

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

REVIEWS OF LITERATURE

УДК 618.3-06:616.8-009.24

СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ГЕСТОЗІВ ВАГІТНИХ

В.О. Бенюк, І.В. Майданник

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

Современное состояние проблемы гестозов беременных

Бенюк В.А., Майданник И.В.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев

В обзоре литературы с современных позиций рассмотрены механизмы, лежащие в основе патологических изменений, наблюдаемые при преэклампсии. Представлены и обсуждаются различные гипотезы развития пре- и эклампсии. В частности, приведены факты, свидетельствующие о гипотезе раннего развития преэклампсии, имеющей плацентарное происхождение в связи с аномальной перестройкой спиральных артерий. Кроме того, приведены многочисленные данные об иммунологическом происхождении заболевания. При этом активное участие в развитии заболевания принимают антигены HLA класса, естественные клетки-киллеры и дендритные клетки, которые аномально интенсивно инфильтрируют плаценту. Более того, усиливается чувствительность к ангиотензину II, что можно связать с положительной регуляцией рецептора брадикинина (B2), которая ведет к гетеродимеризации рецепторов B2 рецепторами ангиотензина II типа I. Наконец, исходя из различных наблюдений, была выдвинута генетическая теория развития преэклампсии. Предполагается связь нескольких генов с преэклампсией, в том числе полиморфизмы ангиотензиногена (T235), эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) и гены, вызывающие тромбофилию.

Ключевые слова: гестозы, беременные, преэклампсия, патогенез.

Current state of the problem gestosis of pregnant women

Benyuk V.A., Maidannyk I.V.

O.O. Bohomolets National Medical University, Kyiv

In the review of the literature discusses the mechanisms of pathological changes observed in preeclampsia from the modern point of view. Presents and discusses various hypothesis of the development of pre- and eclampsia. In particular, given the evidence of the hypothesis of the early development of preeclampsia which has placental origin in connection with abnormal restructuring of the spiral arteries. In addition, given numerous data about immunological genesis of the disease. Antigens HLA class, natural killer cells and dendritic cells (DC), which anomalously intensive infiltrative of the placenta take active participation in the development of the disease. Moreover, there is increased sensitivity to angiotensin II which may be related to increased bradykinin (B2) receptor upregulation leading to heterodimerization of B2 receptors with angiotensin II type I receptors. Finally, based on different observations, was launched by a genetic theory of the development of pre-eclampsia. Several genes including the angiotensinogen gene variant (T235), endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and genes causing thrombophilia have been proposed with preeclampsia.

Keywords: gestosis, pre-eclampsia, pregnant women, pathogenesis.

Адрес для корреспонденции:

Бенюк Василий Алексеевич – д.м.н., проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии

Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца; benyuk@i.ua

Під час вагітності в організмі жінки розвиваються складні і цілеспрямовані процеси. Виникнення і розвиток змін, пов'язаних з вагітністю, регулюється центральною нервовою системою, функціональний стан якої при цьому змінюється [1,2,3,4].

З утворенням комплексу «мати-плацента-плід» створюються умови, які призводять до формування якісно нових гормональних співвідношень в організмі жінки [5,6]. Так, під час вагітності значні зміни відбуваються в обміні речовин, що пов'язано з перебудовою функції залоз внутрішньої секреції і нервової системи, підвищується кількість вироблених ферментів та активність ферментних систем, в обміні речовин переважають процеси асиміляції [6]. Поряд з цим збільшується кількість продуктів обміну, які підлягають виведенню з організму, зокрема таких як сечова кислота, креатинін [6,7,8,9,10].

Удосконалюються захисні сили організму, переважають імунно-біологічні процеси, що забезпечують в подальшому явища толерантності до плода, який розвивається [6,11,12].

Вищезгадані зміни визначають гомеостаз і нормальний перебіг всіх функцій організму, сприяють правильному розвитку плода [3,13]. Як правило, організм жінки справляється з цим, використовуючи внутрішні механізми адаптації. Але несприятливі фактори зовнішнього середовища, різноманітні, перенесені раніше та хронічні, захворювання послаблюють захисні сили організму вагітної, створюють передумови для виникнення патологічних станів, які можуть негативно вплинути на подальший розвиток вагітності [4,12].

Однією з найактуальніших проблем акушерства, багато в чому визначаючи структуру материнської і перинатальної захворюваності і смертності, залишаються пізні гестози вагітних [12].

Як відомо, прееклампсія – одне з найпоширеніших гіпертензивних порушень при вагітності. Особливо небезпечним його робить високий рівень смертності і частота захворюваності матері та плода. У десяти відсотків жінок під час вагітності підвищується артеріальний тиск, а прееклампсія ускладнює від 2 до 8% випадків вагітності [14]. В цілому, від 10 до 15% смертей породіль асоціюються з прееклампсією та еклампсією [15]. За даними ВООЗ, в усьому світі гіпертензивні порушення при вагітності є причиною смерті близько 50 000 породіль на рік [16]. Більше того, внаслідок прееклампсії підвищується рівень смертності новонароджених, а ще вище він в результаті еклампсії.

Пізні гестози вагітних є симптомокомплексом поліорганної і полісистемної недостатності, що виникає під час вагітності та проявляється після 20 тижня вагітності і закінчується відразу або через деякий час після розродження [12].

Незважаючи на те, що клінічні прояви пізнього гестозу реєструються в основному після 20-го тижня вагіт-

ності, формування основних ланок його патогенезу відбувається задовго до цього терміну [17,18]. Хоча причини виникнення гестозу багато в чому залишаються невідомими, провідні гіпотези його патогенезу ґрунтуються на порушеннях функції плаценти в ранні терміни вагітності.

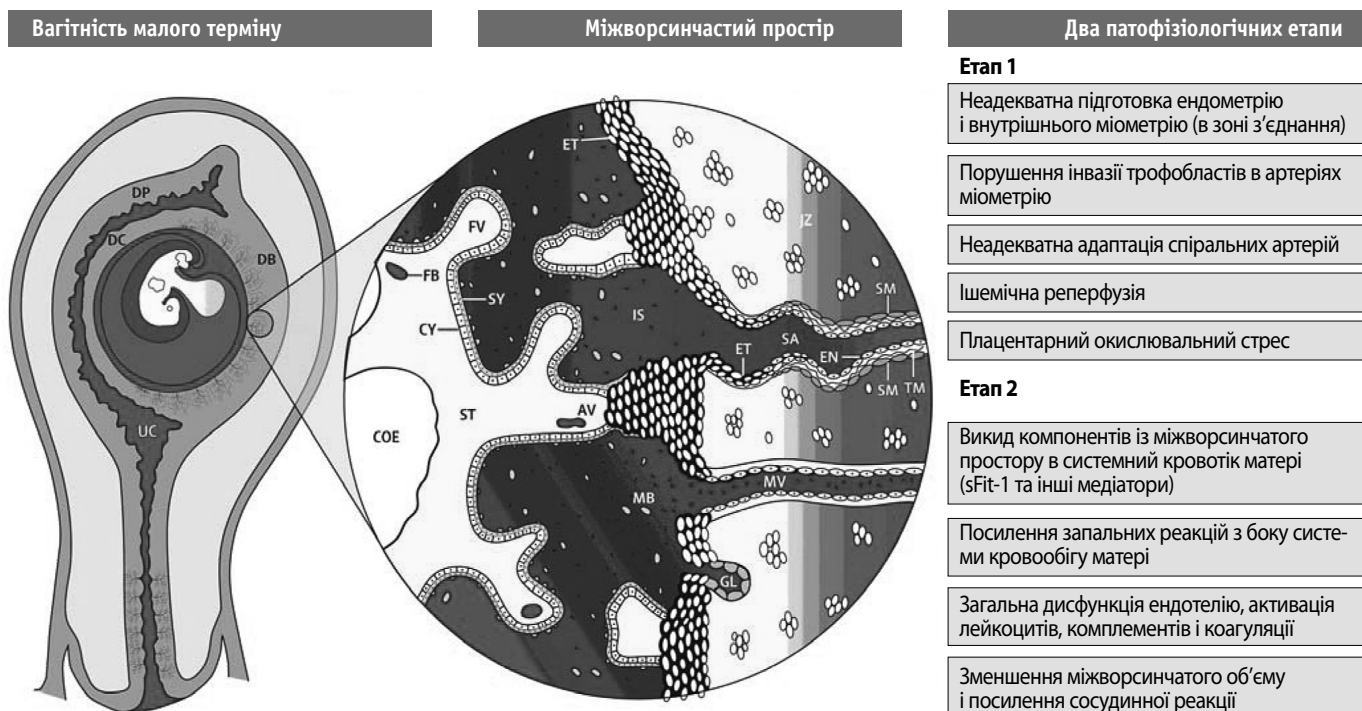
Розвиток гестозу (зокрема прееклампсії) пов'язують з неповноцінною другою хвилею інвазії цитотрофобласта (12-16-й тиждень вагітності). У цей час клітини трофобласта проникають в стінку спіральних артерій з міжворсинчатого простору через внутрішню третину міометрію і руйнують нижній м'язовий шар і його адренергічну іннервацію. Нормальний перебіг цих процесів призводить до майже чотириразового збільшення діаметра судин і дозволяє високому маточно-плацентарному кровотоку зі швидкістю 700-900 мл/хв в умовах низького тиску проходити через ригідні судини, які не здатні до вазоконстрикції. Даний процес регулюється експресією різних класів рецепторів поверхневої адгезії і пов'язаний з позаклітинним матриксом протеїнів. Цитокіни, які синтезуються лімфомієлоцитами в децидуальній тканині, здатні експресувати рецептори і в поєднанні з гормональними факторами формувати сполучну ланку між плодом і материнським організмом, що підтримує адаптацію організму матері до вагітності [12]. Крім того, в плаценті відбувається судинна мімікрія (псевдоваскулогенез), коли клітини цитотрофобласта змінюють епітеліальний фенотип на ендотеліальний [4,17,18,19].

Таким чином, цитотрофобласт проникає в ендометрій (інтерстиціальна інвазія) та спіральні артерії (ендоваскулярна інвазія) і навіть досягає внутрішньої третини міометрію. Колонізація цитотрофобластом материнських артеріол значно збільшує діаметр судин і змінює їх фізіологію: спіральні артеріоли стають гібридною структурою, в якій фетальний цитотрофобласт заміщує материнський ендотелій та значну частину середньої оболонки. Поступово цитотрофобласт припиняє поділ і набуває поверхневих характеристик ендотеліальних клітин [4,17,18,19].

Вважають, що порушення ремодулювання спіральної артерії може розглядатися як дефект, але не обов'язково первинний, що сприяє розвитку гестозу (зокрема, прееклампсії) [18,20]. Як відомо, ремодулювання це багатоступеневий процес, в якому перший децидуально-асоційований крок може бути ініційований імплантацією [19].

При цьому вважають, що в основі патології лежить, перш за все, запальний процес, який виникає в результаті ендотеліальної дисфункції та трофобластної гіпоперфузії [21]. Підтвердженням наявності запального процесу при пізньому гестозі є високі рівні С-реактивного протеїну, амілоїду А та прокальцитоніну у сироватці крові [21].

Можливі патофізіологічні процеси при розвитку пізнього гестозу представлені на мал.1. [18].



Мал.1.Можливі патофізіологічні процеси при розвитку пізнього гестозу [18].

Умовні позначення: AV— якірна ворсина; COE — целомічна порожнина; CY — цитотрофобласт; DB — частина децидуальної оболонки між плідним яйцем і стінкою матки; DC — покриття плідного яйця зі сторони порожнини матки; DP — частина децидуальної оболонки, покриває порожнину матки; EN — ендотелій; ET — позаворсинчатий трофобласт; FB — кровоносна судина плода; FV — вільна ворсина; GL — залоза; IS — міжворсинчатий простір; JZ — сполучна зона біометрію; MB — материнська кров, що покидає міжворсинчатий простір з такими компонентами, як анти-ангіогенні фактори; MV — материнська вена; SA — спіральна артерія; SM — непосмугований м'яз; ST — строма; SY — синцитіотрофобласт; TM — середня оболонка; UC — порожнина матки; sFit-1 — розчинна форма рецептора васкулярного ендотеліального фактора росту.

На сьогодні встановлено, що перебіг фізіологічної вагітності супроводжується розвитком помірного запального процесу з переважним синтезом цитокінів 2 типу, тоді як виникнення гестозу (пreeклампсії) характеризується більш інтенсивним запальним процесом, що пов'язаний з дисфункцією ендотелію та переважним синтезом цитокінів 1 типу [22]. Важливе значення при цьому має інтерлейкін-33 (IL-33). Вказаний IL-33, який недавно описаний як член сімейства IL-1, здатен зв'язуватися з рецептором ST2L та індукувати синтез цитокінів 2 типу [22]. При цьому було встановлено, що розчинний варіант ST2 (sST2) діє як рецептор приманки, регулюючи активність IL-33 [22]. Авторами було показано, що sST2 можуть відігравати значну роль при вагітнос-

ті, що ускладнена пreeклампсією, і підвищення рівня sST2 може сприяти синтезу цитокінів 1 типу [22].

У багатьох дослідженнях особливого значення надається імунологічним змінам під час вагітності та розвитку ускладнень, в тому числі і при гестозі [4,6]. Зокрема, були виявлені зміни функції Т-клітин і макрофагів при пreeклампсії, що призводять до порушення регуляції синтезу цитокінів. При цьому було виявлено переважання фракції Th1-клітин і цитотоксичний характер імунної відповіді [4].

Останнім часом велике значення при розвитку гестозу надають так званим мембранним патерн-розпізнавальним рецепторам (pattern recognition receptors – PRR), через які відбувається активація, як складової частини, вродженої імунної системи (innate immunity). До цих рецепторів відносять Toll-подібні рецептори (Toll-like receptor – TLR), що відіграють ключову роль в індукції імунних і запальних реакцій [23,24,25,26].

На підставі проведених досліджень було встановлено, що відправною точкою запуску запалення при гестозі є наявність Toll-подібних рецепторів на зовнішній мембрані дендритних клітин, нейтрофілів, макрофагів та інших клітин в плаценті, які забезпечують молекулярну рецепцію патогена із подальшим включенням важливих компонентів спадкового імунітету [23,24,25,26]. Початок розвитку цієї реакції пов'язують із первинною взаємодією TLR із структурними компонентами плаценти, бактерій, вірусів або грибів та інших молекулярних патернів, що є пусковими механізмами розвитку запального процесу. Сигнал, що передається в клітину через цей рецептор, функціонально близький

до рецептора інтерлейкіну-1 та є одним із головних у системі захисту організму [23,24,25,26]. Після зв'язування ліганда та активації рецептора останній зв'язується в цитоплазмі з TIR-домен-умісними адаптерними білками. TLR можуть взаємодіяти з MyD88 або TIRAP, індуючи синтез протизапальних цитокінів, або з TICAM-1 і TICAM-2, що призводить до синтезу інтерферонів [27]. Адаптерні білки зв'язуються зі специфічними ферментами-кіназами, що значно підсилюють сигнал та призводять до індукції певних генів, які визначають запальну відповідь клітини [27]. Загалом TLR є одним із найсильніших клітинних модуляторів.

Що стосується гестозу, то лише в небагатьох дослідженнях вивчали наявність Toll-подібних рецепторів в плаценті у вагітних в нормі та при патології, але вказані дослідження були зосереджені на аналізі TLR-4 і TLR-2, а також їх значенні в антибактеріальному захисті вагітної від інфекції [28,29]. За допомогою імуногістохімічного дослідження було показано, що в плаценті при преєклампсії, причому вище, ніж в плаценті при хоріоамніоніті, та в порівнянні з нормальною вагітністю спостерігається збільшення експресії TLR-4. При цьому експресія TLR-2 не була пов'язана з преєклампсією [28,29].

Недавно Pineda et al. [30] за допомогою імуногістохімічного дослідження визначили експресію TLR-2, TLR-3, TLR-4 і TLR-9 в плаценті у вагітних з нормальним перебігом та при преєклампсії. Авторами було встановлено, що TLR-2, TLR-3, TLR-4 і TLR-9 були виражені в плаценті як в нормі, так і при преєклампсії, а також в трофобласті та ендотелії судин, але вираженість експресії вказаних TLR була вищою при преєклампсії. Аналогічна ситуація спостерігалась в ворсинках строми [30]. Крім того, спільна локалізація TLR-2 і TLR-4, а також TLR-3 і TLR-9 була знайдена в трофобласті. Таким чином, автори виявили значне збільшення експресії TLR-2, TLR-3, TLR-4 і TLR-9 в плаценті вагітних з гестозом, що може мати важливе значення для розвитку патології [30].

В даний час патогенез гестозу, як імунокомпетентний процес, представляється таким чином. Хронічний психогенний стрес, порушення гормонального статусу або який-небудь інший фактор, дизрегулюючий систему гіпоталамус-мати-плацента, призводять до недостатнього вироблення антитіл. Це, у свою чергу, сприяє порушенню нейтралізації плацентарних антигенів, що постійно надходять у циркулюючу кров матері, тобто утворенню неповноцінних циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), що не можуть адекватно бути виведені з організму, до того ж імунні комплекси (ІК) з антигенами плаценти мають підвищену спорідненість із тканинами клубочкового апарату нирок [4,6].

Збільшення часу циркуляції ІК призведе до мікротромбоутворення і підвищення проникливості судинної стінки, а осідання їх у клубочковому апараті нирок — до його ушкодження. Останнє активує ренін-

ангіотензин-альдостеронову систему, викликаючи генералізований спазм артеріол і підвищення артеріального тиску [4,31].

Тривалий спазм артеріол ушкоджує ендотелій судин і активує адгезивно-агрегаційну функцію тромбоцитів [4,32].

Останнім часом деякі дослідники підтримують теорію щодо того, що адіпонектин є частиною механізму зворотнього зв'язку, котрий покращує чутливість до інсуліну та забезпечує функціонування кардіоваскулярної системи при преєклампсії [33,34].

Серед причин пізніх гестозів, особливо тяжких форм, провідне місце належить екстрагенітальній патології, аутоімунним порушенням [35], ендокринним захворюванням, психологічній дезадаптації жінки, а також метаболічному синдрому [36].

Варто мати на увазі, що поліетіопатогенетичний розвиток пізнього гестозу, обумовлює необхідність аналізу кожного конкретного випадку для призначення оптимального лікування.

У походженні пізнього гестозу важливу роль має недостатність спіральних артеріол матки, що викликає порушення плацентарного кровообігу. При гестозі характерна відсутність або неповне вторгнення трофобласта в область спіральних артерій, що призводить до звуження їх просвіту та подальшого розвитку плацентарної ішемії [4,6].

Нещодавно було досліджено вплив антагоніста рецепторів, що активують проліферацію пероксисом гамма (PPAR-γ) при неускладненій вагітності у щурів [37]. Відомо, що рецептори, що активують проліферацію пероксисом гамма (PPAR-γ) мають значний вплив на процеси запалення [38,39]. Одним із механізмів цього впливу є активація апоптозу макрофагів та інших клітин імунної системи, що продукують прозапальні цитокіни [40]. Вперше Chinetti і співавт. [40] показали, що PPAR-α і PPAR-γ експресуються в моноцитах/макрофагах крові людей. PPAR-α присутні вже в недиференційованих моноцитах, а PPAR-γ виникає тільки в процесі диференціації моноцитів у макрофаги.

Обидва рецептори транскрипційно активні після стимуляції лігандами, але тільки PPAR-γ викликає апоптоз неактивних диференційованих макрофагів, як це показує фарбування TUNNEL-методом і виявлення активних протеолітичних субодиниць каспази-3. У той же час ліганди обох типів рецепторів викликають апоптоз активованих ФНП-α та інтерфероном-γ макрофагів.

Ряд досліджень свідчить про те, що в механізмі проапоптичного впливу PPAR-γ має значення антагонізм цих рецепторів із ядерними транскрипційними чинниками NF-κB, STAT, AT-I. Була доведена проапоптична дія PPAR-γ в багатьох типах макрофагів й інших клітинах імунної системи. PPAR-γ призводить до апоптозу макрофагів, пригнічує транскрипційну активність NF-κB/RelA суб-

одиниці. PPAR- γ є чинником саморегуляції, протидіючим розвитку запалення та інсулінорезистентності [41].

Що стосується вагітності, то було показано, що PPAR- γ , які експресуються в трофобласті, регулюють експресію ряду генів, котрі беруть участь у диференціації і проліферації клітин [37]. На підставі отриманих результатів автори зробили висновок, що PPAR- γ можуть відігравати ключову роль у прогресуванні здорової вагітності та критично регулювати ризик виникнення прееклампсії [37].

Гіпоксія викликає порушення диференціювання цитотрофобласта і знижує його інвазивні властивості. Відповідно до цієї гіпотези, неадекватний кровотік в інтервенозному просторі і децидуальній ложі може порушувати диференціювання трофобласта в повноцінні інвазивні клітини. Вважають, що плацентарна ішемія і гіпоксія призводять до поширеної дисфункції ендотелію судин матері, підвищення синтезу ендотеліну, тромбоксану і вільних радикалів кисню, а також підвищення чутливості судин до АТІІ та зменшення синтезу вазодилаторів (оксид азоту, простагліцилін). Пошкодження ендотелію, в свою чергу, викликає гіпертензію, що порушує функцію нирок, і призводить до підвищення загального периферичного судинного опору [4,6].

Саме тому не випадково, що до найбільш оптимальних біомаркерів прогнозування виникнення гестозу в І триместрі у сироватці крові входить плацентарний білок 13 (PP13), асоційований з вагітністю плазмовий протеїн-А (PAPP-A) і плацентарний фактор росту (PlGF) [42]. На думку авторів, вказані біомаркери можуть слугувати пріоритетом майбутніх експериментальних досліджень [42].

Усі названі патологічні процеси в організмі вагітної ведуть до порушення гомеостазу ендотеліальних клітин [43], що супроводжується зниженням вироблення оксиду азоту [44,45,46] і простагліциліну, а також збільшенням продукції тромбоксану і ендотеліну-1, викликає генералізований спазм, гіпоксію і ДВЗ-синдром.

Крім того, ендотеліальна дисфункція, що супроводжує есенційну АГ, пов'язана з пригніченням синтезу, вивільненням або прискореною інактивацією оксиду азоту, а також збільшенням продукції судинозвужувальних факторів [44,45,46]. Це викликає мобілізацію внутрішньо- і позаклітинного кальцію й призводить до ангіоспазму та підвищення АТ.

Доведено роль патології ліпідного обміну [47], антифосфоліпідного синдрому [48] в активації прокоагулянтної і фібринолітичної систем і формуванні тромбогеморагічного синдрому з наступним розгортанням усієї ланки патологічної відповіді на гіповолемію [48].

Таким чином, на підставі результатів наведених досліджень основними ланками патогенезу пізніх гестозів вагітних є наступні: генералізований спазм судин, гіповолемія, порушення реологічних властивостей крові (зміна в'язкості, агрегаційних властивостей крові — гемо-

концентрація), розвиток синдрому внутрішньосудинного згортання крові, постгіпоксичні метаболічні порушення та синдром поліорганної функціональної недостатності. Результатом цих змін є гіпоксія, що призводить до порушення життєво важливих органів (мозок, печінка, нирки) і сприяє зменшенню маточно-плацентарного кровообігу, що є головною причиною плацентарної недостатності.

Останнім часом для того, щоб зрозуміти, які саме механізми є причиною безлічі патологічних змін, що спостерігаються при прееклампсії, було висунуто цілий ряд гіпотез. Зокрема, запропонована гіпотеза раннього розвитку прееклампсії, що має плацентарне походження у зв'язку з аномальною перебудовою спіральних артерій [49]. Цитотрофобласт просочується в децидуальну частину спіральних артерій, але не проникає в міометральний сегмент. Спіральні артерії не можуть перетворитися на великі, звивисті судинні канали, і в результаті виникає плацентарна гіперперфузія. Вказані порушення утворення плаценти призводять до ішемії та продукції розчинних факторів, що викликають системну дисфункцію ендотелію. Пізні зміни плаценти, характерні для ішемії, включають в себе атероз, фібриноїдний некроз, тромбоз, склеротичне звуження артеріол та інфаркт плаценти [49].

Інша група дослідників вважає, що прееклампсія має імунологічне походження. Передбачається, що відбуваються певні аномалії, схожі на реакції відторгнення трансплантата, в яких беруть участь HLA-антигени, природні клітини-кілери та дендритні клітини [49]. Біопсії різних плацент, взяті у жінок з прееклампсією, показали посилення інфільтрації дендритних клітин в тканини плаценти, що призводить до аномальної імплантації та зміни імунологічної реакції матері на антигени плода. Більше того, посилюється чутливість до ангіотензину II, що можна пов'язати з позитивною регуляцією рецептора брадикініну (B2), яка веде до гетеродимеризації рецепторів B2 рецепторами ангіотензину II типу I [49].

Нарешті, виходячи з різних спостережень, була висунута генетична теорія розвитку прееклампсії [49]. По-перше, жінки, які мають першу вагітність і випадки прееклампсії в родині, піддаються в 2-5 разів більшому ризику розвитку цього ж захворювання. Крім того, дружини тих чоловіків, які самі народилися в результаті вагітності, ускладненої прееклампсією, теж більш схильні до розвитку прееклампсії. Нарешті, жінка, що завагітніла від чоловіка, попередня партнерка якого страждала прееклампсією, піддається більш високому ризику розвитку цього порушення, ніж якщо вагітність попередньої партнерки характеризувалася нормальним тиском. Передбачається зв'язок декількох генів з прееклампсією, у тому числі варіанти ангіотензиногена (T235), ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS) і гени, що викликають тромбофілію [49].

Література

1. Савченков Ю.И., Лобынцев К.С. Очерки физиологии и морфологии функциональной системы мать-плод. – М.: Медицина, 1980. – 154 с.
2. Осадчая О.В., Шабаташ В.В. Изменение функционального состояния центральной нервной системы у больных с рвотой беременных под влиянием иглорефлексотерапии. *Акушерство и гинекология*. 1989;(5):55-56.
3. Серов В.Н., Маркин С.А., Лубнин А.Ю. Эклампсия. Руководство для врачей. – М.: Медицинское информационное агенство, 2002.- 464 с.
4. Сухих Г.Т., Мурашко Л. Е. Преэклампсия. -М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.- 576 с.
5. Тимошенко Л.В., Лопушан І.В., Хімченко М.В. та ін. Діагностика і корекція хронічної плацентарної недостатності на підставі сучасних методів дослідження. *Педіатрія, акушерство і гінекологія*. 1992; (5): 46 -48.
6. Айламазян Э.К., Мозговая Е.В. Гестоз: теория и практика. – М.: МЕДпресс-информ, 2008.-272 с.
7. Бодяжина В.И., Жмакин К.Н., Кирющенко А.П. Акушерство. -М.: Медицина, 1986:196-197.
8. V zquez-Rodr guez J.G., Rico-Trejo E.I. Role of uric acid in preeclampsia-eclampsia. *Ginecol Obstet Mex*. 2011;79(5):292-297.
9. Wolak T., Sergienko R., Wiznitzer A. et al. Creatinine level as a predictor of hypertensive disorders during pregnancy. *Br J Biomed Sci*. 2011;68(3):112-115.
10. Bellomo G., Venanzi S., Saronio P. et al. Prognostic significance of serum uric acid in women with gestational hypertension. *Hypertension*. 2011;58(4):704-708.
11. Жученко П.Г. Иммуногенетика беременности и токсикозов. – Киев: Здоров'я, 1977.-138 с.
12. Венцовский Б.М., Запорожан В.Н., Сенчук А.Я., Скачко Б.Г. Гестозы. Руководство для врачей. – М.: Медицинское информационное агенство, 2005.- 312 с.
13. Макаричева А.Д. Комплексная лабораторная оценка течения беременности. -Л.: Медицина, 1982.-166 с.
14. Duley L. The management of preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2000; 2:45-48.
15. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol*. 2009; 33:130-137.
16. Khan K.S., Wojdyla D., Say L. et al. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* 2006; 367:1066-1074.
17. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2005;365(9461):785-799.
18. Steegers E.A., von Dadelszen P., Duvekot J.J., Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet* 2010;376(9741):631-644.
19. Powe R.J. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: the role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *Circulation*. 2011;123(24):2856-2869.
20. Pijnenborg R., Vercruyse L., Hanssens M. The uterine spiral arteries in human pregnancy: facts and controversies. *Placenta*. 2006; 27:939-958.
21. Can M., Sancar E., Harma M. et al. Inflammatory markers in preeclamptic patients. *Clin Chem Lab Med*. 2011;49(9):1469-1472.
22. Granne I., Southcombe J.H., Snider J.V. et al. ST2 and IL-33 in Pregnancy and Pre-Eclampsia. *PLoS One*. 2011;6(9):e24463. Epub 2011 Sep 16.
23. Симбирцев А.С. Toll-белки: специфические рецепторы неспецифического иммунитета. *Иммунология*. 2005; (6): 368-376.
24. Байракова О.Л., Воропаева Е.А., Афанасьев С.С. и др. Роль и биологическое значение Toll-подобных рецепторов в антиинфекционной резистентности организма. *Вестник Российской АМН*. 2008; (1): 45-54.
25. Jassens S., Beyaer R. Role of Toll-like receptors in pathogen recognition. *Clin Microbiol Rev*. 2003; 16: 637 – 646.
26. Sandor F., Buc M. Toll-like receptors. II. Distribution and pathways involved in TLR signalling. 2. *Folia Biol (Praha)*. 2005;51(6):188-197.
27. Schnare M., Rollinghoff M., Qureshi S. Toll-like receptors: sentinels of host defence against bacterial infection. *J Allergy Immunol*. 2006; 139: 75-85.
28. Kumazaki K., Nakayama M., Yanagihara I. et al. Immunohistochemical distribution of Toll-like receptor 4 in term and preterm human placentas from normal and complicated pregnancy including chorioamnionitis. *Hum Pathol*. 2004; 35:47-54.
29. Kim Y.M., Romero R., Oh S.Y. et al. Toll-like receptor 4: a potential link between danger signals, the innate immune system, and preeclampsia?. *Am J Obstet Gynecol*. 2005; 193: 921-927.
30. Pineda A., Verdin-Ter n S.L., Camacho A., Moreno-Fierros L. Expression of Toll-like Receptor TLR-2, TLR-3, TLR-4 and TLR-9 Is Increased in Placentas from Patients with Preeclampsia. *Arch Med Res*. 2011;42(5):382-391.
31. Макаров О.В., Ткачева О.Н., Волкова Е.В. Преэклампсия и хроническая артериальная гипертензия: Клинические аспекты. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.-136 с.
32. Laskin S., Payne B., Hutcheon J.A. et al. The role of platelet counts in the assessment of inpatient women with preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Can*. 2011;33(9):900-908.
33. Abd-Alaleem D.I., Attia K.I., Khalefa A.A., Ahmad R.A. Adiponectin levels in serum of women with preeclampsia. *East Mediterr Health J*. 2011;17(7):575-581.
34. Hall M.E., George E.M., Granger J.P. The Heart During Pregnancy. *Rev Esp Cardiol*. 2011 Sep 28. [Epub ahead of print]
35. Xia Y., Kellems R.E. Receptor-activating autoantibodies and disease: preeclampsia and beyond. *Expert Rev Clin Immunol*. 2011;7(5):659-674.

36. Kwon J.H., Kim Y.H., Kwon J.Y., Park Y.W. Clinical significance of serum sRAGE and esRAGE in women with normal pregnancy and preeclampsia. *J Perinat Med.* 2011;39(5):507-513.
37. McCarthy F.P., Drewlo S., English F.A. et al. Evidence Implicating Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- $\{\gamma\}$ in the Pathogenesis of Preeclampsia. Hypertension. 2011 Sep 19. [Epub ahead of print]
38. Daynes R.A., Jones D.C. Emerging roles of PPARs in inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol.* 2002; 2: 748-759.
39. Boitier E., Gautier J-C, Roberts R. Advances in understanding the regulation of apoptosis and mitosis by peroxisome-proliferator activated receptors in pre-clinical models: relevance for human health and disease. *Comparative Hepatology.* 2003; 2: 3-21.
40. Chinetti G., Griglio S., Antonuccio M. Activation of peroxisome proliferator-activated receptors α and γ induces apoptosis of human monocyte-derived macrophages. *J Biol Chem.* 1998; 273: 255-273.
41. Desvergne B., Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism. *Endocr Rev.* 1999; 20: 649-688.
42. Pennings J.L., Kuc S., Rodenburg W. et al. Integrative data mining to identify novel candidate serum biomarkers for pre-eclampsia screening. *Prenat Diagn.* 2011 Sep 22. doi: 10.1002/pd.2850. [Epub ahead of print]
43. Tyldum E.V., Backe B., Stylen A., Srdahl S.A. Maternal left ventricular and endothelial functions in preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011 Sep 22. doi: 10.1111/j.1600-0412.2011.01282.x. [Epub ahead of print]
44. Moslemzade N., Rafiei A., Yazdani F. et al. The effect of magnesium sulfate on bleeding time and nitric oxide production in preeclampsia. *Pak J Biol Sci.* 2011;14(2):106-111.
45. Daz-Olguin L., Coral-Vazquez R.M., Canto-Cetina T. et al. Endothelial nitric oxide synthase haplotypes are associated with preeclampsia in Maya mestizo women. *Dis Markers.* 2011;31(2):83-89.
46. Bird I.M. Endothelial nitric oxide synthase activation and nitric oxide function: new light through old windows. *J Endocrinol.* 2011;210(3):239-241.
47. Sep S., Rijvers C., Smits L. et al. Early-pregnancy changes in maternal lipid profile in women with recurrent preeclampsia and previously preeclamptic women with normal next pregnancy. *Reprod Sci.* 2011;18(10):998-1004.
48. Rodriguez-Garcia J.L., Bertolaccini M.L., Cuadrado M.J. et al. Clinical manifestations of antiphospholipid syndrome (APS) with and without antiphospholipid antibodies (the so-called 'seronegative APS'). *Ann Rheum Dis.* 2011 Sep 27. [Epub ahead of print]
49. Sidani M., Siddik-Sayyid S.M. Preeclampsia, a new perspective 2011. *M.E.J.Anesth* 2011; 21(2):207- 215.

References

1. Savchenkov Yu.I., Lobyntsev K.S. Oчерки физиологии i morfologii funktsionalnoy sistemy mat-plod.- M.: Meditsina, 1980.- 154 s.
2. Osadchaya O.V., Shabadash V.V. Izmeneniye funktsionalnogo sostoyaniya tsentralnoy nervnoy sistemy u bolnykh s rvotoy beremennykh pod vliyaniem iglorefleksoterapii. *Akusherstvo i ginekologiya.* 1989;(5):55-56.
3. Serov V.N., Markin S.A., Lubnin A.Yu. Eklampsiya. *Rukovodstvo dlya vrachey.- M.: Meditsinskoye informatsionnoye agenstvo, 2002.- 464 s.*
4. Sukhikh G. T., Murashko L. Ye.. Preeklampsiya.-M.: GEOTAR-Media, 2010.- 576 s.
5. Timoshenko L.V., Lopushan I.B., Khimchenko M.V. ta in. Diagnostika i korektsiya khronichnoy platsentarnoy nedostatnosti na pidstavi suchasnikh metodiv doslidzhennya. *Pediatrica, akusherstvo i ginekologiya.* 1992; (5): 46 -48.
6. Aylamazyan E.K., Mozgovaya Ye.V. Gestoz: teoriya i praktika.- M.: MEDpress-inform, 2008.-272 s.
7. Bodyazhina V.I., Zhmakin K.N., Kiryushchenkov A.P. *Akusherstvo.-M.: Meditsina, 1986:196-197.*
8. Vazquez-Rodriguez J.G., Rico-Trejo E.I. Role of uric acid in preeclampsia-eclampsia. *Ginecol Obstet Mex.* 2011;79(5):292-297.
9. Wolak T., Sergienko R., Wiznitzer A. et al. Creatinine level as a predictor of hypertensive disorders during pregnancy. *Br J Biomed Sci.* 2011;68(3):112-115.
10. Bellomo G., Venanzi S., Saronio P. et al. Prognostic significance of serum uric acid in women with gestational hypertension. *Hypertension.* 2011;58(4):704-708.
11. Zhuchenko P.G. *Immunogenetika beremennosti i toksikozov. – Kiyev: Zdorov'ya, 1977.-138 s.*
12. Ventskovskiy B.M., Zaporozhan V.N., Senchuk A.Ya., Skachko B.G. Gestozy. *Rukovodstvo dlya vrachey.- M.: Meditsinskoye informatsionnoye agenstvo, 2005.- 312 s.*
13. Makaricheva A.D. *Kompleksnaya laboratornaya otsenka techeniya beremennosti.-L.: Meditsina, 1982.-166 s.*
14. Duley L. The management of preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2000; 2:45-48.
15. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol.* 2009; 33:130-137.
16. Khan K.S., Wojdyla D., Say L. et al. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* 2006; 367:1066-1074.
17. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2005;365(9461):785-799.
18. Steegers Ye.A., von Dadelszen P., Duvekot J.J., Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet* 2010;376(9741):631-644.
19. Powe R.J. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: the role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *Circulation.* 2011;123(24):2856-2869.
20. Pijnenborg R., Vercruyssen L., Hanssens M. The uterine spiral arteries in human pregnancy: facts and controversies. *Placenta.* 2006; 27:939-958.

21. Can M., Sancar E., Harma M. et al. Inflammatory markers in preeclamptic patients. *Clin Chem Lab Med*. 2011;49(9):1469-1472.
22. Granne I., Southcombe J.H., Snider J.V. et al. ST2 and IL-33 in Pregnancy and Pre-Eclampsia. *PLoS One*. 2011;6(9):e24463. Epub 2011 Sep 16.
23. Simbirtsev A.S. Toll-belki: spetsificheskiye retseptory nespetsificheskogo immuniteta. *Immunologiya*. 2005; (6): 368-376.
24. Bayrakova O.L., Voropayeva Ye.A., Afanasyev S.S. i dr. Rol i biologicheskoye znacheniyе Toll-podobnykh retseptorov v antiinfektsionnoy rezistentnosti organizma. *Vestnik Rossiyskoy AMN*. 2008; (1): 45-54.
25. Jassens S., Beyaer R. Role of Toll-like receptors in pathogen recognition. *Clin Microbiol Rev*. 2003; 16: 637 – 646.
26. Sandor F., Buc M. Toll-like receptors. II. Distribution and pathways involved in TLR signalling. 2. *Folia Biol (Praha)*. 2005;51(6):188-197.
27. Schnare M., Rollinghoff M., Qureshi S. Toll-like receptors: sentinels of host defence against bacterial infection. *J Allergy Immunol*. 2006; 139: 75-85.
28. Kumazaki K., Nakayama M., Yanagihara I. et al. Immunohistochemical distribution of Toll-like receptor 4 in term and preterm human placentas from normal and complicated pregnancy including chorioamnionitis. *Hum Pathol*. 2004; 35:47–54.
29. Kim Y.M., Romero R., Oh S.Y. et al. Toll-like receptor 4: a potential link between danger signals, the innate immune system, and preeclampsia?. *Am J Obstet Gynecol*. 2005; 193: 921–927.
30. Pineda A., Verdin-Terán S.L., Camacho A., Moreno-Fierros L. Expression of Toll-like Receptor TLR-2, TLR-3, TLR-4 and TLR-9 Is Increased in Placentas from Patients with Preeclampsia. *Arch Med Res*. 2011;42(5):382-391.
31. Makarov O.V., Tkacheva O.N., Volkova Ye.V. Preeklampsiya i khronicheskaya arterialnaya gipertenziya: Klinicheskiye aspekty.- M.: GEOTAR-Media, 2010.-136 s.
32. Laskin S., Payne B., Hutcheon J.A. et al. The role of platelet counts in the assessment of inpatient women with preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Can*. 2011;33(9):900-908.
33. Abd-Alaleem D.I., Attia K.I., Khalefa A.A., Ahmad R.A. Adiponectin levels in serum of women with preeclampsia. *East Mediterr Health J*. 2011;17(7):575-581.
34. Hall M.E., George E.M., Granger J.P. The Heart During Pregnancy. *Rev Esp Cardiol*. 2011 Sep 28. [Epub ahead of print]
35. Xia Y., Kellems R.E. Receptor-activating autoantibodies and disease: preeclampsia and beyond. *Expert Rev Clin Immunol*. 2011;7(5):659-674.
36. Kwon J.H., Kim Y.H., Kwon J.Y., Park Y.W. Clinical significance of serum sRAGE and eRAGE in women with normal pregnancy and preeclampsia. *J Perinat Med*. 2011;39(5):507-513.
37. McCarthy F.P., Drewlo S., English F.A. et al. Evidence Implicating Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- $\{\gamma\}$ in the Pathogenesis of Preeclampsia. *Hypertension*. 2011 Sep 19. [Epub ahead of print]
38. Daynes R.A., Jones D.C. Emerging roles of PPARs in inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol*. 2002; 2: 748-759.
39. Boitier E., Gautier J-C, Roberts R. Advances in understanding the regulation of apoptosis and mitosis by peroxisome-proliferator activated receptors in pre-clinical models: relevance for human health and disease. *Comparative Hepatology*. 2003; 2: 3-21.
40. Chinetti G., Griglio S., Antonuccio M. Activation of peroxisome proliferator-activated receptors α and γ induces apoptosis of human monocyte-derived macrophages. *J Biol Chem*. 1998; 273: 255-273.
41. Desvergne B., Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism. *Endocr Rev*. 1999; 20: 649-688.
42. Pennings J.L., Kuc S., Rodenburg W. et al. Integrative data mining to identify novel candidate serum biomarkers for preeclampsia screening. *Prenat Diagn*. 2011 Sep 22. doi: 10.1002/pd.2850. [Epub ahead of print]
43. Tyldum E.V., Backe B., Støylen A., Slørdahl S.A. Maternal left ventricular and endothelial functions in preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011 Sep 22. doi: 10.1111/j.1600-0412.2011.01282.x. [Epub ahead of print]
44. Moslemizade N., Rafiei A., Yazdani F. et al. The effect of magnesium sulfate on bleeding time and nitric oxide production in preeclampsia. *Pak J Biol Sci*. 2011; 14(2):106-111.
45. Díaz-Olguín L., Coral-Vázquez R.M., Canto-Cetina T. et al. Endothelial nitric oxide synthase haplotypes are associated with preeclampsia in Maya mestizo women. *Dis Markers*. 2011;31(2):83-89.
46. Bird I.M. Endothelial nitric oxide synthase activation and nitric oxide function: new light through old windows. *J Endocrinol*. 2011;210(3):239-241.
47. Sep S., Rijvers C., Smits L. et al. Early-pregnancy changes in maternal lipid profile in women with recurrent preeclampsia and previously preeclamptic women with normal next pregnancy. *Reprod Sci*. 2011;18(10):998-1004.
48. Rodriguez-Garcia J.L., Bertolaccini M.L., Cuadrado M.J. et al. Clinical manifestations of antiphospholipid syndrome (APS) with and without antiphospholipid antibodies (the so-called 'seronegative APS'). *Ann Rheum Dis*. 2011 Sep 27. [Epub ahead of print]
49. Sidani M., Siddik-Sayyid S.M. Preeclampsia, a new perspective 2011. *M.E.J.Anesth* 2011; 21(2):207- 215.

Відомості про авторів:

Бенюк Василь Олексійович – д.м.н., проф., зав. кафедри акушерства та гінекології №3 Національного медичного університету ім.О.О. Богомольця;
 Майданник Ігор Віталійович – к.м.н., асистент кафедри акушерства та гінекології №3 Національного медичного університету ім.О.О. Богомольця.