

УДК 618.3-06:616.8-009.24]-036.3-02-092

А.М. Мартич, В.С. Явір, К.О. Спичак, І.В. Сокол, Д.О. Говсєєв **Еволюція у поглядах** **на етіопатогенез розвитку прееклампсії**

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

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2019. 4(80): 69-74; doi 10.15574/PP.2019.80.69

For citation: Martych AM, Yavir VS, Spichak KO, Sokol IV, Govsiev DO. (2019). Evolution of views on the etiopathogenesis of preeclampsia. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(80): 69-74. doi 10.15574/PP.2019.80.69

Вивчення пізніх гестозів, особливо прееклампсії, триває багато десятиліть. Термін «прееклампсія» історично є наймолодшим серед інших — токсемії, токсикозу, нефропатії, гестозу, пізнього гестозу. Проте зміна назви не означає кращого розуміння методів лікування, профілактики, діагностики та етіології. Відсутність глибоких знань щодо етіології прееклампсії обумовлює недосконалість сучасного лікування та профілактики і залишається невичерпним джерелом для дискусій. Пошук орієнтирів та виокремлення найбільш вагомих етіопатогенетичних ланок прееклампсії сприяє кращому розумінню даної патології та пошуку терапевтичних і діагностичних підходів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: прееклампсія, дефектна імплантація, міометральна зона з'єднання.

Evolution of views on the etiopathogenesis of preeclampsia

A.M. Martych, V.S. Yavir, K.O. Spichak, I.V. Sokol, D.O. Hovsiev

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The study of late preeclampsia, especially preeclampsia, has been going on for many decades. The term «preeclampsia» is historically the youngest among others — toxemia, toxicosis, nephropathy, preeclampsia, late preeclampsia. However, the name change did not imply a better understanding of treatment, prevention, diagnosis and etiology. The lack of in-depth knowledge in the latter causes the imperfection of modern treatment and prevention and remains an inexhaustible source for discussion. The search for landmarks and the identification of the most important etiopathogenetic links of preeclampsia contributes to a better understanding of this pathology and the search for therapeutic and diagnostic approaches.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: preeclampsia, defective implantation, myometrial junctional zone.

Эволюция во взглядах на этиопатогенез развития преэклампсии

А.М. Мартич, В.С. Явір, К.О. Спичак, І.В. Сокол, Д.А. Говсєєв

Національний медичний університет імені А.А. Богомольця, г. Київ, Україна

Изучение поздних гестозов, особенно преэклампсии, ведется уже много десятилетий. Термин «преэклампсия» исторически самый молодой среди других — токсемии, токсикоза, нефропатии, гестоза, позднего гестоза. Однако изменение названия не означает лучшего понимания методов лечения, профилактики, диагностики и этиологии. Отсутствие глубоких познаний относительно этиологии преэклампсии обуславливает несовершенство современного лечения и профилактики и остается неисчерпаемым источником для дискуссий. Поиск ориентиров и выделение наиболее значимых этиопатогенетических звеньев преэклампсии способствует лучшему пониманию данной патологии и поиску терапевтических и диагностических подходов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: преэклампсия, дефектная имплантация, миометральная зона соединения.

Історія вивчення прееклампсії

Природа прееклампсії здавна цікавила людство. Ще за часів Гіппократа (460–377 рр. до н.е.) судомні напади, які виникали у вагітних жінок та мали раптовий характер, називали еклампсією — «спалах блискавки». Зрозуміло, що тогочасні лікарі бачили вже клінічно виражену неврологічну картину, і аж до XVII ст. вважалося, що еклампсія — це форма епілепсії, яка властива вагітним жінкам.

У 1843 р. J.C.V. Lever виявив у сечі жінок з прееклампсією велику кількість білка і вперше висунув думку про прееклампсію як симптомокомплекс, який складається із судом, набряків, «отруєння внутрішніми отрутами» з обов'язковою наявністю білка у сечі. Дещо пізніше, у 1894 р., коли у лікарську практику увійшло рутинне дослідження артеріального тиску (АТ) за допомогою тонометрів, до попередньо перелічених симптомів додалося ще й підвищення АТ. Артеріальна гіпертензія (АГ) була виявлена у всіх

жінок з прееклампсією та еклампсією, і в 1928 р. В. Цангейстер сформулював свою знамениту тріаду (набряки, протеїнурія, АГ), що була притаманна нефропатії у вагітних, яку зараз називають прееклампсією. Судомні напади почали розглядати як кульмінацію «занедбаной» прееклампсії. Провідним етіологічним фактором Цангейстер вважав плаценту, що перегукується із сучасними поглядами на етіологію.

Сучасні погляди на етіологію прееклампсії

Етіологія прееклампсії досі невідома, попри те, що відомий її патогенез. Щодо етіології висувається багато гіпотез, такі як ішемія плаценти, імунологічна втрата толерантності між плодом і матір'ю, ендотеліальна дисфункція, гестаційний ендотеліоз, порушення імплантації тощо, проте жодну з них не можна назвати досконалою. Єдине, що можна стверджувати, то це те, що прееклампсія має чіткий морфологічний

субстрат — порушення морфологічного перетворення м'язово-еластичного шару спіральних артерій, вони зберігають свою здатність до скорочення, що і обумовлює каскад реакцій, які мають системний характер.

Зрозуміло, що найбільш логічно буде «звинуватити» в усьому плаценту, оскільки традиційно вважається, що прееклампсія триває доти, доки плацента залишається в плацентарному ложі. Попри логічність цього судження, усе ж таки залишається багато питань. Тому патогенетичні фактори умовно можна поділити на дві групи: ті, які виникли внаслідок ідіопатичного порушення плацентації, і ті, які виникли внаслідок вторинного впливу на плаценту.

Ішемія плаценти

Під час вагітності відбувається гестаційне ремодельовання судин матки, його мета — забезпечити адекватне кровопостачання плода. Ремодельовання відбувається за допомогою агресивної інвазії трофобласта, руйнується гладком'язовий та еластичний шар спіральних судин.

Інвазія трофобласта відбувається в дві хвили: перша відбувається на 6–8 тижні в децидуальній оболонці, порушення в цій хвилі інвазії призводить до смерті ембріона і викидня, друга хвиля відбувається на 16–18 тижні і забезпечує збільшення матково-плацентарного кровообігу за рахунок ремодельовання судин міометральних сегментів матки. Власне прееклампсія виникає тоді, коли в другій хвилі порушується процес елімінації гладком'язових та еластичних клітин стінки артерій.

У 80–90 роки ХХ ст. було доведено, що прееклампсія виникає внаслідок порушень перебудови стінки спіральних артерій [7]. Було виявлено, що у жінок з першою вагітністю, особливо, якщо вона настала швидко після сексуального дебюту, прееклампсія виникала частіше, ніж у жінок з вагітністю, відстроченою від початку статевого життя. Це наштовхує на думку про те, що організм жінки повинен підготуватися до вагітності, особливо репродуктивна система, для того, щоб створити хороші умови для подальшої імплантації і забезпечення глибокої плацентації.

Дана гіпотеза етіології пояснює причину клінічних проявів прееклампсії і доволі логічно вписується у патогенетичну послідовність: недорозвиненість/недозрілість репродуктивної системи жінки > порушення інвазії трофобла-

ста у другій хвилі > ішемія плаценти > вивільнення активних цитокінів > ендотеліальна дисфункція > клінічні прояви. Стає зрозуміло, що ішемію можна розглядати лише як наслідок порушення інвазії, а не як першу ланку пускового механізму. Тому даний етіологічний чинник розглядається вже не в контексті тригера, а скоріше ланки патогенезу. Логічно, що вчені продовжили свій пошук у напрямку факторів, які можуть вплинути на імплантацію. Доволі поширеною є теорія імунологічної нетолерантності між плодом і матір'ю.

Імунна дезадаптація як фактор ризику прееклампсії

Серед науковців доволі популярною залишається думка про те, що прееклампсію можна розглядати як стан імунологічної дезадаптації, беручи за основу напівалогенність плода для материнського організму. Але в цьому контексті можна розглядати багато ускладнень вагітності, які мають відмінну від прееклампсії природу (ЗВУР, плацентарна дисфункція, ізоімунізація тощо).

Опонуючи даній теорії, можна навести багато аргументів, наприклад те, що прееклампсія виникає тільки після 20-го тижня вагітності, а плодові антигени потрапляють у материнське русло значно раніше, резус-несумісність плоду не збільшує ризик прееклампсії (даний аргумент доволі спірний, можна припустити, що в різних патологічних процесах беруть участь різні антигени).

На захист імунної теорії можна привести дослідження А. Baksu [1] про зниження ризику виникнення прееклампсії у жінок із повторною вагітністю у 5–10 разів, ніж у першороділь. Причиною може бути недостатній розвиток толерантності імунної системи матері до плода. Більше того, існують дослідження, які підтверджують роль батька у розвитку прееклампсії у контексті експозиції антигенів батька в організмі жінки. Інвазивний цитотрофобласт у процесі плацентації експресує на своїй поверхні комбінацію з HLA-антигенів: батьківський HLA-C та материнські HLA-G і HLA-E. Материнські антигени пригнічують натуральні кілери та цитотоксичну відповідь Т-клітинної ланки, батьківський антиген постійно елімінується з поверхні трофобласта для запобігання імунним атакам матері, якщо відбувається порушення «змивання» антигена батька, відмічається підвищення ризику виникнення важкої прееклампсії [25,28]. Цікавим дослідженням,

яке ілюструє вплив присутності батьківського антигена, є визначення впливу орального сексу на подальший ризик виникнення прееклампсії [11]. У дослідженні наведено дані, які свідчать, що чим більша експозиція сім'яної рідини в травному тракті жінки, тим менший ризик виникнення прееклампсії.

Проте ми не маємо достатньо даних, які вказували б на конкретний антиген чи біологічно активний агент, який сприяє порушенню імплантації. Науковий пошук ведеться у напрямку дослідження балансу імунних факторів Th1-Th2 [2]. Продукція цитокінів (TNF, IL-6) клітинами хелперної ланки впливає на материнські ендотеліальні клітини, спричиняючи їх дисфункцію, що, у свою чергу, призводить до підвищення проникності клітинної стінки, протеїнурії та АГ. Вплив цитокінів потребує більш детального дослідження, оскільки при намаганні вплинути цими факторами на культуру клітин ендотелію, виділену із пуповинної вени [5], відмічається тільки вивільнення прокоагулянтів судинозвужувальних факторів та мітогенів, без видимих морфологічних змін.

Вищенаведені дані вказують на те, що прееклампсію потрібно розглядати як мультифакторну патологію, морфологічною основою якої є порушення імплантації трофобласта, а факторів, що обумовлюють порушення імплантації, безліч, і вичленити із цього переліку провідний наразі неможливо.

Плацентація та плацентарне ложе

Плацентація людини — унікальний процес у людському організмі, який поєднує у собі імунну, метаболічну, гемодинамічну та молекулярну взаємодію між материнським організмом та плодом. Під час плацентації відбуваються судинні зміни, пов'язані з децидуалізацією материнських тканин у відповідь на інвазію трофобласта. Ці зміни відбуваються послідовно — спочатку ендометрій, а потім міометрій, а саме його внутрішня частина, яку ще називають зоною з'єднання (ЗЗ). Зона з'єднання — це внутрішня третина міометрія, яка разом з ендометрієм формує ендометріально-міометральну частину фетоплацентарного інтерфейсу. Діксон та Робертс (1958) назвали цю структуру плацентарним ложем [14]. Зрозуміло, що анатомічної різниці між плацентарним ложем і навколишніми тканинами матки немає, поняття умовне і було введено для зручного позначення материнської частини фетоплацентарного кровообігу.

Морфологічні особливості міометральної зони з'єднання

Зона з'єднання міометрія має набагато більше спільного з ендометрієм, ніж із зовнішнім міометрієм. На це вказує, передусім, спільне ембріологічне походження з парамезонефротичної протоки. Зовнішній міометрій не парамезонефротичний [19,24]. Ідея того, що ЗЗ являє собою окрему структуру в міометрії, не нова. У 1898 р. Вертом і Груздевим те, що зараз називається ЗЗ, було названо «археіометрієм» [30]. Попри те, що сама концепція висунута давно, тільки з появою УЗД високої роздільної здатності та МРТ було доведено, що внутрішній шар міометрія є відмінною структурою, не тільки через інше ембріональне походження, але і з точки зору його спеціалізованих функцій [19,24]. МРТ ЗЗ має вигляд лінії низької інтенсивності, яка затиснута між зовнішнім міометрієм і циклічним ендометрієм [18]. Зона з'єднання суттєво відрізняється у різних жінок і залежить від гормонального фону (менархе, менопауза, фаза менструального циклу, використання оральних контрацептивів). Ці відмінності дуже ускладнюють систематизацію зональної анатомії матки на МРТ [9,23]. Спершу вважалось, що ЗЗ може відповідати *stratum basale* ендометрія [15], проте цей тезис був швидко відкинутий. Згодом ЗЗ вважали судинним шаром міометрія, який внаслідок підсиленої перфузії візуалізувався на МРТ, але і це було відкинуто після дослідження Scout і співавт. [29], у якому на МРТ досліджували видалені матки, і там теж добре візуалізувалась ЗЗ. Тільки 10 років тому після проведеного морфометричного та імуногістохімічного аналізу наука отримала відповіді про структуру ЗЗ. Було виявлено, що ЗЗ складається з нормальних міоцитів, проте з більшим ядерно-цитоплазматичним співвідношенням, ніж у міоцитах зовнішнього шару міометрія. Також на імуногістохімічному аналізі ЗЗ інтенсивно зафарбовувався ендотеліальний маркер судин CD31, що свідчить або про більшу васкуляризацію, або про більш високий рівень активації ендотелію. За допомогою того самого методу було визначено, що міоцити ЗЗ експресують рецептори до естрогену та прогестерону «в унісон» з ендометрієм, що обумовлює циклічні зміни товщини ЗЗ [27,31].

Зона з'єднання та імплантація

Ініціація імплантації розпочинається із набуття ендометрієм адгезивних властивостей,

яке забезпечує адгезію та імплантацію бластоцисти. Цей процес має назву «вікно імплантації». Після імплантації розпочинається процес децидуалізації ендометрія, який включає трансформацію стромального ендометрія в спеціалізовані децидуальні клітини, активацію маткових натуральних кілерів (uNK) та макрофагів, зміни в клітинах міометрія та вже згадане раніше ремоделювання судин [13].

Вагому роль в імплантації та децидуалізації відіграють uNK, вони виступають ключовими регуляторами ангиогенезу в децидуальній тканині. Регуляція ангиогенезу відбувається шляхом виділення uNK ангиогенних факторів, мітогенів ендотеліальних клітин і різноманітних хемокінів. Саме завдяки цим взаємодіям відбувається координація трофобласта в контексті ремоделювання спіральних судин.

Децидуальні клітини, в свою чергу, теж проявляють синтетичну активність та починають експресувати різноманітні цитокіни та хемокіни, найбільш помітним з них виступає IL-15, який стимулює перетворення інертних NK в активні uNK [20]. Крім того, рівень експресії IL-15 та кількість uNK корелюють з субендометріальним судинним наповненням під час лютеїнової фази циклу [17].

Унікальні МР-зображення, які були отримані випадково під час циклу зачаття, показали появу маси з низькою інтенсивністю, яка розташована в 33 на 7-й день після овуляції, імовірно, у зоні імплантації [17], що може свідчити про потребу в адекватній перфузії ендометрія для імплантації.

Цікаво, що при позаматковій вагітності ніяких змін на рівні 33 не спостерігається [17].

Дефектна глибока плацентація

Дослідження цього питання почалися ще в 50-х роках ХХ ст. Boyd та Hamilton у своїй монументальній роботі [4] описали, що функціональний зв'язок між спіральними артеріями та простором навколо ворсин трофобласта збільшується в останні три місяці вагітності за рахунок фактичного збільшення калібру судин і зменшення морфологічної присутності цитотрофобласта.

Дещо пізніше Browne та Veall [10] провели дослідження фетоплацентарного кровообігу у вагітних з прееклампсією і виявили значне зниження кровообігу, прямо пропорційне важкості стану вагітної.

Спостереження за вищеперерахованими дослідженнями надихнули Dixon та Robertson

[14] і Renaer та Brosens [26] на розробку методів біопсії плацентарного ложа для уточнення патоморфології спіральних артерій на пізніх термінах вагітності у жінок з прееклампсією. У ході дослідження стало зрозуміло, що плацентарне ложе, а особливо децидуальна оболонка і міометрій, контролюють формування матково-плацентарних артерій. Дане дослідження було розкритиковане Hamilton. Основною тезою Hamilton було те, що неможливо «впіймати» момент переходу фізіологічних змін у патологічні, що обумовлює високий рівень похибки даного дослідження.

Дослідження морфології плацентарного ложа продовжувались з перемінним успіхом, поки Brosens і співавт. [8] не зібрали серію гістологічних зразків із маток з невиділеним послідом, видалених під час кесарського розтину у жінок з прееклампсією та у жінок з нормальним перебігом вагітності, що дозволило простежити хід матково-плацентарних артерій від міометрія, через децидуальну оболонку та базальну мембрану, до міжворсинчастого простору плаценти. Цими зразками вони змогли проілюструвати, що при нормальній вагітності ремоделювання відбувається від кінця спіральних артерій до радіальних артерій у міометрії. Глибока плацентація включає в себе ремоделювання близько 90% матково-плацентарних артерій, що і забезпечує адекватне кровопостачання плода.

При прееклампсії фізіологічні зміни у спіральних судинах були відсутні, оскільки міграція трофобласта не поширилась за межі децидуоміометрального з'єднання. Як наслідок — спіральні артерії зберігають свої м'язові та еластичні тканини, залишаються вазореактивними і більш вузькими в діаметрі, ніж нормальні матково-плацентарні артерії (200 нм і 500 нм відповідно).

Роль патології міометрія у дефектній глибокій імплантації

Незрозумілими залишаються основні механізми дефектної імплантації, але все більше даних різноманітних досліджень свідчать, що порушення глибокої плацентації пов'язане з аномаліями міометрія. Поза вагітністю міометрій — це вузькоспеціалізована гормон-залежна структура, яка зазнає змін із віком та руйнується при такій патології, як ендометріоз та аденоміоз.

Дефектна глибока плацентація може бути викликана структурними змінами міометрія

внаслідок ендометріозу/аденоміозу. На відміну від ендометрія, міометрій не є легкодоступним для біохімічних і молекулярних досліджень, але його структура і функції можуть бути оцінені за допомогою ультразвуку високої роздільної здатності та МРТ. Таким чином, оцінка стану міометрія при прегравідарній підготовці може бути корисною для виділення груп ризику з можливим дефектом глибокої імплантації [6].

Обговорення

Материнська та перинатальна смертність — саме ці два фактори найточніше характеризують преєклампсію як вкрай важку патологію, що часто зустрічається в акушерській практиці. Вже не одне століття преєклампсія зберігає статус нерозпізнаної та загадкової патології і стимулює вчених досліджувати цю патологію все більше і більше. Багато різноманітних гіпотез і теорій було висунуто, проте єдине, про що можна говорити з впевненістю, то це про морфологічний субстрат преєклампсії. Безумовно, велике значення мають різноманітні порушення співвідношення біологічно активних агентів та імунних клітин, але виділити якийсь специфічний фактор станом на сьогодні неможливо.

Тому в даному огляді розглядається етіопатогенез преєклампсії у контексті синергічності патологічних змін на морфологічному та на молекулярному рівнях. Взаємозалежність цих змін і їх непослідовність та незрозумілість причинно-наслідкових зв'язків обумовлює складність розуміння етіології преєклампсії. Попри виявлення морфологічного субстрату важким для розуміння та маловивченим залишається вплив тих чи інших факторів на імплантацію та ремоделювання судин матки.

Багато досліджень вказують на порушення ангиогенних (VEGF, PlGF) та антиангиогенних факторів (sFlt-1) [12,16,21,22], що має безпосередній вплив на ремоделювання спіральних судин, не можна також забувати про імовірну роль плода у виникненні преєклампсії, а саме продукцію плодом NSE (нейроспецифічної енолази — гліколітичного ферменту, що виділяється на пізніх стадіях нейронального диференціювання плода та початку синаптогенезу і збігається в часі з маніфестом преєклампсії — 20 тижнів вагітності) [3].

Підвищення рівнів NSE у жінок може запускати імунну реакцію, яка обумовлює ендотеліальну дисфункцію, і слугувати фактором, який сприяє виникненню клінічно вираженої преєклампсії. Звісно, станом на сьогодні, говорити про NSE як про маркер виявлення преєклампсії не доводиться, оскільки ремоделювання судин матки відбувається дещо раніше, ніж виділення плодом NSE.

Попри велику кількість факторів, як сприяють розвитку преєклампсії, єдиною видимою ілюстрацією цього процесу є порушення інвазії трофобласта у міометральну ЗЗ. Власне можливість моніторингу стану міометрія за допомогою УЗД та МРТ відіграє вагомий роль у формуванні груп ризику жінок з можливим виникненням даної патології при вагітності. Зрозуміло, що метод дещо примітивний, порівняно з моніторингом співвідношень біологічно активних речовин організму вагітної та дослідженням імунних реакцій, але завдяки простоті та відсутності високої специфічності інших методів залишається інформативним вже не одне десятиліття.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Baksu A, Taskin M, Goker N, Baksu B, Uluocak A. (2006). Plasma Homocysteine in Late Pregnancies Complicated with Preeclampsia and in Newborns. *American Journal of Perinatology*. 23(01): 31–36. doi:10.1055/s-2005-918889
2. Bellos I, Karageorgiou V, Kapnias D, Karamanli KE, Siristatidis C. (2018). The role of interleukins in preeclampsia: A comprehensive review. *Am J Reprod Immunol*. 80(6):e13055. doi:10.1111/aji.13055
3. Bergman L, Zetterberg H, Kaihola H, Hagberg H et al. (2018). Blood-based cerebral biomarkers in preeclampsia: Plasma concentrations of NFL, tau, S100B and NSE during pregnancy in women who later develop preeclampsia — A nested case control study. *PLOS ONE*. 13(5): e0196025. doi:10.1371/journal.pone.0196025
4. Boyd JD, Hamilton WJ. (1970). *The human placenta*. Cambridge: Heffer and Sons.
5. Brockelsby JC, Anthony FW, Johnson IR, Baker PN. (2000). The effects of vascular endothelial growth factor on endothelial cells: a potential role in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 182(1, Pt 1): 176–183. doi:10.1016/s0002-9378(00)70510-2
6. Brosens I, Derwig I, Brosens J, Fusi L et al. (2010). The enigmatic uterine junctional zone: the missing link between reproductive disorders and major obstetrical disorders? *Hum Reprod*. 25(3): 569–574. doi:10.1093/humrep/dep474
7. Brosens I, Dixon HG, Robertson WB. (1977). Fetal growth retardation and the arteries of the placental bed. *Br J Obstet Gynaecol*. 84(9): 656–663. doi:10.1111/j.1471-0528.1977.tb12676.x
8. Brosens I, Robertson WB, Dixon HG. (1967). The physiological response of the vessels of the placental bed to normal pregnancy. *J Pathol Bacteriol*. 93(2): 569–579. doi:10.1002/path.1700930218

9. Brown HK, Stoll BS, Nicosia SV et al. (1991). Uterine junctional zone: correlation between histologic findings and MR imaging. *Radiology*.179(2): 409—413. doi:10.1148/radiology.179.2.1707545
10. Browne JCM, Veall N. (1953). The maternal placental blood flow in normotensive and hypertensive women. *J Obstet Gynaecol Br Emp*.60(2): 141—147. doi:10.1111/j.1471-0528.1953.tb07668.x
11. Carin A Koelman, Audrey BC Coumans, Hans W Nijman, Ilias IN Doxiadis et al. (2000). Correlation between oral sex and a low incidence of preeclampsia: a role for soluble HLA in seminal fluid? *J Reprod Immunol*. 46(2): 155—166. doi:10.1016/s0165-0378(99)00062-5
12. Dekker G, Robillard PY, Roberts C. (2011). The etiology of preeclampsia: the role of the father. *J Reprod Immunol*. 89(2): 126—132. doi:10.1016/j.jri.2010.12.010
13. Dietl J, Honig A, Kammerer U, Rieger L. (2006). Natural killer cells and dendritic cells at the human feto-maternal interface: an effective cooperation? *Placenta*. 27(4—5): 341—347. doi:10.1016/j.placenta.2005.05.001
14. Dixon HG, Robertson WB. (1958). A study of the vessels of the placental bed in normotensive and hypertensive women. *J Obstet Gynaecol Br Emp*.65(5): 803—809. doi:10.1111/j.1471-0528.1958.tb08876.x
15. Hricak H, Alpers C, Crooks LE, Sheldon PE. (1983). Magnetic resonance imaging of the female pelvis: initial experience. *AJR Am J Roentgenol*.141(6): 1119—1128. doi:10.2214/ajr.141.6.1119
16. Lamarca B. (2012). Endothelial dysfunction. An important mediator in the pathophysiology of hypertension during pre-eclampsia. *Minerva Ginecol*.64(4): 309—320.
17. Ledee N, Chaouat G, Serazin V, Lombroso R et al. (2008). Endometrial vascularity by three-dimensional power Doppler ultrasound and cytokines: a complementary approach to assess uterine receptivity. *J Reprod Immunol*.77: 57—62.
18. Lee JK, Gersell DJ, Balfe DM, Worthington JL et al. (1985). The uterus: in vitro MR-anatomic correlation of normal and abnormal specimens. *Radiology*.157: 175—179.
19. Leyendecker G. (2000). Redefining endometriosis: endometriosis is an entity with extreme pleiomorphism. *Hum Reprod*. 15: 4—7.
20. Manaster I, Mizrahi S, Goldman-Wohl D, Sela H et al. (2008). Endometrial NK cells are special immature cells that await pregnancy. *J Immunol*.181: 1869—1876.
21. Marusic J, Prusac IK, Tomas SZ et al. (2013). Expression of inflammatory cytokines in placentas from pregnancies complicated with preeclampsia and HELLP syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med*.26(7): 680—685.
22. Matsuzaki K, Harada M, Nishitani H, Matsuda T. (2005). Cerebral hyperperfusion in a patient with eclampsia with perfusion-weighted magnetic resonance imaging. *Radiat Med*.23(5): 376—379.
23. McCarthy S, Scott G, Majumdar S, Shapiro B et al. (1989). Uterine junctional zone: MR study of water content and relaxation properties. *Radiology*.171: 241—243.
24. Noe M, Kunz G, Herbertz M, Mall G, Leyendecker G. (1999). The cyclic pattern of the immunocytochemical expression of oestrogen and progesterone receptors in human myometrial and endometrial layers: characterization of the endometrial-subendometrial unit. *Hum Reprod*.14: 190—197.
25. Redman CW, Sargent IL. (2010). Immunology of pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol*. 63;6: 534—543.
26. Renaar M, Brosens I. (1963). Spiral arterioles in the decidua basalis in hypertensive complications of pregnancy. *Ned Tijdschr Verloskd Gynaecol*. 63: 103—118.
27. Richards PA, Tiltman AJ. (1995). Anatomical variation of the oestrogen receptor in normal myometrium. *Virchows Arch*.427: 303—307.
28. Saito S, Sakai M, Sasaki Y, Nakashima A, Shiozaki A. (2007). Inadequate tolerance induction may induce preeclampsia. *J Reprod Immunol*.76: 30—39.
29. Scoutt LM, Flynn SD, Luthringer DJ, McCauley TR, McCarthy SM. (1991). Junctional zone of the uterus: correlation of MR imaging and histologic examination of hysterectomy specimens. *Radiology*.179: 403—407.
30. Werth R, Grusdew W. (1898). Untersuchungen u ber die entwicklung und morphologie der menschlichen uterusmuskulatur. *Arch Gynakol*. 55: 325—409.
31. Wiczak HP, Janus CL, Richards CJ, Graf MJ et al. (1988). Comparison of magnetic resonance imaging and ultrasound in evaluating follicular and endometrial development throughout the normal cycle. *Fertil Steril*.49: 969—972.

Відомості про авторів:

Мартич Андрій Миколайович — каф. акушерства і гінекології післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, просп. В. Лобановського, 2; тел.: (044) 275-80-77.
Явір Владислав Сергійович — каф. акушерства і гінекології післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, просп. В. Лобановського, 2; тел.: (044) 275-80-77.
Спічак Катерина Олегівна — каф. акушерства і гінекології післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, просп. В. Лобановського, 2; тел.: (044) 275-80-77.
Сокол Іна Вікторівна — асистент каф. акушерства і гінекології післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, просп. В. Лобановського, 2; тел.: (044) 275-80-77.
Говсєєв Дмитро Олександрович — к.мед.н., доц. каф. акушерства і гінекології післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, просп. В. Лобановського, 2; тел.: (044) 275-80-77. <https://orcid.org/0000-0001-9669-0218>

Стаття надійшла до редакції 29.07.2019 р.; прийнята до друку 12.12.2019 р.