

ПРЕЭКЛАМПСИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ И НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Г. Ф. Куракин, И. Н. Живова, И. В. Елисеева

ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России

Преэклампсия является одним из самых грозных осложнений беременности. По разным оценкам, она встречается в 2–8 % беременностей [1, 2] и является значимой причиной материнской и перинатальной смертности, а также осложнений у матери и плода. Ежегодно более 50 000 женщин во всем мире погибают вследствие преэклампсии [2, 3]. Частым следствием преэклампсии является досрочное родоразрешение, что приводит к нарушению физического и психосоматического развития детей. У женщин перенесенная во время беременности преэклампсия является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета [2]. Данные факты обусловливают высокую медицинскую и социальную значимость преэклампсии.

Вопрос этиологии и патогенеза этого заболевания остается дискутируемым [3]. Несмотря на прогресс патофизиологического изучения преэклампсии, она по-прежнему заслуженно называется «болезнью теорий» [3, 4]. Лечение преэклампсии до сих пор остается преимущественно симптоматическим, возможности патогенетической терапии крайне ограничены.

Цель исследования: прояснить картину патохимии преэклампсии, проанализировать имеющиеся в литературе сведения по ее патогенезу и разработке новых подходов к лечению.

Метод исследования: обзор литературы (научных статей, руководств, клинических рекомендаций).

Результаты и обсуждение: в настоящее время классической [4, 5, 6], вошедшей в учебники и руководства [7, 8, 9], является теория нарушения равновесия ангиогенных и антиангигенных факторов. Она описывает те факторы патогенеза преэклампсии, которые в настоящее время признаются основными.

Согласно наиболее устоявшимся представлениям, начальным этапом развития преэклампсии является неполная инвазия трофобласта в сосуды матки и нарушение ремоделирования спиральных артерий [2, 9, 10]. Предполагается,

что такая задержка может происходить по иммунологическим причинам [10, 11].

В патофизиологическом аспекте дефект инвазии приводит к гипоперфузии плаценты. Подобное состояние в эксперименте на крысах индуцируется перевязкой маточных артерий у беременного животного, такое состояние получило название маточно-плацентарной ишемии [12]. Ключевым ее следствием является гипоксия цитотрофобласта.

Любая клетка человека и животных, оказавшись в условиях гипоксии, реагирует на них путем повышения транскрипции фактора, индуцируемого гипоксией-1 (hypoxia-inducible factor-1, HIF-1). Данный белок является фактором транскрипции и активирует выработку клеткой белков, вовлеченных в процесс улучшения доставки кислорода к клетке, среди них факторы ангиогенеза VEGF и Flt-1 [13].

VEGF (Vascular endothelial growth factor, фактор роста эндотелия сосудов) – сигнальный белок, стимулирующий ангиогенез. Flt-1 (FMS-like tyrosine kinase-1, ФМС-подобная тирозинкиназа-1) –тироzinкиназный receptor, опосредующий его действие. Другое его название, более понятное – VEGFR1 (Vascular endothelial growth factor receptor 1, receptor фактора роста эндотелия сосудов-1).

«Каноническая» форма рецептора расположена на мембране клетки и имеет три домена: внеклеточный (связывающий лиганд), трансмембранный и цитоплазматический (собственно тирозинкиназный домен, передающий сигнал внутрь клетки). Но мРНК данного рецептора способна подвергаться альтернативному сплайсингу с образованием форм различной длины.

Одна из них – sFlt-1. Второе ее название sVEGFR1, «s» означает «soluble» – «растворимый», тем самым подчеркивая не мембранный, а циркуляторную природу данного белка. У данной формы нет трансмембранного и цитоплазматического доменов, в силу чего она не способна зажечься в мембране клетки и передавать сигнал [14]. Поэтому данная форма является растворимой и способна циркулировать в крови. При этом sFlt-1, как и Flt-1, связывает VEGF, но, так как не передает ангиогенный сигнал, то такое связывание приводит к блокированию действия VEGF. В итоге sFlt-1 является антиангиогенным фактором, нейтрализующим VEGF.

В клетках цитотрофобласта, как и в других клетках, в ответ на гипоксию происходит активация транскрипции генов ангиогенных факторов, в том числе Flt-1. Но клетки цитотрофобласта отличаются от других клеточных типов тем, что в данных условиях:

- среди продуктов сплайсинга мРНК Flt-1 в остальных клеточных типах преобладает «полная» форма Flt-1, что ведет к усилению ангиогенеза;
- в клетках цитотрофобласта, наоборот, при сплайсинге образуется повышенное количество sFlt-1. Данная особенность на сегодняшний день пока не объяснена и является единственным пробелом в знании молекулярных основ патогенеза преэклампсии [13].

Аналогичная ситуация складывается применительно к корецептору TGF- β (трансформирующего фактора роста бета). Его неполная растворимая форма, подобная sFlt1, получила название эндоглин [15, 16].

Вырабатываемые в повышенном количестве клетками цитотрофобласта sFlt-1 и эндоглин попадают в системный кровоток матери и блокируют действие VEGF на эндотелий.

При этом VEGF важен не только для неоангиогенеза, но и для поддержания жизнедеятельности эндотелия в сформированных сосудах.

Предположительно, он необходим для предотвращения апоптоза эндотелиальных клеток: под его действием в них индуцируются антиапоптотические факторы Bcl-2, A1, XIAP и сурвивин [17].

Особенно VEGF необходим для сохранения нормальной структуры и функции фенестрированного и синусоидального эндотелия, который и преобладает в органах, наиболее поражаемых при поздних гестозах:

- почках,
- печени,
- мозге [7].

Блокирование действия VEGF sFlt-1 и эндоглином ведет к эндотелиальной дисфункции в этих органах. По всей видимости, нарушение продукции эндотелием простациклина и оксида азота – сосудорасширяющих медиаторов – ведет к вазоконстрикции [8], которая, в свою очередь, приводит к гипертензии.

Наиболее чувствителен к нарушению VEGF-опосредованной сигнализации эндотелий капилляров почек, поэтому они поражаются в первую очередь [8]. Развивается так называемый гломерулярный эндотелиоз, включающий в себя набухание и вакуолизацию эндотелиоцитов и окклюзию просвета капилляров. Под эндотелиальными клетками откладывается фибрин. Фенестры капилляров исчезают: для их наличия необходима сигнализация

VEGF [7, 9]. Возникающие в клубочках изменения приводят к нефротическому синдрому: протеинурии и отекам.

Так складывается характерная для преэклампсии триада Цангемейстера (отеки, протеинурия, гипертензия).

Однако, данной триадой патологические изменения не ограничиваются. Поражение эндотелия приводит к снижению синтеза им антикоагулянтных медиаторов (простациклина, тромбомодулина, тканевого активатора плазминогена) [10, 18]. Утрата антитромботической функции эндотелия – второе (наряду с утратой его вазодилатирующей функции) важнейшее звено патогенеза преэклампсии. В результате ее развивается тромботическая микроангиопатия, к которой прежде всего чувствительны печень и мозг.

Микротромбозы в печени приводят к ее ишемическому повреждению, которое выделено в отдельную патологию и называется HELLP-синдромом: гемолизом, повышением печеночных ферментов, тромбоцитопенией [9]. Поражение же мозга, приводящее к эклампсии, сочетает в себе два механизма: ишемический (как в случае печени) и гипертонический.

Помимо описанного выше механизма, в настоящее время становятся известны другие факторы патогенеза преэклампсии. Наиболее изучаемый из них – это стимулирующие аутоантитела к ангиотензиновому рецептору AT1 (AT1-антитела). Они действуют на упомянутый receptor подобно широко известным тиреоид-стимулирующим антителам при болезни Грейвса.

Показано и хорошо известно, что:

1. У беременных женщин, страдающих преэклампсией, обнаруживаются данные антитела [19, 20, 21].
2. Их уровни коррелируют с тяжестью заболевания [22].

Данные антитела не уникальны для прекэклампсии. Они также часто обнаруживаются у пациентов, развивших злокачественную гипертензию после трансплантации почки, у пациентов с эссенциальной гипертензией (гипертонической болезнью), рефрактерной к стандартной терапии, и у пациентов с системной склеродермией [19].

Опыты на животных демонстрируют отличие действия данных антител на организме при беременности и вне ее. При введении AT1-антител беременным мышам развивается весь комплекс симптомов и синдромов, характерный для преэклампсии: артериальная гипертензия, протеинурия, задержка внутриутробного роста плода, повреждение плаценты и надпочечников [19]. При введении тех же антител небеременным мышам развивается только артериальная гипертензия, без повреждения почек [19]. Таким образом, AT1-

антитела при беременности способны вызвать весь симптомокомплекс преэклампсии, в то время как вне беременности, как и следует ожидать, они вызовут только гипертензию (за счет активации AT1-ангиотензинового рецептора).

Причина данного различия, согласно современным представлениям, состоит также в наличии при беременности плаценты, трофобласт которой способен продуцировать sFlt-1. В нормальном трофобласте продукция sFlt-1 регулируется ангиотензином II: он через AT1-рецепторы стимулирует выделение sFlt-1 [23]. Предполагается, что это нормальный механизм, необходимый для остановки продолжающегося ангиогенеза на поздних сроках беременности («тормоз ангиогенеза») [21; 23].

При появлении стимулирующих антител к ангиотензиновому рецептору AT1 они оказывают аналогичное действие в избыточном масштабе, что и ведет к избыточному синтезу плацентой sFlt-1 и описанному выше дисбалансу ангиогенных и антиангийогенных факторов. Таким образом, и антитела к рецептору 1 ангиотензина II, и сама по себе маточно-плацентарная ишемия могут активировать один и тот же антиангийогенный общий конечный путь.

Любопытно, что AT1-антитела появляются в эксперименте на животных при маточно-плацентарной ишемии, вызванной хирургическим путем [19]. Тем самым данные антитела могут оказаться если не связующим звеном, то еще одним, непрямым, путем от маточно-плацентарной ишемии к повышенному синтезу антиангийогенных факторов.

Также отмечено, что инфузия провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6 или IL-17) экспериментальным животным приводит к появлению у них AT1-антител. Этот эффект связан с тем, что указанные цитокины стимулируют продукцию AT1-антител B-лимфоцитами [24].

С одной стороны, повышение провоспалительных цитокинов наблюдается у животных с хирургически сниженным перфузионным давлением в маточных артериях [24] – тем самым замыкается еще одна патогенетическая цепь, связывающая маточно-плацентарную ишемию с развитием симптомов преэклампсии.

С другой стороны, поздний тип преэклампсии эпидемиологически тесно связан с ожирением [11]. При этом ожирение само по себе создает в организме избыток провоспалительных цитокинов, в том числе TNF- α и IL-6 [25]. Возможно, цепь событий «ожирение – провоспалительные цитокины – AT1-антитела» и есть одно из связующих звеньев между ожирением и нарушением ангиогенеза и, как следствие, клиникой прекэклампсии.

Исследование биохимической основы преэклампсии открывает путь к предсказанию ее на доклинической стадии. Предлагаемые существующими клиническими рекомендациями тесты – РАРР-А, АФП, ХГЧ, ингибин А, PIgf – не имеют достаточной чувствительности [2]. Из всех этих анализов патогенетически значим только PIgf – свободный плацентарный фактор роста. Это аналог VEGF, вырабатываемый трофобластом, также необходимый для нормального ангиогенеза в период беременности [26]. Он же рассматривается и как наиболее чувствительный показатель из перечисленных [11].

Также как наиболее чувствительные и перспективные отмечаются методики, оценивающие уровни перечисленных выше факторов – sFlt1 и эндоглина [16, 27, 28, 29]. В большинстве проанализированных статей рекомендуется использовать именно данные три фактора. Различается только акцент на одном из них, хотя единогласно исследователи признают недостаточную чувствительность какого-то одного фактора и необходимость использования соотношения. Наиболее зарекомендовавший себя показатель – отношение sFlt1/PIgf. Таким образом, задача предсказания преэклампсии сводится к изучению соотношения между основным антиангийогенным и основным проангийогенным факторами, производимыми плацентой. В итоге получается, что в патофизиологии и лабораторной диагностике прекэлапсии очень ярко проявляется патофизиологический принцип системы и антисистем. Важно, что рекомендуемые исследователями показатели повышаются на доклинической стадии преэклампсии, задолго до первых клинических признаков.

В настоящее время при преэклампсии рекомендована антигипертензивная терапия, контроль жидкости, инфузционная терапия [2]. В стадии разработки находятся методы патогенетической терапии, направленные на лежащие в основе преэклампсии молекулярные процессы.

Наиболее рациональным подходом явилась бы заместительная терапия VEGF. Он имел бы преимущества, связанные с тем, что не является ксенобиотиком (рекомбинантный VEGF по строению молекулы максимально близок к человеческому), что на порядки снижает возможные риски для плода.

Как уже было написано выше, альтернативный сплайсинг лежит в основе появления в крови беременных антиангийогенных факторов, но он же может позволить ученым разработать заместительную терапию VEGF. Матричная РНК VEGF также подвергается альтернативному сплайсингу, вследствие чего существуют несколько его изоформ, обозначаемых по числу аминокислотных остатков: VEGF₁₂₁, VEGF₁₆₅, VEGF₁₈₉ и VEGF₂₀₆. В организме преобладает

изоформа VEGF₁₆₅. Но в клиническом аспекте важна диффузионная способность данных изоформ. Крупномолекулярные изоформы VEGF, имеющие 165 и более аминокислотных остатков, сильно связываются с внеклеточным матриксом, вследствие чего секвестрируются из кровотока [17]. VEGF₁₂₁ слабо связывается с матриксом, хорошо диффундирует и циркулирует свободно [17], вследствие чего имеет терапевтический потенциал [30].

В настоящее время в фазе VEGF₁₂₁ для лечения преэклампсии находится в фазе I клинических испытаний [7]. В эксперименте на животных (крысы и мыши) он показал эффективность при индуцированной в эксперименте преэклампсии [31, 32].

Статины также могут оказаться эффективными при преэклампсии, действуя через гем-оксигеназу 1 и снижая экспрессию sFlt1[7]. Кроме того, они повышают экспрессию PIGF [33], тем самым логически завершая эффект по смещению равновесия между ангиогенезом и антиангигенезом в сторону ангиогенеза [33]. Однако, из-за возможного тератогенного эффекта они опасны при беременности [7], что сильно затрудняет разработку такой терапии. Возможно, проблему поможет решить дизайн новых лекарственных средств на основе статинов, сохраняющих активность в отношении гем-оксигеназы, но лишенных тератогенности.

Аналогичная проблема возникает в связи с попытками блокировать влияние стимулирующих антител к AT1-рецептору ангиотензина. Теоретическое решение проблемы очевидно: подавить их действие способны только блокаторы рецепторов ангиотензина (например, лозартан), но эти препараты тератогенны [5, 21].

Если в случае всех заболеваний, кроме осложнений беременности, детальное изучение молекулярных основ заболевания означает скорую разработку новых лекарственных средств, направленных на данные молекулярные процессы, то в случае преэклампсии основным ограничением подобных разработок является тератогенность. Это хорошо видно на примере статинов и блокаторов рецепторов ангиотензина. Решить эту проблему можно было бы путем детального изучения молекулярных путей, обеспечивающих тератогенный эффекту этих соединений, и направленного дизайна лекарств, сохраняющих благоприятную активность и лишенных тератогенного эффекта.

Это означает, что по объему необходимых исследований проблема патогенетического лечения преэклампсии имеет такой же масштаб, как проблема таргетной терапии онкологических заболеваний. Однако это не уменьшает актуальности этой проблемы и поиска путей ее решения.

Выводы

1. В настоящее время достигнут прогресс в понимании патогенеза преэклампсии. В ее основе лежит повреждение эндотелия идентифицированными антиангиогенными факторами sFlt-1 и эндоглином, продуцируемыми трофобластом в условиях ишемии и гипоксии. Также выработку этих факторов могут стимулировать антитела к рецептору ангиотензина AT1.
2. На основе знания патохимии гестозов разработаны новые тесты для предсказания наступления гестоза на доклинический стадии, в частности соотношение sFlt-1/PIGF. Было бы перспективно их повсеместное внедрение в качестве скрининга.
3. Также на основе новых сведений о патогенезе преэклампсии разрабатываются новые терапевтические подходы к ее лечению. Наиболее перспективен в этот отношении VEGF₁₂₁. Использование низкомолекулярных средств (статинов и антагонистов рецепторов ангиотензина) сдерживается проблемой тератогенности, которая является одной из основных в разработке патогенетического лечения преэклампсии.

Литература

1. Jeyabalan A. Epidemiology of preeclampsia: impact of obesity // Nutrition reviews. – 2013. – Vol. 71. – №. suppl. 1. – P. S18-S25.
2. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. - 4 е изд., перераб. и доп. / под ред. В. Н. Серова, Г. Т. Сухих. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2015. – 1024 с.: ил.
3. Gathiram P., Moodley J. Pre-eclampsia: its pathogenesis and pathophysiology //Cardiovascular journal of Africa. – 2016. – Vol. 27. – №. 2. – P. 71.
4. Espinoza J. Uteroplacental ischemia in early-and late-onset pre-eclampsia: a role for the fetus? // Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. – 2012. – Vol. 40. – №. 4. – P. 373–382.
5. Phipps E., Prasanna D., Brima W. et al. Preeclampsia: updates in pathogenesis, definitions, and guidelines // Clinical Journal of the American Society of Nephrology. – 2016. – Vol. 11. – №. 6. – P. 1102-1113.

6. Меркушева Л. И., Козловская Н. Л. Современные представления о патогенезе поражения почек при преэклампсии // Акушерство и гинекология. – 2015. – №. 8. – С. 12-17.
7. Taal M. W., Chertow G. M., Marsden P. A. et al. Brenner and Rector's The Kidney. Ninth Edition. 2-Volume set. – Philadelphia, Elsevier Health Sciences, 2012. – 2 v. – 3064 p.
8. Кумар В. Основы патологии заболеваний по Роббинсу и Котрану / Кумар В., Аббас А. К., Фаусто Н., Астер Дж. К.; пер. с англ.; под ред. Е. А. Коган, Р. А. Серова, Е. А. Дубовой, К. А. Павлова. В 3 т. Том 3: главы 21 – 29. – М.: Логосфера, 2016. – 500с.; ил.
9. Нефрология. Национальное руководство. Краткое издание / гл. ред. Н. А. Мухин. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 608 с.
10. Акушерство: учебник / Г. М. Савельева, Р. И. Шалина, Л. Г. Сичинава, О. Б. Панина, М. А. Курцер. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2015. – 656 с.: ил.
11. Стрижаков А. Н., Тимохина Е. В., Пицхелаури Е. Г., Белоусова В. С., Якушина Н. И. Преэклампсия сегодня: патогенез и возможности прогнозирования и лечения //Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2016. – Т. 15. – №. 3. – С. 24-31.
12. Makris A., Thornton C., Thompson J. et al. Uteroplacental ischemia results in proteinuric hypertension and elevated sFLT-1 //Kidney international. – 2007. – Vol. 71. – №. 10. – P. 977-984.
13. 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. – Vol. 145. – №. 11. – P. 4838-4845.
14. Karumanchi S. A., Bdolah Y. Hypoxia and sFlt-1 in preeclampsia: the “chicken-and-egg” question // Endocrinology. – 2004. – Vol. 145. – №. 11. – P. 4835-4837.
15. Venkatesha S., Toporsian M., Lam C. et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia // Nature medicine. – 2006. – Vol. 12. – №. 6. – P. 642.
16. Levine R. J., Lam C., Qian C. et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia // New England Journal of Medicine. – 2006. – Vol. 355. – №. 10. – P. 992-1005.
17. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress // Endocrine reviews. – 2004. – Vol. 25. – №. 4. – P. 581-611.

18. Акушерство: учебник / Э. К. Айламазян [и др.]. – 9-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 704 с.: ил.
19. Xia Y., Kellem R. E. Angiotensin receptor agonistic autoantibodies and hypertension: preeclampsia and beyond // Circulation research. – 2013. – Vol. 113. – №. 1. – P. 78-87.
20. Wallukat G, Homuth V., Fischer T. et al. Patients with preeclampsia develop agonistic autoantibodies against the angiotensin AT 1 receptor //The Journal of clinical investigation. – 1999. – Vol. 103. – №. 7. – P. 945-952.
21. Xia Y., Zhou C. C., Ramin S. M., Kellem R. E. Angiotensin receptors, autoimmunity, and preeclampsia // The Journal of Immunology. – 2007. – Vol. 179. – №. 6. – P. 3391-3395.
22. Siddiqui A. H., Irani R. A., Blackwell S. C., Ramin S. M., Kellem R. E., Xia, Y. Angiotensin receptor agonistic autoantibody is highly prevalent in preeclampsia: correlation with disease severity // Hypertension. – 2010. – Vol. 55. – №. 2. – P. 386-393.
23. Zhou C. C., Ahmad S., Mi T. et al. Angiotensin II induces soluble fms-Like tyrosine kinase-1 release via calcineurin signaling pathway in pregnancy // Circulation research. – 2007. – Vol. 100. – №. 1. – P. 88-95.
24. Harmon A. C., Cornelius D. C., Amaral L. M., Faulkner J. L., Cunningham M. W., Wallace K., LaMarca B. The role of inflammation in the pathology of preeclampsia // Clinical science. – 2016. – Vol. 130. – №. 6. – P. 409-419.
25. Ellulu M. S., Patimah I., Khaza'ai H., Rahmat A., Abed, Y. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications // Archives of medical science: AMS. – 2017. – Vol. 13. – №. 4. – P. 851.
26. Khalil A., Muttukrishna S., Harrington K., Jauniaux E. Effect of antihypertensive therapy with alpha methyldopa on levels of angiogenic factors in pregnancies with hypertensive disorders // PloS one. – 2008. – Vol. 3. – №. 7. – P. e2766.
27. Verlohren S., Herraiz I., Lapaire O. et al. The sFlt-1/PIGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients // American journal of obstetrics and gynecology. – 2012. – Vol. 206. – №. 1. – P. 58. e1-58. e8.
28. De Vivo A., Baviera G., Giordano D., Todarello G., Corrado F., D'anna, R Endoglin, PIGF and sFlt-1 as markers for predicting pre-eclampsia //Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica. – 2008. – Vol. 87. – №. 8. – P. 837-842.
29. Verlohren S., Galindo A., Schlembach D. et al. An automated method for the determination of the sFlt-1/PIGF ratio in the assessment of preeclampsia //

American journal of obstetrics and gynecology. – 2010. – Vol. 202. – №. 2. – P. 161. e1-161. e11.

30. Woods A. K., Hoffmann D. S., Weydert C. J. et al. Adenoviral delivery of VEGF121 early in pregnancy prevents spontaneous development of preeclampsia in BPH/5 mice // Hypertension. – 2011. – Vol. 57. – №. 1. – P. 94-102.
31. Gilbert J. S., Verzwyvelt J., Colson D., Arany M., Karumanchi S. A., Granger J. P. Recombinant VEGF121 infusion lowers blood pressure and improves renal function in rats with placental ischemia-induced hypertension // Hypertension. – 2010. – Vol. 55. – №. 2. – P. 38.
32. Siddiqui A. H., Irani R. A., Zhang Y. et al. Recombinant vascular endothelial growth factor 121 attenuates autoantibody-induced features of pre-eclampsia in pregnant mice // American journal of hypertension. – 2011. – Vol. 24. – №. 5. – P. 606-612.
33. Kumashawa K., Ikawa M., Kidoya H. et al. Pravastatin induces placental growth factor (PGF) and ameliorates preeclampsia in a mouse model // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2011. – Vol. 108. – №. 4. – P. 1451-1455.