

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 01/09/2019.

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
INSTITUTO DE BIOCIÊNCIAS
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA
CAMPUS DE BOTUCATU**

**Avaliação do papel do H₂S em modelo experimental de
pré-eclâmpsia**

JOSÉ SÉRGIO POSSOMATO VIEIRA

Tese apresentada ao Instituto de
Biotecnologia da Universidade Estadual
Paulista “Júlio de Mesquita Filho”,
Campus de Botucatu, como requisito para
obtenção do título de Doutor em
Farmacologia e Biotecnologia

Orientador: Prof. Dr. Carlos Alan
Candido Dias Junior

Botucatu-SP
2018

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA
CAMPUS DE BOTUCATU**

**Avaliação do papel do H₂S em modelo experimental de
pré-eclâmpsia**

Doutorando: José Sérgio Possomato Vieira

Orientador: Prof. Dr. Carlos Alan Candido Dias Junior

Tese apresentada ao Instituto de Bociências da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, como requisito para obtenção do título de Doutor em Farmacologia e Biotecnologia

Botucatu-SP
2018

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Vieira, José Sérgio Possomato.

Avaliação do papel do H₂S em modelo experimental de pré-eclâmpsia / José Sérgio Possomato Vieira. - Botucatu, 2018

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Instituto de Biociências de Botucatu
Orientador: Carlos Alan Candido Dias Junior
Capes: 21000000

1. Hipertensão induzida pela gravidez. 2. Sulfeto de hidrogênio. 3. NG-Nitroarginina Metil Éster. 4. Acetato de desoxicorticosterona. 5. Rato como animal de laboratório.

Palavras-chave: DOCA; L-NAME; hipertensão gestacional; ratas; sulfeto de hidrogênio.

José Sérgio Possomato Vieira

Avaliação do papel do H₂S em modelo experimental de pré-eclâmpsia

Orientador: Prof. Dr. Carlos Alan Candido Dias Junior
Professor Assistente Doutor do Departamento de Farmacologia do Instituto de
Biotecnologia de Botucatu

Banca Examinadora

Prof. Dr. Carlos Alan Candido Dias Junior
Departamento de Farmacologia
Instituto de Biotecnologia de Botucatu/UNESP

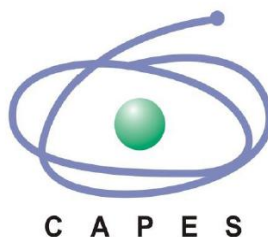
Prof. Dra. Cristina Antoniali Silva
Departamento de Ciências Básicas
Faculdade de Odontologia/UNESP

Prof. Dra. Soraia Katia Pereira Costa
Departamento de Farmacologia
Instituto de Ciências Biomédicas/USP

Prof. Dra. Maria Terezinha Serrão Peraçoli
Departamento de Imunologia
Instituto de Biotecnologia de Botucatu/UNESP

Prof. Dr. José Eduardo Tanus dos Santos
Departamento de Farmacologia
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP

Financiamento



(Bolsa CAPES- doutorado: Período de vigência 03/2014 – 03/2018)

*(Bolsa CAPES Programa de Doutorado Sanduíche no Exterior – PDSE.
Processo: BEX 8193/14-2 - Período de Vigência 03/2015 – 02/2016)*



Proc. 16/18782-3

(Auxílio regular à pesquisa: Prof. Dr. Carlos Alan Candido Dias Junior)

Proc. 12/21305-1

(Auxílio regular à pesquisa: Prof. Dr. Carlos Alan Candido Dias Junior)

Dedicatória

À Deus

Dono de toda ciência e sabedoria

“Onde você estava quando lancei os alicerces da terra? Responda-me se é que você sabe tanto.”

Jó 38:4

Agradecimentos especiais

Aos meus pais

Obrigado por tudo! Não caberiam nessas linhas o quanto sou grato a vocês. Obrigado por me apoiarem sempre, por cuidarem de mim e por serem o lugar seguro para onde eu posso sempre retornar. Amo vocês!

Ao meu orientador Prof. Dr. Carlos Alan Candido Dias Junior

Segundo o dicionário, a palavra mentor significa “1. Guia e conselheiro de outrem | 2. Pessoa que inspira outras.” Obrigado por ser mais do que um orientador, mas grande mentor e amigo. Obrigado por sempre exigir o melhor de mim e acreditar no meu potencial, mesmo quando eu duvidei de mim mesmo.

Agradecimientos

À minha família, por todo o apoio.

Aos integrantes e ex-integrantes do Laboratório de Farmacologia Cardiovascular do Departamento de Farmacologia: Victor, Regina, Gaby, Jomar, João, Thalita, Bila, Gabriel, Tamiris, Frederik, Mariam, Maria Luiza e Jéssica que me aguentaram durante esses quatro anos e se tornaram parte importante do meu crescimento pessoal e profissional.

A todos os colegas do Departamento de Farmacologia, em especial aos queridos Mayara, André, Rodrigo, Alan, Naiara, Bia, Christiane e Katiussia. É sempre muito bom estar com vocês.

À minha querida amiga Luciana. Lu, estar com você é sempre leve e divertido. Obrigado por ser a pessoa com quem sempre posso contar.

À Gabriela Zochio (Gabys) pela ajuda na discussão dos dados de reatividade, pelos experimentos noturnos malucos e pelos nossos papos sempre tão criativos.

Aos colegas do programa de pós-graduação em Farmacologia e Biotecnologia. Muito obrigado pelos inúmeros momentos de descontração e convivência.

A Profa. Dr. Valéria Cristina Sandrim, por todas as discussões valiosas, sejam elas a respeito de ciência ou não.

Aos demais professores do Departamento de Farmacologia do Instituto de Biociências da UNESP de Botucatu, por tanto contribuírem com minha formação científica.

Ao Dr. Hélio Kushima, pela valiosa ajuda em vários experimentos.

Aos funcionários do Departamento de Farmacologia Cris, Janete, Luís e Paulo, por toda ajuda e prontidão sempre.

Um agradecimento especial ao Dr. Raouf A. Khalil e ao Dr. Marc Q. Mazzuca, por terem impactado fortemente o meu pensar científico.

À banca examinadora, pela prontidão e disponibilidade em contribuir com minha formação acadêmica

À CAPES e FAPESP pelo apoio financeiro.

**“Quem olha para fora sonha,
quem olha para dentro desperta”**
Carl Jung

Prefácio

A tese intitulada: “Avaliação do papel do H₂S em modelo experimental de pré-eclâmpsia” encontra-se dividida em cinco partes.

Inicialmente a tese traz uma breve introdução a respeito das principais alterações vasculares da gestação e das desordens hipertensivas gestacionais. São rapidamente abordados alguns fatores de predisposição que conduzem ao processo de má formação placentária e posterior disfunção endotelial característicos da hipertensão gestacional. Posteriormente a tese descreve os principais efeitos do mediador gasoso sulfeto de hidrogênio (H₂S) no sistema vascular e sua participação na fisiopatologia das desordens hipertensivas gestacionais.

O segundo capítulo apresenta o artigo intitulado “*Sodium hydrosulfide prevents hypertension and increases in vascular endothelial growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase-1 in hypertensive pregnant rats*” publicado na revista *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* em que descrevemos os efeitos do tratamento com hidrossulfeto de sódio (NaHS), um doador exógeno de H₂S, em um modelo experimental de hipertensão gestacional, induzida pelo inibidor da óxido nítrico (NO) sintase (NOS), N^ω-nitro-L-arginina-metil éster (L-NAME).

O capítulo três apresenta o manuscrito “*Increases in placental nitric oxide, but not nitric oxide-mediated relaxation, underlie the improvement in placental efficiency and antihypertensive effects of hydrogen sulfide donor in hypertensive pregnancy*”, submetido a publicação para a revista *Nitric Oxide*. Nesse manuscrito, relatamos os aumentos da produção de NO placentário e a ocorrência de relaxamento não dependente de NO na aorta torácica, após o tratamento com NaHS em ratas prenhes hipertensas.

A quarta parte apresenta uma breve discussão dos achados nos dois artigos apresentados previamente e a última parte da tese apresenta algumas considerações finais e conclusões a respeito do objeto de estudo descrito na tese.

Ainda, durante a execução deste curso de doutoramento, outras atividades foram desenvolvidas com o objetivo de enriquecer a formação acadêmica e estas são apresentadas a seguir:

Disciplinas cursadas

Disciplinas	Ano	Período Letivo	Créditos	Carga Horária	Freq	Conceito
Análise de Vesículas Extracelulares Contendo miRNAs e Proteínas	2014	1º semestre	2	30	100	A
Neurotoxicidade por Exposição a Metais Pesados e Pesticidas	2014	1º semestre	4	60	100	A
Tópicos Especiais em Farmacologia: Análise da variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial e modulação autonômica vascular	2014	1º semestre	1	15	100	A
Farmacologia do Endotélio Vascular	2014	2º semestre	6	90	100	A
Prática de Ensino de Farmacologia	2014	2º semestre	4	60	85	A
Pré-eclâmpsia: da bancada ao leito	2014	2º semestre	4	60	100	A
Tópicos Avançados em Farmacologia e Biotecnologia	2014	2º semestre	3	45	80	B
Créditos aproveitados do mestrado			26	390		
Total geral de créditos em disciplinas			50	750		
Total de Créditos em atividades complementares			121	1815		
Total geral de créditos			171	2565		

Artigos publicados

1. Gonçalves-Rizzi VH, **Possomato-Vieira JS**, Nascimento RA, Caldeira-Dias M, Dias-Junior CA. Maternal hypertension and feto-placental growth restriction is reversed by sildenafil: Evidence of independent effects of circulating nitric oxide levels. *Eur J Pharmacol.* 2018 Jan 17.
2. Zhu ML, Zhao JP, Cui N, Gonçalves-Rizzi VH, **Possomato-Vieira JS**, Nascimento RA, Dias-Junior CA. Cardiac myeloperoxidase activity is elevated in hypertensive pregnant rats. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2017 Dec;37(6):904-909.

3. Christou H, Hudalla H, Michael Z, Filatava EJ, Li J, Zhu M, **Possomato-Vieira JS**, Dias-Junior C, Kourembanas S, Khalil RA. Impaired Pulmonary Arterial Vasoconstriction and Nitric Oxide-Mediated Relaxation Underlie Severe Pulmonary Hypertension in the Sugen-Hypoxia Rat Model. *J Pharmacol Exp Ther.* 2018 Feb;364(2):258-274.
4. Dias-Junior CA, Chen J, Cui N, Chiang CL, Zhu M, Ren Z, **Possomato-Vieira JS**, Khalil RA. Angiogenic imbalance and diminished matrix metalloproteinase-2 and -9 underlie regional decreases in uteroplacental vascularization and fetoplacental growth in hypertensive pregnancy. *Biochem Pharmacol.* 2017 Dec15;146:101-116.
5. **Possomato-Vieira JS**, Gonçalves-Rizzi VH, Graça TU, Nascimento RA, Dias-Junior CA. Sodium hydrosulfide prevents hypertension and increases in vascular endothelial growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase-1 in hypertensive pregnant rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2016 Dec;389(12):1325-1332.
6. **Possomato-Vieira JS**, Khalil RA. Mechanisms of Endothelial Dysfunction in Hypertensive Pregnancy and Preeclampsia. *Adv Pharmacol.* 2016;77:361-431.
7. Zhu M, Ren Z, **Possomato-Vieira JS**, Khalil RA. Restoring placental growth factor-soluble fms-like tyrosine kinase-1 balance reverses vascular hyper-reactivity and hypertension in pregnancy. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2016 Sep1; 311(3):R505-21.
8. Gonçalves-Rizzi VH, **Possomato-Vieira JS**, Sales Graça TU, Nascimento RA, Dias-Junior CA. Sodium nitrite attenuates hypertension-in-pregnancy and blunts increases in soluble fms-like tyrosine kinase-1 and in vascular endothelial growth factor. *Nitric Oxide.* 2016 Jul ; 57:71-78.
9. Chaguri JL, Godinho AF, Horta DF, Gonçalves-Rizzi VH, **Possomato-Vieira JS**, Nascimento RA, Dias-Junior CA. Exposure to fipronil elevates systolic blood pressure and disturbs related biomarkers in plasma of rats. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2016 Mar; 42:63-8.
10. Gonçalves-Rizzi VH, Nascimento RA, **Possomato-Vieira JS**, Dias-Junior CA. Sodium Nitrite Prevents both Reductions in Circulating Nitric Oxide and Hypertension in 7-Day Lead-Treated Rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2016 Mar;118(3):225-30.
11. Rocha TL, Dias-Junior CA, **Possomato-Vieira JS**, Gonçalves-Rizzi VH, Nogueira FR, de Souza KM, Braz LG, Braz MG. Sevoflurane Induces DNA Damage Whereas Isoflurane Leads to Higher Antioxidative Status in Anesthetized Rats. *Biomed Res Int.* 2015; 2015:264971.
12. Nascimento RA, Mendes G, **Possomato-Vieira JS**, Gonçalves-Rizzi VH, Kushima H, Delella FK, Dias-Junior CA. Metalloproteinase Inhibition Protects against Reductions in Circulating Adrenomedullin during Lead-induced Acute Hypertension. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2015 Jun; 116(6):508-15.

Artigos submetidos para publicação

1. **Possomato-Vieira JS**, Chimini JS, Santos da Silva ML, Dias-Junior CA. Increases in placental nitric oxide, but not a non nitric oxide-mediated relaxation underlie the improvement in placental efficiency and antihypertensive effects of hydrogen sulfide donor in hypertensive pregnancy. Submetido à revista *Nitric Oxide*. Manuscript number: NOX_2017_233.
2. **Possomato-Vieira JS**, Gonçalves-Rizzi VH, Nascimento RA, Wandekin RR, Caldeira-Dias M, Chimini JS, Santos da Silva ML, Dias-Junior CA. Clinical and experimental evidences of hydrogen sulfide involvement in lead-induced hypertension. Submetido à revista *BioMed Res Int*. Manuscript number: 4627391.

Estágio de pesquisa no exterior

1. Brigham and Women's Hospital. Harvard Medical School – Boston, USA. Supervisor: Dr. Raouf A. Khalil. Programa de Doutorado Sanduíche no Exterior – PDSE CAPES. Processo: *BEX 8193/14-2*. Período: 03/2015 – 02/2016.

Participação em eventos científicos

1. 49th Brazilian Congress of Pharmacology and Experimental Therapeutics – Ribeirão Preto, Brasil (2017).
2. IV Simpósio em Biologia Vascular – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – Ribeirão Preto, Brasil (2017).
3. Simpósio de Farmacologia e Biotecnologia – SIMFARTEC (UNESP/Botucatu), 2017.
4. 48th Brazilian Congress of Pharmacology and Experimental Therapeutics and 21th Latin American Congress of Pharmacology – Foz do Iguaçu, Brasil (2016).
5. Experimental Biology (2015) – Boston, EUA.
6. V Simpósio de Farmacologia da UNESP - SIMFAR (UNESP/Botucatu), 2015.
7. XIII Workshop da Pós Graduação (UNESP/Botucatu), 2014.

Resumos em eventos científicos

1. Caldeira-Dias, M.; **Possomato-Vieira, J.S.**; Cavalli, R. C. ; Sandrim, V. C. Trans-resveratrol ameliorates nitric oxide production in endothelial cells incubated with plasma from nonresponsive preeclamptic patients. 49th Brazilian Congress of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2017, Ribeirão Preto.

2. Nascimento, R.A; **Possomato-Vieira, J.S.** ; Gonçalves-Rizzi, VH ; Dias-Junior, C.A. Doxycycline reduces blood pressure and reestablishes the antioxidant capacity without changes in feto-placental restriction in hypertensive pregnant rats. 49th Brazilian Congress of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2017, Ribeirão Preto.
3. **Possomato-Vieira, J.S.**; Chimini, J. S.; Santos-Silva, ML ; Gonçalves-Rizzi, VH ; Dias-Junior, C.A. . Hydrogen sulfide (H₂S) attenuates hypertension in pregnancy and blunts fetal growth restriction through an increase in placental efficiency in hypertensive pregnant rats. 49th Brazilian Congress of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2017, Ribeirão Preto.
4. Santos-Silva, M.L.; **Possomato-Vieira, J.S.**; CHIMINI, J. S.; Dias-Junior, C.A. . Hydrogen Sulfide (H₂S) Donor Presents Antihypertensive and Antioxidant Effects and Attenuates Fetal Growth Restriction in Hypertensive Pregnant Rats. 49th Brazilian Congress of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2017, Ribeirão Preto.
5. **Possomato-Vieira, J.S.**; Gonçalves-Rizzi, V. H.; Nascimento, R.A ; Silva, K.P ; Caldeira-Dias, M. ; Sandrim, V. C. ; Dias-Junior, C.A. . Hydrogen Sulfide (H₂S) Donor Reduces Systolic Blood Pressure and Stimulates Nitric Oxide Production in rats with L-NAME-Induced Hypertension in Pregnancy. 48th Brazilian Congress of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2016, Foz do Iguaçu.
6. Silva, K.P; Caldeira-Dias, M.; **Possomato-Vieira, J.S.** ; Gonçalves-Rizzi, V. H.; Sandrim, V. C.; Dias-Junior, C.A. ; Pupo, A.S . Preeclampsia prevents plasticity in alpha1-adrenoceptors from rat abdominal aortae: Contribution to the pathophysiology. 48th Brazilian Congress of Pharmacology and Experimental Therapeutics and 21th Latin American Congress of Pharmacology, 2016, Foz do Iguaçu.
7. Gonçalves-Rizzi, V. H; **Possomato-Vieira, J. S.**; Nascimento, R.A; Silva, K. P; Caldeira-Dias, M.; Sandrim, V. C. ; Dias-Junior, C.A. . Placental-fetal interface is affected positively by sodium nitrite and sildenafil and concomitantly shows reductions in hypertension-in-pregnancy. 48th Brazilian Congress of Pharmacology and Experimental Therapeutics and 21th Latin American Congress of Pharmacology, 2016, Foz do Iguaçu.
8. H Christou; H. J. Hudalla; Z. Michael; X Liang; J Li; M Zhu; **Possomato-Vieira, J.S.**; C Dias-Junior; RA Khalil . Impaired pulmonary vasoconstriction and NO-mediated relaxation pathways in the Sugen-hypoxia model of severe pulmonary hypertension. 9th International Conference on Neonatal and Childhood Pulmonary Vascular Disease, 2016, San Francisco.
9. Mazzuca, M. Q.; Ren, Z.; Lin, C.; **Possomato-Vieira, J.S.**; Zhu, M. ; Khalil, R.A. . Placental Growth Factor (PlGF) Reduces Blood Pressure and Improves Endothelin Type B Receptor (ETBR)-Mediated Microvascular Dilation in Hypertensive Pregnant Rats. American Heart Association's Council on Hypertension, 2015, Nova Iorque. Hypertension, 2015. v. 66.
10. **Possomato-Vieira, J. S.**; Gonçalves-Rizzi, V. H; Silva, K.P ; Nascimento, R. A; Mendes, G ; Pupo, A.S ; Dias-Junior, CA. . Hydrogen Sulfide (H₂S) Donor Attenuates

Systolic Blood Pressure and Enhances Placentas Weights in Preeclampsia. *Experimental Biology*, 2015, Boston. *The FASEB Journal*, 2015. v. 29.

11. Gonçalves-Rizzi, V. H.; **Possomato-Vieira, J. S.**; Mendes, G; Nascimento, R.A; Silva, K. P; Pupo, A. S.; Dias-Junior, C. A. . Sodium Nitrite Reduces Systolic Blood Pressure in Preeclampsia. *Experimental Biology*, 2015, Boston. *The FASEB Journal*. v. 29. p. 4-4.

Comunicação oral em evento científico

1. Hydrogen sulfide (H₂S) attenuates hypertension in pregnancy and blunts fetal growth restriction through an increase in placental efficiency in hypertensive pregnant rats. 49th Brazilian Congress of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2017, Ribeirão Preto

Aulas/palestra/cursos ministrados

Aulas na pós-graduação

1. Princípios da Farmacologia do Sistema Nervoso Autônomo. Especialização em Assistência Farmacêutica: do diagnóstico ao tratamento, Universidade do Sagrado Coração, Bauru (2014).

Aulas na graduação

1. Estágio docência na disciplina de Fundamento da Farmacologia. Curso: Física Médica. Instituto de Biociências de Botucatu, UNESP. 1º semestre/2016. Supervisão: Prof. Dr. Érick José Ramo da Silva.
2. Estágio docência na disciplina de Farmacologia Endócrina. Curso: Biomedicina. Instituto de Biociências de Botucatu, UNESP. 2º semestre/2016. Supervisão: Prof. Dr. Érick José Ramo da Silva.

Palestras

1. Fitoterápicos: um desafio científico. IX Jornada Farmacêutica da Universidade do Sagrado Coração. Universidade do Sagrado Coração, Bauru (2014).
2. Somos o que comemos? A problemática da obesidade do ponto de vista farmacológico. X Jornada Farmacêutica da Universidade do Sagrado Coração. Universidade do Sagrado Coração, Bauru (2016).
3. A problemática da obesidade do ponto de vista fisiológico. Semana Acadêmica, Cultural e Científica - Curso Biomedicina da Faculdade Sudoeste Paulista. Faculdade Sudoeste Paulista, Itapetininga (2017).

4. Existe vida após a graduação? Perspectivas na área acadêmica e em pesquisa. Semana Acadêmica, Cultural e Científica - Curso Biomedicina da Faculdade Sudoeste Paulista. Faculdade Sudoeste Paulista, Itapetininga (2017).

Lista de abreviaturas e siglas

3-MST – 3-mercaptopiruvato sulfurtransferase

$[Ca^{2+}]_i$ – concentração de cálcio intracelular

AA – ácido araquidônico

ACh – acetilcolina

ADAM-10 – metaloproteinase 10

ADMA – dimetil arginina assimétrica

Ang II – angiotensina II

AT₁-AA – anticorpo agonista do receptor do tipo I da angiotensina II

AT₁R – receptor do tipo 1 de angiotensina II

cAMP – adenosina monofosfato cíclica

CBS – cistationina-β-sintase

cGMP – guanosina monofosfato cíclica

CO – monóxido de carbono

COX – ciclooxigenase

CSE – cistationina-γ-líase

CYP450 – citocromo 450

dNK – *natural killer* decidual

DOCA – acetato de desoxicorticosterona

EDCF – fator de contração derivado do endotélio

EDHF – fator hiperpolarizante derivado do endotélio

EDRF – fator de relaxamento derivado do endotélio

EDTA - ácido etilenodiamino tetra-acético

EET – ácido epoxieicosatrienóico

ELISA – ensaio de imunoadsorção enzimática

eNOS – óxido nítrico sintase endotelial

ET-1 – endotelina-1

ET_A-AA - anticorpo agonista do receptor do tipo A de endotelina

ET_AR – receptor do tipo A de endotelina

ET_BR – receptor do tipo B de endotelina

H₂O₂ – peróxido de hidrogênio

H₂S – sulfeto de hidrogênio

HIF – fator induzido pela hipóxia

HTN-Preg – hipertensão gestacional

HUVEC – célula endotelial da veia umbilical humana

IL – interleucina

iNOS – óxido nítrico sintase induzível

IP – receptor de prostaciclina

IUGR – restrição do crescimento intra-uterino

L-NAME - N ω -nitro-L-arginina-metil éster

L-NMMA - N ω -monometil-L-arginina

MDA – malondialdeído

MHC – complexo de histocompatibilidade

miRNA – micro RNA

MPO – mieloperoxidase

NaHS – hidrossulfeto de sódio

NK – *natural killer*

nNOS – óxido nítrico sintase neuronal

NO – óxido nítrico

Norm-Preg – prenhez normal

NOS – óxido nítrico sintase

O₂•⁻ - ânion superóxido

OH• - íon hidroxila

PAG – DL-propargilglicina

PDE – fosfodiesterase

PE – pré-eclâmpsia

PGI₂ – prostaciclina

PHE – fenilefrina

PKC – proteína quinase C

PIGF – fator de crescimento placentário

ROCK – Rho-quinase

ROS – espécie reativa de oxigênio

RUPP – redução da pressão de perfusão uterina

SBP – pressão arterial sistólica

SDS – duodecil sulfato de sódio

sEng – endoglina solúvel

sFlt-1 – fms-like tirosina quinase-1 solúvel

siRNA – RNA de silenciamento

SNP – polimorfismo de nucleotídeo único

SR – retículo sarcoplasmático

TBA – ácido tiobarbitúrico

TBARS – espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico

TEAC – capacidade antioxidante equivalente do Trolox

TGF-β – fator de transformação do crescimento

TMB – tetrametilbenzidina

TNF-α – fator de necrose tumoral

TP – receptor de tromboxano

TXA₂ – tromboxano A₂

VEGF – fator de crescimento do endotélio vascular

VEGFR – receptor de fator de crescimento do endotélio vascular

Lista de figuras

Figura 1. Fatores de predisposição, fatores bioativos intermediários e disfunção endotelial em pré-eclâmpsia. **43**

Figura 2. Fatores bioativos circulantes causam disfunção endotelial e hipertensão gestacional. **45**

Figura 3. Efeitos mediados pelo H₂S em vasos e em placenta na hipertensão gestacional e PE. **53**

Sumário

Sumário

Resumo	31
Abstract	34
1 Introdução	37
1.1 ADAPTAÇÕES VASCULARES DA GESTAÇÃO	37
1.2 O PAPEL CHAVE DA PLACENTA NA FISIOPATOLOGIA DA PE	40
1.3 A DISFUNÇÃO ENDOTELIAL NA HIPERTENSÃO GESTACIONAL	43
1.4 EFEITOS VASCULARES DO SULFETO DE HIDROGÊNIO (H ₂ S)	47
1.5 O SULFETO DE HIDROGÊNIO (H ₂ S) NA PE E HIPERTENSÃO GESTACIONAL	50
2 Capítulo I: “Sodium Hydrosulfide Prevents Hypertension And Increases in Vascular Endothelial Growth Factor and Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1 in Hypertensive Pregnant Rats”	56
3 Capítulo II: “Increases in Placental Nitric Oxide, but not Nitric Oxide-Mediated Relaxation, Underlie the Improvement in Placental Efficiency and Antihypertensive Effects of Hydrogen Sulfide Donor in Hypertensive Pregnancy”	65
4 Discussão	99
5 Conclusões e Considerações Finais	111
Referências	114

Resumo

Resumo

Durante a gestação, diversas adaptações fisiológicas ocorrem para suportar o feto em desenvolvimento. Em algumas mulheres, falhas nesses mecanismos podem causar desordens hipertensivas da gestação. A pré-eclâmpsia (PE) é uma desordem hipertensiva da gestação caracterizada por um *de novo* aumento na pressão arterial (> 140x90 mmHg), após a 20ª semana gestacional. É normalmente acompanhada de proteinúria e acomete 5-7% das gestantes. Atualmente é amplamente aceito que a fisiopatologia da PE envolve dois diferentes estágios: o primeiro, relacionado à má placentação e consequente isquemia/hipóxia placentária e liberação de fatores bioativos, e o segundo, relacionado à promoção de danos às células endoteliais. A disfunção endotelial é caracterizada por um aumento na liberação de substâncias vasoconstritoras, como a endotelina, e concomitante redução na liberação de substâncias vasodilatadoras, como o óxido nítrico (NO). Recentes estudos apontam para a importância do sulfeto de hidrogênio (H₂S), uma molécula que apresenta diversas semelhanças com o NO, como a natureza gasosa e a produção por enzimas de localização endotelial. No sistema cardiovascular, o H₂S exerce várias funções, como modulação da angiogênese e efeitos vasodilatadores, entretanto, poucos trabalhos avaliaram seu papel na hipertensão gestacional. Para a realização dos trabalhos, ratas Wistar prenhes foram utilizadas. Inicialmente a hipertensão gestacional foi induzida com o uso do inibidor da NO sintase (NOS), N ω -nitro-L-arginina-metil éster (L-NAME), e as ratas prenhes hipertensas foram tratadas com hidrossulfeto de sódio (NaHS), um doador exógeno de H₂S. Nós mostramos que o NaHS exerce efeito anti-hipertensivo e melhora os parâmetros materno-fetais. O tratamento com NaHS ainda previne o aumento nos níveis de fms-like tirosina quinase-1 solúvel (sFlt-1) e do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), que em excesso pode trazer danos à gestação. Esses efeitos benéficos parecem não ter relação com diminuições do estresse oxidativo, todavia, de forma interessante, nós mostramos que os níveis plasmáticos de NO aumentam em ratas prenhes hipertensas, após o tratamento com NaHS. Como o H₂S parece interagir com a via do NO e nosso modelo inicial induz a hipertensão por meio da inibição da formação de NO, utilizamos um diferente modelo experimental para melhor esclarecer nossos achados. Nesse segundo modelo experimental, a hipertensão gestacional foi induzida pela injeção de acetato de desoxicorticosterona (DOCA) e consumo de solução salina 0,9%. O tratamento com NaHS também reduziu a pressão arterial em ratas prenhes hipertensas nesse modelo e melhorou o peso dos filhotes, o que foi seguido por um restabelecimento da eficiência placentária. Um aumento nos níveis de NO

placentário parece contribuir para os efeitos do NaHS e pode parcialmente contribuir para o restabelecimento da eficiência placentária. Nós observamos um aumento do estresse oxidativo nas placentas de ratas prenhes hipertensas tratadas com NaHS e sugerimos que ele pode estar relacionado à aumentada atividade metabólica desse tecido. Não foram observadas diferenças nos níveis circulantes do fator sFlt-1 e o tratamento com NaHS diminuiu os níveis do fator de crescimento placentário (PlGF) e isso parece relacionar-se com a atividade pró-angiogênica do NaHS que pode inibir o característico aumento nos níveis de PlGF durante a gestação. Além disso, o tratamento com NaHS reverte a hiperreatividade à fenilefrina (PHE), observada em ratas prenhes hipertensas, e promove um relaxamento não mediado por NO na aorta torácica. Nossos achados sugerem que o NaHS parece atuar na região uteroplacentária, melhorando o suprimento nutricional para os filhotes. Isso pode decorrer da modulação na produção de fatores angiogênicos. Além do mais, os efeitos do NaHS podem estar relacionados ao aumento da biodisponibilidade do NO, o que parece não estar ligado à diminuição do estresse oxidativo, e podem ser dependentes de vias alternativas de formação de NO ou ativação da NOS. Por fim, ações diretas sobre a vasculatura também parecem contribuir para os efeitos benéficos observados com o tratamento com NaHS.

Palavras-chave: hipertensão gestacional, sulfeto de hidrogênio, L-NAME, DOCA, ratas

Abstract

Abstract

Throughout gestation, several physiological adaptations occur to support the growing fetus. In some women, fails in these mechanisms may cause gestational hypertensive disorders. Preeclampsia (PE) is a gestational hypertensive disorder characterized by a *de novo* increase in arterial blood pressure (> 140x90 mmHg) after the 20th gestational week. It is normally accompanied by proteinuria and affects 5-7% of pregnant women. It is currently accepted that the physiopathology of PE involves two different stages: the first one is related to a bad placentation process, consequent placental ischemia/hypoxia and release of bioactive factors; and the second stage is related to the occurrence of endothelial cell damage. Endothelial dysfunction is characterized by an increased release of vasoconstrictors substances, such as endothelin, and a concurrent reduction in the release of vasodilators substances, such as nitric oxide (NO). Recent studies point to the importance of hydrogen sulfide (H₂S), a molecule that shows several similarities with NO, such as its gaseous nature and the enzymatic production in endothelium. In cardiovascular system, H₂S exerts numerous functions, such as angiogenesis modulation and vasodilators effects, however only a few studies evaluated H₂S role in gestational hypertension. For the accomplishment of the works, pregnant Wistar rats were used. Initially, gestational hypertension was induced with the use of NO synthase (NOS) inhibitor, N ω -nitro-L-arginina-metil éster (L-NAME) and hypertensive pregnant rats were treated with sodium hydrosulfide (NaHS), an exogenous donor of H₂S. We showed that NaHS exerts antihypertensive effects and improves feto-maternal parameters. NaHS treatment also blunted the increases in soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) and in vascular endothelial growth factor (VEGF), which in excess may lead to gestational damage. These beneficial effects seems to be unrelated to decreases in oxidative stress, however, we showed that NO plasmatic levels are increased in hypertensive pregnant rats treated with NaHS. Since H₂S seems to interact with NO-pathway, and our first experimental model induces hypertension through the inhibition of NO formation, we used a different experimental model to better clarify our findings. In this second experimental model, hypertension was induced by injection of desoxycorticosterone acetate (DOCA) and 0.9% saline solution consumption. Treatment with NaHS also reduced arterial blood pressure in hypertensive pregnant rats in this experimental model and improved fetal weight, which was followed by a reestablishment in placental efficiency. We observed an increase in placental oxidative stress in hypertensive pregnant rats treated with NaHS and we suggest that this increase may be related with an increased metabolic activity in this tissue. We did not observe differences in circulating levels

of sFlt-1 and, treatment with NaHS decreased placental growth factor (PlGF) levels, which seems to be related to the pro-angiogenic activity of NaHS that may inhibit the characteristic increases in PlGF levels during pregnancy. Also, treatment with NaHS reverts the hyperreactivity to phenylephrine (PHE) observed in hypertensive pregnant rats and exerts a non NO-mediated relaxation in thoracic aorta. Our findings suggest that NaHS seems to act in uteroplacental region, improving nutritional supply to the fetus and this may be related to the modulation of angiogenic factors. Moreover, the effects of NaHS may correlate to increases in the bioavailability of NO, which seems to not be linked with reductions in oxidative stress; and may depend on alternative pathways to NO formation or NOS activation. Finally, direct actions in vasculature may also contribute to the beneficial effects observed with NaHS treatment.

Keywords: gestational hypertension, hydrogen sulfide, L-NAME, DOCA, rats

1 Introdução

1.1 Adaptações vasculares da gestação

A gestação é um período que impõe ao organismo materno diversas adaptações para suportar o feto em crescimento. De forma significativa, a gestação promove profundas transformações na fisiologia da vasculatura uterina e em menor grau na vasculatura sistêmica (Boeldt and Bird 2017). As primeiras adaptações na vasculatura iniciam-se logo após a implantação do embrião no útero, processo que dá início à invasão trofoblástica e marca os primeiros estágios da placentação (Huppertz and Peeters 2005).

Nos estágios iniciais da gestação (6-8 semanas), começa a aumentar o volume de sangue materno que alcança valores 50% maiores do que em estágios não gravídicos. Durante esse período inicial, o débito cardíaco aumenta em 30-50% (Clark, Cotton et al. 1989). Com o aumento do volume sanguíneo e do débito cardíaco, se esperaria o aumento da pressão arterial, entretanto, essas alterações ocorrem concomitantemente a uma drástica redução da resistência vascular periférica, promovendo a manutenção da pressão arterial normal, durante a gestação (Ouzounian and Elkayam 2012).

Apesar de uma diminuição na resistência vascular periférica sistêmica participar da manutenção da pressão arterial, estima-se que, durante a gestação, as alterações dramáticas na resistência vascular ocorram na circulação uterina, uma vez que um aumento de fluxo de 30-50 vezes é observado em comparação com condições não gravídicas (Sladek, Magness et al. 1997, Bird, Zhang et al. 2003).

A diminuição na resistência vascular é primariamente atribuída a um aumento do remodelamento das artérias espiraladas, entretanto, essa redução da resistência vascular também depende de outros mecanismos de remodelamento da circulação uterina, como um aumento expressivo da angiogênese e um prolongado estado de vasodilatação (Williams, Vallance et al. 1997).

Além disso, embora muitos trabalhos tenham como foco o estudo das adaptações vasculares em vasos de resistência, deve-se considerar que um aumento de fluxo de 30-50 vezes apenas se mantém nos vasos de pequeno calibre porque os vasos de condutância também sofrem um considerável aumento de diâmetro e alterações do tônus vascular devido a uma elevada capacidade de relaxamento (Boeldt and Bird 2017).

Durante o início do segundo trimestre de gestação (18^a-20^a semanas), ocorre uma migração de citotrofoblastos em direção às artérias espiraladas. Em uma gestação saudável, os

citotrofoblastos inicialmente expressam integrinas características de células epiteliais e enquanto os citotrofoblastos invadem o miométrio materno, estes assumem um fenótipo endotelial em um processo conhecido como pseudovasculogênese (McMaster, Zhou et al. 2004).

Essa migração/diferenciação dos citotrofoblastos deve-se a alterações nos perfis de expressão de certas citocinas, moléculas de adesão, constituintes da matriz extracelular, metaloproteinases e o antígeno de histocompatibilidade (Damsky, Fitzgerald et al. 1992, Fisher and Damsky 1993, Damsky, Librach et al. 1994, Trowsdale and Moffett 2008, Wallace, Goulwara et al. 2014, Yu, Wang et al. 2015).

Mediadores do tônus vascular também exercem um papel importante nas adaptações ocorridas durante a gestação. Desde que os estudos iniciais de Furchgott e Zawadzki mostraram o papel do endotélio no relaxamento vascular (Furchgott and Zawadzki 1980) e com a posterior demonstração de que o óxido nítrico (NO) é responsável por grande parte do relaxamento vascular mediado pelas células endoteliais (Furchgott and Jothianandan 1991, Furchgott 1996), diversos estudos destacaram o papel desse mediador gasoso na participação de diversos processos fisiológicos, inclusive nas adaptações vasculares da gestação (Williams, Vallance et al. 1997, Nelson, Steinsland et al. 2000, Dotsch, Hogen et al. 2001).

O NO é um gás produzido enzimaticamente no endotélio, majoritariamente pela isoforma endotelial da NO sintase (eNOS). A eNOS, ao ser ativada, converte o aminoácido L-arginina em NO e citrulina. Após essa conversão, o NO produzido difunde-se para o músculo liso e promove o aumento intracelular do monofosfato cíclico de guanosina (cGMP), causando a vasodilatação (Shaamash, Elsnosy et al. 2000, Gheibi, Jeddí et al. 2018).

Estudos mostraram que a infusão do vasoconstritor noradrenalina produziu uma menor resposta contrátil sobre o fluxo sanguíneo das mãos de mulheres grávidas comparado a mulheres não-gestantes (Williams, Vallance et al. 1997). Esses estudos também mostraram que a redução do fluxo sanguíneo das mãos de gestantes, após a aplicação do inibidor da eNOS, N ω -monometil-L-arginina (L-NMMA), era maior do que em não-gestantes (Williams, Vallance et al. 1997). Isso sugere a elevação dos níveis de NO em vasos periféricos, durante a gestação saudável.

Também se observou um aumento dos níveis de nitrito, um metabólito estável do NO, em soro de gestantes saudáveis, comparado com mulheres não-gestantes (Shaamash, Elsnosy et al. 2000), além de um aumento da expressão e atividade da óxido nítrico sintase (NOS) em

artérias uterinas (Nelson, Steinsland et al. 2000) e na placenta (Dotsch, Hogen et al. 2001) com a progressão da gestação (Nelson, Steinsland et al. 2000, Dotsch, Hogen et al. 2001).

Além do mais, estudos em animais, também suportam a hipótese da participação do NO nas adaptações vasculares da gestação, demonstrando que a pressão arterial se eleva ao longo da gestação em camundongos prenhes *knockout* para eNOS (Hefler, Reyes et al. 2001). A expressão gênica da eNOS, da NOS induzível (iNOS) e da NOS neuronal (nNOS) e a expressão protéica da eNOS fosforilada estão aumentadas nos rins de ratas prenhes comparado à ratas virgens, bem como os níveis urinários de nitrito (Alexander, Miller et al. 1999). Portanto, esses mecanismos evidenciam a importância do NO nas adaptações vasculares da gestação.

Outros estudos sugerem também que as células endoteliais modulam a resposta vascular a importantes agentes vasoconstritores. Um desses agentes é a endotelina-1 (ET-1), que é considerada potente vasoconstritor e antagonista parácrino clássico do NO (Dotsch, Hogen et al. 2001). De maneira interessante, a expressão de mRNA para o gene *ET-1* eleva-se ao longo da gestação e como a atuação do NO também encontra-se exacerbada, parece haver um aumento da liberação de ET-1 para contrabalancear o excesso de sinalização do NO, mantendo o tônus vascular (Dotsch, Hogen et al. 2001).

Outros estudos mostram que, em baixas concentrações (10^{-12} – 10^{-9} M), a ET-1 induziu o relaxamento de vasos placentários (Sabry, Mondon et al. 1995). Esse relaxamento pode ocorrer pela ativação de receptores do tipo B de endotelina (ET_BR), presentes no endotélio. Esses receptores produzem o relaxamento vascular durante a gestação normal (Mazzuca, Li et al. 2014), e o relaxamento induzido por essas baixas doses de ET-1 foram abolidos após a remoção do endotélio (Sabry, Mondon et al. 1995).

Entretanto, em algumas mulheres podem ocorrer falhas nos mecanismos de adaptações vasculares durante a gestação e 5-7% das gestantes ao redor do mundo podem desenvolver um quadro clínico conhecido como pré-eclâmpsia (PE). A PE é uma desordem específica da gestação humana, caracterizada pelo aumento da pressão arterial (>140x90 mmHg) após a 20ª semana de gestação. Normalmente, ela está acompanhada de proteinúria ou edema periférico, cefaléia, distúrbios visuais ou alterações em testes laboratoriais, especificamente, baixa contagem de plaquetas e valores anormais das enzimas hepáticas (ACOG 2013).

Além disso, algumas mulheres apresentam um *de novo* aumento na pressão arterial, sem a presença de proteinúria ou outros sintomas e essas são classificadas como portadoras de hipertensão gestacional (ACOG 2013). Entretanto, apesar de representar uma das maiores

causas de mortalidade e morbidade tanto para mães, como para os bebês, a fisiopatologia da PE não está totalmente elucidada e a terapêutica disponível é extremamente limitada, contando com poucos fármacos disponíveis para aplicação clínica (Berzan, Doyle et al. 2014).

1.2 O papel chave da placenta na fisiopatologia da PE

Atualmente, é amplamente aceito que a fisiopatologia da PE envolve dois diferentes estágios (Roberts 1998): o primeiro, relacionado à placentação deficiente, acarretando isquemia/hipóxia placentária; e o segundo estágio, relacionado à disfunção endotelial generalizada, promovida por fatores ativos liberados pela placenta em decorrência da isquemia/hipóxia placentária.

Na PE, uma série de fatores, que podem ser genéticos, demográficos ou relacionados ao estilo de vida materno (Ali and Khalil 2015) conduzem a uma redução da invasão das artérias espiraladas (Lyall, Robson et al. 2013, Cotechini, Komisarenko et al. 2014, Labarrere, DiCarlo et al. 2017). Isso impede uma resposta adequada à demanda de aumento do fluxo sanguíneo, resultando em uma diminuição da perfusão da região uterina e, conseqüentemente, isquemia/hipóxia placentária.

Portanto, a remissão dos sintomas da PE, após o parto, indica que a placenta pode ser responsável pelos eventos iniciais da PE, relacionando o seu desenvolvimento anormal à redução da pressão de perfusão uterina (RUPP) e conseqüente isquemia/hipóxia, como importantes eventos iniciais do desencadeamento da PE (Alexander, Kassab et al. 2001, Gilbert, Babcock et al. 2007, Intapad, Warrington et al. 2014, Rodriguez, Couve-Perez et al. 2017, Stampalija, Monasta et al. 2017).

A placenta é uma interface materno-fetal que começa a se desenvolver nos períodos iniciais da gestação. Estudos clínicos e observacionais sugerem que diversos fatores de risco podem estar relacionados à ocorrência de uma falha do processo de placentação e conseqüente desenvolvimento de desordens hipertensivas da gestação (Ali and Khalil 2015).

Fatores genéticos parecem ter grande influência no desenvolvimento da PE e estudos mostram que mulheres com PE possuem 31 de 36 genes com expressão placentária reduzida (Founds, Conley et al. 2009). Os genes *ACVR2A* no cromossomo 2q22 e o gene *STOX1* no cromossomo 10q22 foram dois dos primeiros genes identificados na susceptibilidade à PE e ambos envolvem a ocorrência de polimorfismos de um único nucleotídeo (SNPs).

Referências

Referências

1. Abe, K. and H. Kimura (1996). "The possible role of hydrogen sulfide as an endogenous neuromodulator." J Neurosci **16**(3): 1066-1071.
2. ACOG (2013). "Hypertension in Pregnancy." Obstet Gynecol **122**: 9.
3. Agarwal, R., A. Loganath, A. C. Roy, Y. C. Wong and S. C. Ng (2001). "Expression profiles of interleukin-15 in early and late gestational human placenta and in pre-eclamptic placenta." Mol Hum Reprod **7**(1): 97-101.
4. Agunanne, E. E., M. N. Uddin, D. Horvat and J. B. Puschett (2010). "Contribution of angiogenic factors in a rat model of pre-eclampsia." Am J Nephrol **32**(4): 332-339.
5. Ahmad, F. U., M. A. Sattar, H. A. Rathore, M. H. Abdullah, S. Tan, N. A. Abdullah and E. J. Johns (2012). "Exogenous hydrogen sulfide (H₂S) reduces blood pressure and prevents the progression of diabetic nephropathy in spontaneously hypertensive rats." Ren Fail **34**(2): 203-210.
6. Ahmad, S. and A. Ahmed (2004). "Elevated placental soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 inhibits angiogenesis in preeclampsia." Circ Res **95**(9): 884-891.
7. Akhilesh, M., V. Mahalingam, S. Nalliah, R. M. Ali, M. Ganesalingam and N. Haleagrahara (2013). "Hypoxia-inducible factor-1alpha as a predictive marker in pre-eclampsia." Biomed Rep **1**(2): 257-258.
8. Alexander, B. T., K. L. Cockrell, M. B. Massey, W. A. Bennett and J. P. Granger (2002). "Tumor necrosis factor-alpha-induced hypertension in pregnant rats results in decreased renal neuronal nitric oxide synthase expression." Am J Hypertens **15**(2 Pt 1): 170-175.
9. Alexander, B. T., S. E. Kassab, M. T. Miller, S. R. Abram, J. F. Reckelhoff, W. A. Bennett and J. P. Granger (2001). "Reduced uterine perfusion pressure during pregnancy in the rat is associated with increases in arterial pressure and changes in renal nitric oxide." Hypertension **37**(4): 1191-1195.
10. Alexander, B. T., M. T. Miller, S. Kassab, J. Novak, J. F. Reckelhoff, W. C. Kruckeberg and J. P. Granger (1999). "Differential expression of renal nitric oxide synthase isoforms during pregnancy in rats." Hypertension **33**(1 Pt 2): 435-439.
11. Ali, S. M. and R. A. Khalil (2015). "Genetic, immune and vasoactive factors in the vascular dysfunction associated with hypertension in pregnancy." Expert Opin Ther Targets **19**(11): 1495-1515.
12. Altaany, Z., Y. Ju, G. Yang and R. Wang (2014). "The coordination of S-sulfhydration, S-nitrosylation, and phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase by hydrogen sulfide." Sci Signal **7**(342): ra87.
13. Altaany, Z., G. Yang and R. Wang (2013). "Crosstalk between hydrogen sulfide and nitric oxide in endothelial cells." J Cell Mol Med **17**(7): 879-888.
14. Amaral, L. M., D. C. Cornelius, A. Harmon, J. Moseley, J. N. Martin, Jr. and B. LaMarca (2015). "17-hydroxyprogesterone caproate significantly improves clinical characteristics of preeclampsia in the reduced uterine perfusion pressure rat model." Hypertension **65**(1): 225-231.

15. Amaral, L. M., L. C. Pinheiro, D. A. Guimaraes, A. C. Palei, J. T. Sertorio, R. L. Portella and J. E. Tanus-Santos (2013). "Antihypertensive effects of inducible nitric oxide synthase inhibition in experimental pre-eclampsia." J Cell Mol Med **17**(10): 1300-1307.
16. Aydinoglu, F., F. T. Dalkir, H. O. Demirbag and N. Ogulener (2017). "The interaction of l-cysteine/H₂S pathway and muscarinic acetylcholine receptors (mAChRs) in mouse corpus cavernosum." Nitric Oxide **70**: 51-58.
17. Bai, K., K. Wang, X. Li, J. Wang, J. Zhang, L. Song, J. Wang, S. Zhang, W. B. Lau, X. Ma and H. Liu (2013). "Autoantibody against angiotensin AT1 receptor from preeclamptic patients enhances collagen-induced human platelet aggregation." Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai) **45**(9): 749-755.
18. Baijnath, S., N. Soobryan, I. Mackraj, P. Gathiram and J. Moodley (2014). "The optimization of a chronic nitric oxide synthase (NOS) inhibition model of pre-eclampsia by evaluating physiological changes." Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol **182**: 71-75.
19. Baragatti, B., E. Ciofini, D. Sodini, S. Luin, F. Scebba and F. Coceani (2013). "Hydrogen sulfide in the mouse ductus arteriosus: a naturally occurring relaxant with potential EDHF function." Am J Physiol Heart Circ Physiol **304**(7): H927-934.
20. Berzan, E., R. Doyle and C. M. Brown (2014). "Treatment of preeclampsia: current approach and future perspectives." Curr Hypertens Rep **16**(9): 473.
21. Bian, Z., C. Shixia and T. Duan (2015). "First-Trimester Maternal Serum Levels of sFLT1, PGF and ADMA Predict Preeclampsia." PLoS One **10**(4): e0124684.
22. Bir, S. C., G. K. Kolluru, P. McCarthy, X. Shen, S. Pardue, C. B. Pattillo and C. G. Kevil (2012). "Hydrogen sulfide stimulates ischemic vascular remodeling through nitric oxide synthase and nitrite reduction activity regulating hypoxia-inducible factor-1alpha and vascular endothelial growth factor-dependent angiogenesis." J Am Heart Assoc **1**(5): e004093.
23. Bird, I. M., L. Zhang and R. R. Magness (2003). "Possible mechanisms underlying pregnancy-induced changes in uterine artery endothelial function." Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol **284**(2): R245-258.
24. Bobek, G., L. Surmon, K. M. Mirabito, A. Makris and A. Hennessy (2015). "Placental Regulation of Inflammation and Hypoxia after TNF-alpha Infusion in Mice." Am J Reprod Immunol **74**(5): 407-418.
25. Boeldt, D. S. and I. M. Bird (2017). "Vascular adaptation in pregnancy and endothelial dysfunction in preeclampsia." J Endocrinol **232**(1): R27-R44.
26. Bos, E. M., H. G. Leuvenink, P. M. Snijder, N. J. Kloosterhuis, J. L. Hillebrands, J. C. Leemans, S. Florquin and H. van Goor (2009). "Hydrogen sulfide-induced hypometabolism prevents renal ischemia/reperfusion injury." J Am Soc Nephrol **20**(9): 1901-1905.
27. Brandao, A. H., L. R. Felix, C. Patricio Edo, H. V. Leite and A. C. Cabral (2014). "Difference of endothelial function during pregnancies as a method to predict preeclampsia." Arch Gynecol Obstet **290**(3): 471-477.
28. Brennan, M. L., M. S. Penn, F. Van Lente, V. Nambi, M. H. Shishehbor, R. J. Aviles, M. Goormastic, M. L. Pepoy, E. S. McErlean, E. J. Topol, S. E. Nissen and S. L. Hazen (2003).

- "Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain." N Engl J Med **349**(17): 1595-1604.
29. Bucci, M., A. Papapetropoulos, V. Vellecco, Z. Zhou, A. Pyriochou, C. Roussos, F. Roviezzo, V. Brancaleone and G. Cirino (2010). "Hydrogen sulfide is an endogenous inhibitor of phosphodiesterase activity." Arterioscler Thromb Vasc Biol **30**(10): 1998-2004.
 30. Cacanyiova, S., A. Berenyiova, F. Kristek, M. Drobna, K. Ondrias and M. Grman (2016). "The adaptive role of nitric oxide and hydrogen sulphide in vasoactive responses of thoracic aorta is triggered already in young spontaneously hypertensive rats." J Physiol Pharmacol **67**(4): 501-512.
 31. Cai, W. J., M. J. Wang, P. K. Moore, H. M. Jin, T. Yao and Y. C. Zhu (2007). "The novel proangiogenic effect of hydrogen sulfide is dependent on Akt phosphorylation." Cardiovasc Res **76**(1): 29-40.
 32. Celik, H., B. Avci and Y. Isik (2013). "Vascular endothelial growth factor and endothelin-1 levels in normal pregnant women and pregnant women with pre-eclampsia." J Obstet Gynaecol **33**(4): 355-358.
 33. Chambers, J. C., L. Fusi, I. S. Malik, D. O. Haskard, M. De Swiet and J. S. Kooner (2001). "Association of maternal endothelial dysfunction with preeclampsia." JAMA **285**(12): 1607-1612.
 34. Chen, D. B., L. Feng, J. K. Hodges, T. J. Lechuga and H. Zhang (2017). "Human trophoblast-derived hydrogen sulfide stimulates placental artery endothelial cell angiogenesis." Biol Reprod **97**(3): 478-489.
 35. Chen, P. H., Y. S. Fu, Y. M. Wang, K. H. Yang, D. L. Wang and B. Huang (2014). "Hydrogen sulfide increases nitric oxide production and subsequent S-nitrosylation in endothelial cells." ScientificWorldJournal **2014**: 480387.
 36. Chen, S., F. Z. Sun, X. Huang, X. Wang, N. Tang, B. Zhu and B. Li (2015). "Assisted reproduction causes placental maldevelopment and dysfunction linked to reduced fetal weight in mice." Sci Rep **5**: 10596.
 37. Cindrova-Davies, T., E. A. Herrera, Y. Niu, J. Kingdom, D. A. Giussani and G. J. Burton (2013). "Reduced cystathionine gamma-lyase and increased miR-21 expression are associated with increased vascular resistance in growth-restricted pregnancies: hydrogen sulfide as a placental vasodilator." Am J Pathol **182**(4): 1448-1458.
 38. Cindrova-Davies, T., D. A. Sanders, G. J. Burton and D. S. Charnock-Jones (2011). "Soluble FLT1 sensitizes endothelial cells to inflammatory cytokines by antagonizing VEGF receptor-mediated signalling." Cardiovasc Res **89**(3): 671-679.
 39. Cirino, G., V. Vellecco and M. Bucci (2017). "Nitric oxide and hydrogen sulfide: the gasotransmitter paradigm of the vascular system." Br J Pharmacol **174**(22): 4021-4031.
 40. Clark, D. E., S. K. Smith, Y. He, K. A. Day, D. R. Licence, A. N. Corps, R. Lammoglia and D. S. Charnock-Jones (1998). "A vascular endothelial growth factor antagonist is produced by the human placenta and released into the maternal circulation." Biol Reprod **59**(6): 1540-1548.

41. Clark, S. L., D. B. Cotton, W. Lee, C. Bishop, T. Hill, J. Southwick, J. Pivarnik, T. Spillman, G. R. DeVore, J. Phelan and et al. (1989). "Central hemodynamic assessment of normal term pregnancy." Am J Obstet Gynecol **161**(6 Pt 1): 1439-1442.
42. Coelho, S. C., O. Berillo, A. Caillon, S. Ouerd, J. C. Fraulob-Aquino, T. Barhoumi, S. Offermanns, P. Paradis and E. L. Schiffrin (2018). "Three-Month Endothelial Human Endothelin-1 Overexpression Causes Blood Pressure Elevation and Vascular and Kidney Injury." Hypertension **71**(1): 208-216.
43. Coletta, C., K. Modis, B. Szczesny, A. Brunyanszki, G. Olah, E. C. Rios, K. Yanagi, A. Ahmad, A. Papapetropoulos and C. Szabo (2015). "Regulation of Vascular Tone, Angiogenesis and Cellular Bioenergetics by the 3-Mercaptopyruvate Sulfurtransferase/H2S Pathway: Functional Impairment by Hyperglycemia and Restoration by DL-alpha-Lipoic Acid." Mol Med **21**: 1-14.
44. Coletta, C., A. Papapetropoulos, K. Erdelyi, G. Olah, K. Modis, P. Panopoulos, A. Asimakopoulou, D. Gero, I. Sharina, E. Martin and C. Szabo (2012). "Hydrogen sulfide and nitric oxide are mutually dependent in the regulation of angiogenesis and endothelium-dependent vasorelaxation." Proc Natl Acad Sci U S A **109**(23): 9161-9166.
45. Cotechini, T., M. Komisarenko, A. Sperou, S. Macdonald-Goodfellow, M. A. Adams and C. H. Graham (2014). "Inflammation in rat pregnancy inhibits spiral artery remodeling leading to fetal growth restriction and features of preeclampsia." J Exp Med **211**(1): 165-179.
46. Cui, X. L., D. Brockman, B. Campos and L. Myatt (2006). "Expression of NADPH oxidase isoform 1 (Nox1) in human placenta: involvement in preeclampsia." Placenta **27**(4-5): 422-431.
47. d'Emmanuele di Villa Bianca, R., R. Sorrentino, C. Coletta, E. Mitidieri, A. Rossi, V. Vellecco, A. Pinto, G. Cirino and R. Sorrentino (2011). "Hydrogen sulfide-induced dual vascular effect involves arachidonic acid cascade in rat mesenteric arterial bed." J Pharmacol Exp Ther **337**(1): 59-64.
48. Damsky, C. H., M. L. Fitzgerald and S. J. Fisher (1992). "Distribution patterns of extracellular matrix components and adhesion receptors are intricately modulated during first trimester cytotrophoblast differentiation along the invasive pathway, in vivo." J Clin Invest **89**(1): 210-222.
49. Damsky, C. H., C. Librach, K. H. Lim, M. L. Fitzgerald, M. T. McMaster, M. Janatpour, Y. Zhou, S. K. Logan and S. J. Fisher (1994). "Integrin switching regulates normal trophoblast invasion." Development **120**(12): 3657-3666.
50. Dias-Junior, C. A., J. Chen, N. Cui, C. L. Chiang, M. Zhu, Z. Ren, J. S. Possomato-Vieira and R. A. Khalil (2017). "Angiogenic imbalance and diminished matrix metalloproteinase-2 and -9 underlie regional decreases in uteroplacental vascularization and fetoplacental growth in hypertensive pregnancy." Biochem Pharmacol.
51. Dongo, E., G. Beliczai-Marosi, A. S. Dybvig and L. Kiss (2017). "The mechanism of action and role of hydrogen sulfide in the control of vascular tone." Nitric Oxide.
52. Donker, R. B., S. A. Asgeirsdottir, F. Gerbens, M. G. van Pampus, C. G. Kallenberg, G. J. te Meerman, J. G. Aarnoudse and G. Molema (2005). "Plasma factors in severe early-onset preeclampsia do not substantially alter endothelial gene expression in vitro." J Soc Gynecol Investig **12**(2): 98-106.

53. Doridot, L., B. Passet, C. Mehats, V. Rigourd, S. Barbaux, A. Ducat, F. Mondon, M. Vilotte, J. Castille, M. Breuiller-Fouche, N. Daniel, F. le Provost, A. L. Bauchet, V. Baudrie, A. Hertig, C. Buffat, U. Simeoni, G. Germain, J. L. Vilotte and D. Vaiman (2013). "Preeclampsia-like symptoms induced in mice by fetoplacental expression of STOX1 are reversed by aspirin treatment." Hypertension **61**(3): 662-668.
54. Dotsch, J., N. Hogen, Z. Nyul, J. Hanze, I. Knerr, M. Kirschbaum and W. Rascher (2001). "Increase of endothelial nitric oxide synthase and endothelin-1 mRNA expression in human placenta during gestation." Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol **97**(2): 163-167.
55. Dunn, W. R., S. P. Alexander, V. Ralevic and R. E. Roberts (2016). "Effects of hydrogen sulphide in smooth muscle." Pharmacol Ther **158**: 101-113.
56. Ehsanipoor, R. M., W. Fortson, L. E. Fitzmaurice, W. X. Liao, D. A. Wing, D. B. Chen and K. Chan (2013). "Nitric oxide and carbon monoxide production and metabolism in preeclampsia." Reprod Sci **20**(5): 542-548.
57. Eleuterio, N. M., A. C. Palei, J. S. Rangel Machado, J. E. Tanus-Santos, R. C. Cavalli and V. C. Sandrim (2013). "Relationship between adiponectin and nitrite in healthy and preeclampsia pregnancies." Clin Chim Acta **423**: 112-115.
58. Eleuterio, N. M., A. C. Palei, J. S. Rangel Machado, J. E. Tanus-Santos, R. C. Cavalli and V. C. Sandrim (2014). "Correlations between circulating levels of adipokines and anti-angiogenic factors in women with BMI <30 and a late-onset preeclampsia." Hypertens Pregnancy **33**(1): 72-80.
59. Ertuna, E., A. E. Loot, I. Fleming and G. Yetik-Anacak (2017). "The role of eNOS on the compensatory regulation of vascular tonus by H₂S in mouse carotid arteries." Nitric Oxide **69**: 45-50.
60. Fan, X., A. Rai, N. Kambham, J. F. Sung, N. Singh, M. Petitt, S. Dhal, R. Agrawal, R. E. Sutton, M. L. Druzin, S. S. Gambhir, B. K. Ambati, J. C. Cross and N. R. Nayak (2014). "Endometrial VEGF induces placental sFLT1 and leads to pregnancy complications." J Clin Invest **124**(11): 4941-4952.
61. Faulkner, J. L., D. C. Cornelius, L. M. Amaral, A. C. Harmon, M. W. Cunningham, Jr., M. M. Darby, T. Ibrahim, D. S. Thomas, F. Herse, G. Wallukat, R. Dechend and B. LaMarca (2016). "Vitamin D supplementation improves pathophysiology in a rat model of preeclampsia." Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol **310**(4): R346-354.
62. Fisher, S. J. and C. H. Damsky (1993). "Human cytotrophoblast invasion." Semin Cell Biol **4**(3): 183-188.
63. Founds, S. A., Y. P. Conley, J. F. Lyons-Weiler, A. Jeyabalan, W. A. Hogge and K. P. Conrad (2009). "Altered global gene expression in first trimester placentas of women destined to develop preeclampsia." Placenta **30**(1): 15-24.
64. Fowden, A. L., A. N. Sferruzzi-Perri, P. M. Coan, M. Constancia and G. J. Burton (2009). "Placental efficiency and adaptation: endocrine regulation." J Physiol **587**(Pt 14): 3459-3472.
65. Furchgott, R. F. (1996). "The 1996 Albert Lasker Medical Research Awards. The discovery of endothelium-derived relaxing factor and its importance in the identification of nitric oxide." JAMA **276**(14): 1186-1188.

66. Furchgott, R. F. and D. Jothianandan (1991). "Endothelium-dependent and -independent vasodilation involving cyclic GMP: relaxation induced by nitric oxide, carbon monoxide and light." Blood Vessels **28**(1-3): 52-61.
67. Furchgott, R. F. and J. V. Zawadzki (1980). "The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine." Nature **288**(5789): 373-376.
68. Garamvolgyi, Z., Z. Prohaszka, J. Rigo, Jr., A. Kecskemeti and A. Molvarec (2015). "Increased circulating heat shock protein 70 (HSPA1A) levels in gestational diabetes mellitus: a pilot study." Cell Stress Chaperones **20**(4): 575-581.
69. Geng, B., Y. Cui, J. Zhao, F. Yu, Y. Zhu, G. Xu, Z. Zhang, C. Tang and J. Du (2007). "Hydrogen sulfide downregulates the aortic L-arginine/nitric oxide pathway in rats." Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol **293**(4): R1608-1618.
70. George, E. M., A. C. Palei, E. A. Dent and J. P. Granger (2013). "Sildenafil attenuates placental ischemia-induced hypertension." Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol **305**(4): R397-403.
71. Gheibi, S., S. Jeddi, K. Kashfi and A. Ghasemi (2018). "Regulation of vascular tone homeostasis by NO and H₂S: Implications in hypertension." Biochem Pharmacol.
72. Gilbert, J. S., S. A. Babcock and J. P. Granger (2007). "Hypertension produced by reduced uterine perfusion in pregnant rats is associated with increased soluble fms-like tyrosine kinase-1 expression." Hypertension **50**(6): 1142-1147.
73. Gilbert, J. S., C. T. Banek, A. J. Bauer, A. Gingery and K. Needham (2012). "Exercise training attenuates placental ischemia-induced hypertension and angiogenic imbalance in the rat." Hypertension **60**(6): 1545-1551.
74. Gilbert, J. S., S. A. Gilbert, M. Arany and J. P. Granger (2009). "Hypertension produced by placental ischemia in pregnant rats is associated with increased soluble endoglin expression." Hypertension **53**(2): 399-403.
75. Gillis, E. E., J. M. Williams, M. R. Garrett, J. N. Mooney and J. M. Sasser (2015). "The Dahl salt-sensitive rat is a spontaneous model of superimposed preeclampsia." Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol **309**(1): R62-70.
76. Goncalves-Rizzi, V. H., J. S. Possomato-Vieira, T. U. Sales Graca, R. A. Nascimento and C. A. Dias-Junior (2016). "Sodium nitrite attenuates hypertension-in-pregnancy and blunts increases in soluble fms-like tyrosine kinase-1 and in vascular endothelial growth factor." Nitric Oxide **57**: 71-78.
77. Greaney, J. L., J. L. Kutz, S. W. Shank, S. Jandu, L. Santhanam and L. M. Alexander (2017). "Impaired Hydrogen Sulfide-Mediated Vasodilation Contributes to Microvascular Endothelial Dysfunction in Hypertensive Adults." Hypertension **69**(5): 902-909.
78. Guimaraes, M. F., A. H. Brandao, C. A. Rezende, A. C. Cabral, A. P. Brum, H. V. Leite and C. A. Capurucó (2014). "Assessment of endothelial function in pregnant women with preeclampsia and gestational diabetes mellitus by flow-mediated dilation of brachial artery." Arch Gynecol Obstet **290**(3): 441-447.

79. Hall, D., S. Gebhardt, G. Theron and D. Grove (2014). "Pre-eclampsia and gestational hypertension are less common in HIV infected women." Pregnancy Hypertens **4**(1): 91-96.
80. Heffler, L. A., C. A. Reyes, W. E. O'Brien and A. R. Gregg (2001). "Perinatal development of endothelial nitric oxide synthase-deficient mice." Biol Reprod **64**(2): 666-673.
81. Hiby, S. E., J. J. Walker, M. O'Shaughnessy K, C. W. Redman, M. Carrington, J. Trowsdale and A. Moffett (2004). "Combinations of maternal KIR and fetal HLA-C genes influence the risk of preeclampsia and reproductive success." J Exp Med **200**(8): 957-965.
82. Holwerda, K. M., E. M. Bos, A. Rajakumar, C. Ris-Stalpers, M. G. van Pampus, A. Timmer, J. J. Erwich, M. M. Faas, H. van Goor and A. T. Lely (2012). "Hydrogen sulfide producing enzymes in pregnancy and preeclampsia." Placenta **33**(6): 518-521.
83. Holwerda, K. M., S. D. Burke, M. M. Faas, Z. Zsengeller, I. E. Stillman, P. M. Kang, H. van Goor, A. McCurley, I. Z. Jaffe, S. A. Karumanchi and A. T. Lely (2014). "Hydrogen sulfide attenuates sFlt1-induced hypertension and renal damage by upregulating vascular endothelial growth factor." J Am Soc Nephrol **25**(4): 717-725.
84. Hosoki, R., N. Matsuki and H. Kimura (1997). "The possible role of hydrogen sulfide as an endogenous smooth muscle relaxant in synergy with nitric oxide." Biochem Biophys Res Commun **237**(3): 527-531.
85. Hu, T., G. Wang, Z. Zhu, Y. Huang, H. Gu and X. Ni (2015). "Increased ADAM10 expression in preeclamptic placentas is associated with decreased expression of hydrogen sulfide production enzymes." Placenta **36**(8): 947-950.
86. Hu, T. X., X. Guo, G. Wang, L. Gao, P. He, Y. Xia, H. Gu and X. Ni (2017). "MiR133b is involved in endogenous hydrogen sulfide suppression of sFlt-1 production in human placenta." Placenta **52**: 33-40.
87. Hu, T. X., G. Wang, X. J. Guo, Q. Q. Sun, P. He, H. Gu, Y. Huang, L. Gao and X. Ni (2016). "MiR 20a, -20b and -200c are involved in hydrogen sulfide stimulation of VEGF production in human placental trophoblasts." Placenta **39**: 101-110.
88. Huang, B., C. T. Chen, C. S. Chen, Y. M. Wang, H. J. Hsieh and D. L. Wang (2015). "Laminar shear flow increases hydrogen sulfide and activates a nitric oxide producing signaling cascade in endothelial cells." Biochem Biophys Res Commun **464**(4): 1254-1259.
89. Huang, P., Z. Shen, J. Liu, Y. Huang, S. Chen, W. Yu, S. Wang, Y. Ren, X. Li, C. Tang, J. Du and H. Jin (2016). "Hydrogen Sulfide Inhibits High-Salt Diet-Induced Renal Oxidative Stress and Kidney Injury in Dahl Rats." Oxid Med Cell Longev **2016**: 2807490.
90. Hunter, A., M. Aitkenhead, C. Caldwell, G. McCracken, D. Wilson and N. McClure (2000). "Serum levels of vascular endothelial growth factor in preeclamptic and normotensive pregnancy." Hypertension **36**(6): 965-969.
91. Huppertz, B. and L. L. Peeters (2005). "Vascular biology in implantation and placentation." Angiogenesis **8**(2): 157-167.
92. Ianosi-Irimie, M., H. V. Vu, J. M. Whitbred, C. A. Pridjian, J. D. Nadig, M. Y. Williams, D. C. Wrenn, G. Pridjian and J. B. Puschett (2005). "A rat model of preeclampsia." Clin Exp Hypertens **27**(8): 605-617.

93. Intapad, S., J. P. Warrington, F. T. Spradley, A. C. Palei, H. A. Drummond, M. J. Ryan, J. P. Granger and B. T. Alexander (2014). "Reduced uterine perfusion pressure induces hypertension in the pregnant mouse." Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol **307**(11): R1353-1357.
94. Jang, H., M. Y. Oh, Y. J. Kim, I. Y. Choi, H. S. Yang, W. S. Ryu, S. H. Lee and B. W. Yoon (2014). "Hydrogen sulfide treatment induces angiogenesis after cerebral ischemia." J Neurosci Res **92**(11): 1520-1528.
95. Jardim, L. L., D. R. Rios, L. O. Perucci, L. P. de Sousa, K. B. Gomes and L. M. Dusse (2015). "Is the imbalance between pro-angiogenic and anti-angiogenic factors associated with preeclampsia?" Clin Chim Acta **447**: 34-38.
96. Kagota, S., Y. Tada, Y. Kubota, N. Nejime, Y. Yamaguchi, K. Nakamura, M. Kunitomo and K. Shinozuka (2007). "Peroxyntirite is Involved in the dysfunction of vasorelaxation in SHR/NDmcr-cp rats, spontaneously hypertensive obese rats." J Cardiovasc Pharmacol **50**(6): 677-685.
97. Kanagal, D. V., A. Rajesh, K. Rao, U. H. Devi, H. Shetty, S. Kumari and P. K. Shetty (2014). "Levels of Serum Calcium and Magnesium in Pre-eclamptic and Normal Pregnancy: A Study from Coastal India." J Clin Diagn Res **8**(7): OC01-04.
98. Kanagy, N. L., C. Szabo and A. Papapetropoulos (2017). "Vascular biology of hydrogen sulfide." Am J Physiol Cell Physiol **312**(5): C537-C549.
99. Kaya, A., A. Boztosun, H. Seckin, A. S. Guven, Z. Kucukdurmaz, S. Gulturk and O. Cevit (2011). "The evaluation of hypoxia-inducible factor 1 in N-nitro-L-arginine methyl ester preeclampsia model of pregnant rats." J Investig Med **59**(8): 1268-1272.
100. Kemse, N. G., A. A. Kale and S. R. Joshi (2014). "A combined supplementation of omega-3 fatty acids and micronutrients (folic acid, vitamin B12) reduces oxidative stress markers in a rat model of pregnancy induced hypertension." PLoS One **9**(11): e111902.
101. Kendall, R. L., G. Wang and K. A. Thomas (1996). "Identification of a natural soluble form of the vascular endothelial growth factor receptor, FLT-1, and its heterodimerization with KDR." Biochem Biophys Res Commun **226**(2): 324-328.
102. Kenny, L. C., P. N. Baker, D. A. Kendall, M. D. Randall and W. R. Dunn (2002). "Differential mechanisms of endothelium-dependent vasodilator responses in human myometrial small arteries in normal pregnancy and pre-eclampsia." Clin Sci (Lond) **103**(1): 67-73.
103. King, A. (2000). "Uterine leukocytes and decidualization." Hum Reprod Update **6**(1): 28-36.
104. Klebanoff, S. J. (2005). "Myeloperoxidase: friend and foe." J Leukoc Biol **77**(5): 598-625.
105. Knock, G. A. and L. Poston (1996). "Bradykinin-mediated relaxation of isolated maternal resistance arteries in normal pregnancy and preeclampsia." Am J Obstet Gynecol **175**(6): 1668-1674.
106. Kondo, K., S. Bhushan, A. L. King, S. D. Prabhu, T. Hamid, S. Koenig, T. Murohara, B. L. Predmore, G. Gojon, Sr., G. Gojon, Jr., R. Wang, N. Karusula, C. K. Nicholson, J. W.

- Calvert and D. J. Lefer (2013). "H₂S protects against pressure overload-induced heart failure via upregulation of endothelial nitric oxide synthase." Circulation **127**(10): 1116-1127.
107. Kubo, S., I. Doe, Y. Kurokawa, H. Nishikawa and A. Kawabata (2007). "Direct inhibition of endothelial nitric oxide synthase by hydrogen sulfide: contribution to dual modulation of vascular tension." Toxicology **232**(1-2): 138-146.
108. Kubo, S., M. Kajiwara and A. Kawabata (2007). "Dual modulation of the tension of isolated gastric artery and gastric mucosal circulation by hydrogen sulfide in rats." Inflammopharmacology **15**(6): 288-292.
109. Kuo, M. M., D. H. Kim, S. Jandu, Y. Bergman, S. Tan, H. Wang, D. R. Pandey, T. P. Abraham, A. A. Shoukas, D. E. Berkowitz and L. Santhanam (2016). "MPST but not CSE is the primary regulator of hydrogen sulfide production and function in the coronary artery." Am J Physiol Heart Circ Physiol **310**(1): H71-79.
110. Labarrere, C. A., H. L. DiCarlo, E. Bammerlin, J. W. Hardin, Y. M. Kim, P. Chaemsaitong, D. M. Haas, G. S. Kassab and R. Romero (2017). "Failure of physiologic transformation of spiral arteries, endothelial and trophoblast cell activation, and acute atherosclerosis in the basal plate of the placenta." Am J Obstet Gynecol **216**(3): 287 e281-287 e216.
111. Lala, P. K. and C. Chakraborty (2003). "Factors regulating trophoblast migration and invasiveness: possible derangements contributing to pre-eclampsia and fetal injury." Placenta **24**(6): 575-587.
112. Lamminpaa, R., K. Vehvilainen-Julkunen, M. Gissler and S. Heinonen (2012). "Preeclampsia complicated by advanced maternal age: a registry-based study on primiparous women in Finland 1997-2008." BMC Pregnancy Childbirth **12**: 47.
113. Leik, C. E. and S. W. Walsh (2004). "Neutrophils infiltrate resistance-sized vessels of subcutaneous fat in women with preeclampsia." Hypertension **44**(1): 72-77.
114. Li, L., M. Whiteman, Y. Y. Guan, K. L. Neo, Y. Cheng, S. W. Lee, Y. Zhao, R. Baskar, C. H. Tan and P. K. Moore (2008). "Characterization of a novel, water-soluble hydrogen sulfide-releasing molecule (GYY4137): new insights into the biology of hydrogen sulfide." Circulation **117**(18): 2351-2360.
115. Li, S., N. N. Ping, L. Cao, Y. N. Mi and Y. X. Cao (2015). "H₂S induces vasoconstriction of rat cerebral arteries via cAMP/adenylyl cyclase pathway." Toxicol Appl Pharmacol **289**(3): 389-396.
116. Liang, G. H., A. Adebisi, M. D. Leo, E. M. McNally, C. W. Leffler and J. H. Jaggar (2011). "Hydrogen sulfide dilates cerebral arterioles by activating smooth muscle cell plasma membrane KATP channels." Am J Physiol Heart Circ Physiol **300**(6): H2088-2095.
117. Lillegard, K. E., A. C. Johnson, S. J. Lojovich, A. J. Bauer, H. C. Marsh, J. S. Gilbert and J. F. Regal (2013). "Complement activation is critical for placental ischemia-induced hypertension in the rat." Mol Immunol **56**(1-2): 91-97.
118. Lim, J. J., Y. H. Liu, E. S. Khin and J. S. Bian (2008). "Vasoconstrictive effect of hydrogen sulfide involves downregulation of cAMP in vascular smooth muscle cells." Am J Physiol Cell Physiol **295**(5): C1261-1270.

119. Liu, L., H. Liu, D. Sun, W. Qiao, Y. Qi, H. Sun and C. Yan (2012). "Effects of H₂S on myogenic responses in rat cerebral arterioles." *Circ J* **76**(4): 1012-1019.
120. Lockette, W., Y. Otsuka and O. Carretero (1986). "The loss of endothelium-dependent vascular relaxation in hypertension." *Hypertension* **8**(6 Pt 2): II61-66.
121. Lu, M., Y. H. Liu, H. S. Goh, J. J. Wang, Q. C. Yong, R. Wang and J. S. Bian (2010). "Hydrogen sulfide inhibits plasma renin activity." *J Am Soc Nephrol* **21**(6): 993-1002.
122. Luizon, M. R., M. Caldeira-Dias, E. Deffune, K. S. Fernandes, R. C. Cavalli, J. E. Tanus-Santos and V. C. Sandrim (2016). "Antihypertensive therapy in pre-eclampsia: effects of plasma from nonresponsive patients on endothelial gene expression." *Pharmacogenomics* **17**(10): 1121-1127.
123. Lyall, F., S. C. Robson and J. N. Bulmer (2013). "Spiral artery remodeling and trophoblast invasion in preeclampsia and fetal growth restriction: relationship to clinical outcome." *Hypertension* **62**(6): 1046-1054.
124. Ma, R. Q., M. N. Sun and Z. Yang (2010). "Effects of preeclampsia-like symptoms at early gestational stage on feto-placental outcomes in a mouse model." *Chin Med J (Engl)* **123**(6): 707-712.
125. Macarthur, H., T. C. Westfall and G. H. Wilken (2008). "Oxidative stress attenuates NO-induced modulation of sympathetic neurotransmission in the mesenteric arterial bed of spontaneously hypertensive rats." *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **294**(1): H183-189.
126. Mackenzie, R. M., V. C. Sandrim, D. M. Carty, J. D. McClure, D. J. Freeman, A. F. Dominiczak, M. W. McBride and C. Delles (2012). "Endothelial FOS expression and pre-eclampsia." *BJOG* **119**(13): 1564-1571.
127. March, M. I., C. Geahchan, J. Wenger, N. Raghuraman, A. Berg, H. Haddow, B. A. McKeon, R. Narcisse, J. L. David, J. Scott, R. Thadhani, S. A. Karumanchi and S. Rana (2015). "Circulating Angiogenic Factors and the Risk of Adverse Outcomes among Haitian Women with Preeclampsia." *PLoS One* **10**(5): e0126815.
128. Masoura, S., I. Kalogiannidis, K. Makedou, T. Theodoridis, K. Koiou, S. Gerou, A. Athanasiadis and T. Agorastos (2014). "Biomarkers of endothelial dysfunction in preeclampsia and neonatal morbidity: a case-control study." *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* **175**: 119-123.
129. Materazzi, S., G. Zagli, R. Nassini, I. Bartolini, S. Romagnoli, C. Chelazzi, S. Benemei, A. Coratti, A. R. De Gaudio and R. Patacchini (2017). "Vasodilator activity of hydrogen sulfide (H₂S) in human mesenteric arteries." *Microvasc Res* **109**: 38-44.
130. Matsubara, K., Y. Matsubara, S. Hyodo, T. Katayama and M. Ito (2010). "Role of nitric oxide and reactive oxygen species in the pathogenesis of preeclampsia." *J Obstet Gynaecol Res* **36**(2): 239-247.
131. Maynard, S., F. H. Epstein and S. A. Karumanchi (2008). "Preeclampsia and angiogenic imbalance." *Annu Rev Med* **59**: 61-78.
132. Maynard, S. E., J. Y. Min, J. Merchan, K. H. Lim, J. Li, S. Mondal, T. A. Libermann, J. P. Morgan, F. W. Sellke, I. E. Stillman, F. H. Epstein, V. P. Sukhatme and S. A. Karumanchi (2003). "Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may

- contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia." J Clin Invest **111**(5): 649-658.
133. Mayr, A. J., W. Lederer, H. J. Wolf, M. Dunser, K. Pfaller and M. G. Mortl (2005). "Morphologic changes of the uteroplacental unit in preeclampsia-like syndrome in rats." Hypertens Pregnancy **24**(1): 29-37.
 134. Mazzuca, M. Q., W. Li, O. M. Reslan, P. Yu, K. M. Mata and R. A. Khalil (2014). "Downregulation of microvascular endothelial type B endothelin receptor is a central vascular mechanism in hypertensive pregnancy." Hypertension **64**(3): 632-643.
 135. McLaren, A. (1965). "Genetic and Environmental Effects on Foetal and Placental Growth in Mice." J Reprod Fertil **9**: 79-98.
 136. McMaster, M. T., Y. Zhou and S. J. Fisher (2004). "Abnormal placentation and the syndrome of preeclampsia." Semin Nephrol **24**(6): 540-547.
 137. Mitchell, B. M., L. G. Cook, S. Danchuk and J. B. Puschett (2007). "Uncoupled endothelial nitric oxide synthase and oxidative stress in a rat model of pregnancy-induced hypertension." Am J Hypertens **20**(12): 1297-1304.
 138. Molvarec, A., I. Czegle, J. Szijarto and J. Rigo, Jr. (2015). "Increased circulating interleukin-17 levels in preeclampsia." J Reprod Immunol **112**: 53-57.
 139. Morris, R., S. K. Spencer, P. B. Kyle, J. M. Williams, A. Harris, M. Y. Owens and K. Wallace (2016). "Hypertension in an Animal Model of HELLP Syndrome is Associated With Activation of Endothelin 1." Reprod Sci **23**(1): 42-50.
 140. Motta, C., C. Grosso, C. Zanuzzi, D. Molinero, N. Picco, R. Bellingeri, F. Alustiza, C. Barbeito, A. Vivas and M. C. Romanini (2015). "Effect of Sildenafil on Pre-Eclampsia-Like Mouse Model Induced By L-Name." Reprod Domest Anim **50**(4): 611-616.
 141. Murphy, S. R. and K. Cockrell (2015). "Regulation of soluble fms-like tyrosine kinase-1 production in response to placental ischemia/hypoxia: role of angiotensin II." Physiol Rep **3**(2).
 142. Mustafa, A. K., G. Sikka, S. K. Gazi, J. Stepan, S. M. Jung, A. K. Bhunia, V. M. Barodka, F. K. Gazi, R. K. Barrow, R. Wang, L. M. Amzel, D. E. Berkowitz and S. H. Snyder (2011). "Hydrogen sulfide as endothelium-derived hyperpolarizing factor sulfhydrates potassium channels." Circ Res **109**(11): 1259-1268.
 143. Nakamura, M., A. Sekizawa, Y. Purwosunu, S. Okazaki, A. Farina, N. Wibowo, H. Shimizu and T. Okai (2009). "Cellular mRNA expressions of anti-oxidant factors in the blood of preeclamptic women." Prenat Diagn **29**(7): 691-696.
 144. Nanjo, S., S. Minami, M. Mizoguchi, M. Yamamoto, T. Yahata, S. Toujima, M. Shiro, A. Kobayashi, Y. Muragaki and K. Ino (2017). "Levels of serum-circulating angiogenic factors within 1 week prior to delivery are closely related to conditions of pregnant women with pre-eclampsia, gestational hypertension, and/or fetal growth restriction." J Obstet Gynaecol Res.
 145. Nelson, S. H., O. S. Steinsland, Y. Wang, C. Yallampalli, Y. L. Dong and J. M. Sanchez (2000). "Increased nitric oxide synthase activity and expression in the human uterine artery during pregnancy." Circ Res **87**(5): 406-411.

146. Ouzounian, J. G. and U. Elkayam (2012). "Physiologic changes during normal pregnancy and delivery." Cardiol Clin **30**(3): 317-329.
147. Ozawa, C. R., A. Banfi, N. L. Glazer, G. Thurston, M. L. Springer, P. E. Kraft, D. M. McDonald and H. M. Blau (2004). "Microenvironmental VEGF concentration, not total dose, determines a threshold between normal and aberrant angiogenesis." J Clin Invest **113**(4): 516-527.
148. Papapetropoulos, A., A. Pyriochou, Z. Altaany, G. Yang, A. Marazioti, Z. Zhou, M. G. Jeschke, L. K. Branski, D. N. Herndon, R. Wang and C. Szabo (2009). "Hydrogen sulfide is an endogenous stimulator of angiogenesis." Proc Natl Acad Sci U S A **106**(51): 21972-21977.
149. Payne, J. A., B. T. Alexander and R. A. Khalil (2003). "Reduced endothelial vascular relaxation in growth-restricted offspring of pregnant rats with reduced uterine perfusion." Hypertension **42**(4): 768-774.
150. Peracoli, M. T., C. F. Bannwart, R. Cristofalo, V. T. Borges, R. A. Costa, S. S. Witkin and J. C. Peracoli (2011). "Increased reactive oxygen species and tumor necrosis factor-alpha production by monocytes are associated with elevated levels of uric acid in pre-eclamptic women." Am J Reprod Immunol **66**(6): 460-467.
151. Pimentel, A. M., N. R. Pereira, C. A. Costa, G. E. Mann, V. S. Cordeiro, R. S. de Moura, T. M. Brunini, A. C. Mendes-Ribeiro and A. C. Resende (2013). "L-arginine-nitric oxide pathway and oxidative stress in plasma and platelets of patients with pre-eclampsia." Hypertens Res **36**(9): 783-788.
152. Pollock, J. S. and D. M. Pollock (2011). "Endothelin, nitric oxide, and reactive oxygen species in diabetic kidney disease." Contrib Nephrol **172**: 149-159.
153. Possomato-Vieira, J. S., V. H. Goncalves-Rizzi, T. U. Graca, R. A. Nascimento and C. A. Dias-Junior (2016). "Sodium hydrosulfide prevents hypertension and increases in vascular endothelial growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase-1 in hypertensive pregnant rats." Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol **389**(12): 1325-1332.
154. Predmore, B. L., D. Julian and A. J. Cardounel (2011). "Hydrogen sulfide increases nitric oxide production from endothelial cells by an akt-dependent mechanism." Front Physiol **2**: 104.
155. Pupo, E., A. F. Pla, D. Avanzato, F. Moccia, J. E. Cruz, F. Tanzi, A. Merlino, D. Mancardi and L. Munaron (2011). "Hydrogen sulfide promotes calcium signals and migration in tumor-derived endothelial cells." Free Radic Biol Med **51**(9): 1765-1773.
156. Rajakumar, A., H. M. Michael, P. A. Rajakumar, E. Shibata, C. A. Hubel, S. A. Karumanchi, R. Thadhani, M. Wolf, G. Harger and N. Markovic (2005). "Extra-placental expression of vascular endothelial growth factor receptor-1, (Flt-1) and soluble Flt-1 (sFlt-1), by peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) in normotensive and preeclamptic pregnant women." Placenta **26**(7): 563-573.
157. Ramesar, S. V., I. Mackraj, P. Gathiram and J. Moodley (2011). "Sildenafil citrate decreases sFlt-1 and sEng in pregnant l-NAME treated Sprague-Dawley rats." Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol **157**(2): 136-140.

158. Ramma, W., I. A. Buhimschi, G. Zhao, A. T. Dulay, U. A. Nayeri, C. S. Buhimschi and A. Ahmed (2012). "The elevation in circulating anti-angiogenic factors is independent of markers of neutrophil activation in preeclampsia." Angiogenesis **15**(3): 333-340.
159. Redman, C. W. and I. L. Sargent (2010). "Immunology of pre-eclampsia." Am J Reprod Immunol **63**(6): 534-543.
160. Regal, J. F., K. E. Lillegard, A. J. Bauer, B. J. Elmquist, A. C. Loeks-Johnson and J. S. Gilbert (2015). "Neutrophil Depletion Attenuates Placental Ischemia-Induced Hypertension in the Rat." PLoS One **10**(7): e0132063.
161. Roberts, J. M. (1998). "Endothelial dysfunction in preeclampsia." Semin Reprod Endocrinol **16**(1): 5-15.
162. Roberts, J. M. and C. Escudero (2012). "The placenta in preeclampsia." Pregnancy Hypertens **2**(2): 72-83.
163. Rocha-Penha, L., M. Caldeira-Dias, J. E. Tanus-Santos, R. de Carvalho Cavalli and V. C. Sandrim (2017). "Myeloperoxidase in Hypertensive Disorders of Pregnancy and Its Relation With Nitric Oxide." Hypertension **69**(6): 1173-1180.
164. Rodriguez, M., C. Couve-Perez, S. San Martin, F. Martinez, C. Lozano and A. Sepulveda-Martinez (2017). "Perinatal outcome and placental apoptosis in patients with late-onset pre-eclampsia and abnormal uterine artery Doppler at diagnosis." Ultrasound Obstet Gynecol.
165. Romero, R., J. K. Nien, J. Espinoza, D. Todem, W. Fu, H. Chung, J. P. Kusanovic, F. Gotsch, O. Erez, S. Mazaki-Tovi, R. Gomez, S. Edwin, T. Chaiworapongsa, R. J. Levine and S. A. Karumanchi (2008). "A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate." J Matern Fetal Neonatal Med **21**(1): 9-23.
166. Rosenberg, T. J., S. Garbers, H. Lipkind and M. A. Chiasson (2005). "Maternal obesity and diabetes as risk factors for adverse pregnancy outcomes: differences among 4 racial/ethnic groups." Am J Public Health **95**(9): 1545-1551.
167. Roy, A., A. H. Khan, M. T. Islam, M. C. Prieto and D. S. Majid (2012). "Interdependency of cystathione gamma-lyase and cystathione beta-synthase in hydrogen sulfide-induced blood pressure regulation in rats." Am J Hypertens **25**(1): 74-81.
168. Sabry, S., F. Mondon, M. Levy, F. Ferre and A. T. Dinh-Xuan (1995). "Endothelial modulation of vasoconstrictor responses to endothelin-1 in human placental stem villi small arteries." Br J Pharmacol **115**(6): 1038-1042.
169. Saha, S., P. K. Chakraborty, X. Xiong, S. K. Dwivedi, S. B. Mustafi, N. R. Leigh, R. Ramchandran, P. Mukherjee and R. Bhattacharya (2016). "Cystathionine beta-synthase regulates endothelial function via protein S-sulfhydration." FASEB J **30**(1): 441-456.
170. Saito, T., N. Takeda, E. Amiya, T. Nakao, H. Abe, H. Semba, K. Soma, K. Koyama, Y. Hosoya, Y. Imai, T. Isagawa, M. Watanabe, I. Manabe, I. Komuro, R. Nagai and K. Maemura (2013). "VEGF-A induces its negative regulator, soluble form of VEGFR-1, by modulating its alternative splicing." FEBS Lett **587**(14): 2179-2185.

171. Sanchez-Aranguren, L. C., C. E. Prada, C. E. Riano-Medina and M. Lopez (2014). "Endothelial dysfunction and preeclampsia: role of oxidative stress." Front Physiol **5**: 372.
172. Sandrim, V. C., M. C. Dias, A. L. Bovolato, J. E. Tanus-Santos, E. Deffune and R. C. Cavalli (2016). "Plasma from pre-eclamptic patients induces the expression of the anti-angiogenic miR-195-5p in endothelial cells." J Cell Mol Med **20**(6): 1198-1200.
173. Sandrim, V. C., A. C. Palei, I. F. Metzger, V. A. Gomes, R. C. Cavalli and J. E. Tanus-Santos (2008). "Nitric oxide formation is inversely related to serum levels of antiangiogenic factors soluble fms-like tyrosine kinase-1 and soluble endogline in preeclampsia." Hypertension **52**(2): 402-407.
174. Shaamash, A. H., E. D. Elsnosy, A. M. Makhlof, M. M. Zakhari, O. A. Ibrahim and E. L.-d. HM (2000). "Maternal and fetal serum nitric oxide (NO) concentrations in normal pregnancy, pre-eclampsia and eclampsia." Int J Gynaecol Obstet **68**(3): 207-214.
175. Shah, D. A. and R. A. Khalil (2015). "Bioactive factors in uteroplacental and systemic circulation link placental ischemia to generalized vascular dysfunction in hypertensive pregnancy and preeclampsia." Biochem Pharmacol **95**(4): 211-226.
176. Shefa, U., S. G. Yeo, M. S. Kim, I. O. Song, J. Jung, N. Y. Jeong and Y. Huh (2017). "Role of Gasotransmitters in Oxidative Stresses, Neuroinflammation, and Neuronal Repair." Biomed Res Int **2017**: 1689341.
177. Sheibani, L., T. J. Lechuga, H. Zhang, A. Hameed, D. A. Wing, S. Kumar, C. R. Rosenfeld and D. B. Chen (2017). "Augmented H₂S production via cystathionine-beta-synthase upregulation plays a role in pregnancy-associated uterine vasodilation." Biol Reprod **96**(3): 664-672.
178. Shen, X., E. A. Peter, S. Bir, R. Wang and C. G. Kevil (2012). "Analytical measurement of discrete hydrogen sulfide pools in biological specimens." Free Radic Biol Med **52**(11-12): 2276-2283.
179. Shi, X., P. Chen, H. Liu, F. Qiao, H. Liu, X. Gong, Y. Li, H. Du, W. Liu, G. Tang, J. Cao and Y. Wu (2015). "Decitabine Improves the Clinical Manifestations of Rats With l-NAME-Induced Pre-eclampsia: A Potential Approach to Studying Pre-eclampsia." Hypertens Pregnancy **34**(4): 464-473.
180. Shi, Y. X., Y. Chen, Y. Z. Zhu, G. Y. Huang, P. K. Moore, S. H. Huang, T. Yao and Y. C. Zhu (2007). "Chronic sodium hydrosulfide treatment decreases medial thickening of intramyocardial coronary arterioles, interstitial fibrosis, and ROS production in spontaneously hypertensive rats." Am J Physiol Heart Circ Physiol **293**(4): H2093-2100.
181. Siddiqui, A. H., R. A. Irani, W. Zhang, W. Wang, S. C. Blackwell, R. E. Kellems and Y. Xia (2013). "Angiotensin receptor agonistic autoantibody-mediated soluble fms-like tyrosine kinase-1 induction contributes to impaired adrenal vasculature and decreased aldosterone production in preeclampsia." Hypertension **61**(2): 472-479.
182. Siebert, N., D. Cantre, C. Eipel and B. Vollmar (2008). "H₂S contributes to the hepatic arterial buffer response and mediates vasorelaxation of the hepatic artery via activation of K(ATP) channels." Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol **295**(6): G1266-1273.
183. Sladek, S. M., R. R. Magness and K. P. Conrad (1997). "Nitric oxide and pregnancy." Am J Physiol **272**(2 Pt 2): R441-463.

184. Sones, J. L., H. E. Lob, C. E. Isroff and R. L. Davisson (2014). "Role of decidual natural killer cells, interleukin-15, and interferon-gamma in placental development and preeclampsia." Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol **307**(5): R490-492.
185. Sonke, E., M. Verrydt, C. O. Postenka, S. Pardhan, C. J. Willie, C. R. Mazzola, M. D. Hammers, M. D. Pluth, I. Lobb, N. E. Power, A. F. Chambers, H. S. Leong and A. Sener (2015). "Inhibition of endogenous hydrogen sulfide production in clear-cell renal cell carcinoma cell lines and xenografts restricts their growth, survival and angiogenic potential." Nitric Oxide **49**: 26-39.
186. Stampalija, T., L. Monasta, D. D. Di Martino, M. Quadrifoglio, L. Lo Bello, G. D'Ottavio, S. Zullino, C. Mastroianni, D. Casati, V. Signorelli, E. Rosti, V. Cecotti, M. Ceccarello and E. Ferrazzi (2017). "The association of first trimester uterine arteries Doppler velocimetry with different clinical phenotypes of hypertensive disorders of pregnancy: a longitudinal study." J Matern Fetal Neonatal Med: 1-9.
187. Story, L. and L. C. Chappell (2017). "Preterm pre-eclampsia: What every neonatologist should know." Early Hum Dev.
188. Szabo, C. (2017). "Hydrogen sulfide, an enhancer of vascular nitric oxide signaling: mechanisms and implications." Am J Physiol Cell Physiol **312**(1): C3-C15.
189. Szabo, C., C. Coletta, C. Chao, K. Modis, B. Szczesny, A. Papapetropoulos and M. R. Hellmich (2013). "Tumor-derived hydrogen sulfide, produced by cystathionine-beta-synthase, stimulates bioenergetics, cell proliferation, and angiogenesis in colon cancer." Proc Natl Acad Sci U S A **110**(30): 12474-12479.
190. Szabo, C. and M. R. Hellmich (2013). "Endogenously produced hydrogen sulfide supports tumor cell growth and proliferation." Cell Cycle **12**(18): 2915-2916.
191. Tal, R. (2012). "The role of hypoxia and hypoxia-inducible factor-1alpha in preeclampsia pathogenesis." Biol Reprod **87**(6): 134.
192. Tang, G., G. Yang, B. Jiang, Y. Ju, L. Wu and R. Wang (2013). "H₂S is an endothelium-derived hyperpolarizing factor." Antioxid Redox Signal **19**(14): 1634-1646.
193. Tao, B., R. Wang, C. Sun and Y. Zhu (2017). "3-Mercaptopyruvate Sulfurtransferase, Not Cystathionine beta-Synthase Nor Cystathionine gamma-Lyase, Mediates Hypoxia-Induced Migration of Vascular Endothelial Cells." Front Pharmacol **8**: 657.
194. Tao, B. B., S. Y. Liu, C. C. Zhang, W. Fu, W. J. Cai, Y. Wang, Q. Shen, M. J. Wang, Y. Chen, L. J. Zhang, Y. Z. Zhu and Y. C. Zhu (2013). "VEGFR2 functions as an H₂S-targeting receptor protein kinase with its novel Cys1045-Cys1024 disulfide bond serving as a specific molecular switch for hydrogen sulfide actions in vascular endothelial cells." Antioxid Redox Signal **19**(5): 448-464.
195. Tinsley, J. H., S. South, V. L. Chiasson and B. M. Mitchell (2010). "Interleukin-10 reduces inflammation, endothelial dysfunction, and blood pressure in hypertensive pregnant rats." Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol **298**(3): R713-719.
196. Toohey, J. I. (2011). "Sulfur signaling: is the agent sulfide or sulfane?" Anal Biochem **413**(1): 1-7.

197. Trowsdale, J. and A. Moffett (2008). "NK receptor interactions with MHC class I molecules in pregnancy." Semin Immunol **20**(6): 317-320.
198. Trundley, A. and A. Moffett (2004). "Human uterine leukocytes and pregnancy." Tissue Antigens **63**(1): 1-12.
199. Tsatsaris, V., F. Goffin, C. Munaut, J. F. Brichant, M. R. Pignon, A. Noel, J. P. Schaaps, D. Cabrol, F. Frankenne and J. M. Foidart (2003). "Overexpression of the soluble vascular endothelial growth factor receptor in preeclamptic patients: pathophysiological consequences." J Clin Endocrinol Metab **88**(11): 5555-5563.
200. Tsukimori, K., K. Fukushima, A. Tsushima and H. Nakano (2005). "Generation of reactive oxygen species by neutrophils and endothelial cell injury in normal and preeclamptic pregnancies." Hypertension **46**(4): 696-700.
201. Turpin, C. A., S. A. Sakyi, W. K. Owiredu, R. K. Ephraim and E. O. Anto (2015). "Association between adverse pregnancy outcome and imbalance in angiogenic regulators and oxidative stress biomarkers in gestational hypertension and preeclampsia." BMC Pregnancy Childbirth **15**: 189.
202. Tuzcu, Z. B., E. Ascioglu, M. Sunbul, B. Ozben, H. Arikan and M. Koc (2015). "Circulating endothelial cell number and markers of endothelial dysfunction in previously preeclamptic women." Am J Obstet Gynecol **213**(4): 533 e531-537.
203. Uddin, M. N., D. Horvat, S. Demorrow, E. Agunanne and J. B. Puschett (2011). "Marinobufagenin is an upstream modulator of Gadd45a stress signaling in preeclampsia." Biochim Biophys Acta **1812**(1): 49-58.
204. Umaru, B., A. Pyriochou, V. Kotsikoris, A. Papapetropoulos and S. Topouzis (2015). "ATP-sensitive potassium channel activation induces angiogenesis in vitro and in vivo." J Pharmacol Exp Ther **354**(1): 79-87.
205. van Dijk, M. and C. Oudejans (2013). "(Epi)genetics of pregnancy-associated diseases." Front Genet **4**: 180.
206. van Goor, H., J. C. van den Born, J. L. Hillebrands and J. A. Joles (2016). "Hydrogen sulfide in hypertension." Curr Opin Nephrol Hypertens **25**(2): 107-113.
207. Vanhoutte, P. M., H. Shimokawa, M. Feletou and E. H. Tang (2017). "Endothelial dysfunction and vascular disease - a 30th anniversary update." Acta Physiol (Oxf) **219**(1): 22-96.
208. Veenstra van Nieuwenhoven, A. L., M. J. Heineman and M. M. Faas (2003). "The immunology of successful pregnancy." Hum Reprod Update **9**(4): 347-357.
209. Velloso, E. P., R. L. Pimentel, J. F. Braga, A. C. Cabral, Z. S. Reis, M. Bader, R. A. Santos and G. Wallukat (2016). "Identification of a Novel Agonist-Like Autoantibody in Preeclamptic Patients." Am J Hypertens **29**(3): 405-412.
210. Venkatesha, S., M. Toporsian, C. Lam, J. Hanai, T. Mammoto, Y. M. Kim, Y. Bdolah, K. H. Lim, H. T. Yuan, T. A. Libermann, I. E. Stillman, D. Roberts, P. A. D'Amore, F. H. Epstein, F. W. Sellke, R. Romero, V. P. Sukhatme, M. Letarte and S. A. Karumanchi (2006). "Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia." Nat Med **12**(6): 642-649.

211. Virtanen, A., T. Toimela, K. Tihtonen, J. R. Sarkanen, O. Huttala, T. Heinonen and J. Uotila (2016). "Strong inhibitory effect of pre-eclampsia serum on angiogenesis detected in vitro by human cell-based angiogenesis tests." *Pregnancy Hypertens* **6**(4): 367-373.
212. Wallace, A. E., S. S. Goulwara, G. S. Whitley and J. E. Cartwright (2014). "Oxygen modulates human decidual natural killer cell surface receptor expression and interactions with trophoblasts." *Biol Reprod* **91**(6): 134.
213. Wang, K., S. Ahmad, M. Cai, J. Rennie, T. Fujisawa, F. Crispi, J. Baily, M. R. Miller, M. Cudmore, P. W. Hadoke, R. Wang, E. Gratacos, I. A. Buhimschi, C. S. Buhimschi and A. Ahmed (2013). "Dysregulation of hydrogen sulfide producing enzyme cystathionine gamma-lyase contributes to maternal hypertension and placental abnormalities in preeclampsia." *Circulation* **127**(25): 2514-2522.
214. Wang, L., T. Yang, Y. Ding, Y. Zhong, L. Yu and M. Peng (2015). "Chemerin plays a protective role by regulating human umbilical vein endothelial cell-induced nitric oxide signaling in preeclampsia." *Endocrine* **48**(1): 299-308.
215. Wang, M. J., W. J. Cai, N. Li, Y. J. Ding, Y. Chen and Y. C. Zhu (2010). "The hydrogen sulfide donor NaHS promotes angiogenesis in a rat model of hind limb ischemia." *Antioxid Redox Signal* **12**(9): 1065-1077.
216. Wang, Y. F., P. Mainali, C. S. Tang, L. Shi, C. Y. Zhang, H. Yan, X. Q. Liu and J. B. Du (2008). "Effects of nitric oxide and hydrogen sulfide on the relaxation of pulmonary arteries in rats." *Chin Med J (Engl)* **121**(5): 420-423.
217. Wei, W., Z. W. Chen, Q. Yang, H. Jin, A. Furnary, X. Q. Yao, A. P. Yim and G. W. He (2007). "Vasorelaxation induced by vascular endothelial growth factor in the human internal mammary artery and radial artery." *Vascul Pharmacol* **46**(4): 253-259.
218. Wells, M. (2007). "The pathology of gestational trophoblastic disease: recent advances." *Pathology* **39**(1): 88-96.
219. Whitfield, N. L., E. L. Kreimier, F. C. Verdial, N. Skovgaard and K. R. Olson (2008). "Reappraisal of H₂S/sulfide concentration in vertebrate blood and its potential significance in ischemic preconditioning and vascular signaling." *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **294**(6): R1930-1937.
220. Williams, D. J., P. J. Vallance, G. H. Neild, J. A. Spencer and F. J. Imms (1997). "Nitric oxide-mediated vasodilation in human pregnancy." *Am J Physiol* **272**(2 Pt 2): H748-752.
221. Williams, P. J., J. N. Bulmer, R. F. Searle, B. A. Innes and S. C. Robson (2009). "Altered decidual leucocyte populations in the placental bed in pre-eclampsia and foetal growth restriction: a comparison with late normal pregnancy." *Reproduction* **138**(1): 177-184.
222. Williams, P. J., R. F. Searle, S. C. Robson, B. A. Innes and J. N. Bulmer (2009). "Decidual leucocyte populations in early to late gestation normal human pregnancy." *J Reprod Immunol* **82**(1): 24-31.
223. Yan, H., J. Du and C. Tang (2004). "The possible role of hydrogen sulfide on the pathogenesis of spontaneous hypertension in rats." *Biochem Biophys Res Commun* **313**(1): 22-27.

224. Yang, G., L. Wu, B. Jiang, W. Yang, J. Qi, K. Cao, Q. Meng, A. K. Mustafa, W. Mu, S. Zhang, S. H. Snyder and R. Wang (2008). "H₂S as a physiologic vasorelaxant: hypertension in mice with deletion of cystathionine gamma-lyase." Science **322**(5901): 587-590.
225. Yang, J., L. Li, J. Y. Shang, L. Cai, L. Song, S. L. Zhang, H. Li, X. Li, W. B. Lau, X. L. Ma and H. R. Liu (2015). "Angiotensin II type 1 receptor autoantibody as a novel regulator of aldosterone independent of preeclampsia." J Hypertens **33**(5): 1046-1056.
226. Yu, Y., L. Wang, T. Liu and H. Guan (2015). "MicroRNA-204 suppresses trophoblast-like cell invasion by targeting matrix metalloproteinase-9." Biochem Biophys Res Commun **463**(3): 285-291.
227. Zhang, H. H., J. C. Chen, L. Sheibani, T. J. Lechuga and D. B. Chen (2017). "Pregnancy Augments VEGF-Stimulated In Vitro Angiogenesis and Vasodilator (NO and H₂S) Production in Human Uterine Artery Endothelial Cells." J Clin Endocrinol Metab **102**(7): 2382-2393.
228. Zhao, W., J. F. Ndisang and R. Wang (2003). "Modulation of endogenous production of H₂S in rat tissues." Can J Physiol Pharmacol **81**(9): 848-853.
229. Zhao, W., J. Zhang, Y. Lu and R. Wang (2001). "The vasorelaxant effect of H₂S as a novel endogenous gaseous K(ATP) channel opener." EMBO J **20**(21): 6008-6016.
230. Zhou, Z., E. Martin, I. Sharina, I. Esposito, C. Szabo, M. Bucci, G. Cirino and A. Papapetropoulos (2016). "Regulation of soluble guanylyl cyclase redox state by hydrogen sulfide." Pharmacol Res **111**: 556-562.
231. Zhu, M., Z. Ren, J. S. Possomato-Vieira and R. A. Khalil (2016). "Restoring placental growth factor-soluble fms-like tyrosine kinase-1 balance reverses vascular hyper-reactivity and hypertension in pregnancy." Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol **311**(3): R505-521.
232. Zhu, M. L., J. P. Zhao, N. Cui, V. H. Goncalves-Rizzi, J. S. Possomato-Vieira, R. A. Nascimento and C. A. Dias-Junior (2017). "Cardiac myeloperoxidase activity is elevated in hypertensive pregnant rats." J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci **37**(6): 904-909.