

UDC: 618.3-06:616.12-008.333.1:616.634:577.112
[https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(128\).2022.96-103](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(128).2022.96-103)

Received: September 14, 2021

Accepted: December 20, 2021

Сучасні погляди на молекулярні та судинні механізми розвитку преєклампсії

Шуміліна Тетяна¹, Сливка Ярослава²

¹Студент, Ужгородський національний університет, Ужгород, Україна

²Кафедра фізіології та патофізіології, Ужгородський національний університет, Ужгород, Україна

Address for correspondence:

Shumilina Tetiana

E-mail: tetyana2001t@gmail.com

Анотація: у статті узагальнено аргументи та контраргументи в рамках наукової дискусії щодо питання механізмів розвитку преєклампсії. Основна мета цього дослідження це узагальнення інформації про молекулярні та судинні механізми преєклампсії. Завдяки детальному вивченню літературних джерел, їхній систематизації та підходів до вирішення проблеми, було виявлено, що генетичні та фактори навколишнього середовища викликають дезадаптацію плаценти, що призводить до дефектної плацентації, апоптозу інвазивних цитотрофобластів, неадекватного експансивного ремоделювання спіральних артерій та плацентарного тиску. Актуальність дослідження даної патології полягає в тому, що вона багато в чому визначає перинатальну та материнську захворюваність. Однак, на сьогодні немає чіткого уявлення про особливості молекулярних та судинних механізмів преєклампсії, тому це призводить до суперечностей у лікуванні таких вагітних жінок, що перешкоджає своєчасному, адекватному лікуванню та профілактиці. Було використано бібліосемантичний метод та контент-аналіз літератури відносно питань нових досліджень по особливостям механізмів розвитку преєклампсії. В статті представлено результати досліджень, які засвідчили, що плацентарна ішемія сприяє вивільненню біоактивних факторів у материнський кровообіг, викликаючи дисбаланс між антиангіогенною розчинною тирозинкіназою-1, розчинним ендогліном та проангіогенним судинним ендотеліальним фактором росту, фактором росту плаценти та трансформуючим фактором росту В. Плацентарна ішемія також стимулює вивільнення прозапальних цитокінів, фактору, що індукує гіпоксію, активних форм кисню та агоністичних аутоантитіл до рецепторів ангіотензину I типу. Ці циркулюючі фактори націлені на ендотелій судин, викликаючи генералізований ендотеліоз у системних, ниркових, церебральних та печінкових судинах і призводять до зменшення судинних розширювачів, таких як оксид азоту, простациклін, фактор гіперполяризації, та збільшення судинозвужувальних засобів, таких як ендотелін-1 та тромбоксан А2. Біоактивні фактори також впливають на гладку мускулатуру судин і посилюють механізми судинного скорочення, включаючи цитозольний, протеїнкіназу С та Rho-кіназу. Дослідження емпірично підтверджує та теоретично доводить, що подальше розуміння взаємодії між біоактивними факторами, судинними механізмами та молекулярними мішенями повинно допомогти розробити більш ефективні заходи для раннього виявлення та профілактики преєклампсії. Результати проведеного дослідження можуть бути корисними для лікарів первинної ланки, гінекологів, кардіологів, терапевтів.

Ключові слова: артеріальний тиск, вагітність, ендотелій, плацентарний кровообіг, плід, преєклампсія, судинозвужувальні речовини.

Вступ

Преєклампсія (ПЕ) - це синдром системної запальної відповіді матері, який вражає множинні системи органів (ниркова, печінкова, легенева, мозкова, плацентарна), ускладнює вагітність і має високу частоту рецидиву при наступних вагітностях. Однією з найактуальніших проблем в перинатальній медицині залишається артеріальна гіпертензія вагітних. Тому в усьому світі значною мірою збільшується материнська та перинатальна захворюваність - від 46 до 78%, смертність - від 10 до 30%. (Butalia, S., Audibert, F., Côté, A. M., Firoz, T., Logan, A. G., Magee, L. A., ... & Canada, H., 2018). Крім того, артеріальна гіпертензія у вагітних вважається основною причиною затримки росту плоду (ЗРП) та плацентарної дисфункції і народження немовлят з низькою масою тіла. Разом з цим, у наш час немає чітких уявлень про особливості молекулярних і судинних механізмів розвитку преєклампсії та в разі ускладнення - адаптації різних систем життєдіяльності в материнсько-плодовому комплексі. Це веде до суперечностей у тактиці таких вагітних, що перешкоджає своєчасним та адекватним лікувально-профілактичним заходам.

Преєклампсія є серйозним ускладненням вагітності, що проявляється як гіпертонія та часто як внутрішньоутробне обмеження росту, але основні патофізіологічні механізми остаточно нез'ясовані.

Нормальна вагітність пов'язана з великими матково-плацентарними та гемодинамічними змінами для забезпечення поживних та метаболічних потреб зростаючого плоду. Плацентарний розвиток та інвазія трофобластів у спіральні артерії матки підтримують адекватний тиск у матково-плацентарній перфузії. Збільшення серцевого викиду у плазмі крові матері паралельно із системною вазодилатацією та зниженням судинного опору, призводить до незначного зниження артеріального тиску (АТ). Ці зміни, пов'язані з вагітністю, вимагають значної ретромоделяції матково-плацентарного та судинного кровотоку у різних

тканинах та органах матері. Фізіологічні та гормональні адаптації у ендотеліальних медіаторах і шляхах скорочення судин відіграють певну роль у регуляції системного та матково-плацентарного кровотоку під час вагітності. Крім того, матриксні металопротеїнази (ММПС) відіграють роль у деградації білків позаклітинного матриксу (ЕСМ) та ретромодуванні судин під час вагітності.

На відміну від зниження артеріального тиску під час нормальної вагітності, у деяких жінок може виявлятися гіпертензія під час вагітності в одній з чотирьох форм: хронічна, яка настає до вагітності, преєклампсія, хронічна гіпертензія з поєднаною преєклампсією, та непротеїнова гестаційна. Преєклампсія (ПЕ) впливає на 5-8% вагітностей у Сполучених Штатах Америки та -8 мільйонів вагітностей у всьому світі. (Sisti, G., & Colombi, I., 2019). (ПЕ) характеризується новим початком гіпертензії, яка настає до вагітності або після 20 тижнів гестації і часто з протеїнурією або без неї. ПЕ може прогресувати до еклампсії, з деякою гіпертензією, церебральною едемою, судомами та материнською смертю, що становить 15-20% материнської смертності. ПЕ також часто асоціюється з внутрішньоутробним обмеженням росту плода, що становить 10-15% недоношеної вагітності і невеликим для вагітності гестаційним віком. ПЕ також може бути частиною синдрому підвищеного гемолізу печінкових ферментів з низьким вмістом тромбоцитів, названого лікарем Луїсом Вайнштейном у 1982 р.

Хоча ПЕ є основною причиною материнської фетальної захворюваності та смертності, її етіологія та патофізіологія до кінця не вивчені. Деякі генетичні, демографічні, дієтичні та пилкові чинники ризику навколишнього середовища спричиняють дезадаптацію плаценти, дефектну плацентацию та зменшення матково-плацентарного перфузійного тиску (RUPP). Неадекватна плацентация та інвазія трофобластів у спіральні артерії та стінку матки призводять до ішемії/гіпоксії плаценти. Окреслення механізмів, що викликають де-

фектну плацентацию на ранніх термінах вагітності та сприяє виникненню у людини преєклампсії, було складним, але дослідження на моделях тварин допомогли зрозуміти події, що відбулися після початкової ішемії плаценти. Хірургічна індукція RUPP та ішемія плаценти під час пізньої вагітності у овець, собак, кроликів, щурів та мишей показує деякі характеристики ПЕ, включаючи гіпертензію під час вагітності (HTN-Preg), зниження ниркового потоку плазми (IUGR). Також вагітні щури, що зазнали тривалих періодів гестаційної гіпоксії, демонструють ПЕ-подібні характеристики. Дослідження на цих моделях HTN-Preg показали, що плацентарна ішемія/гіпоксія викликає вивільнення біоактивних факторів, таких як антиангіогенні фактори, прозапальні цитокіни, фактор, що викликається гіпоксією (HIF), реактивні форми кисню (ROS) та ангіотензин II (Ang II) агоністичні аутоантитіла рецептора 1 типу (AT1 R) (AT1 AA). Ці циркулюючі фактори спрямовані на ендотелій судин, що спричиняє ендотеліальну дисфункцію та зміни розслаблюючих та скорочувальних факторів, отриманих з ендотелію. Біоактивні фактори також спрямовані на судинні гладкі м'язи і впливають на механізми скорочення судин, що призводить до посилення звуження судин. Біоактивні фактори також можуть бути спрямовані на MMPs та ECM, що призведе до неадекватного ремоделювання судин. Якщо ці зміни відбуваються в системних судинах, вони спричиняють генералізовану судинну дисфункцію та гіпертензію, тоді як зміни в клубочках викликають клубочковий ендотеліоз, збільшення проникності клубочків та протеїнурію. Зміни у судинах мозку викликають набряк та судоми головного мозку, тоді як зміни у судинах печінки призводять до синдрому підвищеного гемолізу печінкових ферментів з низьким вмістом тромбоцитів. Зміни в матково-плацентарному ремоделюванні та плацентарній васкуляризації зменшують плацентарний кровотік і призводять до внутрішньоутробного обмеження росту плода.

Мета

Розглянути, як плацентарна ішемія викликає вивільнення різних біоактивних та циркулюючих факторів. Визначити різні молеку-

лярні мішені в ендотелії судин гладких м'язів (VSM) та позаклітинному матриксі (ECM), які могли б призвести до судинної дисфункції, зменшення судинної релаксації, посилення вазоконстрикції, неадекватного ремоделювання судин та гіпертензії вагітних. Упродовж огляду ми коротко представимо фактори та їх стан під час нормальної вагітності, а потім зміни, що спостерігаються у людей з ПЕ. І зрештою, ми розглянемо, як ідентифікація судинних та молекулярних механізмів може допомогти розробити нові підходи для виявлення та профілактики ПЕ.

Методи

У дослідженні були використані методи бібліографічного та контент-аналізу літератури, семантичного групування, а також порівняльного підходу та синтезу відносно питань нових досліджень по особливостям механізмів розвитку преєклампсії. Офіційні документи, знайдені на веб-сайтах, були проаналізовані, а відповідна інформація згрупована та порівняна.

Результати

В даний час прийнято вважати, що преєклампсія протікає в дві стадії (A. Kang, H. Struben, 2008). На першій відбувається порушення взаємин між інвазією раннього трофобласта і ремоделювання спіральних артерій, що призводить до недостатнього кровопостачання плаценти і оксидантного стресу її тканин. На другій стадії розвивається «материнський синдром», що виявляється у вигляді генералізованої системної запальної відповіді, до якої залучено як лейкоцити, так і ендометрій.

Важливе значення при розвитку даного ускладнення вагітності мають біохімічні, молекулярно-генетичні та імунологічні механізми, що приводять до морфологічних змін плаценти і обумовлюють розвиток плацентарної дисфункції. Вони включають в себе кілька патологічних механізмів:

- недостатність інвазії цитотрофобласту;
- порушення плацентарного кровотоку (плацентарна ішемія);
- патологічна зміна матково-плацентарного кровообігу (Shamshirsaz, A. A., Ravangard, S. F., & Egan, J. F., 2012);
- ураження плацентарного бар'єру з порушенням його проникності ПЕ.

Повноцінна гестаційна перебудова спіральних артерій плаценти супроводжується заміщенням м'язово-еластичних волокон фібриноїдом і розширенням просвіту артерій, забезпечуючи приріст матково-плацентарного кровотоку в обсязі, який необхідний для нормального перебігу вагітності і розвитку плода. Провідну роль в цьому процесі відводять інвазії цитотрофобласта, який впливає на трансформацію ендометріальних сегментів спіральних артерій в першому триместрі вагітності, а в другому триместрі- міометріальних сегментів (Gbala, M. O., & Adegoke, A. I., 2021). Цитотрофобласт в даному випадку поводиться як «псевдопухлина», яка імплантується в ендометрій. На відміну від інвазивної пухлини або запальної реакції, імплантація є контрольованим процесом. Будь-який дисбаланс між факторами, що сприяють і обмежують інвазію цитотрофобласту, може викликати патологію, пов'язану з вагітністю, в тому числі і преєклампсію.

Для управління процесами інвазії, ендометрій змінює склад позаклітинного матрикса, виділяє і перетворює фактор росту (TGF) в тканинні інгібітори металопротеїнази (TIMP). (Youssef, L., Miranda, J., Paules, C., Garcia-Otero, L., Vellvé, K., Kalapotharakos, G., ... & Crispi, F., 2020). Успішна інвазія і імплантація обумовлені здатністю клітин трофобласта до протеолізу компонентів екстрацелюлярного матриксу, в яких приймають безпосередню участь матриксні металопротеїнази (ММР), що виробляються багатоядерними симпластами (Brouwers, L. (2018).

При виникненні преєклампсії підвищується опір децидуальної оболонки, що сприяє пригніченню процесів інвазії цитотрофобласта і лізису еластично-м'язевих компонентів стінок спіральних артерій. Відбувається зміна рівня експресії матриксних металопротеїназ (ММР-1, -2, -3 і -9), людських лімфоцитарних антигенів, плацентарного гормону лактогена, що призводить до дисангіогенезу.

З'являється все більше доказів, що зміна активності матриксних металопротеїназ веде до порушення інвазії трофобласта (Abbas, Y., Turco, M. Y., Burton, G. J., & Moffett, A., 2020). Крім того, було виявлено, що зміна рівня ек-

спресії матриксних металопротеїназ (особливо ММР-2) грає велику роль в забезпеченні процесів розширення судин у жінок з ПЕ в порівнянні з нормотензивною вагітністю (Reshetnikov, E. A., 2017). Ці дані були підтверджені клінічними дослідженнями, в яких детально описані циркулюючі рівні ММР і їх ендогенних інгібіторів у жінок з гіпертонією, викликані вагітністю (Ren, Z., Cui, N., Zhu, M., & Khalil, R. A., 2018).

Крім цього, не відбувається перетворення білка Е-кадгерина, що забезпечує клітинну адгезію і проліферацію епітеліальних клітин в трансмембранний адгезивний білок судинного ендотелію VE-кадгерин і починається синтез ендотеліальних молекул сімейства імуноглобулінів: VCAM-1 і PECAM-1, експресія яких зазвичай відзначається в пошкоджених артеріях (Sousa Gomes, M., Guimarães, M., & Montenegro, N., 2019). Це свідчить про те, що цитотрофобласт втратив здатність до глибокої інвазії. Інвазивні клітини цитотрофобласту дедиференціюються в синцитій і таким чином втрачають проникаючу здатність.

Судинні порушення, які спочатку виникають в плаценті, генералізуються і гемодинамічні зміни набувають системного характеру. Ураження судинної системи плаценти сприяє підвищенню її проникності. В умовах локальної ішемії ворсинчатого хоріона, зниженого мікроворсинчатого кровотоку і гіпоксії, ішемізована плацента починає продукувати в кровотік фактори, що викликають розповсюджену ендотеліальну дисфункцію з поліорганими системними проявами – прозапальні цитокіни TNF α , IL-1, IL-6, фактор ангіогенезу VEGF і його рецептори SFlt1, PlGF або ендоглін, протеїни плаценти PP13 (de Limar, T. H., 2009). Проведені численні дослідження дозволяють припустити, що недостатня кількість цих факторів може призвести до розвитку ПЕ. (Dobrokhotova, J. E., Zalesskaya, S. A., Zubareva, E. A., Zubarev, A. R., & Romyantseva, T. A., 2017).

На думку G.C. Smith et al. (2018), знижена концентрація цитокінів обумовлює недостатній синтез металовмісних і серинових протеаз, а також колагеназ 4-го типу, що порушує механізм інвазії і веде до розвитку ПЕ.

Передбачається, що при ПЕ в процесі інвазії трофобласта не відбувається адекватних змін клітин трофобласта в судинах міометрія. Дані, отримані під час дослідження антигенної активності в материнських тканинах, утворення цитокінів та металопротеїназ в місці плацентациї, свідчать про порушення цих процесів.

Генералізація виділення цитотоксичних факторів веде до пошкодження матково-плацентарного комплексу, активації агрегаційної активності еритроцитів і тромбоцитів

і до порушення синтезу вазоактивних речовин - простагліцину, тромбоксану А₂, фактора

Віллебранда, фібронектину, тканинного активатора плазміногену і його інгібітора, ендотеліального релаксуючого фактора, які прийнято вважати основними маркерами дисфункції ендотелію при ПЕ. (Feng, X., Liu, Y., Zhang, Y., Zhang, Y., Li, H., Zheng, Q., ... & Xu, Z., 2021).

У публікаціях останніх років з'являється все більше даних про вплив на розвиток

ПЕ вроджених, або функціональних порушень в імунній системі матері. (Mazlum, F., Gharezi-Fard, B., Hadinedoushan, H., & Bakhshizadeh Ghashti, Y., 2021). Виявлено, що неадекватна інвазія цитотрофобласту може бути наслідком зниження експресії HLA-G, що провокує порушення у взаємодіях тканин трофобласта з децидуальними НК-клітинами і їх рецепторами, які відіграють одну з провідних ролей в процесах синтезу імунорегуляторних цитокінів і факторів ангіогенезу. (Sato Y., 2020).

Велике значення в розвитку ПЕ має порушення гормональної регуляції різних функцій органів і систем. Підтвердженням цього є порушення органного кровотоку, серцево-судинної системи, метаболізму, внаслідок зміни функції ренінаангіотензинової, гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової, калікреїн-кінінової, простагландинової систем, функції плаценти. Так, при ПЕ спостерігається дефіцит гіперглікозильованого людського хронічного гонадотропіну, який бере участь при нормальному перебігу вагітності в процесі інвазії трофобласта і стимулює зростання клітин цитотрофобласту плаценти. Також було виявлено, що зростання осмотичного тиску, обумовлено генералізованим спазмом судин, який призво-

дить до порушення функції осморорецепторів, посилення секреції антидіуретичного гормону, затримці рідини в організмі, збільшення канальцевої реабсорбції, підвищеного утворення холестерину, що веде до ендотеліозу, ендартеріїту, гіпертензії, прогресує вазоспазм, утворюється комплекс мікроциркуляторних порушень, які характерні для гіпертензивних порушень вагітності. (Echeverria, C., Eltit, F., Santibanez, J. F., Gatica, S., Cabello-Verrugio, C., & Simon, F., 2020). Звуження прекапілярних артеріол сприяє порушенню посткапілярного кровотоку. Це веде до розладу мікроциркуляції, зниження тканинної перфузії, розвитку гіпоксії і подальших змін в тканинах.

Іншим фактором, що індукує пошкодження ендотелію при прееклампсії, є активація нейтрофілів, опосередкована перекисним окисленням ліпідів і оксидативним стресом. (Aris, A., Benali, S., & Ouellet, A., 2009). Збільшення вільних радикалів і зниження активності антиоксидантних систем може виникати на тлі впливу зовнішніх факторів і на тлі гіпоксичних тканин, що призводить до апоптозу або некрозу клітин синцитіотрофобласту, а також до окислення окремих білків-регуляторів і супероксидативного стресу органів.

Імовірно причинами розвитку оксидативного стресу є порушення експресії факторів, що володіють властивостями ендотеліальних токсинів: ендотеліальний фактор вазорелаксації, що представляє собою монооксид азоту (NO); метиловані аналоги L-аргініну: асиметричний диметиларгінін (ADMA) і монометиларгінін (MMA), які є ендогенними інгібіторами ендотеліальної NO-синтази (eNOS). (San Juan-Reyes, S., Gómez-Oliván, L. M., Islas-Flores, H., & Dublan-García, O., 2020).

Слід зазначити, що всі перераховані вище причини розвитку ПЕ, в тій чи іншій

мірі взаємопов'язані і можуть впливати один на одного.

Під час фізіологічного перебігу вагітності описані вище механізми знаходяться в більш-менш рівноважному стані. Однак ця рівновага може порушуватися: при наявності будь-якого з перерахованих вище негативних факторів може виникати розвиток безлічі патологічних реакцій, що призводять до формування ПЕ.

Обговорення та висновки

Таким чином, резюмуючи дані літератури з молекулярним механізмом розвитку ПЕ, слід зазначити, що етіопатогенез преєклампсії досить складний, в нього залучені різні механізми, пов'язані з ендотеліальною дисфункцією, гормональною регуляцією, порушенням плацентарного кровотоку та інвазією цитотрофобласта. Важливе значення в розвитку ПЕ грають такі чинники як рівень експресії матриксних металопротеїназ, ендотеліального фактора вазорелаксації, інтерлейкінів і цитокінів, а також оксидативний стрес та імунологічні показники.

Отже, ішемічна/гіпоксична плацента викликає вивільнення біоактивних факторів, таких як sFlt-1, sEng, TNF α , IL-6, HIF, ROS та AT 1AA. Біоактивні фактори можуть бути націлені на ендотеліальні клітини, спричиняючи дисфункцію ендотелію, зменшуючи судинорозширювальні речовини та збільшуючи ET-1, або клітини VSM, спричиняючи збільшення, РКС, ROCK, та призводити до посилення звуження судин. Біоактивні фактори можуть також бути направлені на MMPs та ECM, спричиняючи неадекватні судинні ремоделювання, що призводить до підвищеної ригідності судин та HTN-Preg, або неадекватного матково-плацентарного ремоделювання,

що призводить до рестрикції, яка обмежує ріст та IUGR. Рівні цих біологічно-активних факторів та судинних медіаторів змінюються протягом вагітності, на ранніх, пізніх стадіях та легкій формі преєклампсії. Подальше розуміння взаємодії між біоактивними факторами, судинними механізмами та молекулярними мішенями повинно допомогти розробити більш ефективні заходи для раннього виявлення та профілактики преєклампсії.

Фінансування

Дана стаття не отримувала зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів

Відсутній.

Згода на публікацію

Всі автори ознайомлені з текстом рукопису та надали згоду на його публікацію.

ORCID ID та внесок авторів

[0000-0001-9423-5553](https://orcid.org/0000-0001-9423-5553) (A, C, D) Tetiana Shumilina

[0000-0002-9364-7254](https://orcid.org/0000-0002-9364-7254) (B, E, F) Yaroslava Slyvka

A – Research concept and design, B – Collection and/or assembly of data, C – Data analysis and interpretation, D – Writing the article, E – Critical revision of the article, F – Final approval of article

ЛІТЕРАТУРА

- Abbas, Y., Turco, M. Y., Burton, G. J., & Moffett, A. (2020). Investigation of human trophoblast invasion in vitro. *Human Reproduction Update*, 26(4), 501-513.
- Aris, A., Benali, S., & Ouillet, A. (2009). Potential biomarkers of preeclampsia: inverse correlation between hydrogen peroxide and nitric oxide early in maternal circulation and at term in placenta of women with preeclampsia. *Placenta*, 30(4), 342.
- Brouwers, L. (2018). Failing the stress test: Spiral artery pathology in pregnancy and the interplay with maternal cardiovascular health (Doctoral dissertation, Utrecht University).
- Butalia, S., Audibert, F., Côté, A. M., Firoz, T., Logan, A. G., Magee, L. A., ... & Canada, H. (2018). Hypertension Canada's 2018 guidelines for the management of hypertension in pregnancy. *Canadian Journal of Cardiology*, 34(5), 526-531.
- de Limar, T. H. (2009). Cytokine gene polymorphisms in pre-eclampsia and eclampsia. *Hypertens. Res*, 32(7), 565.
- Dobrokhotova, J. E., Zalesskaya, S. A., Zubareva, E. A., Zubarev, A. R., & Rumyantseva, T. A. (2017). Evaluation of Placental Blood Flow in Patients with Placental Insufficiency. *International Journal of Biomedicine*, 7(1), 28-31.
- Echeverria, C., Eltit, F., Santibanez, J. F., Gatica, S., Cabello-Verrugio, C., & Simon, F. (2020). Endothelial dysfunction in pregnancy metabolic disorders. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1866(2), 165414.
- Feng, X., Liu, Y., Zhang, Y., Zhang, Y., Li, H., Zheng, Q., ... & Xu, Z. (2021). New views on endothelial dysfunction in gestational hypertension and potential therapy targets. *Drug Discovery Today*.
- Gbala, M. O., & Adegoke, A. I. (2021). Hypertension in pregnancy. In *Contemporary Obstetrics and Gynecology for Developing Countries* (pp. 289-298). Springer, Cham.

Kang, A., & Struben, H. (2008). Pre-eclampsia screening in first and second trimester. *Therapeutische Umschau. Revue thérapeutique*, 65(11), 663-666.

Mazlum, F., Gharezi-Fard, B., Hadinedoushan, H., & Bakhshizadeh Ghashti, Y. (2021). Association between interleukin-32 gene polymorphism and susceptibility to preeclampsia: Running Head: Association of IL-32 and preeclampsia. *Hypertension in Pregnancy*, 1-8.

Shamshirsaz, A. A., Ravangard, S. F., & Egan, J. F. (2012). Fetal hydronephrosis as a predictor of neonatal urologic outcomes. *J. Ultrasound. Med*, 31(6), 947.

Ren, Z., Cui, N., Zhu, M., & Khalil, R. A. (2018). Placental growth factor reverses decreased vascular and uteroplacental MMP-2 and MMP-9 and increased MMP-1 and MMP-7 and collagen types I and IV in hypertensive pregnancy. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 315(1), H33-H47.

Reshetnikov, E. A. (2017). Associations of insertion-deletion polymorphism of angiotensin-converting enzyme with the risk of preeclampsia development among pregnant women in Central Russia. *Asian Journal of Pharmaceutics (AJP): Free full text articles from Asian J Pharm*, 11(03).

San Juan-Reyes, S., Gómez-Oliván, L. M., Islas-Flores, H., & Dublan-Garcia, O. (2020). Oxidative stress in pregnancy complicated by preeclampsia. *Archives of biochemistry and biophysics*, 681, 108255.

Sato, Y. (2020). Endovascular trophoblast and spiral artery remodeling. *Molecular and cellular endocrinology*, 503, 110699.

Sousa Gomes, M., Guimarães, M., & Montenegro, N. (2019). Thrombolysis in pregnancy: a literature review. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 32(14), 2418-2428.

Youssef, L., Miranda, J., Paules, C., Garcia-Otero, L., Vellvé, K., Kalapotharakos, G., ... & Crispi, F. (2020). Fetal cardiac remodeling and dysfunction is associated with both preeclampsia and fetal growth restriction. *American journal of obstetrics and gynecology*, 222(1), 79-e1.

Modern views on the molecular and vascular mechanisms of preeclampsia

Shumilina Tetiana¹, Slyvka Yaroslava²

¹Student, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine,

²Department of physiology and pathophysiology, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine

Address for correspondence:

Shumilina Tetiana

E-mail: tetyana2001t@gmail.com

Annotation: the article summarizes the arguments and counterarguments in the scientific discussion on the mechanisms of preeclampsia. The main purpose of this study is to summarize information about the molecular and vascular mechanisms of preeclampsia. Thanks to a detailed study of literature sources, their systematization and approaches to solving the problem, it was found that genetic and environmental factors cause placental maladaptation, which leads to defective placentation, apoptosis of invasive cytotrophoblasts, inadequate expansive remodeling of spiral arteries. The relevance of the study of this pathology is that it largely determines the perinatal and maternal morbidity. However, today there is no clear idea about the features of the molecular and vascular mechanisms of preeclampsia, which leads to inconsistencies in the treatment of such pregnant women, which averts timely, adequate treatment and prevention. The bibliosemantic method and the content analysis of the literature concerning questions of new researches on features of mechanisms of development of preeclampsia were used. The article presents the results of studies that have shown that placental ischemia promotes the release of bioactive factors into the maternal circulation, causing an imbalance between antiangiogenic soluble tyrosine kinase-1, soluble endoglin and proangiogenic vascular endothelial growth factor stimulates the release of proinflammatory cytokines, hypoxia-inducing factor, reactive oxygen species and agonistic autoantibodies to type 1 angiotensin receptors. These circulating factors target the vascular endothelium, causing generalized endotheliosis in the systemic, renal, cerebral, and hepatic vessels, and lead to a decrease in vascular dilators such as nitric oxide, prostacyclin, hyperpolarization factor, and increased vasoconstrictors such as endothelin-1 and thromboxane A2. Bioactive factors also affect vascular smooth muscle and enhance vascular contraction mechanisms, including cytosolic , protein kinase C, and Rho-kinase. The study empirically confirms and theoretically proves that further understanding of the interaction between bioactive factors, vascular mechanisms and molecular targets should help to develop more effective measures for early detection and prevention of preeclampsia. The results of the study will be useful for primary care physicians, gynecologists, cardiologists, therapists.

Keywords: blood pressure, endothelium, fetus, placental circulation, pre-eclampsia, pregnancy, vasoconstrictor agents.



© 2022 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an **open access** article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)