гипофиз участвует в регуляции иммунитета матери, что является критическим при имплантации оплодотворенной клетки в миометрий. Обсуждается взаимоотношения системного и плацентарного ангиотензина II. Описана важная роль прогестерона (гормона беременности) как при нормальной, так и при патологически протекающей беременности. Именно истощение адаптивных функций почки является причиной появления и перехода 1 стадии преэклампсии во вторую с выраженной почечной симптоматикой (протеинурия, отеки и гипертензия). Профилактика и лечение преэклампсии должны заключаться в поддержании и восстановлении гипердинамического типа кровообращения. В современной литературе широко обсуждается роль кардиотонических стероидов в механизме возникновения преэклампсии. Имеющиеся экспериментальные и клинические данные позволяют считать весьма перспективным для лечения преэклампсии использование антител к кардиотоническим стероидам.

The kidney plays a leading role in the creation and maintenance of physiological conditions in pregnancy for both mother and fetus. These conditions can be critical for the mother, because they include an increase in circulating blood volume, which can lead to a rise in blood pressure (hyperdynamic circulation type) that represents a danger for the fetus. Maintaining normal blood pressure in the hyperdynamic circulation type also largely driven by the kidney. The leading role in the changes in hormonal levels during pregnancy belongs to the pituitary gland. It regulates the adrenal glands, increasing the production of adrenotropic hormone, glucocorticoids and mineralocorticoids. The pituitary gland is involved in regulation of the immune system of the mother, which is critical in implantation of fertilized cells in the myometrium. The relationship of systemic and placental angiotensin II is discussed. An important role of progesterone (pregnancy hormone) under both normal and pathological pregnancy is described. It is the depletion of the adaptive functions of the kidney that is the reason for the switch stage 1 pre-eclampsia in second with renal symptoms (proteinuria, edema, and hypertension). Prevention and treatment of pre-eclampsia should be included in the maintenance and restoration of hyperdynamic circulation type. In modern literature the role of cardiotonic steroids in the mechanism of occurrence of preeclampsia is widely discussed. Available experimental and clinical data suggest that using antibodies to cardiotonic steroids is very promising for the treatment of preeclampsia.

Keywords: water-salt homeostasis, kidney, pregnancy, hypertension

*Адрес для переписки: Багров Яков Юрьевич. СПб, 194223, пр. Мориса Тореза д. 44
E-mail: manusova.nat@yandex.ru*

Беременность провоцирует настоящую гормональную бурю в организме женщины, однако водно-солевой гомеостаз должен сохраняться как в интересах самой матери, так и будущего ребенка. К числу ключевых параметров этой регуляции относятся объем циркулирующей крови (ОЦК) и артериальное давление (АД), в поддержании которых почкам принадлежит ведущая роль. При сохранении водно-солевого гомеостаза, ОЦК и АД почки осуществляют не только транспорт воды и ионов, но и гормональную регуляцию этого транспорта [1]. В этом обзоре мы попытаемся проследить, какие изменения гормонального фона, АД, водно-солевого обмена при беременности можно считать «физиологическими», а какие патологическими и, соответственно, требующими лечения для успешного завершения беременности.

Физиологические изменения водно-солевого обмена при беременности

Увеличение объема циркулирующей крови отмечается уже в I триместре беременности, и в дальнейшем ОЦК непрерывно возрастает, достигая максимума к 36-й неделе. Увеличение ОЦК составляет 30-50 % от исходного уровня [4, 16].

Следует иметь в виду, что гормональные изменения в этот период жизни женщины являются абсолютно естественным процессом. Во время нормально протекающей беременности в связи с развитием плаценты и плода в материнском организме наблюдаются значительные изменения в характере функционирования всех важнейших органов и систем. Эти изменения направлены на создание оптимальных условий для роста и развития плода.

Важнейшая роль в создании гормонального фона при беременности принадлежит гипофизу. Его объем увеличивается примерно в 2-3 раза. Гипофиз усиливает выработку адренокортикотропного гормона (АКТГ) для регуляции работы надпочечников. Под его непосредственным влиянием надпочечники во время беременности усиливают выработку глюкокортикоидов и минералокортикоидов, а их задача – регуляция водно-солевого обмена. Глюкокортикоиды, кроме того, участвуют в регуляции иммунитета. Важно отметить, что у беременных именно адренокортикотропный гормон, а не ангиотензин II (АТ II), выступает в качестве основного регулятора секреции альдостерона. О смысле этой замены речь пойдет ниже. Гипофиз отвечает также за синтез и регуляцию концентрации окситоцина, который стимулирует родовую деятельность [4, 11].

Напомним кратко об изменениях в анатомии и физиологии, которые происходят при беременности. В организме женщины появляется новая аутокринная/паракринная железа – плацента, которая окончательно формируется после 16 недели беременности.

При нормальной беременности внеплацентарный трофобласт проникает глубоко в эндометрий, вызывая изменения спиральных артерий: мышечная и эластическая оболочки разрушаются, и на их месте образуется широкий слой фибриноида. Диаметр спиральных артерий при этом увеличивается в 10-15 раз, а отсутствие мышечной оболочки делает сосуды плаценты независимыми от действия сосудодвигательных агентов матери. Описанные изменения необходимы для обеспечения нормального течения беременности, поэтому их называют физиологическими [11].

Факт образования в человеческой плаценте большого количества гормонов установлен еще в начале XX столетия. Показано, что плацента вырабатывает гормоны как белковой, так и небелковой природы. Она секретирует хорионический гонадотропин, плацентарный лактоген, продуцирует прогестерон и ряд эстрогенов [21].

Во время беременности в крови и моче женщины постепенно возрастает уровень прегнандиола – метаболита прогестерона. Он секретируется главным образом плацентой, а основным его предшественником служит холестерин, содержащийся в крови матери. Прогестерон является стероидным гормоном, который вырабатывается желтым телом (временная эндокринная железа) под действием лютеотропного гормона в лютеиновую фазу менструального цикла – с момента выхода яйцеклетки из фолликула. Прогестерон также называют гормоном беременности [24]. Если беременность наступает, то уровень прогестерона не снижается, а продолжает расти. В первом триместре его концентрация в норме составляет 8,9-46,8 нмоль/л, во втором триместре она возрастает уже до 71-303,1 нмоль/л, а в третьем триместре достигает 88,7-771,5 нмоль/л, однако непосредственно перед родами уровень прогестерона падает. В I триместре беременности образование прогестерона происходит в организме матери; со II триместра первые этапы синтеза происходят в организме матери, а конечные этапы осуществляются плацентой [11]. Незначительное количество гормона также вырабатывается постоянно надпочечниками. Прогестерон, вырабатываемый надпочечниками, выполняет две основные функции: регулирует транспорт калия в почке, инициируя создание транспортера НК α - β , и участвует в регуляции иммунитета [7].

Смысл подавляющего действия прогестерона на иммунную систему матери в том, чтобы сохранить яйцеклетку, внедрившуюся в миометрий. Мы имеем в виду взаимодействие плода и иммунной системы матери. Эмбрион получает от отца 50% генетической информации, которая чужеродна для организма матери. Другая половина генетической информации плода является общей с матерью. Таким образом, плод всегда является генетически «полусовместимым трансплантатом» по отношению к организму матери. Следовательно, существует угроза от-

торжения. Снижая иммунитет матери, прогестерон уменьшает угрозу отторжения оплодотворенной яйцеклетки [3]. Способностью подавлять иммунитет обладают и глюкокортикоиды, синтез которых при беременности повышен [21].

Возникновение и развитие беременности связано со становлением новой функциональной системы «мать-плод». Создание концепции функциональной системы «мать-плод» дало возможность с новых позиций оценить все многообразие изменений, которые совершаются в организме матери и плода при беременности.

При беременности очень большая нагрузка ложится на водно-солевой обмен и, следовательно, на почки [12]. Существенные изменения претерпевают процессы кровоснабжения почек [18]. Флуктуации почечного кровотока можно рассматривать как своеобразную приспособительную реакцию, поддерживающую на нормальном уровне кровоснабжение других органов [6]. В таблице 1 приведены значения параметров водно-солевого гомеостаза при нормальной беременности [4].

При физиологически протекающей беременности концентрация натрия и калия в крови находятся на нижней границе нормы. Дело в том, что при беременности растет не только секреция натрий-задерживающих гормонов (альдостерона), но и секреция антидиуретического гормона, который увеличивает реабсорбцию воды [20]. Подобное сочетание приводит к тому, что усиленная реабсорбция натрия сопровождается увеличением его количества, но не концентрации в плазме. Гематокрит при беременности может снижаться. Канальцевая реабсорбция на всем протяжении беременности остается без существенных изменений, что позволяет сохранить «положительный баланс» натрия и воды в период повышенной фильтрации.

Несмотря на незначительные отклонения от нормальных значений концентрации каждого электролита, общий баланс электролитов носит положительный характер [4]. При беременности увеличивается объем циркулирующей крови, растет общая скорость кровотока, усиливается сердечный выброс и скорость клубочковой фильтрации [5]. В целом такой тип кровообращения можно определить как гипердинамический.

Гормональная регуляция транспорта хлорида натрия при беременности обладает рядом существенных особенностей. Гормоном, регулирующим реабсорбцию натрия в обмен на калий, по-прежнему является альдостерон [3]. Однако его секреция осуществляется не благодаря ангиотензину II, а в результате усиленного образования адренокортикотропного гормона в передней доле гипофиза. Это наиболее интригующая деталь гормональной регуляции электролитов в почке при беременности. Почему и как почка в этой ситуации отказывается от использования ангиотензина II? Известно, что AT II

Таблица 1

Средние значения основных параметров водно-солевого баланса при беременности [4]

Параметры	Средние значения
Осмолярность плазмы	270 мОсмоль/кг
Натрий сыворотки крови	135 мэкв/л
Калий сыворотки крови	3,8 мэкв/л
Бикарбонаты сыворотки крови	18-20 мэкв/л
Креатинин сыворотки крови	0,5 мг/дл
Мочевинный азот крови	9,0 мг/дл
Мочевая кислота	2-3 мг/дл

во время беременности образуется также в плаценте, где он играет роль регулятора роста плода [22].

В литературе нет сведений о взаимодействии плацентарного ангиотензина II с AT II, находящемся в системном кровотоке матери. Мы полагаем, что при нормально протекающей беременности в интересах плода подобное взаимодействие должно отсутствовать. Известно, что при лечении гипертензии, возникающей при беременности, не рекомендуется подавлять образование ангиотензин-превращающего фермента. В первую очередь это ограничение основано на опасении снижения образования плацентарного AT II и подавления роста плода [23]. Казалось бы, положительное влияние AT II на рост плода противоречит его сосудосуживающему действию. Однако в плаценте существуют рецепторы ангиотензина II типа AT1, стимуляция которых вызывает вазодилатацию. В плаценте существуют также рецепторы типа AT2, активация которых вызывает вазоконстрикцию [16]. Очевидно, что конечный эффект AT II определяется особенностями ремоделирования артерий плаценты, о которых речь шла выше [8, 23].

Кроме того, в литературе описано другое удивительное свойство РААС при нормальной беременности: в организме матери порог чувствительности рецепторов обоих типов к ангиотензину II повышается [16]. Таким образом, на примере AT II мы видим очень сложные взаимодействия в системе «мать-плод», направленные на благополучное развитие и рождение ребенка.

Патология водно-солевого обмена при беременности

Выше уже говорилось о гипердинамическом характере кровообращения при нормальной беременности. Естественно, это увеличивает опасность возникновения или обострения уже существующей гипертензии. Однако частота возникновения гипертензии при беременности не превышает 10%. Организм располагает системой механизмов, препятствующих развитию гипертензии при беременности (табл. 2).

Таблица 2

Гипотензивные механизмы при нормальной беременности

1. Ускоренный распад ангиотензина II в результате повышения активности пептидаз.
2. Повышенное образование ангиотензина (1-7), антагониста ангиотензина II, вследствие активации ангиотензин превращающего фермента.
3. Пятикратное увеличение содержания сосудорасширяющего простааноида – простациклина.
4. Релаксин, образующийся в желтом теле, миоэпителии и плаценте.

Почему же, несмотря на существование антигипертензивных механизмов, гипертензия при беременности в некоторых случаях все таки развивается? В качестве примера рассмотрим гипертензию, связанную с наличием мутации генов альдостерона, приводящей к повышенной чувствительности к прогестерону [10]. Понятно, что при высоком уровне прогестерона, характерном для беременности, вышеперечисленные (табл. 2) гипотензивные механизмы оказываются неэффективными. В таблице 3 перечислены другие причины повышения АД при беременности.

Причиной повышения АД при беременности может являться возникновение острого или обострение хронического заболевания почек. Рассмотрение особенностей течения хронического, в том числе и волчаночного, нефрита лежит за пределами настоящей публикации, здесь же мы лишь коротко коснемся некоторых аспектов, касающихся пиелонефрита.

Выше говорилось о снижении механизмов иммунной защиты у беременных. Напомним, что в основе этого феномена лежит предупреждение отторжения оплодотворенной яйцеклетки. Нам кажется, что именно физиологическое подавление иммунитета при беременности, наряду с анатомо-физиологическими изменениями мочевыводящих путей, является причиной обострения инфекции мочевых путей (ИМП). Клинический интерес представляет острый пиелонефрит при беременности. Во-первых – женщины с острым пиелонефритом беременных имеют, как правило, небольшой стаж половой жизни. Во-вторых, возбудителями этого заболевания у беременных являются представители широкого круга болезнетворных микробов, а не только кишечная палочка (основной возбудитель хронического пиелонефрита в общей популяции). И, наконец, как мы уже упоминали, все симптомы острого пиелонефрита беременных полностью исчезают после родов. Следует отметить, что тенденция к прекращению симптоматики или ее снижению есть и при обострении хронических заболеваний почек, однако она не носит столь четкий характер.

Одной из важнейших причин появления гипертензии при беременности является развитие преэклампсии и эклампсии, которые появляются после

Таблица 3

Заболевания и осложнения беременности, протекающие с артериальной гипертензией

1. Обострение хронических заболеваний почек: хронический гломерулонефрит, системные заболевания (волчаночный нефрит), хронический пиелонефрит
2. Острый пиелонефрит
3. Преэклампсия, эклампсия
4. Сосудистые нефропатии
5. Хроническая почечная недостаточность (независимо от генеза)

20 недели беременности [5]. Преэклампсия (ПЭ) – это моноэтиологическое, но полипатогенетическое осложнение беременности. В настоящее время продолжается поиск причин, приводящих к формированию симптомокомплекса ПЭ. Не вызывает сомнения тот факт, что в развитии ПЭ немаловажная, если не основная, роль принадлежит плаценте и плоду, который в определенной степени является «чужеродным» генетическим материалом для организма беременной [3].

В развитии ПЭ выделяют две стадии 1 – доклиническая и 2 – клиническая, характеризующаяся протеинурией, гипертензией и отеками [15]. Считается, что пусковым механизмом ПЭ являются повреждение эндотелия сосудов и нарушение адаптации спиралевидных артерий плаценты к развивающейся беременности. При этом плацента выделяет в системный кровоток ряд факторов, воздействующих на эндотелий сосудов матери. В симптомокомплекс ПЭ входят активация нейтрофилов, перекисное окисление липидов, окислительный стресс, которые также являются результатом патологического развития плаценты [13]. При прогрессировании ПЭ концентрация веществ, выделяемых плацентой, возрастает, и они поступают в организм матери, что приводит к развитию типичных для ПЭ протеинурии, гипертензии и отеков. Такие нарушения сопровождаются активацией внутриплацентарных сосудодвигательных, ростовых и стрессорных механизмов. К их числу относятся: ангиотензин II, эндогенные ингибиторы Na/K-АТФазы, эндотелин, тромбоксан, цитокины, интерлейкины [13].

ПЭ осложняет 8% беременностей, являясь, тем самым, наиболее часто встречающимся гломерулярным повреждением во всем мире, и представляет основную причину развития осложнений и смертности, как для матери, так и для плода [5]. При этом, однако, не во всех случаях наличие изменений, характерных для доклинической стадии, приводит к появлению после 20 недель беременности выраженной симптоматики, характерной для 2 стадии ПЭ.

Первая стадия преэклампсии не обязательно говорит о том, что вторая стадия наступит [5]. Вторая стадия преэклампсии с выраженной симптоматикой, возникающей после 20 недели беременности, развивается только у 10% женщин.

Таблица 4

Ранняя диагностика преэклампсии

Ранняя диагностика преэклампсии основана:

1. на выявлении нарушений соотношения простагландин/тромбоксан А₂
2. на выявлении нарушений соотношения проангиогенных (плацентарный фактор роста) и антиангиогенных (растворимая Fms-подобная тирозинкиназа) факторов (PGEF/sFlt-1)
3. на раннем обнаружении гипокальциемии, микроальбуминурии,
4. на увеличении содержания β -тромбомодулина, 4-фактора тромбоцитов, фактора активации тромбоцитов, функциональной активности тромбоцитов, активности ренин-ангиотензиновой системы, уровня провоспалительных цитокинов (TNF- α , ИЛ-6, ИЛ-4).

Выше мы уже говорили, что ишемия фето-плацентарного комплекса является важным патогенетическим механизмом ПЭ. Факторы, приводящие к развитию гипертензии при ПЭ, можно разделить на внутриплацентарные и внеплацентарные [19]. Сочетание этих механизмов характерно в частности для влияния кардиотонических стероидов, роль которых интенсивно исследуется в последние десятилетия. Угнетение Na/K-АТФазы – механизм действия кардиотонических стероидов, эти вещества также фигурируют в литературе, как эндогенные дигиталис-подобные факторы или эндогенные ингибиторы Na/K-АТФазы. Было показано, что наиболее изученный представитель этой группы – маринобуфагенин (МБГ) – вызывает как повышение системного АД с нарушением почечного кровообращения и задержкой хлорида натрия и воды, так и развитие фиброза пупочной артерии [17]. О роли МБГ в развитии преэклампсии свидетельствуют экспериментальные и клинические данные об иммунном подавлении МБГ с помощью дигибина и подобных ему веществ [14]. Антитела к МБГ восстанавливают сниженную активность Na/K-АТФазы эритроцитов, полученных у женщин с ПЭ. Интересно отметить, что антитела к эндогенному убаину, представителю другой подгруппы кардиотонических стероидов, не влияют на активность Na/K-АТФазы у больных женщин [9]. Многочисленные данные, полученные в последние годы, позволяют предполагать, что иммунное угнетение кардиотонических стероидов позволит не только эффективно лечить преэклампсию, но и глубже понять механизм ее развития.

Истощение внутриплацентарных и активация экстраплацентарных механизмов приводят к развитию генерализованного (экстраплацентарного) стресса. Активация симпатической нервной системы и РААС в сочетании с гипероксидацией сопровождаются тяжелыми повреждениями эндотелия, гипертензией и микротромбозами сосудов, протенурией и отеками, что и составляет симптомокомплекс ПЭ [12, 13]. По мере развития ПЭ гипердинамический тип кровообращения сменяется гиподинамическим с генерализованной вазоконстрикцией и снижением сердечного выброса с нарушением питания головного мозга, печени и почек с резким нарушением их функции. Для перехода преэклампсии в эклампсию характерна стойкая энцефалопатия, нарушение сознания и появление судорог.

Диагностика 1 стадии преэклампсии (доклинической) основана на лабораторных исследованиях (табл. 4).

Чтобы не пропустить перехода первой стадии ПЭ во вторую, лабораторные исследования следует осуществлять часто и, по возможности, в максимально полном объеме [2].

В целом можно прийти к выводу, что положительный баланс натрия и воды с увеличением ОЦК,

характерные для нормальной беременности, являются резервом для создания гипердинамического типа кровообращения, необходимого для компенсации первичной ишемии плаценты. Выбор лекарственных средств у беременных должен проводиться с учетом этого факта.

Для профилактики развития и лечения ПЭ необходимо соблюдать следующие правила.

1. Не следует проводить лечебных мероприятий, снижающих вес и объем циркулирующей крови матери – мочегонные, бессолевая диета назначаться не должны.
2. Противопоказано применение ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов АТ II. Хотя в развитии преэклампсии АТ II играет патогенетическую роль, угнетение его образования и действия может вызвать уменьшение количества околоплодных вод, острые нарушения функции почек у матери и тяжелые нарушения развития плода. Исключение препаратов, снижающих образование и действие АТ II, следует осуществлять уже за 6 месяцев до наступления беременности.
3. При остром развитии артериальной гипертензии не следует в процессе лечения снижать артериальное давление ниже 140 мм Hg и делать это быстро.
4. Имеющиеся экспериментальные и клинические данные позволяют считать весьма перспективным для лечения преэклампсии использование антител к кардиотоническим стероидам.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Базров Я.Ю., Манусова Н.Б. Роль почки в гормональных механизмах. Нефрология и диализ. 2014. 16 (3): 322-327.
2. Макаров О.В., Волкова Е.В., Джокадзе Л.С. Перспек-

тивы диагностики и прогнозирования преэклампсии. Российский вестник акушера-гинеколога. 2012. 1: 35-42.

3. *Chen S.J., Liu Y.L., Sytwu H.K.* Immunologic regulation in pregnancy: from mechanism to therapeutic strategy for immunomodulation. *Clin Dev Immunol.* 2012. 3: 258-391.

4. *Cheung K.L., Lafayette R.A.* Renal physiology of pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2013. 20(3): 209-214.

5. *Cornelis T., Odutayo A., Keunen J., Hladunewich M.* The kidney in normal pregnancy and preeclampsia. *Semin Nephrol.* 2011. 31(1): 4-14.

6. *Conrad K.P.* Maternal vasodilation in pregnancy: the emerging role of relaxin. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2011. 301(2): R267-R275.

7. *Elabida B., Edwards A., Salhi A., et al.* Chronic potassium depletion increases adrenal progesterone production that is necessary for efficient renal retention of potassium. *Kidney Int.* 2011. 80(3): 256-262.

8. *Herse F., Staff A.C., Hering L., et al.* AT1-receptor autoantibodies and uteroplacental RAS in pregnancy and pre-eclampsia. *J Mol Med (Berl).* 2008. 86(6): 697-703.

9. *Fedorova O.V., Shapiro J.I., Bagrov A.Y.* Endogenous cardiotoxic steroids and salt-sensitive hypertension. *Biochim Biophys Acta.* 2010. 1802(12): 1230-1236.

10. *Fortunato M., Caruso S., Del Vecchio L., et al.* Genetics and arterial hypertension: monogenic forms. *G Ital Nefrol.* 2006. 23(3): 301-312.

11. *Foyouzi N., Frisbaek Y., Norwitz E.R.* Pituitary gland and pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2004. 31(4): 873-892.

12. *Hussein W., Lafayette R.A.* Renal function in normal and disordered pregnancy. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2014. 23(1): 46-53.

13. *Irani R.A., Xia Y.* Renin-angiotensin signaling in normal pregnancy and preeclampsia. *Semin Nephrol.* 2011. 31(1): 47-58.

14. *Ishkaraeva-Yakovleva V.V., Fedorova O.V., Solodovnikova N.G., Frolova E.V., Bzhebyansky A.M., Emehyanov I.V., Adair C.D., Zazerskaya I.E., Bagrov A.Y.* DigiFab interacts with endogenous cardiotoxic steroids and reverses preeclampsia-induced Na/K-ATPase inhibition. *Reprod Sci.* 2012. 19(12): 1260-1267.

15. *James M.R., Hubel C.A.* The Two Stage Model of Preeclampsia: Variations on the Theme. *Placenta.* 2009. 30(Suppl A): S32-S37.

16. *Lumbers E.R., Pringle K.G.* Roles of the circulating renin-angiotensin-aldosterone system in human pregnancy. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2014. 306(2): R91-R101.

17. *Nikitina E.R., Mikhailov A.V., Nikandrova E.S., Frolova E.V., Fadeev A.V., Shman V.V., Shilova V.Y., Tapilskaya N.I., Shapiro J.I., Fedorova O.V., Bagrov A.Y.* In preeclampsia endogenous cardiotoxic steroids induce vascular fibrosis and impair relaxation of umbilical arteries. *J Hypertens.* 2011. 29(4): 769-776.

18. *Odutayo A., Hladunewich M.* Obstetric nephrology: renal hemodynamic and metabolic physiology in normal pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012. 7(12): 2073-2080.

19. *Palei A.C., Spradley F.T., Warrington J.P., et al.* Pathophysiology of hypertension in pre-eclampsia: a lesson in integrative physiology. *Acta Physiol (Oxf).* 2013. 208(3): 224-233.

20. *Pazhayattil G.S., Rastegar A., Brewster U.C.* Approach to

the diagnosis and treatment of hyponatremia in pregnancy. *Am J Kidney Dis.* 2015. 65(4): 623-627.

21. *Schumacher A., Serban-Dan C., Zenclessen A.C.* Endocrine Factors Modulating Immune Responses in Pregnancy. *Front Immunol.* 2014. 5: 196.

22. *Tkachenko O., Shchekochikhin D., Schrier R.W.* Hormones and Hemodynamics in Pregnancy. *Int J Endocrinol Metab.* 2014. 12(2): e14098.

23. *Tower C.L., Lui S., Charlesworth N.R., et al.* Differential expression of angiotensin II type 1 and type 2 receptors at the maternal-fetal interface: potential roles in early placental development. *Reproduction.* 2010. 140(6): 931-942.

24. *Wingo C.S., Greenlee M.M.* Progesterone: not just a sex hormone anymore? *Kidney Int.* 2011. 80(3): 231-233.

Дата получения статьи: 21.05.2015

Дата принятия к печати: 12.06.2015