

диагностированы CIN1,2 (4,5%). Следовательно, из 129 случаев генитальной вирусной инфекции, выявленной у сексуально активных подростков, уже в 14,8% была обнаружена дисплазия легкой или умеренной степени выраженности. Среди девочек-подростков, у которых количество сексуальных партнеров было менее трех, частота вирусной инфекции составила 19,1%, у 2,2% выявлена CIN 1,2; при количестве сексуальных партнеров более трех вирусная инфекция была у 42,3% и у 9,2% – CIN 1,2 (табл. 8).

Таким образом, анализ негативной динамики заболеваемости раком шейки матки в последние годы в г. Санкт-Петербурге (увеличение заболеваемости, особенно в молодом возрасте, и поздняя диагностика) указывает на необходимость возобновления массовых цитологических программ, а также, возможно, и вирусологических, – для выявления папилломавирусов канцерогенных серотипов. Однако в Санкт-Петербурге, как и в стране в целом, отсутствует центр, который мог бы координировать и контролировать скрининг рака шейки матки. Для повышения эффективности скрининга рака шейки матки представляется необходимым создание общероссийской программы, регламентирующей его организацию и проведение с учетом всех факторов, которые будут способствовать успешной профилактике и ранней диагностике опухолей шейки матки.

Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 1998 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. Чиссова В.И., Старинского В.В., Ременник Л.В. – М., 2000. – 284 с.
2. Злокачественные новообразования в Санкт-Петербурге в 1996 году / Под ред. Мерабишвили В.М. – СПб., – 1999. – 219 с.
3. Сельков С.А, Веденеева Г.Н., Урманчеева А.Ф., Лисянская А.С.,

Неровня Р.С., Рiskeвич С.И., Донченко Л.М., Бабкин П.О. Современные подходы к ранней диагностике рака шейки матки // Журнал акушерства и женских болезней. – 2000, вып. 1, том XLI, – С. 15-18.

3. Cancer Incidence in Five Continents // IARC Sci. Publ. Lyon. – 1997. – Vol.7. – № 143.

4. Survival of Cancer Patients in Europe: Eurocare 2 Study // IARC Sci. Publ. Lyon. – 1999. – № 151.

* Стандартизованные показатели заболеваемости и смертности – число случаев на 100 000 женского населения с учетом возрастного состава; за стандарт принят Мировой стандарт распределения населения, рекомендуемый МАИР (‰).

** Относительная выживаемость онкологических больных – показатель, выраженный через отношение наблюдаемой выживаемости к ожидаемой для общей популяции той же возрастно-половой структуры (%).

РИСТО ЭРККОЛА

Кафедра акушерства и гинекологии
Университета г. Турку,
Финляндия

ПРЕЭКЛАМПСИЯ

Механизм возникновения преэклампсии до сих пор остается неясным. Однако признано, что генетические факторы как материнского, так и отцовского происхождения могут определять развитие этого грозного осложнения беременности. На современном этапе обоснованно утверждать, что преэклампсия является осложнением беременности, связанным с нарушением процесса инвазии трофобласта и изменением характера гемодинамики в спиральных артериях миометрия. Доказано, что процесс инвазии трофобласта координируется совокупностью действия цитокинов, различных факторов адгезии и роста. Нарушение функции эндотелия как преплацентарных сосудов, так и сосудов самой плаценты, вероятно, является следствием, а не причиной развития преэклампсии, патофизиологические механизмы которой еще недостаточно изучены. Только после выяснения всех механизмов и процессов, приводящих к нарушению инвазии трофобласта, которые в свою очередь вызывают изменения функции эндотелия сосудов, появится реальная возможность разработки методов патогенетической профилактики и лечения преэклампсии.



Множество существовавших и существующих поныне теорий этиопатогенеза преэклампсии отражают или общие представления, характерные для различных этапов медицины, или этапы развития биохимических или биофизических технологий. В разное время считалось, что первопричиной развития преэклампсии могут служить различные патологические состояния, такие как нарушение синтеза половых гормонов, катехоламинов, кортизола, вазопрессина, прогестерона, изменения в системе ренин-ангиотензин-альдостерон. Однако к настоящему времени стало ясно, что основой развития преэклампсии является патологическое изменение процессов имплантации и плацентации, первым проявлением которого является нарушение миграции клеток цитотрофобласта в начальном периоде беременности, что впоследствии и вызывает патологические изменения в функции эндотелия сосудов. Современные представления о патофизиологии развития преэклампсии представлены на рисунке 1.

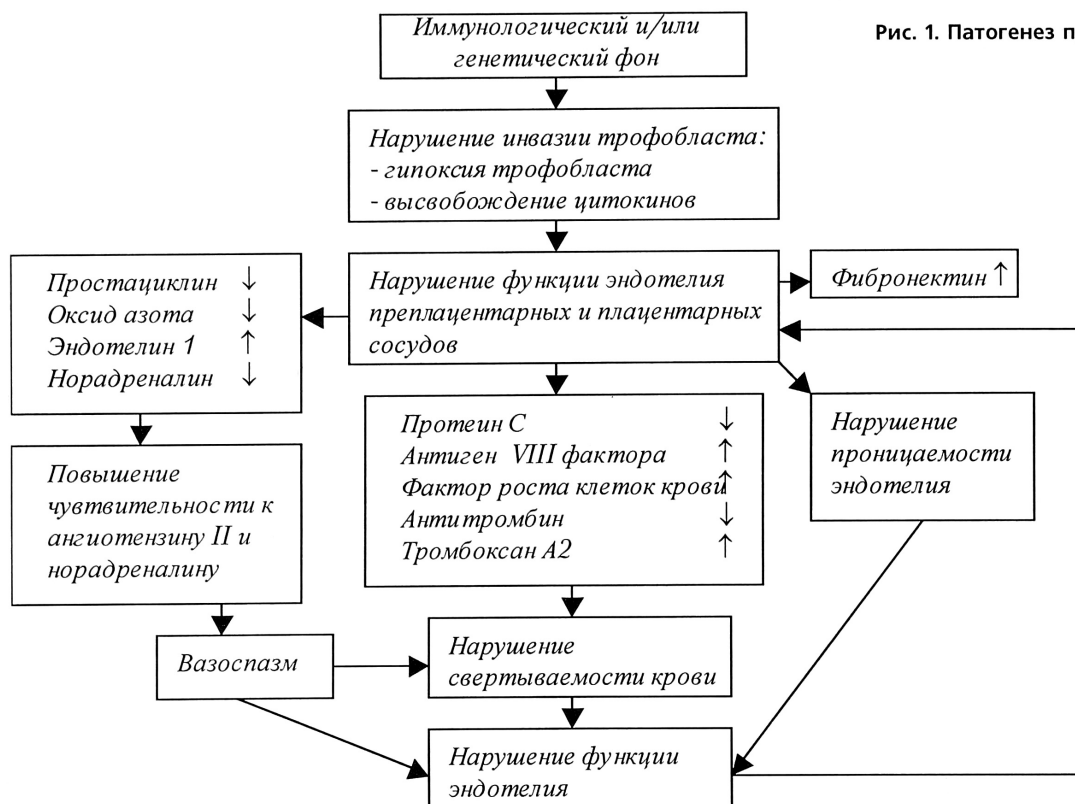
Наследственные факторы преэклампсии

Наследственную теорию развития преэклампсии впервые опубликовал Leon Cheslen в 1978 г. Его исследования показали, что у сестер и дочерей женщин, беременность которых осложнялась преэклампсией, частота развития этого осложнения была больше в 2,5 раза по сравнению с ее популяционной частотой. При этом было отмечено, что у невесток этих женщин, живших в одинаковых социально-экономических условиях, увеличения частоты преэклампсии не наблюдалось (табл. 1).

Обнаружено, что развитие преэклампсии определяют мутации генов, расположенных в 1-ой, 3-ей, 9-ой или 18-ой хромосомах (Hayward et al., 1992). Мутация гена, расположенного на 1-ой хромосоме и ответственного за регуляцию синтеза ангиотензина, может вызвать значительное усиление синтеза этого вазоактивного агента. Для оксида азота подобный ген располагается на 7-ой хромосоме. Его мутации определяют существенное повышение артериального давления у пациентов. Harrison et al. (1997) полагают, что нарушение строения длинного плеча 4-ой хромосомы также является одной из причин развития преэклампсии.

Исследования генеалогического дерева женщин, перенесших преэклампсию во время беременности, позволили предположить, что наследование факторов, определяющих это осложнение, происходит по женской линии или является следствием мутаций *de-novo* на самых ранних этапах развития эмбриона (Arngrimsson et al., 1995).

Однако в то же время было показано, что частота развития преэклампсии у женщин-монозиготных близнецов была неодинакова (Thornton and Onwude, 1991). Кроме того, проведенное в Норвегии исследование роли мужского фактора выявило, что частота развития преэклампсии у вторых жен мужчины повышалась в 1,8 раза, если у первых было отмечено подобное осложнение беременности (Lie et al., 1998). Эти данные не позволяют исключить влияния наследственности по отцовской линии на частоту развития преэклампсии. Это подтверждает тот факт, что при пузырьном зачатии участие наследственности по



отцовской линии выражено значительно. Так, при этой патологии 2/3 генетического материала в триплоидном наборе хромосом имеет отцовское происхождение, что сопровождается развитием преэклампсии в 12 раз чаще, чем при отсутствии аномалий кариотипа (табл. 1).

Несмотря на очевидность генетической предрасположенности к развитию преэклампсии, приходится констатировать, что до сегодняшнего момента не выявлено конкретного гена, детерминирующего развитие этого осложнения беременности. Вероятно, только определенные факторы генотипа эмбриона в сочетании с особенностями взаимодействия трофобласта и клеток эндометрия матери определяют нарушения его инвазии и развитие преэклампсии.

Инвазия трофобласта в спиральные артерии миометрия

Развитие хориона в первом триместре беременности сопро-

вождается существенным снижением сосудистого сопротивления кровотоку в спиральных артериях. Уже в самом начале неосложненной беременности трофобласт, разрушая клетки эндометрия, внедряется в его толщу и, проникая через базальный слой, достигает спиральных артерий миометрия. Клетки цитотрофобласта постепенно замещают эндотелий спиральных артерий, что впоследствии приводит к исчезновению мышечных и соединительнотканых слоев этих сосудов. В течение первого триместра беременности просветы спиральных артерий за пределами места развития хориона постепенно тромбируются, сначала в децидуальном слое, а затем и на некотором их протяжении в толще миометрия, что происходит в течение первых недель второго триместра беременности.

Вследствие описанных изменений в процессе имплантации диаметр спиральных артерий увеличивается в среднем в 4 раза, они принимают вид тонкостенных

полостей, которые могут значительно увеличивать свой объем при повышении давления крови, что имеет значение в поддержании гемодинамического баланса межворсинкового кровотока.

При беременности, течение которой осложняется развитием преэклампсии, в процесс инвазии трофобласта вовлекается существенно меньшее число спиральных артерий. В этом случае инвазия трофобласта ограничена по времени только первым триместром беременности; проникновения клеток цитотрофобласта в стенки сосудов миометрия во втором триместре не происходит. Следствием этого является сохранение мышечного слоя стенок спиральных артерий, которое приводит к нарушениям регуляции маточно-плацентарной гемокциркуляции. В клетках мышечного слоя спиральных артерий появляются жировые включения; увеличиваясь, они вызывают жировое перерождение и постепенную гибель мышечных клеток. Постепенное объединение погибших клеток мышеч-

Факторы риска развития преэклампсии

| Показатель | Степень риска |
|---|---------------|
| Первые роды по сравнению с повторными | 6 |
| Первая беременность по сравнению с повторной | 3 |
| Эклампсия у родственников: | |
| у матери | 3,5 |
| у сестры | 4,5 |
| Преэклампсия у родственников: | |
| у матери | 4 |
| у сестры | 7 |
| Преэклампсия у предыдущего партнера мужа | 1,8 |
| Отсутствие предохранения от беременности в течение 4-х по сравнению с 12-ю месяцами | 12 |
| Аномалии развития матки | 6 |
| Избыточный вес $\geq 40\%$ | 3 |
| Гипертония | 12 |
| Хронические заболевания яичников | 10 |
| Диабет | 4 |
| Двойня | 4 |
| Многоплодие | 12 |
| Отек плода | 12 |
| Трисомия 13 у плода | 12 |

ного слоя спиральных артерий приводит к образованию атером, чего никогда не наблюдается при неосложненном течении беременности (Pijnenborg et al., 1998).

Участие цитокинов в регуляции инвазии трофобласта

Клетки плаценты, также как и эмбриона, на 50% содержат гетерологическую для матери генетическую информацию, а следовательно, их ткани являются чужеродными для ее организма. Долгое время был не ясен вопрос – почему организм матери не отторгает генетически чужеродную ткань плаценты? Ранее считалось, что в трофобласте отсутствуют необходимые для реакции отторжения чужеродной ткани лей-

коцитарные антигены 1-го и 2-го класса. Однако в 1995 г. McMaster и соавторы в клетках цитотрофобласта, находящихся в спиральных артериях миометрия, обнаружили ген, детерминирующий образование HLA-G-антигена. Эта же группа исследователей показала, что при низком, около 2%, напряжении кислорода в культуре трофобластов, которое соответствует его содержанию в клетках децидуальной ткани, клетки трофобласта делятся и располагаются компактно. При увеличении напряжения кислорода в культуре до 20%, как это имеет место в непосредственной близости от спиральных артерий миометрия, клетки цитотрофобласта начинают мигрировать, модулируя процесс инвазии трофобласта

(Genbatchev et al., 1997). Таким образом, исследование показывает, что повышение содержания кислорода является одним из пусковых факторов начала инвазии цитотрофобласта в просветы артериальных и венозных сосудов миометрия.

При неосложненной беременности в клетках цитотрофобласта в процессе инвазии снижается содержание специфичных для них адгезивных молекул, при этом они начинают образовывать адгезивные молекулы, типичные для клеток эндотелия сосудов. Это приводит к тому, что клетки цитотрофобласта изменяются в соответствии с клетками эндотелия сосудов матери, проникая в них и постепенно их замещая (Zhou et al., 1997a).

Рис. 2. Патофизиология нарушений, способствующих преэклампсии



В регуляции процесса инвазии трофобласта принимают участие различные классы цитокинов. Иммунологические исследования выявили в зоне инвазии наличие интерлейкинов 1 и 2, эпидермального фактора роста, колониестимулирующего фактора роста (CSF), трансформирующего фактора роста β и туморонекротического фактора α (Rijnenborg et al., 1998). Однако механизм их участия в регуляции инвазии трофобласта до настоящего времени остается до конца не ясным.

Отсутствие молекул адгезии цитотрофобласта – причина нарушения инвазии?

С точки зрения выяснения этиологии преэклампсии особенно важным является получение ответа на вопрос, почему при этом осложнении беременности в процессе инвазии трофобласта не происходит адекватной миграции клеток цитотрофобласта в сосуды миометрия. Исследователи пытались найти объяснение этому в антигенной активности материнских

тканей, в особенностях образования цитокинов и факторов роста в месте плацентации, а также в отсутствии необходимых для инвазии ферментов. Так, при развитии преэклампсии в ткани плаценты было выявлено отсутствие α -1-интегрина и металлопротеина-9 клеточной матрицы. Кроме того, установлено, что у 7 пациенток, перенесших преэклампсию, содержание фактора роста эндотелия сосудов было достоверно снижено как в миометрии (Cooper et al., 1996), так и в сосудах других органов (Lyll et al., 1997). Вероятно, снижение концентрации цитокинов обуславливает недостаточное образование металлопротеинов и сериновых протеаз, а также коллагеназ 4 типа, что нарушает механизм инвазии и ведет к развитию преэклампсии (Shimonowitz et al., 1996).

Однако в последние годы выяснено, что структура молекул адгезии клеток цитотрофобласта, необходимых для нормального течения процесса инвазии, значительно нарушается, приводя к патологии процесса инвазии трофобласта, что, вероятно, и определяет

развитие преэклампсии (Zhou et al., 19976).

От нарушения инвазии трофобласта к повреждению функции эндотелия?

Повреждение функции эндотелия сосудов, по-видимому, обусловлено нарушением высвобождения цитокинов, попадающих в системный кровоток из плаценты (Roberts et Redman, 1993). Это нарушение высвобождения цитокинов определяет недостаточную степень инвазии трофобласта и функционально связанной с ней недостаточностью маточно-плацентарного кровообращения. Последняя, в свою очередь, ведет к нарушению транспорта кислорода и питательных веществ к клеткам ткани плаценты и обуславливает хроническое кислородное и энергетическое голодание плода. Синцитиотрофобласт является источником попадания в системное кровообращение матери мельчайших фрагментов ворсинок хориона. Как было показано, добавление клеток ворсин хориона в культуру клеток эндоте-

Таблица 2. Профилактика преэклампсии на различных стадиях

| | |
|---|---|
| Первичная этиопатогенетическая профилактика | Предимплантационное генетическое консультирование Иммунотерапия Предохранение от наступления беременности |
| Профилактика сосудистых нарушений | Предупреждение нарушения функции эндотелия |
| Симптоматическое лечение преэклампсии | Коррекция артериального давления Коррекция нарушений свертывающей системы крови Коррекция функциональных нарушений деятельности органов и систем Прерывание беременности |

лия нарушает процесс их культивации, что дает основание считать, что и *in vivo* клетки ворсин хориона могут нарушать функцию эндотелия сосудов (Knight et al., 1998). Ранее даже существовала теория о том, что хориальные клетки при попадании в значительном количестве в системный кровоток матери могут быть причиной развития у нее эклампсии. Впоследствии эта теория не была подтверждена, однако то, что в крови пациенток, страдающих преэклампсией, количество клеток ворсин хориона достоверно больше такового у женщин при неосложненной беременности, является доказанным.

Молекулы липопротеинов, особенно низкой плотности, также могут оказывать повреждающее воздействие на клетки эндотелия сосудов. Как было показано, их концентрация во время беременности существенно увеличивается, что одновременно с падением концентрации альбумина может явиться причиной нарушения функции эндотелия сосудов, что и было выявлено в эксперименте *in vitro* (Arbogast et al., 1994, Vigne et al., 1997).

Эндотелий сосудов является местом синтеза оксида азота (NO), который стимулирует образование внутриклеточного циклического гуанидинтрифосфата.

Ранее полагали, что концентрация NO при развитии преэклампсии должна быть снижена по

сравнению с неосложненным течением беременности. Однако применение препаратов-доноров NO при лечении преэклампсии было неэффективным. Кроме того, было показано, что избыток продуктов метаболизма NO может вызывать нарушение функции эндотелия сосудов. Так, при распаде оксида азота образуется сильный, длительно живущий оксидант пероксинитрит (ONOO), повреждающий эндотелий (Myatt et al., 1990). Это отрицательное воздействие значительно усиливается в случае недостатка супероксиданиона, дезактивируемого под действием супероксиддисмутазы (SOD) (Beckman et al., 1990).

Дополнительным фактором повреждения клеток эндотелия сосудов могут являться перекиси липидов – свободные кислородные радикалы, образующиеся в процессе метаболизма свободных ненасыщенных жирных кислот. Кроме того, показано, что у беременных женщин при развитии преэклампсии повышается концентрация железа в сыворотке крови (Entman and Richardson, 1983). Свободные ионы железа легко вступают в реакцию с супероксидом и липоперекисями; при этом возникают высокоактивные радикалы кислорода, что усиливает оксидативный стресс. При неосложненной беременности возможностей антиоксидантной системы достаточно для связывания свободных радикалов, тогда как при разви-

тии преэклампсии ее способность связывать свободные радикалы обычно уменьшается, по крайней мере в плаценте (Poranen et al., 1996).

Характерным проявлением нарушения функции эндотелия сосудов является активизация тромбоцитарного звена гемостаза и функциональной активности лейкоцитов, а также повышение тонуса сосудов, что приводит к повышению сосудистого сопротивления кровотоку. Лейкоциты посредством молекул адгезии связываются с клетками эндотелия сосудов, увеличивая тем самым затраты кислорода (Lyll et al., 1994) и высвобождение лизосомальных ферментов (Harlan, 1987). Этот процесс у пациенток при преэклампсии сопровождается прогрессирующим высвобождением из эндотелия сосудов плаценты свободных молекул адгезии (Burrows et al., 1994) и повышением их концентрации в периферическом кровотоке (Austgulen et al., 1997).

Следствия нарушения функции эндотелия

Непосредственная причина нарушений функции эндотелия сосудов полностью до настоящего времени не ясна, хотя следствия этих нарушений достаточно хорошо изучены. Липоперекиси оказывают выраженное воздействие на равновесие в системе тромбоксан-простациклинов, стимулируя образование первых и затормаживая

синтез последних. Нарушение равновесия в этой системе приводит к повышению сосудистого тонуса. Чрезмерное увеличение концентрации тромбоксана повышает агрегационную активность тромбоцитов, которые концентрируются в месте пораженного эндотелия, образуя локальные тромбы. Появление локальных тромбов, отложение фибрина снижают перфузионную способность сосудистой сети плацентарной ткани, следствием чего может явиться образование в ней инфарктов. Разрушение клеток эндотелия приводит к высвобождению эндотелина-1, концентрация которого в периферической циркуляции у беременных при преэклампсии достоверно увеличивается (Taylor et al., 1990). Следствием повышения концентрации эндотелина-1 в периферической циркуляции в совокупности с активизацией внутрисосудистого свертывания крови приводит к нарушениям ее циркуляции в яичниках, печени, мозге и других органах, следствием чего является развитие локальной тканевой гипоксии и связанных с этим комплексом побочных осложнений (Morris et al., 1996).

Перспективы в лечении преэклампсии

Современные методы лечения преэклампсии направлены на профилактику развития ее поздних осложнений (Erkkola, 1997). Так как развитие заболевания обусловлено нарушением процесса имплантации на ранних стадиях беременности, приводящим к повреждению функции эндотелия, на современном этапе перспективным является разработка новых методов лечения на этапе имплантации и первых периодов развития плаценты. Хотя за последние годы о физиологии имплантации трофобласта получено большое количество интересных фактов, цельное представление об этом процессе еще не сформировано. Отсутствие данных о многих механизмах этого процесса не позволяет разработать эффективные

методы коррекции их нарушений. Вероятно, в будущем будут найдены методы, позволяющие влиять на функциональную активность молекул адгезии и цитокинов, однако их разработка потребует серьезных экспериментальных и клинических исследований (табл. 2).

Нарушения функции эндотелия сосудов теоретически можно предотвратить воздействием на уровень оксидативного стресса. Для этого могут быть использованы антиоксиданты, например, витамины E и C, убихинон, флавоноиды, глутатион. Однако достоверных результатов клинической эффективности антиоксидантной профилактики и терапии преэклампсии до настоящего времени не получено.

Большое внимание исследователей было уделено широко распространённому антиоксиданту – ацетилсалициловой кислоте. Она не только снижает активность циклооксигеназы и таким образом препятствует синтезу арахидоновой кислоты (Wang and Walsh, 1995), но в то же время является эффективным дезагрегантом. Тем не менее проведение многочисленных рандомизированных исследований не позволило выявить эффективность применения малых доз этого препарата в целях профилактики и лечения преэклампсии (Darling, 1998).

Другим потенциально эффективным методом профилактики нарушений функции эндотелия сосудов может явиться устранение патологического влияния эндотелина-1 и повышение в циркуляции концентрации NO. Ряд препаратов, влияющих на синтез эндотелина, уже доступны для проведения опытных исследований. Общее содержание NO в тканях организма вполне достаточно и его повышение путем добавления L-аргинина не показало свою эффективность в целях профилактики преэклампсии. При применении доноров NO, таких как глицеронитраты и нитропруссиды, а также

распад, таких как гуанозинфосфаты, не получено четких клинических доказательств того, что повышение концентрации NO может влиять на развитие преэклампсии. С точки зрения первичной профилактики крайне актуально выявление генов предрасположенности к этому осложнению беременности. Очевидно, что за развитием преэклампсии стоит ошибка в кодировании одного или нескольких генов. Теоретически, воздействуя на экспрессию этих генов, можно разработать методы ранней профилактики этого осложнения беременности. Весьма вероятно, что новый век станет временем использования подобного подхода в профилактике и лечении как преэклампсии, так и многих других заболеваний.

Литература

1. Arbogast B.W., Leeper S.C., Merrick R.D., Olive K.E., Taylor R.N. Which plasma factors bring about disturbance of endothelial function in pre-eclampsia? *Lancet*, 1994; 343:340-1.
2. Arngimsson R., Bjornsson H., Geirsson R. Analysis of different inheritance patterns in pre-eclampsia / eclampsia syndrome. *Hypertension Pregnancy*, 1995; 14:27-38.
3. Austgulen R., Lien E., Vince G., Redman C. W. G. Increased maternal plasma levels of soluble adhesion molecules (ICAM-1, VCAM-1, E-selectin) in preeclampsia. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1997; 71: 53-8.
4. Beckman L.S., Beckman T.W., Chen J., Marshall P.A., Freeman B.A. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. *Proc. Natl. Acad. Sci.: USA*, 1990; 87: 1620-4.
5. Burrows T.D., King A., Loke Y.W. Expression of adhesion molecules by vascular trophoblast and decidual endothelial cells: implications for vascular invasion during implantation. *Placenta*, 1994; 15:21-33.
6. Chesley L.C. *Hypertensive disorders in pregnancy*. New York:

Appleton-Century-Crofts, 1978.

7. Cooper J.C., Sharkey A.M., Charnock-Jones D.S., Palmer C.R., Smith S.K. VEGF mRNA levels in placentae from pregnancies complicated by preeclampsia. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1996; 103:1191-6.

8. Darling M. Low-dose aspirin not for pre-eclampsia. *Lancet*, 1998; 352:342.

9. Entman S.S., Richardson L.D. Clinical applications of the altered iron kinetics of toxemia of pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1983; 146:568.

10. Erkkola R. Can preeclampsia be predicted and prevented? *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 1997; Suppl. 164: 98-100.

11. Genbacev O., Zhou Y., LudJow J.W., Fisher S.J. Regulation of human placental development by oxygen tension. *Science*, 1997; 277:1669-72.

12. Harlan J.D. Neutrophil-mediated vascular damage. *Acta Med. Scand.*, 1987; Suppl. 715: 123-9.

13. Poranen A.-K., Ekblad U., Uotila P., Ahotupa M. Lipid peroxidation and antioxidants in normal and pre-eclamptic pregnancies. *Placenta*, 1996; 17: 401-5.

14. Roberts J.M., Redman C.W.G. Pre-eclampsia: more than pregnancy induced hypertension. *Lancet*, 1993; 341: 1447-54.

15. Shimonowitz S., Hurwitz A., Dushnik M., Adashi E.Y., Anteby E., Yagel S. Cytokine-mediated regulation of type IV collagenase expression and production in human trophoblastic cells. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1996; 81: 3091-6.

16. Thornton J.G., Onwude J.L. Pre-eclampsia: discordance among identical twins. *BMJ*, 1991; 303: 1241-2.

17. Vigne J.L., Murai J.T., Arbogast B.W., Jia W., Fisher S.J., Taylor R.N. Elevated nonesterified fatty acid concentrations in severe preeclampsia shift the isoelectric characteristics of plasma albumin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1997; 82: 3786-92.

18. Vince G. S., Starkey P.M., Austgulen R., Kwiatowski D.,

Redman C.W.G. Interleukin-6, tumor necrosis factor and soluble tumor necrosis factor receptors in women with preeclampsia. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1995; 102: 20-5.

19. Wang Y., Walsh S.W. Aspirin inhibits both lipid peroxides and throm-boxane in preeclamptic placentas. *Free Radic. Biol. Med.*, 1995; 18:585-91.

20. Zhou Y., Damsky C.H., Fisher S.J. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome. *J. Clin. Invest.* 1997(b); 99: 2152-64.

21. Zhou Y., Fisher S.J., Janatpour M. et al. Human cytotrophoblasts adopt a vascular phenotype as they differentiate. A strategy for successful endovascular invasion. *J. Clin. Invest.* 1997(a); 99: 2139-51.

22. Harrison G.A., Humphrey K.E., Jones N., et al. A genomewide linkage study of preeclampsia / eclampsia reveals evidence for a candidate region 4q. *Am. J. Hum. Genet.*, 1997; 60: 1158-67.

23. Hayward C., Livingstone J., Holloway S., et al. An exclusion map for pre-eclampsia: assuming an autosomal recessive inheritance. *Am. J. Hum. Genet.* 1992; 0: 749-57.

24. Knight M.; Redman C.W.G., Linton E.A., Sargent I.L. Shedding of syncytiotrophoblast microvilli into maternal circulation in pre-eclamptic pregnancies. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1998; 105: 632-40.

25. Lie R.T., Rasmussen S., Brunborg H., Gjessing H.K., Lie-Nielsen E., Irgens L.M. Fetal and maternal contributions to risk of preeclampsia: population based study. *BMJ*, 1998; 316: 1343-7.

26. Lyall F., Greer I.A., Boswell F., Fleming R. Suppression of serum vascular endothelial growth factor immunoreactivity in normal pregnancy and in preeclampsia. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1997; 104: 223-8.

27. McMaster M.T., Librach C.I., Zhou Y., et al. Human placental HLA-G expression is restricted to differentiated cytotrophoblasts. *J. Immunol.*, 1995; 154: 3771-8.

28. Meekins J.W., Pijnenborg R., Hanssens M., McFadyen I.R., van Assche A. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe preeclamptic pregnancies. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1994; 101: 669-74.

29. Morris N.H., Eaton B.M., Dekker G. Nitric oxide, the endothelium, pregnancy and pre-eclampsia. *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 1996; 103:4-15.

30. Myatt L., Rosenfeld R.B., Eis A.L., Brockman D.E., Greer I., Lyall F. Nitrotyrosine residues in placenta. Evidence of peroxynitrite formation and action. *Hypertension*. 1996; 28: 488-93.

31. Makila U.M., Ylikorkala O. Prostaglandiinit ja tromboksaani raskau-den aikana. *Duodecim*, 1984; 100: 1065-71.

32. Pijnenborg R., McLaughlin P.J., Vercruysse L., Hanssens M., Johnson P.M., Keith Jr.J.C., Van Assche F.A. Immunolocalization of tumour necrosis factor- α (TNF- α) in the placental bed of normotensive and hypertensive human pregnancies. *Placenta*: 1998; 19: 231-9.