

# Современный взгляд на проблему нарушения иммунологической регуляции плодово-материнских взаимодействий с ранних сроков беременности (обзор литературы)

Газиева И.А. – к.б.н., с.н.с. отделения иммунологии и микробиологии ФГУ «НИИ ОММ Росмедтехнологий», г. Екатеринбург

Чистякова Г.Н. – д.м.н., руководитель отделения иммунологии и микробиологии ФГУ «НИИ ОММ Росмедтехнологий», г. Екатеринбург

## Modern view at the failure of immune regulation of fetal-maternal interaction from early terms of pregnancy

Gazieva I.A., Chistjakova G.N.

### Резюме

В обзоре проанализированы данные современной литературы об иммунопатогенетических аспектах формирования гестационных осложнений с ранних сроков беременности. Представлен современный взгляд на формирование перинатальной патологии с позиций нарушения иммунологической регуляции плодово-материнских взаимодействий, обуславливающего неполноценность ангиогенеза, дисфункцию эндотелия, «воспалительную» трансформацию микроциркуляции, оксидативный стресс, усиление процессов апоптоза, повышение коагуляционного потенциала крови. Обсуждается перспектива поиска ранних иммунологических критериев развития осложнений гестационного процесса.

**Ключевые слова:** беременность, иммунологическая толерантность; ангиогенез; эндотелий; оксидативный стресс.

### Resume

The review analyzes the data available in the current literature on the role of immunopathogenetic aspects in development of gestational complications from early terms of pregnancy. Presented modern view at the failure of immune regulation of fetal-maternal interaction provoke consequently perinatal pathology. The altered "cross-talk" determine defective angiogenesis, endothelial dysfunction, «pro-inflammatory» microcirculation transformation, oxidative stress, increase apoptosis and coagulation activity. Future search trend of early immunologic criteria of subsequent complications of pregnancy is discussed.

**Key words:** early terms of pregnancy, immune tolerance, angiogenesis, endothelium, oxidative stress

В последнее время достигнут существенный прогресс в понимании механизмов сохранения и развития плода в организме беременной женщины, что является особой формой успешной «трансплантации», осуществляемой самой природой [1, 2]. В процессе развития беременности между двумя генетически различающимися организмами формируются сложные иммунологические взаимоотношения, основанные на принципе прямой и обратной связи, что обеспечивает гармоничное развитие плода и препятствует его отторжению как своего рода аллотрансплантата. Важнейшим фактором нормально протекающей беременности является иммунологическая толерантность материнского организма к антигенам плода, обусловленная различными механизмами.

Наряду с этим, процесс гестации представляет собой состояние иммунологического баланса, при котором материнская иммунная система должна поддерживать нормальную иммунокомпетентность в отношении чужеродных микроорганизмов. При недостаточной иммунологической толерантности в процессе беременности развивается гиперреактивность, приводящая к иммунопатологическим процессам (образованию цитотоксических антител, в том числе антиэндотелиальных, антитромбоцитарных, антилейкоцитарных, антифосфолипидных; развитию иммунного воспаления в тканях и сосудистой стенке; формированию синдрома системного воспалительного ответа у плода) [2, 3, 4].

Иммунные механизмы при беременности включаются уже на стадии имплантации оплодотворенной яйцеклетки и в дальнейшем в значительной степени обуславливают ее физиологическое течение. Через 96 часов после оплодотворения клетки развивающегося эмбриона начинают экспрессировать антигены отцовского происхождения, однако материнская иммунная система не

---

Ответственный за ведение переписки -  
Газиева Ирина Александровна,  
620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 1  
e-mail: uchsek@niiommm.ru

только не отторгает, но и включает механизмы защиты плода. Этот феномен выживания семналлогенного плода до сих пор остается загадкой. По современным представлениям, иммунологические взаимоотношения между организмами матери и плода являются двусторонним коммуникационным процессом, определенным, с одной стороны, презентацией фетальных антигенов, а с другой – распознаванием и реагированием на эти антигены материнской иммунной системы. На сегодняшний день является общепризнанным, что иммунологическое распознавание беременности представляет собой важный момент для дальнейшего успешного прогрессирования гестации, а неадекватное узнавание антигенов плода может приводить к репродуктивным потерям [4, 5]. Анализ закономерностей регуляции при физиологической беременности позволит подойти к решению многих задач, связанных, в том числе, и с выявлением иммунопатогенетических аспектов формирования гестационных осложнений.

Современные репродуктивные технологии открыли возможность искусственного оплодотворения женщины тотально аллогенным эмбрионом, полученным *in vitro* из донорских ооцитов и спермы, что является совершенно новой, причем неестественной и эволюционно невозможной для человеческого организма ситуацией. Удивительно, что в ряде случаев вынашивание аллогенного плода женщиной происходит успешно, без возникновения иммунного конфликта, что подчеркивает важность участия механизмов иммунной привилегированности не только материнского организма, но и самого плода, учитывая, прежде всего, непосредственный контакт аллогенной плаценты плода и материнской децидуальной оболочки, перенос между материнским организмом и плодом различных молекулярных компонентов и даже клеток. Важная роль плода в обеспечении иммунной привилегии аргументируется и нередкими случаями внематочной беременности, когда прогрессирующее в течение некоторого времени развитие плода прерывается вследствие анатомической деструкции материнских тканей его возрастающими размерами. Один из выводов, который можно извлечь из данных по искусственной аллогенной репродукции, заключается в том, что женский организм воссоздает при физиологической беременности механизмы иммунной привилегии независимо от степени аллогенности плода. По-видимому, ведущей системой иммунитета материнского организма, определяющей механизмы иммунной привилегированности, индифферентные к аллогенности плода, должна быть система врожденного иммунитета. Возможно, поэтому имплантация эмбриона сопровождается всплеском образования воспалительных цитокинов за счет прилива лейкоцитов с последующим резким изменением клеточного состава в децидуализирующем эндометрии, в котором на NK-клетки приходится до 20-40%, на макрофаги – до 10-20% [4, 6].

Исследования последних десятилетий показали, что активация иммунной системы необходима для физиологического течения беременности. Децидуальные  $\gamma\delta$ -T-клетки играют важную роль в реализации иммуномодулирующего эффекта. Конечным этапом распозна-

вания беременности иммунной системой является активация генов, ответственных за продукцию прогестероновых рецепторов на NK-клетках и лимфоцитах. В присутствии прогестерона активированные лимфоциты и децидуальные CD56+ клетки продуцируют прогестерониндуцированный блокирующий фактор (PIBF), который, воздействуя на естественные киллерные клетки, подавляет их активность, стимулируя образование больших гранулярных лимфоцитов (CD56+CD16-), обладающих меньшим цитотоксическим потенциалом, и направляет иммунный ответ матери по Th2-пути, опосредованному регуляторными цитокинами IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 [7, 8, 9]. При низком содержании прогестерона или снижении уровня экспрессии прогестероновых рецепторов страдает и выработка PIBF. В этом случае иммунный ответ матери на трофобласт характеризуется образованием лимфоцитинактивированных киллеров (LAK), несущих маркеры CD56+CD16+, и превалярованием Th1-пути, связанного с продукцией ряда провоспалительных цитокинов (IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-12, IL-18), участвующих в реализации клеточноопосредованной цитотоксичности [10, 11, 12]. Провоспалительные цитокины обладают не только прямым эмбриотоксическим эффектом, но и ограничивают инвазию трофобласта, нарушая его нормальное формирование [13, 14, 15]. Кроме того, избыточное количество провоспалительных цитокинов ведет к активации протромбиназы, что обуславливает нарушения в системе гемостаза, формирование тромбозов, инфаркты и отслойку трофобласта, и в итоге может приводить к ранним эмбриональным потерям. Сохранение беременности в этих условиях приводит в дальнейшем к формированию первичной плацентарной недостаточности [2, 4, 10].

### **Имунопатогенетические аспекты формирования гестационных осложнений**

Плацента играет решающую роль в обеспечении селективного транспорта нутриентов и продуктов обмена между организмом матери и плода, а также в продукции гормонов, цитокинов и ангиогенных факторов роста, необходимых для нормального протекания беременности [16]. Иммунорегуляторная роль плаценты заключается также в избирательной фильтрации антигенов, антител и клеток, что обеспечивает необходимую антигенную стимуляцию матери, формирование механизмов взаимной толерантности матери и плода, а так же пассивный иммунитет плода со второго триместра беременности.

Любые воздействия, изменяющие иммунологическую реактивность женщины непосредственно перед наступлением или во время беременности, могут нарушать формирование сложных механизмов обеспечения иммунологического гомеостаза в системе «мать-плацента-плод». Нарушение нормальных иммунологических взаимоотношений между матерью и плодом приводит к формированию серьезных гестационных осложнений [17, 18, 19]. Сегодня происходит переосмысление роли нарушения иммунорегуляции и иммунологической толерантности при беременности в формировании перинатальной патологии с позиции современных иммунопатологиче-

ских теорий. Смена парадигм, произошедшая в результате кардинального расширения представлений о системных сосудистых нарушениях, сопутствующих начальным стадиям развития перинатальной патологии (преэклампсии, задержки внутриутробного роста плода, отслойки нормально расположенной плаценты и др.) позволила сделать вывод об их патогенетической общности [20, 21, 22, 23]. На сегодняшний день роль эндотелиальной дисфункции в формировании таких осложненных беременностей, как гестоз и задержка роста плода, является общепризнанной. Гестоз рассматривается с позиций иммунного воспаления сосудистой стенки (эндотелиоза), при котором активация компонентов микрососудистого русла сопровождается гиперкоагуляционными нарушениями [24, 25, 26]. Плацентарную недостаточность и ЗВУР связывают с нарушением выработки ангиогенных факторов и эндотелиальной дисфункцией, опосредующих патологические изменения системной материнской гемодинамики в период эмбрио- и раннего фетогенеза [23, 27].

Наступление беременности сопряжено с важнейшим биологическим процессом ангиогенеза, с которым связано нормальное развитие сосудистой сети и формирование плаценты. Изменения в становлении полноценной сосудистой системы, наряду с нарушением процессов пролиферации трофобласта, его миграции и инвазии, очевидно, являются универсальными пусковыми механизмами для большинства отклонений в нормальном течении гестации. Современные исследования позволили установить, что среди внутриклеточных регуляторов, контролирующих рост и развитие сосудов, важное место занимают биологически активные полипептиды – факторы роста, стимулирующие или ингибирующие ангиогенез, а также другие клеточные процессы, включая митогенные эффекты. Среди достаточно большого числа факторов роста ключевую роль в процессах ангиогенеза, дифференцировки, инвазии, миграции трофобласта, в контроле последующего развития плацентарной ткани и ее сосудистой сети играют сосудисто-эндотелиальный фактор роста (VEGF), эпидермальный фактор роста (EGF) и трансформирующий фактор роста (TGF), причем два последних фактора роста стимулируют экспрессию гена первого [16, 28, 29].

Для реализации действия факторов роста, как и других соединений, обладающих регулирующим действием, необходимо связывание их со специфическими рецепторами, которые чаще всего представлены несколькими изомерами (растворимыми и трансмембранными), обладающими тирозинкиназной активностью. Модификация экспрессии и структурной конформации рецепторов, как и самих факторов роста, влияет на скорость и направленность регулируемых ими процессов, в том числе на интенсивность ангиогенеза. Однако характер ангиогенеза, продукция ангиогенных факторов роста и их рецепторов являются не единственными параметрами, определяющими состояние маточно-плацентарного и плацентарно-эмбрионального кровообращения. Последние во многом зависят также от свойств эндотелия и баланса эндотелиальных факторов, контролирующих тонус сосудов, нару-

шение которого – результат неадекватного образования вазоактивных веществ. Дисфункция эндотелия, нередко возникающая при осложненном течении беременности, как наиболее ранняя фаза повреждения сосуда, связана, прежде всего, с нарушением синтеза оксида азота (NO), обладающего мощным вазодилататорным действием и вазоконстриктора эндотелина-1 [20, 28].

Этапы формирования плаценты определяются соотношением про- и антиангиогенных факторов, что обеспечивает нормальное функционирование системы мать-плацента-плод. В ткани плаценты формируется специфическое цитокиновое и клеточное равновесие, определяющее нормальное течение беременности и ее успешный исход. Нарушение баланса факторов ангиогенеза и апоптоза и иммунологической адаптации, с одной стороны, может являться следствием системной эндотелиальной дисфункции, проявляющейся в виде различных осложнений гестационного процесса, а с другой – триггером нарушений функционального состояния эндотелия [30].

Действие факторов, которые приводят к нарушениям фетального роста, изучается многие годы. Исследования XX века фокусировались, в основном, на нарушениях «второй волны» инвазии трофобласта артериями мюметрии. Достижения последних лет значительно изменили наше представление о механизмах и времени формирования осложненной гестационного процесса. Сегодня акценты в перинатальной диагностике состояния и развития плода сместились к первому триместру беременности, поскольку в течение первых 12 недель гестации происходит формирование функциональной гемодинамической системы, обеспечивающей все виды обмена веществ и гомеостатическое равновесие между двумя генетически различающимися организмами [31, 32, 33, 34]. Именно в этот отрезок времени закладываются основы формирования перинатальной патологии, прежде всего плацентарной недостаточности и задержки роста плода, в связи с чем в последние годы внимание всего мирового научного сообщества приковано к ранним срокам беременности [35, 36, 37, 38].

Возможности оценки течения беременности, начиная с ранних сроков, немногочисленны. Усилия отечественных и зарубежных ученых направлены на разработку новых технологий оценки плацентарной системы и состояния плода с первого триместра гестации [31, 36, 39]. В конце XX века выявлена четкая взаимосвязь между некоторыми УЗИ- и биохимическими параметрами в ранних сроках гестации и риском дальнейших неблагоприятных перинатальных исходов [29, 32, 40]. Несмотря на то, что большое количество работ посвящено поиску скрининговых маркеров осложненной беременности, для доказательства их клинической значимости необходимы дальнейшие исследования. Большое количество зарубежных исследований в этой сфере посвящены, главным образом, поиску предикторов развития преэклампсии, тогда как отечественные ученые в последние десятилетия большое внимание уделяют не только прогнозированию гестоза/преэклампсии, но и плацентарной недостаточности (ПН) и синдрома задержки роста плода как декомпен-

сированной стадии ПН. Достижения и успехи, сделанные в этом направлении, позволяют с оптимизмом относиться к потенциальным возможностям новых разрабатываемых способов доклинической диагностики и прогнозирования перинатальной патологии [28, 40, 41].

В связи с тем, что в зарубежной и отечественной литературе имеют место определенные терминологические расхождения, необходимо учитывать, что в основе развития гестоза/преэклампсии и ЗВУР лежит снижение плацентарной перфузии, таким образом, плацентарная недостаточность (нарушение функции и перфузии плаценты) играет ключевую роль в патогенезе данных осложнений беременности и является, если не основным этиопатогенетическим фактором их развития, то обязательным условием [42, 43, 44]. Задержка роста плода при беременности, осложненной преэклампсией, опосредована плацентарной недостаточностью, связанной с нарушением адекватной инвазии трофобласта, редукцией плацентарного кровотока, лимитирующей обмен нутриентами между организмами матери и плода, а также изменением продукции физиологически активных веществ. Манифестация преэклампсии вторична по отношению к органичной гипоперфузии, возникающей как результат вазоконстрикции, внутрисосудистой коагуляции и снижения объема крови в материнской циркуляции. Современные гипотезы предполагают, что данное осложнение опосредовано цитотоксическими факторами, высвобождаемыми плацентой. Несмотря на то, что эти гипотезы получили широкое признание, научные доказательства их весьма немногочисленны.

Современные исследования свидетельствуют о том, что нарушения соотношения циркулирующих стимуляторов и ингибиторов ангиогенеза занимают центральное место в патогенезе преэклампсии. Наряду с антиангиогенным статусом, другими механизмами развития преэклампсии являются: генетическая предрасположенность, нарушения физиологической трансформации спиральных артерий, хроническая маточно-плацентарная ишемия, нарушения иммунологической адаптации и чрезмерно выраженный провоспалительный ответ материнского организма на антигены плодового происхождения, эндотелиальная дисфункция, усиление процессов апоптоза/некроза трофобласта, эндогенная интоксикация, обусловленная, в том числе, токсическими эффектами липопротеинов очень низкой плотности, и др. [27, 36, 45].

Не останавливаясь на генетических аспектах, которые, без всякого сомнения, предопределяют течение беременности и плодово-материнские отношения в целом, проанализируем более подробно данные последних лет, касающиеся прогностической роли сигнальных молекул и различных регуляторных факторов. Такие патологические процессы, как нарушение инвазии трофобласта, неполное преобразование материнских спиральных артерий, усиление запрограммированной гибели клеток трофобласта и плацентарная ишемия ассоциируются с высвобождением специфических субстанций, которые, как и свободные фетальные ДНК и РНК, могут быть обнаружены в материнской циркуляции, определены и использо-

ваны для раннего прогнозирования преэклампсии и ЗВУР до появления клинических симптомов этих осложнений беременности [42, 46]. Среди регуляторных молекул, участвующих в формировании плаценты и играющих важную роль в осуществлении материнско-фетальных взаимодействий, большое внимание уделяется рецептору к IL-2, инсулиноподобному фактору (IGF-1) и связывающему его протенину (IGF-BP1), плацентарному фактору роста (PlGF), ассоциированному с беременностью протенину А (PAPP-A), фактору роста гепатоцитов, ингибину А, активину А, хорионическому гонадотропину и некоторым другим маркерам, определение которых дает возможность прогнозирования преэклампсии и ЗВУР с ранних сроков гестации.

## Нарушение процессов ангиогенеза

Васкуло- и ангиогенез являются важными стадиями васкуляризации плаценты, опосредующей формирование маточно-плацентарной циркуляции. Регуляция развития кровеносных сосудов осуществляется ангиогенными факторами роста, которые играют важную роль в сохранении нормальной функции эндотелия в период гестации. Ангиогенез относится к формированию капиллярной сети из предшествующих сосудов в эмбриональный период и во взрослом организме, в то время как васкулогенез представляет собой развитие новых кровеносных сосудов посредством дифференцировки эндотелиальных предшественников (ангиобластов). Члены семейства сосудисто-эндотелиального фактора являются главными медиаторами васкуло- и ангиогенеза как в период развития организма, так и в патологических условиях. VEGF опосредует свою активность, главным образом, с помощью 2-х тирозинкиназных рецепторов, VEGFR-1 и VEGFR-2 [16, 45, 47].

Одним из основных ингибиторов ангиогенеза является растворимая форма рецептора sVEGFR-1. Этот эндогенный протенин плацентарного происхождения способен связывать проангиогенные факторы VEGF и PlGF, тем самым блокируя их функции [35, 48]. Эндоглин (Eng), наряду с sVEGFR-1, является протенином, регулирующим проангиогенное действие TGF- $\beta$  посредством блокирования связывания TGF- $\beta$  с его рецепторами, и недавними исследованиями доказано, что его растворимая форма sEng также играет ключевую роль в патофизиологии преэклампсии. В работах Masuyama H. et al. (2007), Romero R. et al. (2008) показано, что уровень sEng существенно повышается при беременности, осложненной преэклампсией [49, 50]. По данным ряда авторов, определение уровня sVEGFR-1 и sEng в циркуляции при беременности может быть полезным диагностическим и скрининговым инструментом для выделения группы риска по развитию преэклампсии [51, 52]. Staff A.S. et al., (2009) установили, что преэклампсия и ЗВУР характеризуются антиангиогенным профилем в соответствии со снижением сывороточного уровня PlGF и повышенном соотношении sVEGFR-1+sEng/PlGF [52]. Этими же авторами сообщается, что аналогичный антиангиогенный профиль имеет место и в случае физиологически протекаю-

шей беременности у женщин старшего репродуктивного возраста, что, по мнению авторов, указывает на биологический механизм, опосредующий фактор риска развития преэклампсии. По данным Chaiworapongsa T. et al. (2008), концентрация растворимой формы еще одного из рецепторов VEGF, а именно sVEGFR-2, снижена при беременности, осложненной преэклампсией или ЗВУР без присоединения признаков преэклампсии [53]. VEGFR-2 опосредует практически все наблюдаемые эффекты VEGF на эндотелий, а VEGFR-1 действует преимущественно как лиганд-связывающая молекула, изолирующая VEGF от VEGFR-2-опосредованных сигналов [54]. Снижение уровня sVEGFR-2 при данных осложнениях гестации авторы считают отражением сниженной функции эндотелиальных клеток. Исследованиями Ohkuchi et al. (2009) доказано, что для большинства женщин с гестационной протеинурией было характерно повышение уровня sEng, а также соотношения sVEGFR-1/PlGF, что, по мнению авторов, может быть связано с субклинической преэклампсией [55].

Морфологические исследования обнаруживают недостаточное развитие плацентарных сосудов и увеличение митотического индекса клеток трофобласта при ЗВУР. Ahmed et al., (2000) предположили, что относительно высокий уровень кислорода в межворсинчатом пространстве при ЗВУР лимитирует ангиогенез нарушением экспрессии VEGF и PlGF [56]. На всем протяжении беременности экспрессии VEGF и PlGF является диаметрально противоположной, причем увеличение уровня PlGF и снижение VEGF совпадают с выраженностью плацентарной оксигенации. Так, экспрессия VEGF повышается в несколько раз в трофобласте, культивированном в условиях гипоксии (1% O<sub>2</sub>), в то время как экспрессия PlGF снижается [57]. Полученные результаты подтверждают различные регуляторные механизмы, определяющие уровень экспрессии факторов роста в трофобласте. По данным Chaiworapongsa T. et al., (2008), у женщин, родивших маловесных для гестационного возраста детей, значения концентрации в плазме sVEGFR-1 были существенно выше, чем у женщин, беременность которых завершилась рождением детей с нормальным весом, но ниже, чем у женщин, беременность которых осложнилась преэклампсией [58]. При этом наиболее высокие значения данного фактора выявлялись у пациенток с нарушением показателей доплерометрии маточных артерий. Кроме того, при нарушениях показателей маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотоков наблюдалось наиболее высокое значение изменения плазменной концентрации sVEGFR-1 ( $\Delta$  sVEGFR-1, разницы между наблюдаемой и ожидаемой в соответствии с несложившейся беременностью плазменной концентрацией фактора) и наоборот, при нормальных гемодинамических показателях зафиксированы самые низкие значения  $\Delta$  sVEGFR-1. Catarino C. et al. (2009) выявили существование тесной взаимосвязи между эндотелиальной дисфункцией и нарушением процессов ангиогенеза, обусловленных нарушением выработки sVEGFR-1 как в материнской, так и плодовой циркуляции [16].

Изменения в выработке ангиогенных факторов имеют место не только в период клинических проявлений преэклампсии, но и за несколько недель до них [32, 35, 51, 59]. Ангиогенный баланс является решающим для дифференцировки и инвазии цитотрофобласта [48]. Исследования ряда зарубежных авторов показали, что изменение концентрации sEng, sVEGFR-1 и PlGF предшествовали клинической манифестации преэклампсии с I или начала II триместра, а изменения уровня sEng и PlGF в это же время являлись предикторами рождения детей с малым для гестационного возраста весом [29, 50]. Как уже было отмечено, предикторной значимостью обладает не только концентрация факторов роста, но и их соотношения. Grill et al. (2009), Bdolah Y. et al. (2008) сообщают о предшествующем клиническим признакам преэклампсии повышению уровня sVEGFR-1, оказывающего антагонистическое действие на передачу сигналов, опосредованных PlGF и VEGF, и отношения sVEGFR-1/PlGF [60, 61]. Увеличение содержания ингибитора ангиогенеза и соотношения, отражающего баланс ангиогенных факторов, авторы связывают с плацентарной ишемией и сопутствующей ей гипоксией. Levine et al. (2006) показали, что повышение уровня sEng, сопровождающееся увеличением индекса sVEGFR-1/PlGF, начинается за 2-3 месяца до манифестации преэклампсии, и комбинация данных факторов обладает высокой предикторной значимостью [62]. По данным Moore Simas T.A. et al. (2007), индекс sVEGFR-1/PlGF во II триместре (22-26 недель) был существенно выше у женщин, беременность которых осложнилась преэклампсией до 34 недель гестации, а уровень sVEGFR-1 был значительно выше у пациенток, беременность которых осложнилась преэклампсией после 34 недель гестации, что позволяет использовать эти маркеры в качестве предикторов высокого риска развития данного осложнения [63]. Lim I.H. et al. (2008) приводят в качестве наиболее эффективных и точных предикторов развития преэклампсии повышение уровня sVEGFR-1 и sEng, снижение содержания PlGF и TGF- $\beta$ 1, а также повышение соотношений sVEGFR-1/PlGF, sEng/TGF- $\beta$ 1, sVEGFR-1+sEng/PlGF+TGF- $\beta$ 1 во втором триместре беременности [64]. Этими авторами установлено, что комбинированное соотношение ангиогенных факторов продемонстрировало самую низкую долю ложноположительных результатов и наиболее высокий относительный риск развития преэклампсии, что свидетельствует о наиболее высокой предсказательной ценности предложенного индекса. De Vivo A. et al. (2008) также установили высокую предикторную значимость некоторых из приведенных выше маркеров/соотношений. Авторы показали, что в 24-28 недель гестации для прогнозирования преэклампсии имеет значение повышение уровня sVEGFR-1 и sEng, а также соотношения sVEGFR-1/PlGF, обладавшего наибольшей прогностической значимостью [38]. По данным Espinoza J. et al. (2007), в 22-26 недель гестации нарушение кровотоков маточных артерий и уровень PlGF менее 280 пг/мл являются независимыми факторами высокого риска развития преэклампсии и ЗВУР без проявления симптомов преэклампсии в популяции низкого риска

[59]. Эта же группа авторов установила, что плазменная концентрация sVEGFR-1 в вышеуказанный период может быть использована для прогнозирования раннего проявления и/или тяжелой преэклампсии.

Рядом авторов показана предикторная значимость не только уровня факторов роста, но и разницы концентраций ингибиторов и стимуляторов ангиогенеза в определенном периоде времени. Erez et al. (2008) установили, что увеличение концентрации sEng между первым (6-15 недель) и вторым (20-25 недель) триместрами беременности представляет риск развития предродовой преэклампсии и рождения маловесных детей, повышение содержания sVEGFR-1 в тот же период увеличивает риск развития преэклампсии, субнормальное увеличение концентрации PlGF в материнской циркуляции в сравнении с физиологической беременностью также является фактором риска для дальнейшего развития преэклампсии перед родами или в родах, а изменение комбинации трех факторов PlGF/sEng×sVEGFR-1 представляет риск последующего развития предродовой преэклампсии [65]. Пациентки с существенным изменением индекса sEng×sVEGFR-1 имеют повышенный относительный риск, как развития предродовой преэклампсии, так и рождения маловесных детей.

Несмотря на то, что различные биомаркеры обнаруживают изменения уровня в материнской циркуляции на пресимптоматической стадии преэклампсии, эти протенины обладают недостаточной дискриминирующей предикторной силой на индивидуальном уровне. Некоторые авторы отмечают повышение предикторной ценности биохимических маркеров при использовании их в сочетании с другими скрининговыми методами, такими как доплерометрия в ранние сроки беременности. Наиболее перспективными и многообещающими в плане прогнозирования преэклампсии являются на сегодняшний день плацентарный протенин-13 (PP-13), sVEGFR, PlGF и sEng, которые в сочетании с доплерометрическими показателями позволяют проводить скрининг на относительно ранней стадии (уже в первом триместре беременности) [32, 66, 67]. Тем не менее, до сих пор представлено относительно мало данных, подтверждающих клиническое использование этих маркеров.

## Активация эндотелия и провоспалительный ответ

В связи с тем, что процессы ангиогенеза регулируются и определяются событиями, связанными с активацией иммунной системы, многие авторы уделяют большое внимание изучению роли цитокинов и других сигнальных молекул в патогенезе плацентарной недостаточности. Растворимые молекулы межклеточной адгезии sICAM-1, sVCAM-1 и sPECAM-1 являются маркерами активации эндотелия и, по данным некоторых авторов, их содержание в материнской циркуляции увеличивается при беременности и в случае развития преэклампсии. С целью идентификации источников активации эндотелиальных клеток Wang Y. et al. (2003) провели оценку влияния факторов, высвобождаемых тро-

фобластом на экспрессию молекул адгезии эндотелием [68]. При культивировании клеток внутренней выстилки сосудов пупочной вены с клетками трофобласта авторы установили, что факторы, высвобождаемые трофобластом при физиологически протекающей беременности, способствуют повышению уровня экспрессии ICAM-1 и VCAM-1, а факторы высвобождаемые трофобластом при беременности, осложненной преэклампсией, усиливают экспрессию не только ICAM-1 и VCAM-1, но и P- и E-селектинов. Исследование механизмов, лежащих в основе стимулированной VEGF экспрессии ICAM-1, VCAM-1 и E-селектина эндотелием пупочной вены показало, что васкуло-эндотелиальный фактор роста повышал экспрессию этих молекул и адгезивность лейкоцитов в зависимости от времени воздействия, причем усиление экспрессии сопровождалось активацией NF-κB – фактора, опосредующего запуск провоспалительного каскада [69].

По данным Wang X. et al. (2002), нарушение плодово-плацентарного кровообращения ассоциировано с повышением уровня экспрессии эндотелием пуповины мРНК молекул адгезии ICAM-1 и PECAM-1, что свидетельствует об активации и дисфункции клеток внутренней выстилки сосудов [70]. Растворимые фракции молекул адгезии sICAM-1 и sPECAM-1 в фетальной циркуляции при беременности с нарушениями плодово-плацентарной гемодинамики также были повышены [71]. Эти же авторы приводят дальнейшие доказательства активации эндотелия и провоспалительного цитокинового ответа при плацентарной недостаточности [72]. Исследователями доказано присутствие в фетальной циркуляции факторов, вызывающих активацию и повреждение эндотелиальных клеток вены пуповины при беременности, осложненной нарушением плодово-плацентарного кровообращения. При культивировании эндотелиоцитов пуповины человека с фетальной плазмой от беременности с нарушением гемодинамических показателей в артерии пуповины, выявлено усиление экспрессии мРНК провоспалительных медиаторов IL-6 и IL-8, а также ингибиторов цитокинового сигнала, активация которых происходит при усленной выработке цитокинов стимулированными клетками. Повышение экспрессии ингибиторов цитокинового сигнала является одним из основных механизмов down-регуляции путей активации эндотелия микрососудов плаценты. Полученные результаты свидетельствуют об усилении цитокиновой продукции и активации системы обратной регуляции, ведущая роль в которых принадлежит эндотелию сосудов [73].

Провоспалительная направленность иммунного реагирования при осложненной беременности связана с активацией системы коагуляции. По данным ряда исследований, преэклампсия характеризуется чрезмерной продукцией тромбина, который вовлечен в патогенез многочисленных осложнений беременности. Биологические эффекты тромбина на систему коагуляции и воспаление опосредованы активируемым протеазой рецептором-1 (PAR-1). Erez et al. (2008) сообщают о том, что плаценты

от беременностей, осложненных ранними проявлениями симптомов преэклампсии, имели существенно более высокий уровень экспрессии PAR-1, чем плаценты от беременностей, закончившихся спонтанными преждевременными родами [65]. Parga et al., (2005) продемонстрировали ранние изменения показателей гемодинамики, ангиогенного статуса, оксидативного баланса и функционального состояния эндотелия при беременности, осложнившейся впоследствии преэклампсией [74]. В период 11-14 и 22-25 недель у этих женщин существенно повышался пульсационный индекс, уровень sVEGFR-1, соотношение ингибиторов активатора плазминогена 1-го и 2-го типов (PAI-1/PAI-2). По данным Catarino C. et al. (2009), при беременности, осложненной преэклампсией, содержание тканевого активатора плазминогена (t-PA), одного из маркеров эндотелиальной дисфункции, было повышено наряду с sVEGFR-1 как в материнской циркуляции, так и в луповинной крови в сравнении со значениями этого показателя при неосложненной беременности [16].

Большую роль в реализации механизмов иммуно-толерантности материнского организма при беременности играет IL-10. Этот цитокин снижает экспрессию децидуальными клетками тканевого фактора, главного молекулярного триггера активации коагуляции, и такого рода антитромботический эффект может защищать фетоплацентарную сосудистую сеть, начиная с 10-й недели беременности. Снижение IL-10 может предрасполагать к ранней потере беременности в результате нарушения материнской иммунологической толерантности или к более позднему несостоятельности беременности в результате плацентарной сосудистой недостаточности [10, 75].

В последние годы появились работы, в которых общается о ведущей роли толл-подобных рецепторов (TLR) в запуске воспалительного каскада при различных патологических состояниях. Kim et al. (2005) установили усиление экспрессии TLR-4-протеина, сопровождавшееся усилением экспрессии NF- $\kappa$ B, TNF- $\alpha$  и M30 (специфического антигена апоптоза трофобласта) в интерстициальном трофобласте пациенток с преэклампсией [76]. Толл-подобные рецепторы обладают свойством распознавания микробных лигандов и продуктов собственного организма, высвобождаемых при повреждении тканей, так называемых «сигналов опасности» или «алларминов». Авторы предположили, что такого рода сигналы на поверхности раздела плодово-материнских тканей, которые распознаются трофобластом благодаря TLR-4, могут играть ключевую роль в формировании локального нарушения цитокинового окружения. Данное предположение выдвигает новый механизм связи активации врожденной иммунной системы посредством TLR-4 и развития преэклампсии.

### **Плацентарная гипоксия, оксидативный стресс и усиление процессов апоптоза**

В последнее время появляется все больше доказательств того, что воспалительные изменения и оксидативный баланс необходимы для успешного прогрессиро-

вания беременности [1, 4, 77]. Роль оксидативного стресса в развитии осложнений беременности изучается в последние годы очень активно. Как зарубежные, так и отечественные авторы отмечают общие причины невынашивания и преэклампсии, заключающиеся в недостаточной инвазии трофобласта в ранние сроки гестации [33, 34, 36, 78]. После имплантации эндovasкулярные клетки трофобласта мигрируют в просвет спиральных артерий и участвуют в их физиологической конверсии, ограничивая ток материнской крови в плаценту. Таким образом, эмбрион развивается в условиях недостатка кислорода, защищающего дифференцировку клеток от повреждения свободными радикалами. По окончании эмбриогенеза устанавливается полноценная межворсинчатая циркуляция материнской крови, и концентрация кислорода в плаценте возрастает втрое. Неполноценная инвазия трофобласта приводит к преждевременному появлению материнской межворсинчатой циркуляции. Оксидативное повреждение синцитиотрофобласта является одним из главных факторов невынашивания. Прогрессирование беременности в условиях нарушения инвазии трофобласта и недостаточной конверсии спиральных артерий сопровождается эпизодами ишемии-реперфузии и плацентарным оксидативным стрессом, обуславливающим развитие в дальнейшем преэклампсии.

Трофобласт играет ключевую роль в процессах имплантации и плацентации, являющихся следствием непрерывного диалога между организмом матери и плода, осуществляющегося посредством мембранных лигандов и рецепторов, а также высвобождения гормонов и других регуляторных факторов. В ранние сроки гестации O<sub>2</sub>-градиент между материнской циркуляцией и тканью плодных оболочек модулирует биологические функции трофобласта и синтез специфических протеинов плаценты. Выявлена прямая связь парциального давления кислорода и концентрации ингибина-A и sVEGFR-1 в первом триместре беременности [79].

Большинство исследователей сходятся во мнении, что плацентарная ишемия является одним из этиологических факторов, опосредующих увеличение продукции sVEGFR-1 при преэклампсии, однако, четкие доказательства этой гипотезы отсутствуют. Так, исследованиями Nagamatsu T. et al. (2004) показано, что снижение напряжения кислорода в культуре клеток цитотрофобласта приводит к усилению экспрессии мРНК sVEGFR-1, а также продукции этого растворимого фактора, являющегося антагонистом ангиогенной активности VEGF и PlGF [80]. Karumanchi et al. (2007) установили, что моделирование плацентарной ишемии у приматов является достаточно эффективным для индукции повышения уровня sVEGFR-1 и клинических проявлений преэклампсии [81]. По данным ряда авторов, преэклампсия ассоциируется с плацентарной гипоксией в ранние сроки беременности. В этот период происходит усиление процессов апоптоза клеток трофобласта, повышение уровня экспрессии проапоптотического фактора Вах и снижение экспрессии антиапоптотического фактора Bcl-2 [82, 83, 84]. Причина усиления процессов апоптоза клеток плаценты остается неясной.

Ряд исследователей предполагает, что запускающим фактором усиленной гибели клеток является плацентарный оксидативный стресс вследствие эпизодов гипоксии-реоксигенации, обуславливающих флуктуации концентрации O<sub>2</sub> и гиперпродукцию активных форм кислорода [27, 85, 86]. Так, более продолжительные эпизоды гипоксии-реоксигенации ворсинчатой ткани плацент от женщины с нормально протекавшей беременностью (2 часа против 6 часов культивирования) вызывали более ощутимые апоптотические изменения ворсин, повышение экспрессии проапоптотических факторов Вах и Вах (как мРНК, так и самих протеинов), и снижение экспрессии мРНК фактора выживания Bcl-2. Это позволило авторам сделать вывод, что оксидативный стресс играет существенную роль в индукции апоптоза клеток плаценты. Burton et al. (2009) показали, что при беременности, осложненной ЗВУР без гемодинамических нарушений, имеет место преимущественно оксидативный стресс эндоплазматического ретикулума, в то время как в случае преэклампсии на этот базис накладывается митохондриальный оксидативный стресс. Эта причина обуславливает высвобождение в материнскую циркуляцию ряда провоспалительных цитокинов, ангиогенных факторов и трофобластического апоптотического дс-брина [86].

## Заключение

Систематизация фактического материала, полученного отечественными и зарубежными авторами при изучении проблемы нарушения иммунологической регуляции материнско-фетальных взаимодействий с ранних сроков беременности, позволяет прийти к заключению, что на сегодняшний день основной тенденцией в изучении предикторной значимости различных эндогенных биорегуляторов является определение маркеров системных нарушений, в том числе, неполноценности процессов ангиогенеза, эндотелиальной дисфункции, воспалительного ответа, оксидативного стресса, нарушений в системе гемостаза. Практически отсутствуют данные о совокупности изменений в различных системах гомеостаза, которые обладали бы достаточно высокой прогностической ценностью. В связи с этим перспективным направлением научных исследований, проводимых с целью поиска прогностических критериев развития перинатальной патологии с ранних сроков гестации, остается определение предикторных индексов, отражающих состояние основных систем, участвующих в формировании фетоплацентарного комплекса. Наиболее востребованными будут маркеры и их соотношения, определение которых возможно с использованием малоинвазивных и неинвазивных методов.■

## Литература:

1. Ширшев С.В. Иммунология материнско-фетальных взаимодействий. Екатеринбург: УрО РАН; 2009.
2. Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Санталова Г.В., Валева Г.Р., Дремлюга Н.М., Козлова И.В. Прикладные аспекты иммунологической толерантности в системе «мать-плод». Уральский медицинский журнал 2009; 10(64): 121-7.
3. Weetman AP. The immunology of pregnancy. Thyroid. 1999; 9(7): 643-6.
4. Иммунологическая загадка беременности. Под ред. Сотниковой Н.Ю. Иваново: Издательство МИК; 2005.
5. Szekeres-Bartho J. Immunological relationship between the mother and the fetus. Int Rev Immunol 2002; 21(6): 471-95.
6. Харченко Е.П. Иммунная привилегия: патологический аспект. Иммунология 2009; 4: 249-55.
7. Сидельникова Н.М. Неполная лютеиновая фаза (НЛФ) – тактика ведения пациенток с привычной потерей беременности. Гинекология 2002; 4: 34-7.
8. Croy A., Chantakru S., Esadeg S. Decidual natural killer cells: key regulators of placental development (a review). J Reprod Immunol 2002; 57(1-2): 151-5.
9. Kruse C., Varming K., Christiansen O.B. Prospective serial investigations of invitro lymphocyte cytokine production, CD56 expression and proliferative response to microbial antigens in women with recurrent miscarriage. Human reproduction 2003; 18(11): 2465-72.
10. Белокрылкая Т.Е., Витковский Ю.А. Цитокины в системе мать – плод при синдроме задержки развития плода. Акушерство и гинекология 2004; 5: 15-27.
11. Vainbridge D., Blis S., Le Bouteiller P. HLA-G remains a mystery. Trends Immunol 2001; 32(2): 548-52.
12. Ashkar DA., di Santo J.P., Croy B.A. Interfered gamma contributes to initiation of uterine vascular modification, decidual integrity, and uterine natural killer cell maturation during normal murine pregnancy. J Exp Med 2000; 192(2): 259-70.
13. Robertson S.A., Mau V.T., Hudson S.N. Cytokine leukocyte network and the establishment of pregnancy. Am J Reprod Immunol 1997; 37(6): 438-43.
14. Талаев В.Ю., Бабайкина О.Н., Ломунова М.А. Влияние цито- и синцитиотрофобласта плаценты человека на апоптоз лимфоцитов. Иммунология 2005; 3: 132-8.
15. Aschkenazi S., Straszewski S., Verwer K.M. Differential regulation and function of Fas/Fas ligand system in human trophoblast cells. Biol Reprod 2002; 66: 1853-61.
16. Catarino C., Rebelo I., Belo L. et al. Fetal and maternal angiogenic/anti-angiogenic factors in normal and preeclamptic pregnancy. Growth Factors 2009; 27(6): 345-51.
17. Рапильбекова Г.К., Мамедалиева Н.М., Исраилова М.З. Состояние системы гомеостаза у пациенток с синдромом потери плода при тромбофилии в динамике беременности. Акушерство и гинекология 2008; 2: 16-23.
18. Avivi I., Lanir N., Hoffman R., Brenner B. Hyperhomocysteinemia is common in patients with antiphospholipid syndrome and may contribute to expression of major thrombotic events. Blood Coagul Fibrinolysis 2002; 13(2): 169-72.
19. Berman J., Girardi G., Salmon J.E. TNF-alpha is a critical effector and a target for therapy in antiphospholipid antibody-induced pregnancy loss. Immunol 2005; 174(1): 485-90.
20. Климов В.А. Эндотелий при физиологической беременности. Акушерство и гинекология 2006; 5: 11-4.
21. Салов И.А., Глухова Т.Н., Чеснокова Н.П. Дисфункция эндотелия как один из патогенетических факторов расстройств микроциркуляции при гестозе. Российский вестник акушера-гинеколога 2006; 6: 4-9.
22. Kumazaki K., Nakayama M., Suehara N., Wada Y. Expression of vascular endothelial growth factor, placental



- growth factor, and their receptors Flt-1 and KDR in human placenta under pathologic conditions. *Hum Pathol* 2002; 33(11):1069-77.
23. Сухих Г.Т., Вихляева Е.М., Ванько Л.В. и др. Эндотелиальная дисфункция в генезе перинатальной патологии. *Акушерство и гинекология* 2008; 5: 3-7.
24. Ушакова Г.А., Рец Ю.В. Регуляторные и адаптационные процессы в системе мать – плацента – плод при гестозе различной степени тяжести. *Акушерство и гинекология* 2008; 4: 11-6.
25. Hill J.A., Choi B.C. Maternal immunological aspects of pregnancy success and failure. *J Reprod and Fert Suppl* 2000; 55: 91-7.
26. Сидорова И.С., Боровкова Е.И., Мартынова И.В. и др. Роль иммунного воспаления плаценты в генезе осложненного течения беременности. *Вестник Российской АМН* 2007; 9: 32-7.
27. Шестопалов А.В., Арутюнян А.В., Акуева М. и др. Окислительный стресс в патологии плаценташи. *Журнал акушерства и женских болезней* 2009; LVIII(1): 93-100.
28. Орлов В.И., Авруцкая В.В., Крымшохалова З.С., Крукиер И.И. Продукция факторов роста и вазоактивных веществ при синдроме задержки роста плода. *Журнал акушерства и женских болезней* 2008; LVIII(2): 84-9.
29. Steinberg G., Khankin E.V., Karumanchi S.A. Angiogenic factors and preeclampsia. *Thromb Res* 2009; 123(2): 93-9.
30. Аржанова О.Н., Лесничья М.В., Соколов Д.И., Колобов А.В., Сельков С.А. Особенности экспрессии факторов ангиогенеза в плаценте и исходы беременности и родов у женщин с гестозом. «Мать и дитя»: материалы X юбилейного Всероссийского научного форума 2009; 15-6.
31. Стрижаков А.Н., Рыбин М.В. Пренатальная диагностика в современном акушерстве. *Вопросы практической педиатрии* 2006; 1(4): 60.
32. Smets E.M., Visser A., Go A.T. et al. Novel biomarkers in preeclampsia. *Clin Chim Acta* 2006; 364(1-2): 22-32.
33. Доброхотова Ю.Э., Озерова Р.И., Мандрыкина Ж.А., Пора Л.С. Некоторые аспекты этиологии и патогенеза эмбриональных потерь в I триместре гестации. *Российский вестник акушера-гинеколога* 2008; 5: 15-8.
34. Константина Н.Н., Павлова Н.Г. Развитие представлений об универсальных гемодинамических реакциях в функциональной системе мать-плацента-плод. *Журнал акушерства и женских болезней* 2004; 1: 27-30.
35. Lam C., Lim K.H., Karumanchi S.A. Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia. *Hypertension* 2005; 46(5): 1077-85.
36. Ранние сроки беременности. Под ред. В.Е. Радзинского, А.А. Оразмурадова. М.: «Status Praesens»; 2009.
37. Charnock-Jones D.S., Kanfmann P., Mayhew T.M. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. *A molecular regulation. Placenta* 2004; 25(2-3): 103-13.
38. De Vivo A., Baviera G., Giordano D. et al. Endoglin, PlGF and sFlt-1 as markers for predicting pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008; 87(8): 837-42.
39. Smith G.C. First trimester origins of fetal growth impairment. *Semin Perinatol* 2004; 28(1): 41-50.
40. Barton J.R., Sibai B.M. Prediction and prevention of recurrent preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2008; 112(2 Pt 1): 359-72.
41. Hawfield A., Freedman B.I. Pre-eclampsia: the pivotal role of the placenta in its pathophysiology and markers for early detection. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2009; 3(1): 65-73.
42. Tjoa M.L., Oudejans C.B., van Vugt J.M., Blankenstein M.A., van Wijk L.J. Markers for presymptomatic prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Hypertens Pregnancy* 2004; 23(2): 171-89.
43. Цывлин П.Б., Башмакова Н.В., Маркова Т.В., Макаренко Л.В. Внутриутробное программирование заболеваний человека: от адаптации к патологии. Екатеринбург, 2007.
44. Brown M.A. The physiology of pre-eclampsia. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1995; 22(11): 781-91.
45. Kusanovic J.P., Romero R., Chaiworapongsa T. et al. A prospective cohort study of the value of maternal plasma concentrations of angiogenic and anti-angiogenic factors in early pregnancy and midtrimester in the identification of patients destined to develop preeclampsia. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2009; 22(11): 1021-38.
46. Sanguansermsri D., Pongcharoen S. Pregnancy immunology: decidual immune cells. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2008; 26(2-3): 171-81.
47. Larriviñe B., Karsan A. Signaling pathways induced by vascular endothelial growth factor (review). *Int J Mol Med* 2000; 5(5): 447-56.
48. Bdoah Y., Karumanchi S.A., Sachs B.P. Recent advances in understanding of preeclampsia. *Croat Med J* 2005; 46(5): 728-36.
49. Masuyama H., Nakatsukasa H., Takamoto N., Hiramatsu Y. Correlation between soluble endoglin, vascular endothelial growth factor receptor-1, and adipocytokines in preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(7): 2672-9.
50. Romero R., Nien J.K., Espinoza J. et al. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008; 21(1): 9-23.
51. Tjoa M.L., Levine R.J., Karumanchi S.A. Angiogenic factors and preeclampsia. *Front Biosci* 2007; 12: 2395-402.
52. Staff A.C., Harsem N.K., Braekke K., Hyer M., Hoover R.N., Troisi R. Maternal, gestational and neonatal characteristics and maternal angiogenic factors in normotensive pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 143(1): 29-33.
53. Chaiworapongsa T., Romero R., Gotsch F. et al. Low maternal concentrations of soluble vascular endothelial growth factor receptor-2 in preeclampsia and small for gestational age. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008; 21(1): 41-52.
54. Robinson C.J., Stringer S.E. The splice variants of vascular endothelial growth factor (VEGF) and their receptors. *J Cell Sci* 2001; 114(Pt 5): 853-65.
55. Ohkuchi A., Hirashima C., Matsubara S. et al. Serum sFlt1:PlGF ratio, PlGF, and soluble endoglin levels in gestational proteinuria. *Hypertens Pregnancy* 2009; 28(1): 95-108.
56. Ahmed A., Dunk C., Ahmad S., Khaliq A. Regulation of placental vascular endothelial growth factor (VEGF) and placenta growth factor (PlGF) and soluble Flt-1 by oxygen – a review. *Placenta* 2000; 21(A): 16-24.
57. Shore V.H., Wang T.H., Wang C.L., Torry R.J., Caudle M.R., Torry D.S. Vascular endothelial growth factor, placenta growth factor and their receptors in isolated human trophoblast. *Placenta* 1997; 18(8): 657-65.
58. Chaiworapongsa T., Espinoza J., Gotsch F. et al. The maternal plasma soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 concentration is elevated in SGA and the magnitude of the increase relates to Doppler abnormalities in the maternal and fetal circulation. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008; 21(1): 25-40.
59. Espinoza J., Romero R., Nien J.K. et al. Identification of patients at risk for early onset and/or severe preeclampsia with the use of uterine artery Doppler velocimetry and placental growth factor. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196(4): 326-13.
60. Grill S., Rusterholz C., Zanetti-Ddlenbach R. et al. Potential markers of preeclampsia – a review. *Reprod Biol Endocrinol* 2009; 7: 70.
61. Bdoah Y., Lam C., Rajakumar A. et al. Twin pregnancy and the risk of preeclampsia: bigger placenta or relative ischemia? *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198(4): 428e1-6.
62. Levine R.J., Lam C., Qian C. et al. Soluble endoglin and

- other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med* 2006; 355(10): 992-1005.
63. Moore Simas T.A., Crawford S.L., Solitro M.J., Frost S.C., Meyer B.A., Maynard S.E. Angiogenic factors for the prediction of preeclampsia in high-risk women. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197(3): 244e1-8.
  64. Lim J.H., Kim S.Y., Park S.Y., Yang J.H., Kim M.Y., Ryu H.M. Effective prediction of preeclampsia by a combined ratio of angiogenesis-related factors. *Obstet Gynecol* 2008; 111(5): 1403-9.
  65. Erez O., Romero R., Kim S.S. et al. Over-expression of the thrombin receptor (PAR-1) in the placenta in preeclampsia: a mechanism for the intersection of coagulation and inflammation. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008; 21(6): 345-55.
  66. Baumann M.U., Bersinger N.A., Surbek D.V. Serum markers for predicting pre-eclampsia. *Mol Aspects Med* 2007; 28(2): 227-44.
  67. Kaaja R. Predictors and risk factors of pre-eclampsia. *Minerva Ginecol* 2008; 60(5): 421-9.
  68. Wang Y., Zhang Y., Lewis D.F. et al. Protease chymotrypsin mediates the endothelial expression of P- and E-selectin, but not ICAM and VCAM, induced by placental trophoblasts from pre-eclamptic pregnancies. *Placenta* 2003; 24(8-9): 851-61.
  69. Kim I., Moon S.O., Kim S.H., Kim H.J., Koh Y.S., Koh G.Y. Vascular endothelial growth factor expression of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1), vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1), and E-selectin through nuclear factor-kappa B activation in endothelial cells. *J Biol Chem* 2001; 276(10): 7614-20.
  70. Wang X., Athayde N., Trudinger B. Endothelial cell expression of adhesion molecules is induced by fetal plasma from pregnancies with umbilical placental vascular disease. *BJOG* 2002; 109(7): 770-7.
  71. Wang X., Athayde N., Trudinger B. Microvascular endothelial cell activation is present in the umbilical placental microcirculation in fetal placental vascular disease. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190(3): 596-601.
  72. Wang X., Athayde N., Trudinger B. A proinflammatory cytokine response is present in the fetal placental vasculature in placental insufficiency. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189(5): 1445-51.
  73. Wang X., Athayde N., Trudinger B. Fetal plasma stimulates endothelial cell production of cytokines and the family of suppressor of cytokine signaling in umbilical placental vascular disease. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188(2): 510-6.
  74. Parra M., Rodrigo R., Barja P. et al. Screening test for preeclampsia through assessment of uteroplacental blood flow and biochemical markers of oxidative stress and endothelial dysfunction. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193(4): 1486-91.
  75. Cochery-Nouvellon E., Nguyen P., Attaoua R. et al. Interleukin 10 gene promoter polymorphisms in women with pregnancy loss: preferential association with embryonic wastage. *Biol Reprod* 2009; 80(6): 1115-20.
  76. 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(3 Pt 2): 921-7.
  77. Lunghi L., Ferretti M.E., Medici S. et al. Control of human trophoblast function. *Reprod Biol Endocrinol* 2007; 5: 6.
  78. Burton G.J., Jauniaux E. Placental oxidative stress: from miscarriage to preeclampsia. *J Soc Gynecol Investig* 2004; 11(6): 342-52.
  79. Muttukrishna S., Suri S., Groome N., Jauniaux E. Relationships between TGFbeta proteins and oxygen concentrations inside the first trimester human gestational sac. *PLoS One* 2008; 3(6): e2302.
  80. Nagamatsu T., Fujii T., Kusumi M. et al. Cytotrophoblasts up-regulate soluble fms-like tyrosine kinase-1 expression under reduced oxygen: an implication for the placental vascular development and the pathophysiology of preeclampsia. *Endocrinology* 2004; 145(11): 4838-45.
  81. Karumanchi S.A., Epstein F.H. Placental ischemia and soluble fms-like tyrosine kinase 1: cause or consequence of preeclampsia? *Kidney Int* 2007; 71(10): 959-61.
  82. Genbacev O., DiFederico E., McMaster M., Fisher S.J. Invasive cytotrophoblast apoptosis in pre-eclampsia. *Hum Reprod* 1999; 14 (2): 59-66.
  83. Hu R., Zhou S., Li X. Altered Bcl-2 and Bax expression is associated with cultured first trimester human cytotrophoblasts apoptosis induced by hypoxia. *Life Sci* 2006; 79(4): 351-5.
  84. Ishioka S., Ezaka Y., Umemura K., Hayashi T., Endo T., Saito T. Proteomic analysis of mechanisms of hypoxia-induced apoptosis in trophoblastic cells. *Int J Med Sci* 2006; 4(1): 36-44.
  85. Hung T.H., Chen S.F., Liou J.D. et al. Bax, Bak and mitochondrial oxidants are involved in hypoxia-reoxygenation-induced apoptosis in human placenta. *Placenta* 2008; 29(7): 565-83.
  86. Burton G.J., Yung H.W., Cindrova-Davies T., Charnock-Jones D.S. Placental endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in the pathophysiology of unexplained intrauterine growth restriction and early onset preeclampsia. *Placenta* 2009; 30(A): 43-8.