

УДК 618.3:616.12-008.331.1-02-092

М.І. Ющенко, Ю.М. Дука

## Сучасний погляд на етіологію та патогенез прееклампсії як основної причини перинатальних втрат

Дніпровський державний медичний університет, Україна

Ukrainian Journal Health of Woman. 2022. 4(161): 58-68; doi 10.15574/HW.2022.161.58

**For citation:** Yushchenko MI, Duka YuM. (2022). Modern view on the etiology and pathogenesis of preeclampsia as the main cause of perinatal losses. Ukrainian Journal Health of Woman. 4(161): 58-68; doi 10.15574/HW.2022.161.58

Прееклампсія (ПЕ) є однією з найважливіших проблем сучасного акушерства. Існує думка, що природа ПЕ різна в разі її початку до або після 34 тижнів вагітності. Ранній початок ПЕ корелює з високим рівнем неонатальної захворюваності і смертності, материнськими ускладненнями. Будучи мультифакторіальним захворюванням, ПЕ має ряд генів схильності, залучених до складного процесу регулювання різноманітних функцій ендотелію.

Наведено огляд сучасної медичної літератури щодо етіології та патогенезу ПЕ. Для детальнішого розуміння патогенезу розглянуто кожний фактор ангіогенезу окремо, а також варіації генів, що їх кодують, і вплив саме цих факторів на розвиток ПЕ.

**Мета** — уточнити причини розвитку ПЕ, роль своєчасної діагностики генетичних поліморфізмів і маркерів ангіогенезу для побудови алгоритму діагностики та прогнозування розвитку ПЕ. Встановлено, що основним патогенетичним моментом у розвитку ПЕ є відсутність реконструкції зони стику спіральних артерій та трофобласту, що відображає дефект глибокої плацентації. Це спричиняє підвищену продукцію судинозвужувальних медіаторів від початку вагітності та прогресивне їх збільшення з терміном вагітності. Це не дає змоги сформувати адекватний матково-плацентарний кровотік, що призводить до відносної гіпоксії в трофобластичній тканині, викликаючи тим самим оксидативний стрес усієї плаценти. Таке явище надалі компрометує плацентарний ворсинчастий ангіогенез і призводить до дисбалансу продукції ангіогенних та антиангіогенних факторів росту. Доведено, що поліморфізм у генах ангіогенезу погіршує патоморфологічні стани, обумовлені ПЕ. Це пояснюється генетично запрограмованим зниженням вироблення саме ангіогенних факторів, що посилює вищезазначений дисбаланс. Саме тому комплексне генетичне обстеження жінки на етапі прегравідарної підготовки дасть змогу прогнозувати ризик розвитку ПЕ. Такий прогноз забезпечить можливість більш раннього призначення препаратів, здатних поліпшити ефекти первинної плацентації та знизити показники гестаційних ускладнень і перинатальних втрат.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** прееклампсія, етіологія, патогенез, ангіогенні фактори росту, антиангіогенні фактори росту, генетичні поліморфізми.

### Modern view on the etiology and pathogenesis of preeclampsia as the main cause of perinatal losses

M.I. Yushchenko, Yu.M. Duka

Dnipro State Medical University, Ukraine

Preeclampsia (PE) is one of the most important problems of modern obstetrics. There is an opinion that the nature of PE is different when it starts before or after 34 weeks of pregnancy. Early onset of PE correlates with high neonatal morbidity and mortality and maternal complications. Being a multifactorial disease, PE has a number of candidate genes that are involved in the complex regulation of various endothelial functions. The article provides an overview of modern medical literature on the etiology and pathogenesis of PE. For a more detailed understanding of the pathogenesis, each angiogenesis factor is considered separately, as well as variations in the genes encoding them and the influence of these factors on the development of PE.

**Purpose** — to clarify the causes of PE development, the role of timely diagnosis of genetic polymorphisms and angiogenesis markers for constructing an algorithm for diagnosing and predicting the development of PE.

It has been established that the main pathogenetic moment in the development of PE is the lack of reconstruction of the junction of the spiral arteries and the trophoblast, which reflects a defect in deep placentation. This contributes to increased production of vasoconstrictor mediators from the very beginning of pregnancy and their progressive increase with gestational age. This does not allow the formation of adequate uteroplacental bleeding, which leads to relative hypoxia in the trophoblastic tissue, thereby causing oxidative stress of the entire placenta. This phenomenon further compromises placental villous angiogenesis and leads to an imbalance in the production of angiogenic and antiangiogenic growth factors. It has been proven that the presence of polymorphism in the angiogenesis genes worsens the pathomorphological conditions caused by PE. This is due to a genetically programmed decrease in the production of angiogenic factors, which further exacerbates the aforementioned imbalance. That is why a comprehensive genetic examination of a woman at the stage of preconception preparation will make it possible to predict the risks of developing PE. This prognosis will provide the possibility of earlier administration of drugs that can improve the effects of primary placentation and reduce rates of gestational complications and perinatal losses.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** preeclampsia, etiology, pathogenesis, angiogenic growth factors, antiangiogenic growth factors, genetic polymorphisms.

### Вступ

Прееклампсія (ПЕ) є однією з шести основних причин материнської смертності та несприятливих ускладнень у новонароджених. Частота випадків ПЕ зростає, частково через останні тенденції настання вагітності

в більш пізньому віці та збільшення частоти ожиріння у вагітних жінок. Класичне визначення ПЕ характеризується наявністю гіпертонії та протеїнурії, проте ПЕ може виникнути за відсутності протеїнурії. У цьому разі гіпертензія може супроводжуватися системними ураженнями центральної нервової системи, ано-

маліями згортання крові та ураженням печінки. ПЕ ускладнює 2–3% усіх вагітностей, але ризик несприятливих наслідків особливо великий, коли вона виникає до 34 тижнів вагітності [2,8,15,19,28]. Крім того, за даними останніх досліджень, ПЕ має довготривалі наслідки на здоров'я жінки. Доведено, що в жінок, вагітність яких була ускладнена ПЕ, зростає ризик розвитку інсульту, інфаркту міокарда, а також хронічної ниркової недостатності в подальшому житті [19,28]. Порівняно мало відомо про довгостроковий ризик хронічної хвороби нирок і хронічної ниркової недостатності в жінок, які перенесли несприятливі наслідки вагітності. Цілком імовірно, що жінки, які страждали на гіпертонічні розлади під час вагітності, мають вищий ризик довготривалих ускладнень із боку сечовидільної системи порівняно з жінками з нормотензивною вагітністю. Основним маркером цієї гіпотези є те, що в жінок, у яких під час вагітності була ПЕ, зростає ризик розвитку мікроальбумінурії в майбутньому. Тому, цілком можливо, що ризик розвитку хронічної хвороби нирок і хронічної ниркової недостатності в жінок, які перенесли ПЕ, вищий, ніж у популяції [19,28,29].

**Мета** дослідження — уточнити причини розвитку ПЕ, роль своєчасної діагностики генетичних поліморфізмів і маркерів ангиогенезу для побудови алгоритму діагностики та прогнозування розвитку ПЕ.

### Класифікація

Згідно з класифікацією Міжнародного суспільства з питань гіпертензії під час вагітності, на сьогодні виділяють ранню та пізню ПЕ [12,27,45,46].

**Рання ПЕ** виникає до 34 тижнів вагітності, *пізня* — після 34 тижнів. В основі цього розподілу полягає різний патогенез цих схожих станів.

Рання ПЕ зустрічається в 5–20% усіх випадків. Це найтяжчий клінічний варіант перебігу захворювання, який часто супроводжується затримкою росту плода (ЗРП). Розвиток ранньої ПЕ пов'язаний з порушенням імунної системи, плацентатії, вираженими проявами ендотеліальної дисфункції та недостатньою інвазією трофобласту [19,28].

Пізня ПЕ зустрічається в понад 80% усіх випадків ПЕ. Цей вид захворювання пов'язаний із супутніми факторами ризику в жінок: метаболічними розладами (інсулінорезистентність, високий індекс маси тіла, вік вагітної від 35 років, захворювання нирок і серцево-судин-

ної системи в анамнезі). Такий вид ПЕ рідше супроводжується ЗРП [19,28].

### Патогенез прееклампсії

В основі ранньої ПЕ лежить патологія «плацентарного ложа». Плацентарне ложе — це ділянка, у якій плацента прикріплюється до матки. Відповідно васкуляризація цієї ділянки має життєво важливе значення для розвитку плода. Особливе значення відіграє розгалуження маткових артерій у цій ділянці. Такі судини мають унікальне значення, оскільки порушення їхньої фізіологічної трансформації вважається анатомічною основою зменшення перфузії в міжворсинчастий простір, що може призвести до розвитку ПЕ, ЗРП, передчасних пологів, передчасного розриву плодових оболонок, відшарування плаценти та загибелі плода [3,6,41].

*Під час вагітності виділяють три типи спіральних артерій.*

**Перші базальні артерії** — це великі, звивисті воронкоподібні спіральні артерії, які фактично забезпечують кровопостачання інтервільозного простору. Вони проходять фізіологічні зміни і помітні неозброєним оком під час кесаревого розтину, коли плацента ретельно видалена з плацентарного ложа, хоча через значно великий діаметр їх можна прийняти за вени.

**Другі базальні артерії** видно лише на гістологічних зрізах. Вони розгалужуються всередині міометрія і закінчуються в *decidua basalis*, але не відкриваються в міжворсинчастий простір.

**Третій вид спіральних артерій** розташований поза плацентарним ложем. Вони не проходять фізіологічні зміни, але закінчуються в *decidua vera* або *parietalis*. Ці судини не відіграють жодної ролі в кровопостачанні самої плаценти, але можуть жити хоріонічну мембрану. Ступінь змін в артеріях плацентарного русла відрізняється в жінок із фізіологічним перебігом вагітності порівняно з жінками з ПЕ.

Фізіологічні перетворення, що починаються в децидуальній тканині і поширюються в сегмент ділянки стику судин, призводять до повної зміни цитоархітекτονіки стінки, у тому числі ендотелію, інтими та м'язових волокон. Ці зміни трансформують спіральні артерії у великі синусоїдальні судини, які дають змогу плаценті задовольнити усі метаболічні потреби зростаючого плода протягом усієї вагітності. В основі цих перетворень лежить дія трофобласту на стінку матково-плацентарних артерій, яка є безсумнівною [6,11,18,42,49]. На ранніх термінах вагітності клітини ворсинчастого трофобла-

сту рухаються ретроградно в просвіт капілярів ендометрія та кінцеві відділи спіральних артерій, а також роз'їдають та інфільтрують субендотеліальний простір *tunica intima* материнських артерій. Ендотеліальні клітини сприяють адгезії клітин трофобласту та допомагають їм у міграції через міжендотеліальні клітинні сполучення спіральних артерій. Цей процес створює дефекти ендотеліальної оболонки, витікання плазми в просвіт судини, порушення внутрішньої еластичної пластинки, а також незначну фібриноїдну дегенерацію середовища. Примітно, що порушення ендотеліальної оболонки рідко супроводжується відкладенням тромбоцитів та фібрину і зазвичай не викликає реакції тромбоутворення. На думку Jogee та співавт., це може бути пов'язано з місцевою продукцією великої кількості простагліцину клітинами трофобластів. Однак навіть за нормального перебігу вагітності оклюзійні тромбози зрідка зустрічаються в артеріях на периферії плацентарного ложа, хоча тромбоцитні та запальні реакції на пошкодження судин та основні характеристики патологічних процесів вкладаються в межі. У стінці судини клітини трофобласту завжди оточені і відокремлені від інших клітинних складових смугою фібриноїдного матеріалу. Є гіпотеза, що цей міжклітинний фібриноїдний матеріал частково є результатом апокринного виділення трофобласту. Такі фізіологічні зміни призводять до надзвичайного розтягнення просвіту матково-плацентарних артерій протягом II і III триместрів вагітності [6,41,42,49].

Однак під час ПЕ ці зміни не відбуваються. Робертс і Гаммілл запропонували понад 10 років тому двоступеневу модель розвитку ПЕ [11,49].

*Перший етап* передбачає зниження плацентарної перфузії, яка в деяких, але не у всіх, переходить на *другий етап*, що являє собою синдром гестозу. Але деякі дослідники виділяють три послідовні етапи розвитку ПЕ.

*I етап*: дефект ремоделювання спіральних артерій. Відсутність реконструкції ділянки стику спіральних артерій та трофобласту зазвичай називають дефектом глибокої плацентарної. За відсутності фізіологічних змін у спіральних артеріях ендотеліальна оболонка, імовірно, зберігається, при цьому вона не лише виробляє судинозвужувальні медіатори від початку вагітності, але й підвищує їхню продукцію зі збільшенням терміну вагітності. Отже, саме ця функція ендотеліальних клітин відповідає за прискорення та перші клінічні прояви захворювання у II триместрі вагітності.

*II етап*: плацентарний оксидативний стрес. Логічно припустити, що невдала спроба сформувати адекватний матково-плацентарний кровотік призводить до відносної гіпоксії в трофобластичній тканині, викликаючи тим самим оксидативний стрес усієї плаценти. Це явище, імовірно, активує інвазивність трофобласту далі та компрометує плацентарний ворсинчастий ангиогенез. Кінцевий результат — аномально реактивна і погано розвинена фетоплацентарна судинна система. Оксидативний стрес чинить негативний вплив на судинну реактивність і кровотік та порушує транспортну функцію плаценти. Вірогідно, що саме оксидативний стрес запускає гіперпродукцію різноманітних факторів, таких як водорозчинна тирозинкіназа-1 (sFLT-1), водорозчинний ендоглін (Eng) та багато інших [5,9,11,30,49].

*III етап*: біохімічні та клінічні прояви ПЕ. Переконливі експериментальні докази свідчать, що ендотеліоз у системі «мати-плацента-плід» призводить до ендотеліозу в ниркових, мозкових і печінкових судинах, що порушує баланс вазодилаторів (наприклад, оксиду азоту (NO), простагліцинів) і вазоконстрикторів (наприклад, ендотеліну-1 (ET-1) і тромбоксану-A<sub>2</sub>), що призводить до посилення звуження судин, гіпертонії та інших проявів ПЕ [30,44].

На додаток, поліморфізм у генах ангиогенезу погіршує патоморфологічні стани, обумовлені ПЕ, бо наявність цих поліморфізмів зменшує вироблення ангиогенних факторів, тим самим погіршує дисбаланс ангиогенних та антиангиогенних факторів. А саме цей дисбаланс лежить в основі клінічних проявів ПЕ [1,7,36,45,46].

**Ангиогенні та антиангиогенні фактори росту.** Сімейство судинних ендотеліальних факторів росту (VEGF) є важливими молекулами, що регулюють ранні судинні зміни в плаценті. Ключові молекули цього сімейства — це судинний фактор росту А (VEGF-A), плацентарний фактор росту (PLGF), fms-подібний тирозинкіназний рецептор 1 (FLT-1) і рецептор домену кіназної вставки (KDR) [5,9,12,39]. Відомо, що сімейство VEGF регулює плацентарний ангиогенез і реконструкцію спіральних артерій матері [12]. Крім двох основних мембранних рецепторів, існує варіант FLT-1, який має розчинну форму FLT-1 (sFLT-1), експресується в плаценті і, як відомо, має потужні антиангиогенні властивості. sFLT-1 є антагоністом

як VEGF-A, так і PLGF та індукує симптоми ПЕ на моделях тварин [9,12]. У жінок, що страждають на ПЕ, рівень sFLT-1 зростає, а рівень VEGF-A і PLGF знижується. Доведено, що ці зміни виявляються в жінок за кілька тижнів до клінічного прояву симптомів ПЕ. Тому sFLT-1 та PLGF розглядаються як біомаркери в прогнозуванні гестозу на ранніх термінах вагітності. Хоча ці біомаркери, у поєднанні з іншими клінічними та біохімічними маркерами, показують сильні прогностичні значення для предикції ранньої ПЕ, їхнє значення в прогнозуванні найпоширенішої пізньої ПЕ є сумнівним [14,48]. Але для детальнішого розуміння патогенезу слід розглянути кожний фактор ангіогенезу окремо, а також варіації генів, що їх кодують, і вплив саме цих факторів на розвиток ПЕ.

**Судинний ендотеліальний фактор росту А (VEGF-A).** Ген VEGF-A складається з восьми екзонів, розділених сімома інтронами. VEGF-A з високою спорідненістю пов'язується з двома спорідненими рецепторами FLT-1 і рецепторами KDR [1,24,30,39]. VEGF-A опосередковує багато функцій в ендотеліальних клітинах. VEGF-A сприяє ангіогенезу, індукує ріст судинних ендотеліальних клітин, зменшує апоптоз і збільшує проникність судин. Крім того, VEGF-A сприяє розширенню судин через збільшення продукції NO з ендотелію. Гіпоксія є сильним стимулюючим фактором, який збільшує експресію мРНК VEGF-A через індукуючий гіпоксію фактор-1 $\alpha$  [1,27].

**Плацентарний фактор росту (PLGF).** PLGF показує, що його амінокислотна послідовність на 42% схожа із VEGF-A. Ген PLGF складається з семи екзонів. PLGF переважно експресується в плаценті, серці та легенях. Точні фізіологічні властивості PLGF ще не вивчені. Однак факти свідчать про ключову роль PLGF у регуляції VEGF-A та залежного від нього ангіогенезу за нормального перебігу та при патологічних станах під час вагітності. Вважається, що PLGF потенціює ангіогенез, через стимулювання ендотеліальних клітин за допомогою FLT-1, а також через властивість відокремлювати VEGF-A від FLT-1, даючи змогу VEGF-A активувати KDR, що призводить до вербування моноцитів/макрофагів, які відіграють вирішальну роль в ангіогенезі та активують індукцію секреції VEGF-A з моноцитів [27].

**Тирозинкіназа-1 і розчинна тирозинкіназа-1 (FLT-1 і sFLT-1).** Fms-подібна тирозинкіназа — це трансмембранний рецептор, який складається з семи позаклітинних доменів імуногло-

буліну. FLT-1 зв'язується з VEGF-A, VEGF-B, PLGF та з усіма ними має високу спорідненість, експресується в багатьох тканинах людини, у тому числі моноцитах/макрофагах і плацентарних трофобластах. Його експресія регулюється гіпоксією. Альтернативний сплайсинг пре-мРНК, що кодує FLT-1, призводить до отримання розчинної форми FLT-1 (sFLT-1), яка містить домен, у складі якого є лігандзв'язуючий білок, тропний до FLT-1. Розчинна FLT-1 секретується ендотеліальними клітинами, моноцитами та плацентою. Розчинна FLT-1 діє як потужний антагоніст VEGF-A і PLGF, пригнічуючи їх зв'язування з рецепторами на клітинній поверхні, і вважається антиангіогенним фактором. Нещодавно виявлено специфічний для людини варіант sFLT-1, якому дали 14-й порядковий номер. Розчинний FLT-14 переважно експресується в неендотеліальних клітинах, особливо в судинних гладком'язових клітинах. Експресія плацентою двох ізоформ sFLT змінюється з часом. sFLT-1 є домінуючою формою протягом I триместру, а вже у II і III триместрах збільшується кількість sFLT-14. Основними ділянками експресії в плаценті sFLT-14 є дегенеративні клітини синцитіотрофобласту, відомі як синцитіальні вузли. Розчинний FLT-14 якісно відрізняється від sFLT-1, але є потужним інгібітором VEGF-A, його інгібуюча активність порівнянна з такою sFLT-1 [4,9,25,30,32,33,40].

**Ангіогенні фактори, їхній вплив на плаценту та ангіогенез.** Під час вагітності плацента продукує ангіогенні фактори сімейства VEGF. У I триместрі вагітності PLGF переважно експресується в екстравільозних клітинах трофобласту в межах материнської децидуї. Картина експресії FLT-1 подібна до картини VEGF-A, тоді як велика експресія KDR локалізована на ділянках ендотеліальних клітин. Ці результати свідчать, що VEGF-A і PLGF можуть відігравати життєво важливу роль у розвитку судинної системи плаценти. На сьогодні недостатньо даних про значення та функції інших членів сімейства VEGF щодо вагітності та плацентації [4,9,25,30,40].

**Васкулогенез та ангіогенез** — це два процеси, які мають важливе значення для встановлення матково-плацентарного кровообігу. Розвиток судин плаценти в людини починається вже за 21 добу після зачаття шляхом утворення гемангіобластичних канатиків і спостерігається на ранній стадії розвитку ворсин хоріона. Показано, що для формування перших судин-



них клітин цитотрофобластів необхідні ангіогенні фактори. Зі збільшенням терміну вагітності та дозріванням ворсинок додаткова секреція VEGF-A постачається стромальними клітинами, у тому числі клітинами Гофбауера (плацентарні макрофаги плода). Експерименти *in vitro* на хоріалантоїсній мембрані курчат показали, що зв'язування VEGF-A з FLT-1 стимулює розгалужений ангіогенез. З 25-го тижня гестації ангіогенез переходить із розгалуженого на нерозгалужений та супроводжується зниженням VEGF-A і збільшенням експресії PLGF, FLT-1, sFLT-1. PLGF, який експресується в трофобластах протягом усього періоду гестації, діючи на FLT-1, на початку гестації відіграє додаткову роль порівняно з VEGF-A у васкулогенезі та розгалуженому ангіогенезі, але потім відіграє важливу роль у регуляції нерозгалуженого ангіогенезу, що зазвичай повинен припинятися [9].

**Ангіогенні фактори та регулювання інвазії трофобласту і ремоделювання спіральних артерій.** Під час нормального розвитку плаценти клітини екстравільозного трофобласту (ЕВТ) активно інвазуються в децидуу матки, внутрішню третину міометрія (інтерстиціальна інвазія) та в спіральні артерії (ендоваскулярна інвазія). Процес інвазії трофобласту регулюється так, щоб глибина інвазії в ендометрій була достатньою, але не настільки надмірною, щоб проникнути в міометрій та прилеглі органи. Для успішної інвазії клітинам ЕВТ потрібно як підвищувати швидкість інвазії, так і виділяти специфічні протеази для розщеплення позаклітинного матриксу. У цьому процесі ключову роль відіграють матриксні металопротеїнази (ММП). Крім того, завдяки стимулюванню проліферації та міграції ендотеліальних клітин VEGF-A стимулює активність ММП [10,34,35,49].

Під час ендоваскулярної інвазії ендотелій та основні гладком'язові клітини замінюються на ЕВТ. Ця реконструкція спіральних артерій призводить до перетворення вузькокаліберних судин високого опору в судини низького опору широкого калібру, здатні забезпечити достатній притік материнської крові до плаценти для задоволення потреб швидко зростаючого плода [11]. На додаток щодо ремоделювання спіральних артерій, на початку вагітності в децидуї спостерігаються незначні зміни в структурі спіральних артерій, які називаються ремоделюванням, незалежним від трофобласту.

Ранні терміни вагітності пов'язані з припливом лейкоцитів у децидуальну оболонку, у тому числі NK-клітини та макрофаги. NK-клітини, виділені з децидуї під час I триместру вагітності, секретують багато ангіогенних факторів росту, включаючи VEGF-A і PLGF. NK-клітини матки можуть вважатися основним джерелом ангіогенних факторів росту, що відповідають за перетворення спіральних артерій з боку децидуальної оболонки [11,20].

**Ангіогенні фактори та прееклампсія.** Є докази того, що sFLT-1 збільшується в жінок з ПЕ порівняно з жінками з нормальним перебігом вагітності. Більшість досліджень показали, що до 20-го тижня вагітності немає значної різниці в рівнях sFLT-1 у сироватці крові жінок із нормальним перебігом вагітності і в сироватці крові жінок із ПЕ [6,11,39]. У жінок, у яких згодом розвивається ПЕ, відомо, що рівень sFLT-1 у сироватці крові починає підвищуватися з 20-го тижня вагітності, а значно підвищується за 5 тижнів до початку проявів гіпертонії та протеїнурії [11,25,31,39]. Спостерігається, що рівень sFLT-1 є прямо пропорційним ступеню протеїнурії. Відомо, що PLGF у сироватці матері є антагоністом sFLT-1: чим вищий sFLT-1, тим нижчий PLGF. Під час нормальної вагітності спостерігається стійке підвищення рівня PLGF у сироватці матері протягом перших двох триместрів, пік його концентрації співпадає з 29–32-м тижнем вагітності, а потім починає знижуватися. У жінок, у яких згодом розвивається ПЕ, концентрація PLGF у сироватці крові нижча вже на 10–13-му тижні вагітності [20,48]. Рівень PLGF у сироватці крові на 21–32-му тижні гестації значно нижчий у жінок із ранньою ПЕ порівняно з рівнем у жінок, у яких розвинулася пізня ПЕ. Сучасні дані свідчать, що низький рівень циркуляції PLGF і високий рівень sFLT-1 у II триместрі вагітності дають змогу групувати жінок на тих, у яких згодом розвинеться ПЕ, і на тих, хто залишається нормотензивними протягом усієї вагітності. Хоча VEGF-A відіграє важливу роль за нормального перебігу вагітності, у патогенезі ПЕ визначення в сироватці матері VEGF-A має обмежену клінічну роль у прогнозуванні ПЕ, хоча розчинний FLT-1 має більшу спорідненість із VEGF-A, ніж PLGF. Кілька досліджень повідомляють про зниження рівня VEGF-A в сироватці крові при ПЕ і пропонують VEGF-A як перспективний маркер для прогнозування ранньої ПЕ, проте інші дослідники не спостерігають цього [5,9,14].

VEGF-A виробляється багатьма клітинами на материнсько-фетальній поверхні. Недавнє дослідження показало, що рівень VEGF-A, що експресують NK-клітини периферичної крові, помітно знизився в жінок із ПЕ порівняно з тими, у кого вагітність не була ускладнена, вказуючи на те, що знижений рівень материнської сироватки VEGF-A є наслідком не лише антагонізму sFLT-1, а має багатофакторну залежність.

Нещодавно досліджено потенційне використання сімейства VEGF для лікування ПЕ. Вчені описали модель ПЕ у вагітних щурів, що індукована надмірною експресією аденовірусної інфекції sFLT-1 (Adv-sFLT-1). Інфікування Adv-sFLT-1 у щурів призвело до гіпертонії та протеїнурії. Гістологічно в нирках цих щурів спостерігався гломерулярний ендотеліоз, що нагадує ураження нирок, пов'язані з ПЕ у вагітних. Введення рекомбінантного VEGF-A121 призвело до зниження систолічного артеріального тиску та протеїнурії з поліпшенням ендотеліозу клубочків. Подібні висновки повідомлялись і на інших моделях тварин, припускаючи, що VEGF-A121 може мати терапевтичний потенціал у лікуванні ПЕ.

#### Генетичні аспекти преєклампсії

Протягом останніх 20 років вчені різних країн світу шукають генетичну обумовленість розвитку ПЕ. Хоча сама по собі генетична модель розвитку ПЕ руйнує класичну дво- або триступеневу, перетворюючи її на чотири та шестиступінчасту модель. Саме в таких моделях основну роль розвитку ПЕ відіграють генетичні та імунні фактори. Сімейний анамнез і гіпертонічні розлади підвищують ризик розвитку ПЕ, маючи на увазі, що генетичні компоненти також змінюють рівень ризику цієї патології. ПЕ є полігенним розладом, і хоча жодний генетичний варіант не вважається відповідальним для всіх випадків ПЕ, окремі локуси, фактори навколишнього середовища і епістаз являються компонентами, якими не слід нехтувати. У цьому сенсі оцінка генетичних варіантів ризику ПЕ мала б велике значення для формування груп ризику і поліпшення спостереження за вагітними жінками на амбулаторному етапі [1,7,16,19,46]. Основні групи генів, пов'язані з ПЕ: гени прозапальних і протизапальних медіаторів, гени фолатного циклу, гени тромбозу, гени ангіогенезу, гени апоптозу та детоксифікації.

**Гени ангіогенезу (сімейства VEGF) та їхній зв'язок із преєклампсією.** Сімейство VEGF

є гарним прикладом генетичної теорії розвитку ПЕ [1]. Відповідно до теорії, у плода є гени, які відповідають за збільшення передавання поживних речовин до нього, а в матері є гени, у яких основна функція — обмежити це передавання, щоб не перевищити певні материнські межі [20]. За нормального перебігу вагітності взаємодія між ЕВТ і децидуальними лейкоцитами, особливо NK-клітин, приводить до значного вивільнення VEGF-A та PLGF, що регулює ангіогенез на межі материнської та фетальної частини плаценти. Під час розвитку гестозу sFLT-1 потрапляє до материнського кровообігу та зв'язується, як з VEGF-A, так і з PLGF. У I триместрі концентрація PLGF знижується під час вагітності з майбутньою ПЕ, тоді як концентрація sFLT-1 залишається подібною до концентрації у здорових вагітних, що свідчить про те, що PLGF відіграє важливу роль на ранніх етапах плацентарії. Зростання концентрації sFLT-1 у III триместрі під час вагітності з ПЕ вважається механізмом порятунку плода в спробі відновити плацентарний кровотік за неадекватного кровопостачання. Родина VEGF відіграє ключову роль під час перебігу нормальної вагітності, а також має певне значення в розвитку ускладнень вагітності. Отже, генетичні варіації в генах, що кодують ці ангіогенні білки, є кандидатами для вивчення їх під час вагітності, для того щоб мати змогу профілактувати ускладнення. VEGF — це багатофункціональний цитокін, який відіграє ключову роль в ангіогенезі *in vivo*. У гені VEGF є кілька поліморфізмів, пов'язаних із виробленням білка. Серед них розрізняють чотири поліморфізми VEGF: -936 C>T, -634 G>C, -2578 C>A і -154 G>A, які в промоторній ділянці модулюють експресію VEGF [1,7,46].

**Поліморфізм VEGF-A -936 C>T** знаходиться в третій ділянці (3'UTR) гена VEGFA, а алель T асоціюється з нижчим вмістом VEGF-A у плазмі порівняно з алеллю C [26,27]. Деякі дослідження повідомляють про зв'язок поліморфізму VEGF-A -936 C>T з ПЕ, тоді як інші — ні. Під час аналізу виявили значну кореляцію між поліморфізмом -936 C>T і ризиком ПЕ. У суб'єктів, що мають алель T, спостерігали значно вищий ризик розвитку ПЕ порівняно із суб'єктами, що мають генотип VEGF -936 C>C. Відповідно до результатів W. Renner та співавт., варіант VEGF -936 C>T може бути важливим фактором, що визначає рівень VEGF у плазмі.

**Поліморфізм VEGF-A -405 G>C** є промоторним. Генотип GG пов'язаний з найвищими

рівнями VEGF-A у плазмі [16]. Алеель G цього поліморфізму пов'язана зі зниженим ризиком тяжкої ПЕ, тоді як генотип CC пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку HELLP-синдрому [27].

*Поліморфізм промотору VEGF-A -460 C>T* перебуває в нерівноважному зв'язку з поліморфізмом -405 G>C. Доведено, що генотип TT пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку HELLP-синдрому [27].

*VEGF-A -2578 C>A* є промоторним поліморфізмом і генотипом CC, має найвищу транскрипційну активність і найбільшу кількість продукції VEGF-A лейкоцитами.

Поліморфізми VEGF-A -634 G>C і -1154 G>A розташовані в 5-й ділянці (5'UTR) гена VEGF-A, а алелі -634 C і -1154 G пов'язані зі збільшенням продукції VEGF-A. Нещодавні дослідження показали зв'язок між поліморфізмом гена VEGF і ПЕ. Виявлено, що два поліморфізми статистично пов'язані з ПЕ. Це припускає, що генетичні поліморфізми -936 C>T і -634 G>C відіграють важливу роль у розвитку цього стану. Також поліморфний локус -634 G>C гена VEGF має асоціацію з розвитком патологічного перебігу вагітності. Це відбувається за рахунок розвитку вазоконстрикції, підвищення судинної проникності та порушення процесів неангіогенезу.

**Поліморфізм гена NOS3.** Оксид азоту (NO) відіграє вирішальну роль у регуляції функції ендотелію, контролі артеріального тиску та серцево-судинному гомеостазі як потужний вазодилатор. Важливо, що концентрація NO є одним із факторів розвитку ПЕ. Показано, що NO *in vitro* та *in vivo* модулює плацентарний кровообіг, а інгібування продукції NO викликає синдроми, аналогічні, як при ПЕ у вагітних щурів. Ендотеліальна синтаза оксиду азоту (eNOS) — це фермент, який синтезує NO, каталізуючи перетворення L-аргініну в L-цитрулін. Оскільки доступність ендотеліального NO переважно регулюється його синтезом за допомогою eNOS, то ген, що кодує eNOS, NOS3, розглядається як ген-кандидат фактора ризику розвитку гестозу. Ген NOS3 розташований у хромосомі 7q35-36 довжиною 4,4 kb7. Ген містить 26 екзонів, які кодують мРНК з 4052 нуклеотидів [13,16,17,22–24,38].

Ендотеліальна дисфункція часто асоціюється зі зниженням біодоступності NO через зменшення синтезу або зі посиленням його деградації. Клінічні дослідження показують підвищення або зниження рівнів нітритів у плазмі крові

жінок з ПЕ порівняно з вагітними з фізіологічним перебігом. Розбіжності у вимірі нітритів можуть бути пов'язані з труднощами контролю за їхнім споживанням у дієті. Однак дослідження, у якому ретельно контролювали споживання нітритів, не показує зменшення вироблення NO у жінок із ПЕ. Відсутність змін NO у всьому тілі, незважаючи на підвищення артеріального тиску та пошкодження нирок при ПЕ, свідчить про специфічність для тканини зміни NOS експресії та біодоступності NO, такі, що NO у всьому тілі може неточно відображати активність у судинній системі або нирках [17,22,24,38].

Основними поліморфізмами, які підвищують ризик розвитку ПЕ, є NOS3 -894 G>T і -786 T>C. Ген NOS3 відповідає за кодування eNOS, критичного ферменту, який синтезує NO за допомогою перетворення L-аргініну в L-цитрулін у судинному ендотелії за допомогою молекулярного кисню. Циркулюючий NO — біологічно активний вільний радикал, що відіграє важливу роль у судинному гомеостазі. Ендогенно синтезований NO сприяє перфузії тканин шляхом розслаблення гладких м'язів судин. Виявлено зниження вироблення NO у жінок із ПЕ порівняно з вагітними з нормальним перебігом. Хронічне інгібування синтезу NO у вагітних щурів призвело до розвитку синдромів, подібних до ПЕ, зокрема, гіпертензії, протеїнурії, тромбоцитопенії та ЗРП [16,17,24,38]. Поліморфізм NOS3 -894 G>T знаходиться в екзоні 7, що призводить до зміни глутамату на аспартат у положенні 298. Встановлено, що ця варіація сприйнятлива до розщеплення протеазами в клітинах ендотелію, що призводить до зменшення судинного синтезу NO [16,40]. -786 T>C розташований у 5-фланговій ділянці промотору. Носії з алелем C мають суттєве зниження транскрипції eNOS та вироблення NO, що призводить до підвищеного ризику розвитку ПЕ, особливо в дослідженнях, проведених серед кавказької та африканської популяцій [17].

**Матриксні металопротеїнази (ММП)** — це протеази, які відіграють певну роль у реконструкції тканин. ММП включають: колагенази, желатинази, стромелізини, матрилізини, ММП мембранного типу та інші ММП з різною експресією тканини, розподілом за специфічністю розчинного субстрату. ММП розкладають різні білки в позаклітинному матриксі, у тому числі колаген та еластин. ММП бувають у двох формах: про-ММП, які розщеплюються іншими ММП або протеазами до активних ММП,



і ті ММП, які з самого початку перебувають в активній формі. ММП відіграють роль у ремоделюванні тканин ендометрія під час менструального циклу, а також беруть участь у реконструкції м'язового шару матки та спіральних артерій за нормального перебігу вагітності [34,35,47,49]. Оскільки нормальна вагітність передбачає значне ремоделювання маткових судин, а ММП є основними регуляторами ремоделювання тканин. Зміни експресії ММП можуть спричинити дисфункцію плацентації та недостатнє ремоделювання судин, своєю чергою, зумовити патогенез ПЕ та передчасні пологи [49].

Інвазія клітин трофобластів регулюється різноманітними факторами, а також аутокринною та паракринною регуляцією, специфічним розпізнаванням білка та імунологічною толерантністю. На інвазію впливають стимулюючі фактори (цитокіни, фактори росту, ММП) та інгібуючі фактори металопротеїназ (TIMP). На плацентарній поверхні є щонайменше три типи клітин, які експресують усі ММП, за винятком ММП-20: клітини трофобластів, стромальні клітини ендометрія та НК-клітини [20]. Децидуальні стромальні клітини, що контактують із трофобластними клітинами, експресують дуже високий рівень ММП, оптимізуючи їхній інвазійний потенціал. Сама інвазія трофобластів призводить до диференціальної експресії ММП. На ранніх термінах гестації ММП готують середовище для подальшої інвазії трофобласту. Підвищена експресія про-ММП-2 у перші 6–8 тижнів домінує над ММП-9 з подальшим зниженням концентрації, тоді як експресія про-ММП-9 збільшується з 8 до 11 тижнів, будучи переважною желатиназою до кінця вагітності [26,35], що призводить до висновку, що MMP-2 відіграє основну роль в імплантації, а MMP-9 — в інвазії. Дисрегульована секреція цих ферментів може перешкоджати фізіологічній інвазії трофобластів, тобто в жінок, у яких розвинеться ПЕ, буде інгібуватися ММП-2 і MMP-9 [26,35,47,49]. Пізніше під час вагітності знижується рівень про-MMP-3 та активної форми MMP-13 і ММП-23, а також порушується регуляція продукції про-ММП-8, -14, -19 і -23 та активної форми ММП-9, ММП-10, ММП-12, ММП-14, ММП-15, ММП-16, ММП-26 і ММП-28.

Також ММП можуть індукувати вивільнення факторів росту, розщеплюючи білки, що їх зв'язують. Ці ефекти можуть сприяти змін-

ному ремоделюванню тканин при ПЕ. Своєю чергою, ММП також можуть регулюватися факторами росту. Похідний від тромбоцитів фактор росту ВВ збільшує експресію MMP-2 у щурів. Ангіогенні фактори росту, такі як VEGF і TGF- $\beta$ , секретуються клітинами ендотелію та іншими клітинами, і діють аутокринно або паракринно для прискорення ангіогенезу. ММП можуть опосередковано мати ангіогенні ефекти VEGF через те, що мають сильну протеолітичну активність, а також можуть вивільняти ангіогенні фактори з ендотелію судин, і, зв'язно, найголовніша їхня функція — це оголення і розщеплення м'язових клітин спіральних артерій. Саме VEGF збільшує експресію ММП-1, ММП-3, ММП-7, ММП-8, ММП-9, ММП-10, ММП-13 і MMP-12. Взаємодія між ММП і VEGF на тлі внутрішньо-плацентарного та судинного ремоделювання за нормального перебігу вагітності та ПЕ повинна бути додатково вивчена для повноцінного розуміння взаємодії цих двох типів важливих молекул [49].

Рівень плазми деяких ММП та їхніх інгібіторів змінюється в жінок з ПЕ. Повідомлялося, що рівень MMP-2 в плазмі крові підвищується при ПЕ. Окрім впливу на ремоделювання судин, MMP-2 може впливати на судинну реактивність, через вироблення судинозвужувального пептиду ET-1 [49]. Крім того, підвищення рівня ММП-2 можна виявити з II триместру в плазмі жінок, у яких згодом розвинеться ПЕ. Ці дані свідчать, що дисбаланс між ММП та їхніми інгібіторами може вплинути на судинну систему жінок із ПЕ на структурному та функціональному рівнях, і найголовніше, що ці зміни можна виявити ще до появи клінічних симптомів [47,49]. Крім того, деякі ММП запропоновані, як потенційні терапевтичні мішені, для зменшення концентрації одного з найсильніших антиангіогенних факторів — розчинного ендогліну (sEng) та пом'якшення клінічних проявів ПЕ завдяки цьому. Повідомлено, що MMP-14 розщеплює Eng, щоб вивільнити форму sEng у периферичний кровотік. Цей процес сприяє зменшенню концентрації трансформуючого фактора росту  $\beta$ , сприяючи дисфункції ендотелію, що спостерігається при ПЕ. Більше того, MMP-14 і MMP-15 виявлені в синцитіотрофобластах і, як відомо, вони регулюються ET-1 протягом I триместру, який не дає проявити їхні сильні інгібуючі властивості щодо міграції та інвазії трофобласту [47,49].



## Висновки

Отже, незважаючи на значну дослідницьку базу стосовно питання ПЕ, її патогенезу, профілактики та моделей предикції, багато напрямів залишається невивченими.

Встановлено, що основним патогенетичним моментом у розвитку ПЕ є відсутність реконструкції зони стику спіральних артерій та трофобласту, що відображає дефект глибокої плацентації. Це спричиняє підвищену продукцію судинозвужувальних медіаторів від початку вагітності та прогресивне його збільшення з терміном вагітності. Це не дає змоги сформувати адекватний матково-плацентарний кровотік, що призводить до відносної гіпоксії в трофобластичній тканині, викликаючи тим самим оксидативний стрес усієї плаценти. Таке явище надалі компрометує плацентарний ворсинчастий ангиогенез і призводить до дисбалансу продукції ангиогенних та антиангиогенних факторів росту.

Доведено, що поліморфізм у генах ангиогенезу погіршує патоморфологічні стани, обумовлені ПЕ. Це пояснюється генетично запрограмованим зниженням вироблення саме ангиогенних факторів, що тим самим погіршує вищезазначений дисбаланс. Саме тому комплексне генетичне обстеження жінки на етапі прегравідарної підготовки дасть змогу прогнозувати ризики розвитку ПЕ. Такий прогноз забезпечить можливість більш раннього призначення (до 8 тижнів вагітності) препаратів, здатних поліпшити ефекти первинної плацентації та знизити показники гестаційних ускладнень і перинатальних втрат.

Усі ці напрями, які потрібно надалі розвивати, тільки доповнюють твердження, що ПЕ залишається тяжким, мультисистемним ускладненням вагітності, яке потребує розроблення нових моделей предикції та профілактики.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

1. Baig S, Kothandaraman N, Manikandan J, Rong L, Ee KH et al. (2014). Proteomic analysis of human placental syncytiotrophoblast microvesicles in preeclampsia. *Clinical proteomics*. 11 (1): 40.
2. Bányász I, Szabó S, Bokodi G, Vannay A, Vászárhelyi B, Szabó A, Tulassay T, Rigó J Jr. (2006). Genetic polymorphisms of vascular endothelial growth factor in severe pre-eclampsia. *Molecular human reproduction*. 12: 4.
3. Barrett PM, McCarthy FP, Kublickiene K, Cormican S, Judge C, Evans M, Kublickas M, Perry IJ, Stenvinkel P, Khashan AS. (2020). Adverse Pregnancy Outcomes and Long-term Maternal Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA network open*. 3 (2): e1920964.
4. Boeldt DS, Bird IM. (2017). Vascular adaptation in pregnancy and endothelial dysfunction in preeclampsia. *The Journal of endocrinology*. 232 (1): R27-R44.
5. Bonnans C, Chou J, Werb Z. (2014). Remodelling the extracellular matrix in development and disease. *Nature reviews. Molecular cell biology*. 15 (12): 786–801.
6. Brosens I, Brosens JJ, Muter J, Puttemans P, Benagiano G. (2019). Preeclampsia: the role of persistent endothelial cells in uteroplacental arteries. *American journal of obstetrics and gynecology*. 221 (3): 219–226.
7. Brosens I, Puttemans P, Benagiano G. (2019). Placental bed research: I. The placental bed: from spiral arteries remodeling to the great obstetrical syndromes. *American journal of obstetrics and gynecology*. 221 (5): 437–456.
8. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP et al. (2018). Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*. 72 (1): 24–43.
9. Cardenas-Mondragon MG, Vallejo-Flores G, Delgado-Dominguez J, Romero-Arauz JF, Gomez-Delgado A et al. (2014). Preeclampsia is associated with lower production of vascular endothelial growth factor by peripheral blood mononuclear cells. *Archives of medical research*. 45 (7): 561–569.
10. Carter AM, Enders AC, Pijnenborg R. (2015). The role of invasive trophoblast in implantation and placentation of primates. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*. 370 (1663): 20140070.
11. Chelbi ST, Vaiman D. (2008). Genetic and epigenetic factors contribute to the onset of preeclampsia. *Molecular and cellular endocrinology*. 282 (1–2): 120–129.
12. De Vivo A, Baviera G, Giordano D, Todarello G, Corrado F, D'anna R. (2008). Endoglin, PlGF and sFlt-1 as markers for predicting pre-eclampsia. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 87 (8): 837–842.
13. Demir R, Kayisli UA, Seval Y, Celik-Ozenci C, Korgun ET, Demir-Weusten AY, Huppertz B. (2004). Sequential expression of VEGF and its receptors in human placental villi during very early pregnancy: differences between placental vasculogenesis and angiogenesis. *Placenta*. 25 (6): 560–572.
14. Demir R, Kayisli UA, Cayli S, Huppertz B. (2006). Sequential steps during vasculogenesis and angiogenesis in the very early human placenta. *Placenta*. 27 (6–7): 535–539.
15. Fogacci F, Tocci G, Presta V, Fratter A, Borghi C, Cicero A. (2019). Effect of resveratrol on blood pressure: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled, clinical trials. *Critical reviews in food science and nutrition*. 59 (10): 1605–1618.
16. Francisco C, Wright D, Benkő Z, Syngelaki A, Nicolaides KH. (2017). Competing-risks model in screening for pre-eclampsia in twin pregnancy by maternal characteristics and medical history. *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the*

- official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 50 (4): 501–506.
17. Gannoun MBA, Zitouni H, Raguema N, Maleh W, Gris JC, Almawi W, Mahjoub T. (2015). Association of common eNOS/NOS3 polymorphisms with preeclampsia in Tunisian Arabs. *Gene*. 569 (2): 303–307.
  18. Lash GE, Schiessl B, Kirkley M, Innes BA, Cooper A, Searle RF, Robson SC, Bulmer JN. (2006). Expression of angiogenic growth factors by uterine natural killer cells during early pregnancy. *Journal of leukocyte biology*. 80 (3): 572–580.
  19. Leonardo DP, Albuquerque DM, Lanaro C, Baptista LC, Cecatti JG et al. (2015). Association of Nitric Oxide Synthase and Matrix Metalloproteinase Single Nucleotide Polymorphisms with Preeclampsia and Its Complications. *PloS one*. 10 (8): e0136693.
  20. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ et al. (2004). Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *The New England journal of medicine*. 350 (7): 672–683.
  21. Loskutova TO, Demchenko TV, Bredihina OA. (2021). Оксидативний стрес та антиоксидантний захист при ранній та пізній преєклампсії вагітних. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 1: 93–98. [Loskutova TO, Demchenko TV, Бредихіна ОА. (2021). Оксидативний стрес та антиоксидантний захист при ранній та пізній преєклампсії вагітних. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 1: 93–98].
  22. Loskutova TO, Demchenko TV, Kryachkova NV. (2020). Gene polymorphism of blood coagulation factors and endothelial dysfunction in early and late preeclampsia. *Medicni perspektivi (Medical perspectives)*. 25 (2): 66–71. [Loskutova TO, Demchenko TV, Крячкова ЛВ. (2020). Поліморфізм генів факторів згортання крові та ендотеліальної дисфункції при ранній та пізній преєклампсії вагітних. *Медичні перспективи*. 25 (2): 67–71].
  23. Loskutova TO. (2018). Polimorfizm geniv sistemi gemostazu, endotelialnoy disfunkciyi ta regulyaciyi arterialnogo tisku u vagitnih iz preeklampsiiyeyu ta zatrimkoju rozvitu ploda. *Patologiya*. 15 (1): 29–33. [Loskutova TO. (2018). Поліморфізм генів системи гемостазу, ендотеліальної дисфункції та регуляції артеріального тиску у вагітних із преєклампсією та затримкою розвитку плода. *Патологія*. 15 (1): 29–33].
  24. Makris A, Thornton C, Thompson J, Thomson S, Martin R, Ogle R, Waugh R, McKenzie P, Kirwan P, Hennessy A. (2007). Uteroplacental ischemia results in proteinuric hypertension and elevated sFLT-1. *Kidney international*. 71 (10): 977–984.
  25. Masoura S, Kalogiannidis I, Makedou K, Theodoridis T, Koiou K, Gerou S, Athanasiadis A, Agorastos T. (2014). Biomarkers of endothelial dysfunction in preeclampsia and neonatal morbidity: a case-control study. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 175: 119–123.
  26. Nagase H, Visse R, Murphy G. (2006). Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovascular research*. 69 (3): 562–573.
  27. Nagy B, Savli H, Molvarec A, Várkonyi T, Rigó B, Hupucz P, Rigó JJr (2008). Vascular endothelial growth factor (VEGF) polymorphisms in HELLP syndrome patients determined by quantitative real-time PCR and melting curve analyses. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 389 (1–2): 126–131.
  28. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). (2010). Hypertension in Pregnancy: The Management of Hypertensive Disorders During Pregnancy. RCOG Press. PMID: 22220321. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22220321/>.
  29. O'Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A et al. (2017). Multicenter screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks' gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations. *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 49 (6): 756–760.
  30. O'Gorman N, Wright D, Rolnik DL, Nicolaides KH, Poon LC. (2016). Study protocol for the randomised controlled trial: combined multimarker screening and randomised patient treatment with ASpirin for evidence-based PREeclampsia prevention (ASPRE). *BMJ open*. 6 (6): e011801.
  31. Oshovskij V, Nikolenko M, Polyakova Ye. (2021). Rezultati vagitnostej u paciyentok z nadzvichajno visokim spivvidnoshennjam sFit-1/PIGF ceriya klinichnih vipadkiv. *Reproduktivne zdorov'ya zhinki*. 1: 17–20. [Ошовський В, Ніколенко М, Полякова Є. (2021). Результати вагітностей у пацієнток з надзвичайно високим співвідношенням sFit-1/PIGF: серія клінічних випадків. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 1: 17–20].
  32. Oshovskyy V, Arbuzova S, Nikolenko M, Mylytsya K. (2022). Pregnancy outcomes in women with extremely high sftt-1/pigf ratio: case series. *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland: 1960)*. 75 (1): 141–143.
  33. Oshovskyy V, Mylytsya K. (2021). Extremely early intrauterine growth restriction with dramatic sFit-1/PIGF ratio. *Gazzetta Medica Italiana*. 180: 3.
  34. Palei AC, Granger JP, Tanus-Santos JE. (2013). Matrix metalloproteinases as drug targets in preeclampsia. *Current drug targets*. 14 (3): 325–334.
  35. Pandey AK, Bhattacharya P, Shukla SC, Paul S, Patnaik R. (2015). Resveratrol inhibits matrix metalloproteinases to attenuate neuronal damage in cerebral ischemia: a molecular docking study exploring possible neuroprotection. *Neural regeneration research*. 10 (4): 568–575.
  36. Papazoglou D, Galazios G, Koukourakis MI, Panagopoulos I, Kontomanolis EN, Papatheodorou K, Maltezos E. (2004). Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and pre-eclampsia. *Molecular human reproduction*. 10 (5): 321–324.
  37. Perez-Sepulveda A, Torres MJ, Khoury M, Illanes SE. (2014). Innate immune system and preeclampsia. *Frontiers in immunology*. 5: 244.
  38. Perlik M, Seremak-Mrozikiewicz A, Barlik M, Kurzawińska G, Kraśnik W, Drews K. (2012). Warianty genetyczne śródbłonkowej syntazy tlenu azotu (eNOS) w nadciśnieniu ciążowym i stanie przedrzucawkowym [Genetic variants of endothelial nitric synthase in gestational hypertension and preeclampsia]. *Ginekologia polska*. 83 (9): 652–659.
  39. Sakar MN, Atay AE, Demir S, Bakir VL, Demir B, Balsak D, Akay E, Ulusoy AI, Verit FF. (2015). Association of endothelial nitric oxide synthase gene G894T polymorphism and serum nitric oxide levels in patients with preeclampsia and

- gestational hypertension. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians. 28 (16): 1907–1911.
40. Salimi S, Naghavi A, Mokhtari M, Noora M, Yaghmaei M. (2012). Lack of relationship between endothelial nitric oxide synthase gene 4b/a and T-786C polymorphisms with preeclampsia in southeast of Iran. Archives of gynecology and obstetrics. 285 (2): 405–409.
41. Shibuya M. (2006). Vascular endothelial growth factor receptor-1 (VEGFR-1/Flt-1): a dual regulator for angiogenesis. Angiogenesis. 9 (4): 225–231.
42. Staines-Urias E, Paez MC, Doyle P, Dudbridge F, Serrano NC, Ioannidis JP, Keating BJ, Hingorani AD, Casas JP. (2012). Genetic association studies in pre-eclampsia: systematic meta-analyses and field synopsis. International journal of epidemiology. 41 (6): 1764–1775.
43. Valensise H, Vasapollo B, Gagliardi G, Novelli GP. (2008). Early and late preeclampsia: two different maternal hemodynamic states in the latent phase of the disease. Hypertension (Dallas, Tex.: 1979). 52 (5): 873–880.
44. Van Rijn BB, Bruinse HW, Veerbeek JH, Post Uiterweer ED, Koenen SV, van der Bom JG, Rijkers GT, Roest M, Franx A. (2016). Postpartum Circulating Markers of Inflammation and the Systemic Acute-Phase Response After Early-Onset Preeclampsia. Hypertension (Dallas, Tex.: 1979). 67 (2): 404–414.
45. Watson CJ, Webb NJ, Bottomley MJ, Brenchley PE. (2000). Identification of polymorphisms within the vascular endothelial growth factor (VEGF) gene: correlation with variation in VEGF protein production. Cytokine. 12 (8): 1232–1235.
46. Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Poon LC, Nicolaides KH. (2015). Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal characteristics and medical history. American journal of obstetrics and gynecology. 213 (1): 62.e1-62.e10.
47. Yamamoto K, Murphy G, Troeberg L. (2015). Extracellular regulation of metalloproteinases. Matrix biology: journal of the International Society for Matrix Biology. 44–46: 255–263.
48. Zhou Y, Bellinger V, Feng KT, McMaster M, Fisher SJ. (2003). Human cytotrophoblasts promote endothelial survival and vascular remodeling through secretion of Ang2, PlGF, and VEGF-C. Developmental biology. 263 (1): 114–125.
49. Zhu JY, Pang ZJ, Yu YH. (2012). Regulation of trophoblast invasion: the role of matrix metalloproteinases. Reviews in obstetrics & gynecology. 5 (3–4): e137–e143.

**Відомості про авторів:**

**Ющенко Максим Ігорович** — очний денний аспірант каф. акушерства, гінекології та перинатології ФПО Дніпровського ДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. <https://orcid.org/0000-0001-7549-4664>.

**Дука Юлія Михайлівна** — д.мед.н., доц. каф. акушерства, гінекології та перинатології ФПО Дніпровського ДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. <https://orcid.org/0000-0003-1558-9850>.

Стаття надійшла до редакції 03.05.2022 р.; прийнята до друку 17.09.2022 р.