

УДК : 618.39-021.3: 612.133: 612.118.24

Державний реєстраційний номер 0121U109141

Міністерство охорони здоров'я

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

м. Вінниця, вул. Пирогова, 56

ЗВІТ

про науково-дослідну роботу

«Оптимізація ранньої діагностики та профілактичного лікування перинатальних ускладнень що обумовлені гестаційною ендотеліопатією»

(заключний)

Керівник роботи: д.мед.н., професор ЗВО Дмитро КОНЬКОВ

Відповідальний виконавець: к.б.н., с.н.с. Лариса КЛІМАС

2023

Рукопис закінчено 12. 2023

Результати цієї роботи розглянуто Вченою радою ВНМУ

(протокол №\_\_\_ від \_\_\_\_\_ 2023 р.)

**ПЕРЕЛІК АВТОРІВ НДР:****1. Керівник НДР:**

професор кафедри акушерства і гінекології №1

доктор медичних наук **Д.Г. Коньков**

(вступ, розділи 1-5, висновки, практичні рекомендації)

**2. Відповідальний виконавець НДР:**

кандидат біологічних наук, ст.н.с. \_\_\_\_\_ **Л.А. Клімас**

(вступ, розділи 1-3)

**3. Співвиконавці:**

1. Доцент кафедри акушерства і гінекології №1 \_\_\_\_\_ **І.Ю. Костюк**

(розділ 1, 2)

2. Аспірант кафедри акушерства і гінекології №1 \_\_\_\_\_ **А.О. Піскун**

(розділ 2, 3, 4)

3. Доцент кафедри акушерства і гінекології №2 \_\_\_\_\_ **В.В. Кельман**

(розділ 1)

4. Старший викладач кафедри біохімії \_\_\_\_\_ **Р.С. Остренюк**

(розділ 1, 5)

## ЗМІСТ

	Стор.
ВСТУП.....	7
РОЗДІЛ 1. Аналітичний огляд літератури.....	12
1.1. Особливості функціональності ендотелію при вагітності.....	12
1.2. Особливості генезу перинатальної патології асоційованої з гестаційною ендотеліопатією.....	34
1.3. Сучасні погляди на створення ефективної профілактики розвитку перинатальної патології препаратами із ендотеліопротективним ефектом...	54
РОЗДІЛ 2. Основний напрямок, методологія та обсяг дослідження.....	66
2.1. Бази, дизайн, матеріали дослідження.....	66
2.2. Методи дослідження.....	69
2.2.1. Методика визначення мікроальбумінурії.....	69
2.2.2. Визначення вмісту 25-ОНвітаміну D <sub>у</sub> сироватці крові.....	70
2.2.3. Визначення вмісту ендогліну в сироватці крові.....	70
2.2.4. Визначення вмісту плацентарного фактору росту (PLGF) в сироватці крові.....	71
2.2.5. Визначення вмісту ендотеліального фактору росту судин (VEGF) в сироватці крові.....	72
2.2.6. Пренатальний скринінг.....	73
2.2.7. Методика ультразвукового та доплерометричного дослідження.....	73
2.2.8. Методика визначення вазорегулюючих властивостей судинного ендотелію.....	74

2.2.9. Методика оцінки «гемодинамічної моделі забезпечення вагітності».....	74
2.2.10. Методика КТГ та визначення біофізичного профілю плода.....	76
2.2.11. Методика патогістологічного дослідження плаценти.....	76
2.2.12. Методика імуногістохімічного дослідження плацентарної тканини.	77
2.2.13. Статистичні методи дослідження.....	79
 РОЗДІЛ 3. Результати власних досліджень. Клінічна характеристика жінок з маніфестованою формою гестаційної ендотеліопатії (ретроспективний аналіз).....	 80
3.1. Клінічний ретроспективний аналіз вагітних жінок із розвитком перинатальної патології плацентарного генезу.....	80
3.2. Особливості перебігу пологів та раннього неонатального періоду у жінок із клінічною маніфестацією ГЕ.....	93
3.3. Диференційовані підходи до оцінки плацентарного статусу у пацієнок із маніфестованою гестаційною ендотеліопатією.....	100
3.3.1. Оцінка результатів патогістологічного дослідження плацент від жінок з РП та ПП.....	100
3.3.2. Результати імуногістохімічного дослідження плацентарної тканини в жінок з РП та ПП.....	121
3.3.2.1. Особливості експресії pp 13 в структурах плаценти при ранній та пізній прееклампсії, фізіологічній вагітності.....	122
3.3.2.2. Особливості експресії маркера СЕФР в структурах плаценти при ранній та пізній прееклампсії, фізіологічній вагітності.....	125
3.3.2.3. Особливості експресії маркера CD23 в структурах плаценти при ранній та пізній прееклампсії, фізіологічній вагітності.....	127

3.3.2.4. Оцінка режимів адаптації кардіоваскулярної системи під час фізіологічної вагітності та вагітності ускладненої гестаційною ендотеліопатією.....	130
3.4. Роль мікроальбумінурії у якості кандидата-предиктора перинатальної патології.....	138
РОЗДІЛ 4. Результати власних досліджень. Оптимізація профілактики розвитку перинатальної патології у жінок із гестаційною ендотеліопатією.	145
4.1. Аналіз причин недостатньої ефективності профілактичного прийому аспірину та кальцію для превенції прееклампсії.....	145
4.2. Особливості профілактики прееклампсії L-аргініном у вагітних жінок з гестаційною ендотеліопатією.....	149
4.3. Аналіз клінічної ефективності саплементів магнію для профілактики розвитку перинатальної патології у жінок із гестаційною ендотеліопатією.	157
РОЗДІЛ 5. Аналіз та узагальнення отриманих результатів.....	165
ВИСНОВКИ.....	186
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	189
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	191
ДОДАТКИ	
ДОДАТОК А. Бібліографічний перелік наукових публікацій (за матеріалами досліджень за період виконання НДР)	
ДОДАТОК Б. Звіт про інформаційно-патентний пошук за НДР	
ДОДАТОК В. Список патентних документів, отриманих в результаті виконання роботи	
ДОДАТОК Г. Таблиця про метрологічну експертизу	
ДОДАТОК Д. Експертний висновок комісії по біоетиці	

## Вступ

Якість надання медичної допомоги вагітній жінці, плоду та новонародженому у перинатальному періоді є одним з інтегральних показників якості всієї медичної допомоги населенню. В умовах низької народжуваності в Україні благополучний результат кожної вагітності є найважливішим завданням. Одне з головних напрямків у вирішенні проблем охорони материнства та дитинства в Україні пов'язано із зниженням випадків перинатальної патології (ВПП), які розглядаються як кінцевий результат впливу соціальних, медичних та біологічних факторів на здоров'я вагітної жінки, плода та новонародженої дитини [3,9,25,27-29]. Впровадження в широку клінічну практику основних положень концепції гетерогенності ВПП має забезпечити обґрунтований диференційований підхід до ранньої доклінічної діагностики й стратифікації ризику патології вагітності та оптимальної профілактики [12,13,38]. Можливості запобігання втрати вагітності пов'язані, перш за все із стратифікацією факторів ризику, вивченням основних шляхів патогенезу та адекватною доклінічною діагностикою гестаційної патології на ранніх етапах її розвитку, з метою здійснення оптимальних профілактичних та лікувальних заходів [27,39,45].

Гестаційна ендотеліопатія (ГЕ) - дисбаланс що виник під час вагітності, між продукцією вазодилатуючих, ангіопротективних, антипроліферативних факторів, з одного боку, та вазоконстриктивних, протромботичних, проліферативних факторів, з іншого боку. Вищезгадані порушення в підсумку призводять до клінічної маніфестації у вигляді самовільних викиднів, патології плацентації, передчасних пологів, преєклампсії та загибелі плода [46, 51]. Залишаються дискутабельними, вимагають подальшого вивчення та певною мірою перегляду питання етіопатогенезу, моніторингу вагітних з ендотеліальною дисфункцією, вибору методів подальшої диференційованої патогенетично-зумовленої та раціональної профілактики ВПП. Перспективи подальших досліджень також пов'язані з розширенням можливості ранньої доклінічної діагностики маркерів ГЕ. Саме тому, рання діагностика ГЕ та оптимальна профілактика ендотелій-асоційованої

перинатальної патології (пreeклампсія, плацентарна дисфункція, передчасні пологи) на етапі доклінічної маніфестації - стає надзвичайно важливим завданням для науковців та клініцистів.

Дослідження ролі гестаційної ендотеліопатії у розвитку перинатальної патології та методи профілактики клінічної маніфестації гестаційної ендотеліопатії вельми нечисленні, у край суперечливі та містять різні погляди на вказану проблему.

На думку S.Rana із співавт., [2019] не з'ясовані основні тригери ремоделювання спіральних артерій матки та їх зв'язок із синтезом гормонів хоріоном/плацентою [202]. Згідно результатів дослідження Staff AC. [2019] залишається незрозумілим розвиток оксидативного стресу у генезі перинатальної патології та механізм експресії ендотеліотропних речовин ендovasкулярним трофобластом [203]. Невиясненим залишається ефект саморегуляції тонуусу маткових судин та його зв'язок із напругою зсуву [204]. Також залишається достатньо контраверсійним питання оптимальної профілактики перинатальної патології у вагітних жінок із гестаційною ендотеліопатією [205-207].

Перелічені вище фактори слід обов'язково будуть враховані під час визначення робочої гіпотези та стратегія нашого дослідження.

Існує нестача ліків для профілактики та лікування патофізіологічного прогресування пreeклампсії. Лише один препарат, ацетилсаліцилова кислота (аспірин), достовірно запобігає розвитку ПЕ. Високоякісний систематичний огляд Cochrane, у якому були синтезовані дані 60 досліджень (36 716 учасників), дійшов висновку, що аспірин помірно знижує розвиток пreeклампсії на 18% (ВР 0,82; 95% ДІ, 0,77–0,86). Хоча зниження ВР при ранній пreeклампсії (до 34 тижнів) є більшим, цей підтип становить лише невелику частку випадків (до 30,0%) [4]. Крім того, хоча Кокранівський огляд демонструє обнадійливі тенденції, залишається незрозумілим, чи запобігають інші препарати, що призначають в Україні розвитку пreeклампсії [20,24,48]. На основі рандомізованого клінічного дослідження буде досліджено особливості потриместрового розвитку перинатальної патології при ендотеліальній

дисфункції, висвітлена можливість неінвазивної предикторної діагностики та оптимальність профілактичної терапії. Наведені дослідження дозволять на основі оцінки механочутливості ендотелію судин, дослідження основних вазоактивних чинників та факторів регуляції кровоплину ендотеліального походження, особливостей циркуляторно-перфузійного механізму гемодинамічного забезпечення вагітності відкривають нові можливості у розумінні механізмів перинатальної патології, особливо на її ранній, доклінічній стадії. Крім того персоналізоване використання у якості профілактичної терапії ендотеліотропних препаратів, дозволить знизити ризик розвитку акушерської патології. Вивчення ефективності застосування цих препаратів під час вагітності представляється вкрай цікавим та важливим для поліпшення прогнозу перебігу гестації у вагітних жінок, як наслідок – попередити випадки патології вагітності та розвиток захворювань новонароджених.

**Мета дослідження** - знизити показники перинатальної патології, шляхом вдосконалення принципів доклінічної діагностики та патогенетичної профілактики патології вагітності, що була обумовлена гестаційною ендотеліопатією.

**Завдання дослідження:**

1. Проаналізувати катамнез жінок з перинатальною патологією ендотеліотропного походження;
2. Провести аналіз особливостей гестаційної трансформації плаценти та асоційовані ендотелій-залежні предиктори розвитку перинатальної патології при різних формах клінічної маніфестації гестаційної ендотеліопатії;
3. Визначити метод скринінгу гестаційної ендотеліопатії;
4. Проаналізувати якість гемодинамічного забезпечення вагітності шляхом системної оцінки центрального та периферійного кровоплину при гестаційній ендотеліопатії;
5. Оцінити ефективність превентивної терапії вагітних з гестаційною ендотеліопатії за клінічними результатами та показниками функціонального стану ендотелію.



*Об'єкт дослідження* – випадки перинатальної патології у жінок з гестаційною ендотеліопатією.

*Предмет дослідження* – особливості гестації та результати вагітності у пацієток із гестаційною ендотеліопатією із урахуванням функціонального стану гемодинамічного забезпечення вагітності.

*Методи дослідження:* соціологічний (вивчення соціального, соматичного, акушерсько-гінекологічного та сімейного анамнезу); інструментальні (визначення центрального та периферійного кровоплину, оцінка вазорегулюючих властивостей судинного ендотелію, доплерометричне дослідження кровоплину в маткових, спіральних артеріях, артерії пуповини), морфо-гістометричні методи дослідження, імуногістохімічне дослідження та метод математичного статистичного аналізу.

#### **Наукова новизна отриманих результатів.**

Розширені наукові дані щодо особливостей клінічного перебігу

Доповнено наукові дані про найбільш вірогідні фактори ризику розвитку перинатальних ускладнень ендотеліального генезу у пацієток із ГЕ.

Отримані результати дозволили науково обґрунтувати оптимізацію предикторної діагностики перинатальної патології у пацієток із гестаційною ендотеліопатією для подальшої стратифікації клінічного менеджменту.

Із наукової точки зору доведена доцільність використання персоналізованої профілактичної терапії у пацієток із гестаційною ендотеліопатією з метою зменшення випадків перинатальної патології.

Результати дослідження дозволяють сформулювати диференційний підхід моніторингу вагітності у жінок з ендотеліальною дисфункцією, що пов'язаний з основними проявами перинатальної патології, ще й на доклінічному етапі та вимагають персоналізованого підходу до тактики спостереження та профілактики.

#### **Практичне значення одержаних результатів.**

*Медичний ефект* полягає у розробці та впровадженні принципово нових підходів до предикторної діагностики доклінічного розвитку перинатальної

п

е

патології та персоніфікованої профілактики у жінок із гестаційною ендотеліопатією.

*Соціальний ефект* полягає у можливості попередження патології вагітності та неонатальних ускладнень, поліпшенні якості вагітності та зниженні показників захворюваності та смертності, як у жнок, так й у немовлят, що позитивно впливатиме на соціально-економічний розвиток країни.

*Економічний ефект:* впровадження персоніфікованої профілактики перинатальної патології дозволить отримати фармакоекономічний ефект, за рахунок попередження випадків лабораторної та лікувальної поліпрагмазії.

Наше проспективне клінічне дослідження дозволило переглянути механізми розвитку ендотеліотропно-залежної перинатальної патології.

Оптимізовано предиктивну лаборно-інструментальну методику обстеження у пацієнток із гестаційною ендотеліопатією із урахуванням шляхів гемодинамічного забезпечення вагітності.

Розроблена та клінічно-впроваджена персоніфікована профілактична стратегія, для попередження розвитку перинатальної патології із використанням ендотеліотропної превентивної терапії.

## **РОЗДІЛ 1. АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ**

### 1.1. Особливості функціональності ендотелію під час вагітності

Під час вагітності успішна плацентація та ендотелій-залежне ремоделювання судинної мережі матки потребує інтеграції низки стадій, які мають вирішальне значення для оптимального перебігу фізіологічної вагітності. Оскільки потреби плоду, що розвивається, в поживних речовинах і кисні збільшуються, здатність материнських кровоносних судин постачати їх повинна бути радикально змінена, при цьому недоліки цього процесу призводять до ряду небезпечних ускладнень вагітності [207]. Складні сигнальні мережі, які регулюють ці тісно скоординовані події, стають яснішими в міру того, як проводиться більше досліджень вагітності на ранньому терміні. У наведеному розділі ми постараємося детально описати основні підготовчі процеси, які відбуваються для забезпечення розвитку фізіологічної вагітності, починаючи від підготовки до імплантації, до інвазії та диференціювання трофобласту, а також ендотеліальної регуляції цих процесів. Крім цього, наша увага буде звернена на активну роль, яку трофобласт і материнські імунні клітини грають у забезпеченні ремоделювання спіральних артерій матки в плацентарні судини.

Крім плаценти, вагітність також глибоко впливає на фізіологію судин матки і, меншою мірою, на системну фізіологію судин. З гормональними змінами вагітності відбувається збільшення обсягу материнської крові та збільшення серцевого викиду, що зазвичай відповідає або навіть трохи перевищує зниження судинного опору. Обсяг материнської крові починає зростати на ранніх термінах вагітності (від 6 до 8 тижнів вагітності), доки не досягне максимуму на 50% більше, ніж до вагітності. Серцевий викид збільшується із збільшенням частоти серцевих скорочень та ударного об'єму, що загалом становить 30–50% під час вагітності. Більша частина гестаційних змін серцевого викиду відбувається на ранніх термінах вагітності, зазвичай, у перші 8 тижнів вагітності [5-8]. Причина, через яку гестаційне збільшення об'єму крові та серцевого викиду не підвищує кров'яний тиск, полягає в тому, що спостерігається загальне зниження судинного опору, і хоча зниження опору судин відбувається по всьому тілу, непропорційно велике падіння

судинного опору матки. У результаті більша частина серцевого викиду надходить у матково-плацентарний регіон задоволення потреб зростаючого плода. Оцінки драматичних змін у кровотоку матки під час вагітності коливаються у 30-50 разів у порівнянні з невагітним станом [76, 79, 104]. Падіння судинного опору часто насамперед пов'язане з ремоделюванням спіральних артеріол, згаданих далі, але подальше зниження судинного опору матки також досягається за рахунок механізмів ремоделювання судин матки та тривалої вазодилатації. Хоча багато дослідників зосереджують увагу на важливості змін у «судинах опору» меншого розміру, це також слід відзначити у зв'язку зі збільшенням потоку в 30–50 разів; ця контрольна точка підтримується тільки тому, що в розподільних судинах спостерігається значне збільшення діаметра та змін як тонуусу, так і збільшеної судинорозширювальної здатності.

Ангіогенез за визначенням є процесом росту нових судин із раніше існуючих судин. У цьому плані більша частина судинної мережі у здорових тканинах дорослої людини перебуває у стані спокою, при цьому збереження існуючої судинної мережі зустрічається набагато частіше, ніж створення нових судин. Ріст маткових судин протягом усього менструального циклу та під час вагітності є чудово доведеним винятком. Багато хто припускає, що ангіогенез відбувається в результаті загальної сумарної кількості проангіогенних сигналів порівняно з антиангіогенними сигналами. При ангіогенезі пухлин, який домінує в літературі, вважається, що ці сигнали складаються з факторів росту та цитокінів. Хоча ці сигнали також лежать в основі ангіогенезу в гравідній матці, є також ті, хто вважає, що гормони вагітності (а саме хоріонічний гонадотропін людини, естрадіол і прогестерон) можуть допомогти змінити баланс у бік ангіогенезу [70, 75], на додаток до локально підвищених факторів росту та цитокінів, присутніх у місці імплантації та плацентації. Подальша фізіологічна адаптація судинної мережі матки включає зовнішню гіпертрофію та подовження судин [61]. Зовнішня гіпертрофія відноситься до збільшеного діаметра судин, зазвичай через гіпертрофію клітин гладких м'язів судин, яка, ймовірно, супроводжується гіперплазією ендотелію

(ендотеліальна гіпертрофія також можлива, хоча це ще належить вивчити при вагітності), щоб покрити збільшену площу поверхні.

Кінцевим результатом зовнішньої гіпертрофії (знижена резистентність), подовження судин (підвищена резистентність) та ангиогенезу (знижена резистентність) під час вагітності є збільшення загальної площі поперечного перерізу судини та, отже, зниження судинного опору у тканині. Саме це локальне зниження судинного опору переважно спрямовує кров у матку і, отже, у плаценту, забезпечуючи адекватний обмін газу, поживних речовин та відходів при фізіологічній вагітності. В експерименті, у овець, де ангиогенез маткових артерій був вивчений найбільш ретельно, в основному зміни відбуваються на ранніх термінах вагітності, оскільки створювані структури будуть необхідні для підтримки більшої кількості маткового кровотоку, необхідного плодом у пізніших термінах вагітності [59]. До кінця вагітності (3-й триместр) судинна архітектура матки суттєво розвивається, і будь-яке подальше збільшення кровотоку в даний час залежить від тривалої вазодилатації цих судин.

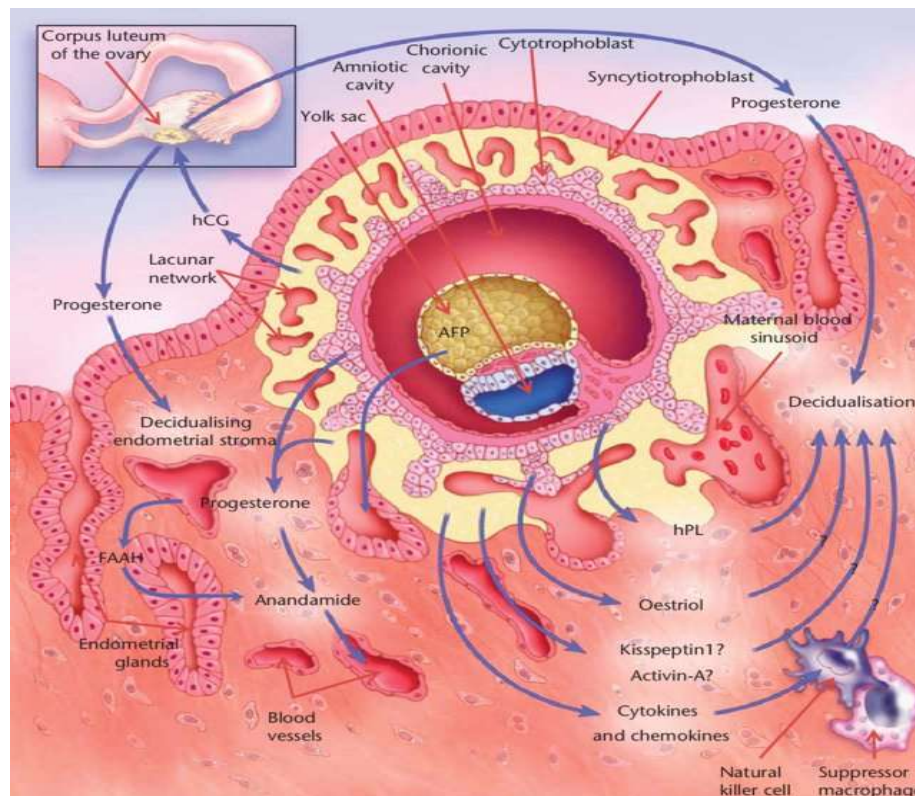
Імплантація бластоцисти в рецептивний ендометрій – високоорганізований реципрокний сигнальний процес. Проте процеси ремоделювання, необхідні для успішної вагітності, починаються до імплантації з децидуалізації ендометрію, що може статися навіть за відсутності бластоцисти. Децидуалізація починається в середині секреторної фази менструального циклу, коли епітеліальні та стромальні клітини ендометрію знаходяться під контролем прогестерону, перестають проліферувати та починають диференціюватися [56]. Залозисті епітеліальні клітини починають продукувати ряд секреторних продуктів та цитокінів при підготовці до імплантації [46]. Стромальні клітини піддаються децидуальній реакції і диференціюються, що супроводжується накопиченням лейкоцитів, що в основному складаються з природних клітин-кілерів. Підвищена проникність судинної мережі матки та дозрівання субепітеліального капілярного сплетення готують судинну мережу до імплантації [48]. Період близько 5 днів, коли починається децидуальна реакція, був названий вікном імплантації, і якщо настає вагітність, а рівень

прогестерону залишається високим, децидуальна оболонка зберігається. Децидуалізація – найбільш важливий процес для вагітності, який функціонує для забезпечення материнської імунної толерантності, захисту плода та регулювання плацентації [40].

Імплантація - це діалог матері та плоду. Під час фізіологічної імплантації цитотрофобласт мігрує до маткових спіральних артерій матері, утворюючи судинні синуси на кордоні між плодом та матір'ю, щоб забезпечити харчування плода. При нормальній вагітності ця інвазія глибоко проникає до спіральної артерії рівня міометрія [208], що призводить до широкого ремоделювання материнських спіральних артеріол у судини з високою ємністю та великим потоком [23]. Сигнали від бластоцисти також керують процесами ремоделювання матки, забезпечуючи адгезію та інвазію. Деякі сигнальні процеси в ендометрії активуються лише імплантованою бластоцистою, наприклад, шлях передачі сигналів Wnt/ $\beta$ -катенін, і є докази того, що хоріонічний гонадотропін людини (ХГЛ), що продукується бластоцистою, може стимулювати експресію LIF ендометрієм [208]. Крім того, антиадгезивний муцин 1 (MUC1) активується під час періоду імплантації, але бластоциста, що імплантується, здатна пригнічувати MUC1 в материнському епітелії, що демонструється його зникненням з клітин ендометрію, розташованих під бластоцистою і навколо неї *in vitro* [209].

У першому триместрі хоріон перетворюється на розгалужену ворсинчасту структуру з диференціюванням спеціальних типів трофобласта, які різняться за своєю функціональністю (рис.1.1). Попередники цитотрофобласта, виявлені у ворсинках, проходять два шляхи диференціювання. Перший шлях – злиття з утворенням багатоядерного шару синцитіотрофобласту, який покриває плаваючі ворсинки плаценти та забезпечує бар'єр для материнської крові, регулюючи транспорт кисню та поживних субстанцій. Для іншого цитотрофобласта характерний інвазивний шлях і диференціація в ендovasкулярний (позаворсинчастий) трофобласт (EVT). Ці клітини мігрують від кінчиків ворсинок до стовпчиків, що закріплюють плаценту на децидуальній оболонці матки. EVT

формує оболонку цитотрофобласта над децидуальною оболонкою, а також мігрує та проникає в децидуальну оболонку. Інвазивний EVT відіграє активну роль у подіях ремоделювання, що відбуваються у спіральних артеріях матки. Це призводить як до втрати ендотеліального та м'язового шару судин, так і до змін білків позаклітинного матриксу (ECM), внаслідок чого артерії стають розширеними, не вазоактивними судинами до середини другого триместру, забезпечуючи значно більший транспорт материнської крові в міжворсинчастий простір [210]. Інвазивний EVT може бути класифікований як інтерстиціальний, який мігрує в децидуальну оболонку, а потім диференціюється у гігантські клітини міометрія, або як ендovasкулярний, який є присутнім у просвіті маткових судин. Важливість цих різних популяцій у процесі ремоделювання буде обговорено нами далі.



**Рисунок 1.1. Розвиток трофобласта та формування плацентарних структур** На діаграмі показаний імплантований ембріон (приблизно через 14 днів після зачаття) та процеси, необхідні для підтримання вагітності на ранніх термінах, а також важливі біомаркери матері, що використовуються для визначення перебігу фізіологічної вагітності. hPL – плацентарний лактоген людини; hCG – хоріонічний гонадотропін людини; AFP – альфа-фетопротеїн; FAAH –

амідгідролаза жирних кислот, яка регулюється дією прогестерону. Copyright © Taylor, Anthony H; Melford, Sarah E; and Konje, Justin C (January 2013) *Clinical Chemistry in Pregnancy*.

Коли EVT проникає в децидуальну оболонку, він піддається процесу диференціювання, що призводить до зміни експресії поверхневих антигенів та функцій. У децидуальній оболонці EVT взаємодіє з децидуальними стромальними, епітеліальними та імунними клітинами, кожен тип яких здатний регулювати своє диференціювання та потенціал до подальшої інвазії. У міру глибини інвазії EVT виходить із типового клітинного циклу, тим самим запобігаючи проліферативним процесам. Експресія низки факторів транскрипції, які беруть участь у зупинці клітинного циклу, була ідентифікована в EVT, включаючи підвищену регуляцію сімейства факторів транскрипції білків-активаторів (AP-1), які контролюють експресію ряд генів, що беруть участь у зростанні [210].

Інвазія в децидуальну оболонку потребує активації протеазу для деградації ЕСМ. Активатор плазміногену урокінази (PLAU) сприяє міграції EVT через деградацію матриксу, а також по шляхах, що не деградують (Liu et al. 2003). PLAU також здатний самостійно активувати кілька матриксних металопротеїназ (ММР), що продукуються EVT, дослідження *in vitro* показали, що мігруючий трофобласт активує ММР2, ММР3, ММР9 та катепсину [50]. EVT вступає в контакт з рядом різних типів материнських клітин, і інвазія стимулюється, так і пригнічується за допомогою контакту з децидуальною оболонкою. Більш того, фактори, пов'язані з децидуалізацією та імплантацією, також беруть участь у регуляції інвазії EVT; наприклад, IL11 інгібує інвазію EVT, тоді як LIF змінює профіль експресії протеаз та молекул адгезії EVT, також сприяє інвазії (Dimitriadis et al. 2010a). Мікрооточення, в яке вторгається EVT, саме собою впливає на синтез факторів, а концентрація кисню значно змінює поведінку EVT. Вважається, що фізіологічно гіпоксичні умови (~ 2-3% кисню) у першому триместрі сприяють інвазивному фенотипу EVT [209].



Роль децидуальних природних кілерів (dNK) у регулюванні клітинних взаємодій при успішній плацентації вважається особливо важливою. Децидуалізація супроводжується значним рекрутуванням NK-клітин, які становлять близько 70% материнських імунних клітин у decidua basalis (Moffett-King 2002). dNK та NK-клітини периферичної крові (PB-NK) мають фенотипно та функціонально різні популяції. PB-NK-клітини, в основному (~ 90%) CD56dimCD16+, є гранулярною цитотоксичною популяцією, з невеликою кількістю виявляємим нецитотоксичним фенотипом CD56brightCD16-. Навпаки, більшість dNK-клітин є CD56brightCD16- і вважаються швидше продукуючими цитокіни, ніж цитотоксичною популяцією [209]. Інші імунні клітини, присутні в децидуальній оболонці, включають макрофаги (~20-30%), Т-клітини та В-клітини (~2%). Ефективні функції dNK-клітин регулюються їх експресією інгібуючих та активуючих рецепторів, які взаємодіють з антигенами головного комплексу гістосумісності (МНС). Ці рецептори структурно класифікуються на наступні сімейства: імуноглобулін-подібні рецептори-кілери (KIR), сімейство гетеродимерів лектинів С-типу (CD94/NKG), рецептори цитотоксичності природних кілерів (NCR) та імуноглобулін-подібні транскрипти (ILT; Moffett-King 2002, Tabiasco et al. 2006). Більшість лігандів для цих рецепторів є молекулами HLA класу I, що експресуються на EVT: HLA-G, HLA-C і HLA-E.

Профіль експресії різних інгібуючих та активуючих рецепторів впливатиме на поведінку клітин та продукцію цитокінів, які, у свою чергу, регулюватимуть ступінь інвазії трофобласту. DNK-клітини експресують багато цитокінів і хемокінів, таких як IL10, IL8, гранулоцитарний макрофагальний колонієстимулюючий фактор (CSF2), CSF1 та фактор некрозу пухлини  $\alpha$  (TNF), які можуть передавати сигнал трофобласту, щоб регулювати його інвазію (Hanna et al. 2006). Крім того, клітини dNK експресують про- та антиангіогенні фактори, включаючи ангіопоедин-1 (ANGPT1), ANGPT2, TGFB, фактор росту ендотелію судин (VEGF) та фактор росту плаценти (PGF), які не тільки діють на трофобласти, але і можуть впливати на судинні клітини маткових судин, як це обговорюється

нижче [208]. Збалансована продукція цих регуляторних білків у поєднанні з патерном експресії активуючих та інгібуючих рецепторів буде мати вирішальне значення для контролю їх потенційно цитотоксичних функцій, одночасно сприяючи їх ролі в успішній плацентації та ремоделюванні. Децидуальні макрофаги знаходяться у високій концентрації навколо трофобласту, що вторгається, і можуть відігравати роль у фагоцитозі, ремоделюванні тканин, взаємодії з трофобластами, а також у презентації антигену та вродженому захисті. Диференціація необхідна для розвитку фенотипу децидуальних макрофагів зі станом активації, а також їх секрецією цитокінів, що впливають інвазію EVT [2].

Приблизно на 12-13 тижні вагітності клітини трофобласта проникають у децидуальні сегменти спіральних артерій (SpA) і перетворюють ці маленькі, чутливі до адренорецепторів судини з високим опором на широкі, нечутливі до спазму судини з низьким опором. Починаючи з 15 тижня, друга ендovasкулярна інвазія починає реконструювати сегменти міометрія і повністю завершується в середині вагітності. Подальше ремоделювання SpA різко знижує матково-плацентарний опір і дозволяє значно збільшити об'ємний кровообіг до плаценти [211]. Цікаво, що є дослідження, які показують, що інвазія трофобластів переважно сконцентрована у центральній області плацентарного ложа, тоді як периферичні сегменти міометрію змінені значно менше.

Таким чином, ремоделювання SpA починається в перші кілька тижнів вагітності і модифікує артерії від судин з низьким потоком і високим опором до судин з високим потоком і низьким опором, здатним задовольнити потреби плоду, що було вперше описано як «фізіологічні зміни вагітності» [19-22]. Ендотелій-залежна трансформація спіральних артерій після інвазії EVT збільшує приплив крові до плаценти зі змінами властивостей судин, що відбуваються в результаті ремоделювання стінки судини, і ступінь цих процесів є унікальним для вагітності у людини. Ремодельована судина є результатом кульмінації низки біологічних процесів, що відбуваються впорядкованим чином протягом багатьох тижнів з

перехресною взаємодією між імунними клітинами, EVT та ендотелією, ключовим для цих процесів.

Ремоделювання спіральних артерій матері відбувається поетапно. На першому етапі задіяні незалежні від трофобласту механізми; другий етап включає видалення гладком'язових клітин судин (VSMC) та ендотеліальних клітин (EC) інвазивним EVT та іншими типами децидуальних клітин.

Кінцева стадія, коли ендотелій замінюється ендovasкулярним EVT і відкладається позаклітинний фібриноід. Ендovasкулярний EVT виявляється у децидуальних судинах через 8 тижнів після більш ранньої закупорки судин, а глибока інвазія ділянок міометрію спостерігається через 15 тижнів [21]. Ендотелій у плаценті людини сягає приблизно 550 км завдовжки і займає 15 квадратних метрів при терміні вагітності.

Ендovasкулярна інвазія EVT триває до середини другого триместру, досягаючи внутрішньої третини міометрію [210]. У ці зміни залучено кілька взаємозалежних механізмів, включаючи реструктуризацію позаклітинного матриксу, дедиференціювання судинних клітин, міграцію, зміни клітинної адгезії та чутливість до стимулів, що викликають апоптоз. Важливість цих подій, що відбуваються регульованим чином, ілюструється ускладненнями вагітності, пов'язаними з недостатнім ремоделюванням спіральної артерії, такими як преєклампсія та затримка внутрішньоутробного росту (ЗВУР), які будуть обговорюватися в наступних розділах.

Механізми, за допомогою яких відбувається ремоделювання спіральної артерії, не були повністю з'ясовані, хоча ми та інші дослідники задіяли низку материнських та фетальних процесів у сприянні цим важливим процесам [18, 19, 37].

Деякі зміни в характеристиках ремоделювання судин EC та VSMC, такі як вакуолізація, дилатація, гіпертрофія м'язів, дезорганізація і початок зміни фібриноїдів, можуть бути виявлені в спіральних артеріях і до взаємодії з трофобластом. Ці початкові стадії можуть регулюватися імунними клітинами

(dNK-клітинами та макрофагами), які локалізуються біля стінок судин децидуальних артерій у першому триместрі перед інвазією трофобласту в той час, коли судинні зміни можуть бути виявлені *in vivo*. Експериментальні дослідження показали, що клітини dNK беруть участь у модифікації кровоносних судин матки шляхом IFNG шляху. IFNG регулює експресію великої кількості генів, що беруть участь у клітинній адгезії, проліферації гладком'язових клітин та апоптозі, що може бути важливим на початкових стадіях ремоделювання. Макрофаги та клітини dNK також можуть продукувати безліч MMP, таких як MMP7 та MMP9, які разом з про- та антиангіогенними факторами, такими як VEGF, PGF та ангіопоетини, можуть впливати на стабільність судин. Нещодавні дослідження з використанням плацентарно-децидуальної моделі спільного культивування виявили участь MMP2 та MMP9 у процесах ремоделювання, що ініціюються лейкоцитами. Дослідження показали, що клітини dNK починають розсіюватися після завершення ремоделювання спіральної артерії та виявляються у значно меншій кількості у пізнішому терміні вагітності. Однак роль, яку клітини dNK грають у ремоделюванні, ймовірно, обмежується децидуальними сегментами судин, оскільки клітини dNK не такі численні в міометрії [39, 41, 46, 51, 210].

Слід відзначити, що розвиток плаценти забезпечується адекватними васкулогенезом та ангіогенезом, а також повноцінною інвазією трофобласту [33, 91]. Встановлено, що мезенхімальні клітини плода мігрують у трабекули плаценти, що формується, і перетворюються на ангіобласти, які, у свою чергу, диференціюються в гемопоетичні клітини та ендотеліоцити. Рецептори сімейства васкуло-ендотеліального фактора росту є ранніми індикаторами цих клітин. Ріст ворсин визначається капілярним ангіогенезом у ворсинах, внаслідок чого клітини ендотелію судин ворсин заміщуються клітинами фетального трофобласту. Ці клітини експресують фенотип ендотеліоцитів і беруть на себе їх функцію. В основі повноцінної інвазії трофобласту в I–II триместрах вагітності лежить трансформація спіральних артерій у матково-плацентарні судини, що визначає адекватний кровотік у плацентарному ложі [91]. Шляхом диференціювання клітин-

попередників ендотеліальних клітин – гемангіобластів у процесі васкулогенезу утворюються капіляри.

Інвазивний трофобласт, розташований як інтерстиціально, так і ендovasкулярно, відіграє активну роль в індукції втрати VSMC та EC та подальшого ремоделювання ECM. Ендovasкулярний EVT ретроградно мігрує через просвіт судин та утворює трофобластні пробки.

Ймовірно, що його взаємодія з ендотеліальною вистилкою кровоносних судин буде найважливішою в процесі ремоделювання, тоді як інтерстиціальний EVT позиціонуватиметься для взаємодії в першу чергу з VSMC. Неясно, чи виникає ендovasкулярний EVT через міграцію трофобластів вниз по спіральній артерії або через інвазію децидуального інтерстиціального EVT, чи це може бути комбінацією цих двох механізмів. На диференціювання EVT у міру того, як він проникає до спіральних артерій, можуть впливати інші типи клітин, такі як клітини dNK (Hu et al. 2006), і вважається, що це призводить до утворення трофобласту, який може частково імітувати ендотелій, хоча ймовірність цього також обговорюється [39, 209].

Фізіологічна довжина ( $>0,1$  мм) та пористість корків трофобласту достатні для обмеження потоку оксигенованого материнського кровотоку до поверхні плаценти. Корки з трофобласта мають важливі гемодинамічні наслідки, створюючи умови для напруги зсуву  $<2$  дін/см<sup>2</sup>, які сприяють подальшому ремоделюванню спіральної артерії, викликаному інвазією трофобласта. Структурні зміни в пробках по мірі їх зміщення, ймовірно, призведуть до швидкого збільшення кровотоку, і, ймовірно, на цій стадії вагітності основне джерело опору в матково-плацентарній циркуляції переходить від спіральних артерій до маткових артерій, які діють як «обмежуючі швидкість». Трофобластичні корки грають раніше недооцінену роль регуляції ремоделювання спіральної артерії у першому триместрі вагітності. Це створює можливість того, що неадекватне закупорювання трофобласту у першому триместрі може сприяти неадекватному ремоделюванню артерії, що спостерігається при патологіях вагітності, таких як прееклампсія. Включення

артеріовенозних анастомозів до нашої моделі підкреслює важливий вплив, який шунтована кров може грати в матково-плацентарній гемодинаміці [210].

Під час вагітності відбуваються значні ендотелій-залежні гемодинамічні адаптації шляхом збільшення плазми крові та збільшення серцевого викиду, спричинені різким та глибоким зниженням периферичного судинного опору. Ці пристрої викликають перманентне збільшення напруги зсуву на ендотелії судин, викликаючи тим самим реактивність судин для саморегуляції тонуусу. І навпаки, викликані вагітністю гемодилуція та супутня знижена в'язкість крові знижують дію напруги зсуву на ендотелій [52]. Згодом місцеві ендотеліальні механізми індукують вазомоторну відповідь за допомогою вазодилатації у функціонально-інтактному ендотелії, що спостерігається в артеріях матково-плацентарного регіону [24, 53]. Вважається, що точна система для визначення збільшення напруги зсуву пов'язана з активованими кальцієм калієвими каналами, які реагують, зрушуючись до відкритої конформації, гіперполяризуючи ендотеліальну клітину і згодом викликаючи надходження кальцію в клітину 24,54-57. Як такий, кальцій активує ендотеліальну синтазу оксиду азоту, що призводить до синтезу NO [212].

Протягом усієї вагітності, але особливо від середини вагітності до пологів адекватний матково-плацентарний кровотік сильно залежить від вазодилатації. Зрозуміло, що адаптивне збільшення судинорозширювальних компонентів, які синтезуються ендотеліальними клітинами, необхідне для підтримки фізіологічної вагітності. Насправді, щоб запобігти гіпертонії, підвищене виробництво вазодилаторів також відбувається у всьому системному кровообігу для забезпечення оптимального гемодинамічного забезпечення гестаційного процесу [17, 18]. Ендотелій судин маткових артерій може збільшити їхню здатність продукувати вазодилатори для кількох агоністів, збільшуючи експресію ключових медіаторів продукції вазодилаторів. Одночасно ендотелій також реорганізує пострецепторну передачу сигналів таким чином, що він може досягати більш і більш стійких сигнальних відповідей на стимулюючі вазодилаторні

сигнали (тобто гормони, напруга зсуву та механічне розтягування), щоб активувати, у свою чергу, більший та стійкіший синтез вазодилатора [13, 15].

Особливо слід відзначити, що загальним механізмом активації багатьох вазодилаторів є підвищення концентрації внутрішньоклітинного вільного  $\text{Ca}^{2+}$ . Одним з важливих шляхів  $[\text{Ca}^{2+}]$  відповідей може бути посилення та підтримка через стимулювання міжклітинної передачі сигналів через щілинні контактні сполуки. Щойно досягається більше скоординованих і синхронних сигнальних подій, відбувається не лише збільшення виходу вазодилатора на клітину, а й рекрутування більшої кількості клітин для відповіді на зовнішні подразники. Більш конкретно, в ендотеліальних клітинах були показані періодичні перехідні події  $\text{Ca}^{2+}$  у відповідь на судинорозширювальні стимули, і вони сильно залежать від зв'язку зі щілинною сполукою через ізоформу коннексину 43 (CX 43) (Yi et al. 2010). Якщо функцію CX 43 заблоковано, стійкі відповіді на концентрацію  $\text{Ca}^{2+}$  губляться, а підвищена продукція вазодилаторів внаслідок адаптації до вагітності повертається до рівнів, які притаманні невагітним жінкам. Надалі ми обговорюватимемо, як загальні вазодилатори регулюються під час вагітності для підтримки адекватного матково-плацентарно-плодового кровотоку [16].

Інвазивний трофобласт підвищує експресію VE-кадгерину, молекул адгезії ендотелію тромбоцитів (PECAM) -1, молекул адгезії судинних клітин (VCAM) -1, інтегринів  $\alpha 4$  та інтегрину  $\alpha \nu \beta 3$ , які зазвичай експресуються ендотелією, який вони замінюють в подальшому (Zhou et al. 1997b). Дослідження *in vitro* показали важливість цих молекул для інвазії та взаємодії безпосередньо з ендотелієм (Bulla et al. 2005). Інтегрини  $\alpha \nu \beta 3$  збільшують адгезію трофобластів до ендотелію, а інтегрини  $\alpha 4$  зв'язуються з VCAM, експресованими ендотеліальними клітинами. Було показано, що VE-кадгерин та  $\alpha \nu \beta 3$  посилюють інвазію трофобласту, тоді як експресія E-кадгерину знижується під час диференціювання трофобластів та може інгібувати інвазію трофобластів. Ендоваскулярний EVT у трофобластичних корках також експресує молекулу адгезії NCAM/CD56, яка може сприяти його зв'язуванню з просвітом ендотеліальних клітин. Причина, через яку інвазивний трофобласт

взаємодіє з артеріями, а не з венами, незрозуміла, а також про підвищення регуляції певних ефринів та їх лігандів, а також продукції судинних клітин певних хемокінів, таких як IL4, - 8, -10 може бути важливим у регуляції цього процесу [50, 51].

Механізми, за допомогою яких EVT (та імунні клітини) викликають втрату ендотелію та гладкої мускулатури в спіральних артеріях, ймовірно, включають ряд різних процесів, що координуються у часі та просторі. Дослідження, проведені нашою групою та іншими, показали, що у цих подіях беруть участь індуковані трофобластом процеси передачі сигналів апоптозу та ремоделювання сигнальних протеїнів [210]. Участь трофобласту в кліренсі апоптотичних судинних клітин дуже ймовірно, оскільки було продемонстровано, що вони можуть викликати апоптоз ендотеліальних клітин, а потім швидко фагоцитувати апоптотичні клітини, роль, яка також передбачалася для навколишніх макрофагальних клітин [209].

Наведені фізіологічні зміни призводять до виникнення судин плаценти, які повністю втратили шари гладко-м'язових клітин, так і вазомоторну функцію із заміною шаром трофобласта, вбудованого в фібриноїдний матрикс. На цьому етапі навколо судин відсутні лейкоцити. Дослідження біопсії плацентарного ложа у третьому триместрі показали, що пізніше відбувається повторна ендотелізація більшості реконструйованих спіральних артерій, хоча механізми, за допомогою яких це відбувається, не досліджувалися. Також спостерігається потовщення інтими з наявністю клітин, які можуть функціонувати як попередники VSMC та відігравати важливу роль у відновленні судин після пологів [39].

Ендотелій у пуповині та в судинній мережі плаценти може демонструвати значне фенотипове розмаїття. Власне, щодо пуповини, ендотелій з пупкової артерії відрізняється від ендотелію в пупковій вені тієї ж пуповини. Наприклад, після культивування окремо виділених ендотеліальних клітин з пупкової вени та пупкової артерії та подальшого впливу на них напруги зсуву експресія ендотеліну-1 вазоконстриктора значно нижче в ендотеліальних клітинах пупкової вени людини, ніж в ендотеліальних клітинах пупкової артерії. Це може бути одним із



сприятливих механізмів, який дозволяє пупковій вені підтримувати належну прохідність при високому потоці рідинного компонента крові [213]..

В основі ремоделювання матково-плацентарної судинної системи під час вагітності лежать численні ендокринні зміни. Ці ендокринні зміни включають коливання циркулюючих статевих стероїдів, які починають змінюватися під час менструального циклу при підготовці до вагітності. Естрогени та прогестерон, як відомо, мають досить сильний вплив на судинну мережу вагітної жінки, особливо у спіральних та маткових артеріях. У міру того, як рівень цих гормонів циркулюють під час вагітності, вони також впливають власне на судинну функцію материнського організму.

Естроген у різних формах надає ряд важливих впливів на адаптацію материнських судин до вагітності. В експериментальній моделі на щурах синтез естрогену *de novo* під час децидуалізації сприяє ангіогенезу саме у місці імплантації (Das et al. 2009), що важливо для збереження та підтримання вагітності на ранньому терміні. Оскільки вагітність пролонгується, і критичний регулятор судинного опору переключається з ангіогенезу та вазодилатації на майже виключно вазодилатацію, ефекти естрогенів, що циркулюють, також перемикаються на стимулювання вазодилатації. Добре відомо, що естрогени сприяють виробленню вазодилаторів, але один естроген не ефективний в активації передачі сигналів  $Ca^{2+}$  в ендотеліальні клітини маткової артерії (Chen et al. 2004). Швидше, вплив естрогену на продукцію NO та PGI<sub>2</sub> може бути більш вираженим завдяки геномній регуляції після рецепторів естрогену (ER)  $\alpha$  та ER $\beta$  шляхом прямої стимуляції експресії NOS3 і COX1. Зворотний вплив ендотеліальних клітин на естрогени збільшує експресію NOS3 і, отже, підвищує судиннорозширювальну здатність. Однак на пізніх термінах вагітності більша частина подальшого збільшення продукції NO внаслідок адаптації до вагітності відбувається через естрогенін-залежні зміни у передачі сигналів  $Ca^{2+}$ . Естроген може також стимулювати фактор росту ендотелію судин (VEGF) [45, 51, 68, 95, 110].

Таким чином, вплив ендотеліальних клітин на естрогени опосередковано підтримують ремоделювання судин. Вкрай важливо, щоб залежність від естрогенів, що сприяють переходу ангіогенезу до вазодилатації, відбувався в міру розвитку вагітності, оскільки, як зазначалося раніше, збільшення матково-плацентарного кровотоку стає більш залежним від вазодилатації, ніж ангіогенез. Оскільки рівні естрогену різко зростають в середині вагітності збільшення естрогену може призвести до ангіогенезу, оскільки плід/плацента стимулюють вазодилатацію [212].

Також, хотілося б відзначити, що рецептори естрогену експресуються в різних тканинах, включаючи ендотеліальні клітини і клітини гладких м'язів судин. Що стосується фізіології судин, рецептори естрогену регулюють експресію безлічі вазодилаторних та вазоконстрикторних протеїнів, а також залежно від того, звужується або розширюється судина у відповідь на естроген, мабуть, залежить від профілю рецептора естрогену та тканинної специфічності. Експресія генів, пов'язаних з біологією естрогену, також може змінюватись в ендотелії фетоплацентарної системи. Наприклад, рецептор естрогена- $\beta$  експресується у більш високих кількостях в ендотеліальних клітинах пупкової артерії плода, ніж ендотеліальні клітини пупкової вени, як і 17-бета-гідроксистероїддегідрогеназу типу 2, ген якої кодує фермент, який перетворює естрадіол на його менш біологічно активну форму - естрон [69, 70]. Хоча фізіологічні наслідки цих специфічних даних для нормальної біології плацентарних судин залишаються не повністю зрозумілими, експресія  $\beta$ -рецептора естрогену вища у матеріалі з плаценти у вагітних із ЗВУР порівняно з пацієнтками з фізіологічним перебігом вагітності [71]. Вища експресія рецептора естрогена- $\beta$  призводить до посилення експресії та активності циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) та придушення експресії вазодилаторів. Ці зміни в експресії ключових ферментів зміщують судинно-простаноїдний профіль, отриманий з ендотеліальних клітин, за напрямом продукції констрикторних медіаторів [71, 72].

На початку вагітності прогестерон відіграє значну роль у децидуалізації в місці імплантації, так як рецептор прогестерону експресується в ендотелії дециду.

Kristiansson and Wang (2001) корелювали більш високі рівні прогестерону на ранніх термінах вагітності з більш низькими значеннями артеріального тиску на пізніших термінах вагітності, хоча вони вказували на відсутність доказів причини. Прогестерон також здатний стимулювати вироблення вазодилаторів за допомогою стимуляції NOS3 і, отже, продукції NO, а також підвищеної експресії активності COX1, яка регулює продукцію PGI<sub>2</sub>. Це не обов'язково стосується всіх тканин, судинних русел або моделей адаптації до вагітності. Результати інших досліджень показали досить значний вплив прогестерону на тонус судин через негеномні рецептори прогестерону, пов'язані з мембраною, які відповідальні за швидкість вазодилатаційних реакцій [214]. В експериментальній роботі на щурах прогестерон притупляв реакцію пресора на вазоконстриктори, такі як ангіотензин II і норадреналін. Важливо відзначити, що в лютеїновій фазі з переважанням прогестерону, в експерименті, як експресія NOS3, так і відповіді Ca<sup>2+</sup> були мінімальні в ендотелії маткової артерії, що дозволяє припустити, що підвищення рівня прогестерону саме собою не може бути сильним фактором судинної адаптації до вагітності.

Все частіше, особливо за останні двадцять років, фізіологічна вагітність розцінюється як легкий прозапальний стан [210, 212]. Відомо, що імунні клітини та їх продуценти взаємодіють з трофобластом, що вторгається, та ендотеліальними клітинами, і в більшості випадків це пов'язано з позитивним ефектом. Оскільки на ранніх термінах вагітності імунні клітини відіграють важливу роль в імплантації та формуванні плаценти. Відомо, що децидуа містить велику кількість імунних клітин, включаючи хелперні Т-клітини, природні клітини-кілери, дендритні клітини та макрофаги [1]. Відомо, що ці клітини продукують багато факторів росту і цитокіни, включаючи фактор росту плаценти (PLGF), VEGF, фактор некрозу пухлин (TNF) А, інтерлейкін (IL) 1В, IL6, IL8, які можуть бути важливими для встановлення плаценти і неоваскуляризації, яка супроводжує її [46]. Крім того, ці фактори росту та цитокіни, отримані з імунних клітин, важливі для ремоделювання судин, щоб забезпечити адекватне кровопостачання плода, особливо у відповідь на гіпоксичні

градієнти кисню (Page 2002, Kharfi et al. 2003). Зокрема, VEGF як основна рушійна сила ангіогенезу та проліферації ендотеліальних клітин, які є центральними для ремоделювання судин під час вагітності. VEGF також може розглядатися як кілька слабкий агоніст для синтезу вазодилатуючих субстанцій (завдяки його здатності трохи мобілізувати  $Ca^{2+}$ ), і це може бути корисним для підтримки кровотоку матки на пізніх термінах вагітності. Пізніше під час вагітності роль запальних гормонів менш чітко визначена, хоча їх сироваткові та тканинні концентрації змінюються під час вагітності [215].

Хоча можна з упевненістю стверджувати, що гормональні зміни, пов'язані з менструальним циклом, готують матку до будь-якої майбутньої вагітності, материнське розпізнавання вагітності та відповідна рання судинна адаптація починаються лише при імплантації ембріона у децидуа. Це відбувається невдовзі після того, як бластоциста опускається до матки. Невдовзі після імплантації інвазія цитотрофобласта в ендометрій ініціює ранні стадії плацентації. Потім міграція синцитіотрофобластів починає ремоделювання децидуальних спіральних артерій матки у першому триместрі, утворюючи пазухи, які зрештою стануть ворсинками плаценти. У другому триместрі спіральні артерії міометрія реконструюються з спіральних судин з високим опором розширені судини з низьким опором (Robertson et al. 1975). Трансформація спіральних артерій міометрія значно збільшує і дійсно уповільнює кровотік у міжвитковому просторі плаценти, що розвивається, полегшуючи обмін газами і поживними речовинами з зростаючою циркуляцією плода, захищаючи при цьому самі судини плода [215].

Епігенетична регуляція також відіграє роль у різноманітності плацентарних ендотеліальних клітин. Наприклад, геномні дослідження метилювання показали, що венозні ендотеліальні клітини в хоріонічній пластині демонструють вищі ступені гіпометилювання, ніж артеріальні ендотеліальні клітини в тому ж місці [79]. Підвищене метилювання промотору було виявлено в проксимальній ділянці ендотелію, порівняно з ендотеліальними венозними клітинами, що призводить до більш високої експресії синтази оксиду азоту в ендотеліальних клітинах вен

плаценти. Хоча наслідки цих результатів ще не зрозумілі, можливо, що вищий рівень оксиду азоту у венозному кровотоку плаценти сприяє підтримці оптимального гемодинамічного забезпечення вагітності. Цікаво, що ендотеліальні клітини пуповинної артерії при ЗВУР демонструють знижене метилювання в тих же промоторних сайтах в порівнянні з ендотеліальними клітинами пупкової артерії при фізіологічній вагітності, що дозволяє припустити, що стабільні зміни в потенціалі експресії вазоактивних агентів, які виникають, можуть впливати на фетоплацентарну судинну функцію. Крім того, демонструючи гетерогенність ендотеліальних клітин у плаценті, ендотеліальні клітини плацентарних мікросудин відрізняються від ендотеліальних клітин макросудинної пупкової вени. Функціонально ендотеліальні клітини плаценти виділяють більше простаноїдів, включаючи 6-кето-простагландин F1 $\alpha$  (стабільний метаболіт судинорозширюючого простацикліну) і тромбоксан B2 (стабільний метаболіт вазоконстрикторного тромбоксану A2), ніж ендотеліальні клітини пупкової вени [213].

Фетоплацентарні ендотеліальні клітини необхідні для вазоактивних медіаторних реакцій, таких як азот-залежна вазодилатація та ендотелін-1-опосередкована вазоконстрикція всередині судинних ворсинчастих судин, що підтверджує роль ендотелію в контролі фетоплацентарної судинної функції [83, 90]. Точні механізми, що лежать в основі цих змін у вазоактивних медіаторах, що походять з ендотеліальних клітин, були повністю з'ясовані. Існуюча література, однак, продемонструвала, що на додаток до змін в ендотеліальному рецепторі естрогена- $\beta$ , що призводить до змін у виробництві судинних простаноїдів, як описано раніше, поліморфізми COX-2 плода, які корелюють із зменшенням експресії гена COX-2, були пов'язані з порушеннями плацентарної перфузії та розвитком надалі ЗВУР.

При цьому репарація інтими відбувається переважно за рахунок зміни форми та міграції клітин, у той час як мітогенна активність ендотелію під дією напруги зсуву пригнічується аж до повного гальмування при значеннях 90 дін/см<sup>2</sup> при

постійному і 13 дін/см<sup>2</sup> при пульсуючому кровотоці [Levesque 1990]. Таким чином, фізіологічні значення напруги зсуву дозволяють підтримувати цілісність інтими, будучи при цьому не фактором росту, а лише фактором «виживання» ендотелію в більш пізньому терміні вагітності [216].

Регуляція ендотеліальних клітин вазомоторного тонузу також важлива для оптимального фетоплацентарного кровотоку при відповідній анатомічній конфігурації судинної системи ворсин. Васкулогенез, утворення кровоносних судин *de novo* зазвичай відбувається в плаценті приблизно через 6 тижнів вагітності, що призводить до утворення третинних ворсин. Фетоплацентарна судинна мережа унікальна за своєю відсутністю іннервації, єдина в тому, що вона не залежить від вегетативної регуляції, якій піддаються інші судинні русла. Натомість, існуючі дані припускають, що стійкість у цій системі регулюється переважно гуморальними медіаторами з локальних ендотеліальних клітин.

Механізми, що лежать в основі порушеного ангиогенезу у фетоплацентарній судинній мережі, залишаються не повністю з'ясованими, але ендотеліальні клітини необхідні для нормального процесу ангиогенезу. Вони ініціюють цей процес, збільшуючи проникність судин і деградацію базальної мембрани ендотеліальних клітин [112]. Ендотеліальні клітини потім проліферують і мігрують, зв'язуються одна з одною, утворюють просвіт і, нарешті, рекрутують перицити та інші типи клітин для стабілізації новоутвореної судини [112, 113].

Для цього процесу важливі різні проангіогенні та антиангіогенні фактори, що походять з ендотеліальних клітин. До них відносяться VEGF, розчинна fms-подібна тирозинкіназа-1 (sFLT1), фактор росту плаценти (PlGF) і фактор росту фібробластів 2 (FGF2). У той час, як порушення рівня цих факторів у материнській сироватці були пов'язані з порушеннями плацентації, з'являється все більше доказів того, що вони також відіграють роль у розвитку фетоплацентарної судинної мережі. У порівнянні з фізіологічною вагітністю, ендотеліальні клітини, виділені з плаценти вагітних, ускладнених ЗВУР, показують ознаки порушення ангиогенезу, що проявляється в недостатньому утворенні капілярподібних структур [123]. Один із

механізмів, що сприяє цьому дефіцитному ангіогенному потенціалу в ендотеліальних клітинах, є аномальна регуляція експресії VEGF [123]. Дисбаланс між цими ангіогенними та антиангіогенними факторами також виявлений у крові плода [213].

Таким чином, фізіологічно адекватна ендотеліальна функція при вагітності демонструє баланс та локальну регуляцію протизапальних, антитромботичних, антикоагулянтних, профібринолітичних, антигіпертрофічних та ендотелійзалежних вазодилатаційних характеристик.

Таким чином, стан стимуляції та активації ендотелію, який характеризується наростанням концентрації ендотеліальних факторів, що постійно присутні у сироватці крові (оксид азоту, тромбоксан), а також виділяються при його стимуляції (ендотелін, фактор Віллебранда) порівняно з невагітними жінками, є фізіологічним для вагітності [131, 195]. Стимуляція ендотелію більш характерна для I триместру фізіологічної вагітності та забезпечує оптимальне формування судинної системи мати-плацента-плід. Активація ендотелію є нормальною для II та III триместру гестаційного процесу, забезпечуючи певні компенсаторні механізми, які відповідальні за гемореологічний баланс у матково-фетоплацентарному комплексі [142, 176, 177].

## **1.2 Особливості генезу перинатальної патології асоційованої з гестаційною ендотеліопатією**

Ендотеліальна дисфункція є основним патологічним станом, який є фоновим або тригером розвитку не тільки перинатальної патології, а й збільшує ризик розвитку у жінок серцево-судинних захворювань, порушень мозкового кровообігу та цукрового діабету в майбутньому. Крім того, клінічно-маніфестована гестаційна ендотеліопатія може бути незалежним предиктором розвитку ожиріння, цукрового діабету та захворювань судин у нащадків.

Ішемія плаценти, що виникає внаслідок недостатньої інвазії цитотрофобластом спіральних артерій матки з подальшим порушенням

плацентарного кровотоку, є основним фактором розвитку перинатальної патології (58, 62, 69). Внаслідок недостатньої перфузії плаценти ішемія/гіпоксія плаценти викликає вивільнення антиангіогенних факторів, медіаторів запалення та активних форм кисню, які потрапляють до організму матері.

Термін «гестаційна ендотеліопатія» (ГЕ) вперше було введено у клінічну термінологію В. М. Запорожаном та Д. Г. Коньковим у 2012 році і визначається, як, ендотеліальна дисфункція (дисбаланс) між продукцією вазодилатуючих, ангіопротективних, антипроліферативних судинних факторів, з одного боку та вазоконстриктивних, протромботичних, проліферативних факторів, з іншого боку, що виникла під час вагітності. Негативні наслідки даного патологічного стану призводять до порушення судинно-рухової функції, зміни структури та кількості ендотеліоцитів, придбання внутрішньою поверхнею судинної стінки адгезивних властивостей, що призводить до її підвищеної проникності для прозапальних агентів, модуляції гемостатичних факторів шляхом тромбоутворення, що в результаті призводить до розвитку макро- та мікроциркуляторного дисбалансу [50].

При пошкодженні ендотелію на ранніх термінах вагітності відбувається оголення м'язово-еластичної мембрани судин із розташованими в ній рецепторами, що, на тлі підвищення чутливості судин до вазоактивних речовин, призводить до рефлекторного спазму.

Вирізняють дві стадії розвитку ендотеліальної дисфункції при вагітності. На першому етапі виникає гемодинамічна мальадаптація до вагітності та субоптимальний розвиток плаценти (порушення перфузії). На другому етапі розвивається пізня судинна дисфункція і призводить до клінічної маніфестації акушерської патології (плацентарна дисфункція). Розвивається локальний ендотеліоз, який проявляється у набуханні цитоплазми з відкладенням фібрину навколо базальної мембрани і всередині набрякової ендотеліальної цитоплазми в судинах плаценти та матки, з подальшою можливою генералізацією процесу [107, 131, 207].



Багато в чому завдяки унікальній властивості ендотелію до ауторегенерації вдається призупинити прогресію локальної ендотеліальної дисфункції. Причини та механізми подібних змін ендотеліоцитів (ЕЦ) у відповідь на пошкодження тривалий час залишаються предметом дискусій. Найбільш ймовірно, що відлущування ЕЦ призводить до зниження рівня контактного інгібування ЕЦ. Це є імпульсом до скорочення і призводить до зникнення мережі мікрофіламентів. Надалі клітина стає коміттованою (детермінованою) до поділу, процес проліферації ендотеліоцитів призводить до формування гіперпластичної реендотелізованої зони [203].

Механізмам, опосередковуючим судинну дисфункцію під час преєклампсії, приділялася велика увага, і розробка моделей преєклампсії на тваринах полегшила низку судинних досліджень, які були неможливі у вагітних людей [56]. Найкраще "модель" гестаційної ендотеліопатії розглянута на прикладі розвитку преєклампсії (рис. 1.2. – 1.4). Клінічні та експериментальні дослідження показали, що дисфункція ендотелію основним тригером ПЕ [217].

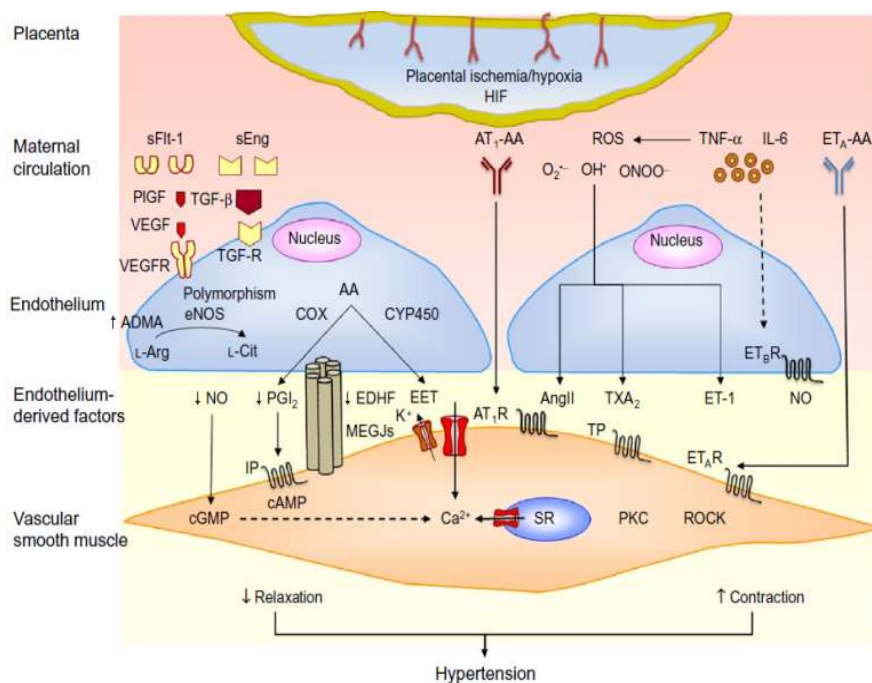


Рисунок 1.2. Біоактивні агенти у генезі гестаційної ендотеліопатії при преєклампсії

Примітки: Суцільні стрілки вказують на стимуляцію. Пунктирні стрілки вказують на інгібування. АК – арахідонова кислота; ADMA – асиметричний диметиларгінін; AngII –

ангіотензин II; AT<sub>1</sub>R – рецептор ангіотензину II типу 1; AT<sub>1</sub>-AA – агоністичні аутоантитіла AngII AT<sub>1</sub>R; cAMP – циклічний аденозинмонофосфат; cGMP – циклічний гуанозинмонофосфат; COX – циклооксигеназа; CYP450 – цитохром 450; EC – ендотеліальна клітина; EDHF – гіперполяризуючий фактор ендотелію; EET – епоксиейкозатрієнова кислота; eNOS – ендотеліальна синтаза оксиду азоту; ET-1 – ендотелін-1; ET<sub>A</sub>R-рецептор ендотеліну типу A; ET<sub>A</sub>-AA – агоністичні аутоантитіла ET<sub>A</sub>R; ET<sub>B</sub>R – рецептор ендотеліну типу B; H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> – перекис водню; HIF – фактор, що індукується гіпоксією; IL-6 – інтерлейкін-6; MEGJ – міоендотеліальні щільні контакти; IP – рецептор PGI<sub>2</sub>; NO – оксид азоту; O<sub>2</sub><sup>-</sup> – супероксид-аніон; OH<sup>-</sup> – гідроксильний іон; PGI<sub>2</sub> – простагліцин; PKC – протеїнкіназа C; PIGF – фактор зростання плаценти; ROCK – Rho-кіназа; ROS – активні форми кисню; sEng – розчинний ендотелінін; sFlt-1 – розчинна fms-подібна тирозинкіназа-1; SR – саркоплазматичний ретикулум; TGFβ – трансформуючий фактор росту-β; TGF-R – рецептор TGFβ; TNF-α – фактор некрозу пухлини α; TXA<sub>2</sub> – тромбоксан A<sub>2</sub>; TP – рецептор TXA<sub>2</sub>; VEGF – фактор зростання ендотелію судин; VEGFR – рецептор VEGF; VSMC – гладком'язові клітини судин.

ПЕ може розвинути у ранньому гестаційному віці <34 тижнів або в пізньому гестаційному віці ≥34 тижнів (Jardim et al., 2015). Рання ПЕ зазвичай пов'язана з порушенням інвазії трофобластів, гіпоксією плаценти та вивільненням біологічно активних факторів, які можуть впливати на ендотелій, в той час як пізня ПЕ пов'язана зі станами матері, що існували раніше, які можуть вплинути на цілісність ендотелію. Тим не менш, ендотеліальна дисфункція присутня як при ранній, так і при пізній ПЕ [218].

Цікаво, що ПЕ, що виникла після пологів, також вказує на плаценту як на головну причину. Клінічні спостереження виявили певні генетичні, демографічні та екологічні фактори, які можуть спричинити дезадаптацію плаценти. Інші дослідження показали зміни у рівнях різних біологічно активних факторів у плаценті та материнському кровообігу. Однак через складність проведення механістичних досліджень у вагітних жінок було важко провести остаточний зв'язок між сприятливими факторами, ішемією / гіпоксією плаценти

Щоб відповісти на запитання, чи є патологічна інвазія трофобласта, що спостерігається, первинним або вторинним явищем по відношенню до захворювання, важливо визначити основні дефекти функції трофобласта (властивості прикріплення, секреція ферментів, синтез цитокінів і факторів росту). Нещодавні дослідження нашої та інших груп призвели до надзвичайно правдоподібної гіпотези про те, що клінічні прояви преєклампсії частково є

результатом дисбалансу між циркулюючими проангіогенними та антиангіогенними факторами у кровотоку матері (18-25). Плацентарний синцитіотрофобласт та, зокрема, синцитіальні вузли були ідентифіковані як головне джерело sFlt1 та продукції розчинного ендогліну. У дослідженні Rajakumar A, et al. [2012] було показано, що синцитіальні вузли виділяють sFlt1 в кровотік матері, що вказує на додаткове джерело зазначеної вище субстанції крім секреції плацентою. Тому, цілком логічним виглядає припущення, що агрегати, що продукуються синцитіальними вузлами потрапляють у капілярні русла легеневої тканини, де вони далі піддаються дезагрегації або апоптозу/некрозу, щоб вивільнити дрібніші мікрочастинки в системний кровотік. Відносний внесок цих процесів у утворення мікрочастинок трофобласту в материнській циркуляції ще належить визначити [219].

Порушення перфузії плаценти викликає збільшення індукованого гіпоксією фактору-1 (HIF-1) та вивільнення циркулюючих біоактивних факторів, таких як тирозинкіназа-1 (sFlt-1), ендоглін (sEng), агоністичні аутоантитіла ангіотензину II (AT1-AA) кисню (ROS) та ін. Два плацентарних циркулюючих антиангіогенних фактори, яким приділялася найбільша увага, - це розчинний фактор росту ендотелію судин 1 (sVEGFR1) (також званий розчинною fms-подібною тирозинкіназою 1 або sFlt1) і розчинний ендоглін (sEng), рівні якого підвищені у жінок з преєклампсією, в той час як проангіогенні протеїни, концентрації яких знижуються у жінок з цією патологією вагітності, являють собою судинні ендотеліальні фактори та фактори росту плаценти (VEGF, PlGF) [220]. sFlt1 являє собою розчинний ендогенний антиангіогенний білок, який діє шляхом зв'язування проангіогенних білків - VEGF і PlGF. Розчинний ендоглін є ще одним антиангіогенним білком, який, як вважають, діє шляхом порушення передачі сигналів трансформуючого фактора росту бета в судинній мережі. sEng пов'язує трансформуючий фактор росту- $\beta$  (TGF $\beta$ ) і запобігає його ангіогенним ефектам, опосередкованих активацією рецептора TGF $\beta$ . Гіперсекреція sFlt-1 та sEng можуть також призводити до гестаційної ендотеліопатії та зниження вивільнення похідних ендотелію релаксуючих факторів NO,

простацикліну ( $\text{PGI}_2$ ), гіперполяризуючого фактора ендотелію (EDHF). Надлишок sFlt-1 пов'язує VEGF і PlGF і запобігає їх ангіогенним ефектам, опосередкованих зв'язуванням з рецептором VEGF. Крім того, кілька досліджень продемонстрували, що зміни циркулюючих ангіогенних факторів можуть пояснити ряд факторів ризику прееклампсії, таких як багатоплідна вагітність, трисомія 13, безпліддя та трофобластична хвороба [220]. Більш свіжі дані свідчать про те, що зміни sFlt1, PlGF і sEng у жінок з прееклампсією корелюють із судинною дисфункцією матері, що вимірюється за допомогою вазодилатації через кровотік та індексу пульсації маткової артерії [51, 59].

Ниркові прояви прееклампсії можуть бути майже повністю пояснені надлишком sFlt1 із супутньою втратою дії VEGF у клубочках, оскільки генетичний дефіцит VEGF також призводить до гломерулярного ендотеліозу, класичного гістологічного ураження прееклампсії [221]. Втрата ендотеліальних фенестрів через відсутність клубочкової передачі сигналів VEGF призводить до значного зниження швидкості клубочкової фільтрації та ниркової недостатності при прееклампсії. В експерименті надмірна експресія sFlt1 і sEng викликає осередковий вазоспазм, гіпертонію, підвищену проникність судин і церебральну проникність і набряк, що нагадує оборотну задню лейкоенцефалопатію при еклампсії людини [222]. Незважаючи на те, що існує ряд сигнальних шляхів нижче антиангіогенних факторів, посилення передачі сигналів ендотеліну-1 (ET1) може бути критичним шляхом, який опосередковує індуковану sFlt1 ендотеліальну дисфункцію.

Поліморфізм eNOS та підвищений рівень асиметричного диметиларгініну (ADMA) також знижують продукцію NO.  $\text{AT}_1$ -AA діє  $\text{AT}_1\text{R}$  і збільшує механізми скорочення VSM. Цитокіни, такі як TNF- $\alpha$  і IL-6, можуть збільшувати продукцію ROS, що знижує біодоступність NO і стимулюють вивільнення судинозвужувальних речовин, таких як AngII, ET-1 і  $\text{TXA}_2$  які збільшують  $[\text{Ca}^{2+}]$  і рівень Rho-кінази (ROCK) та стимулюють скорочення гладком'язової мускулатури неремодельованих ділянок спіральних артерій.

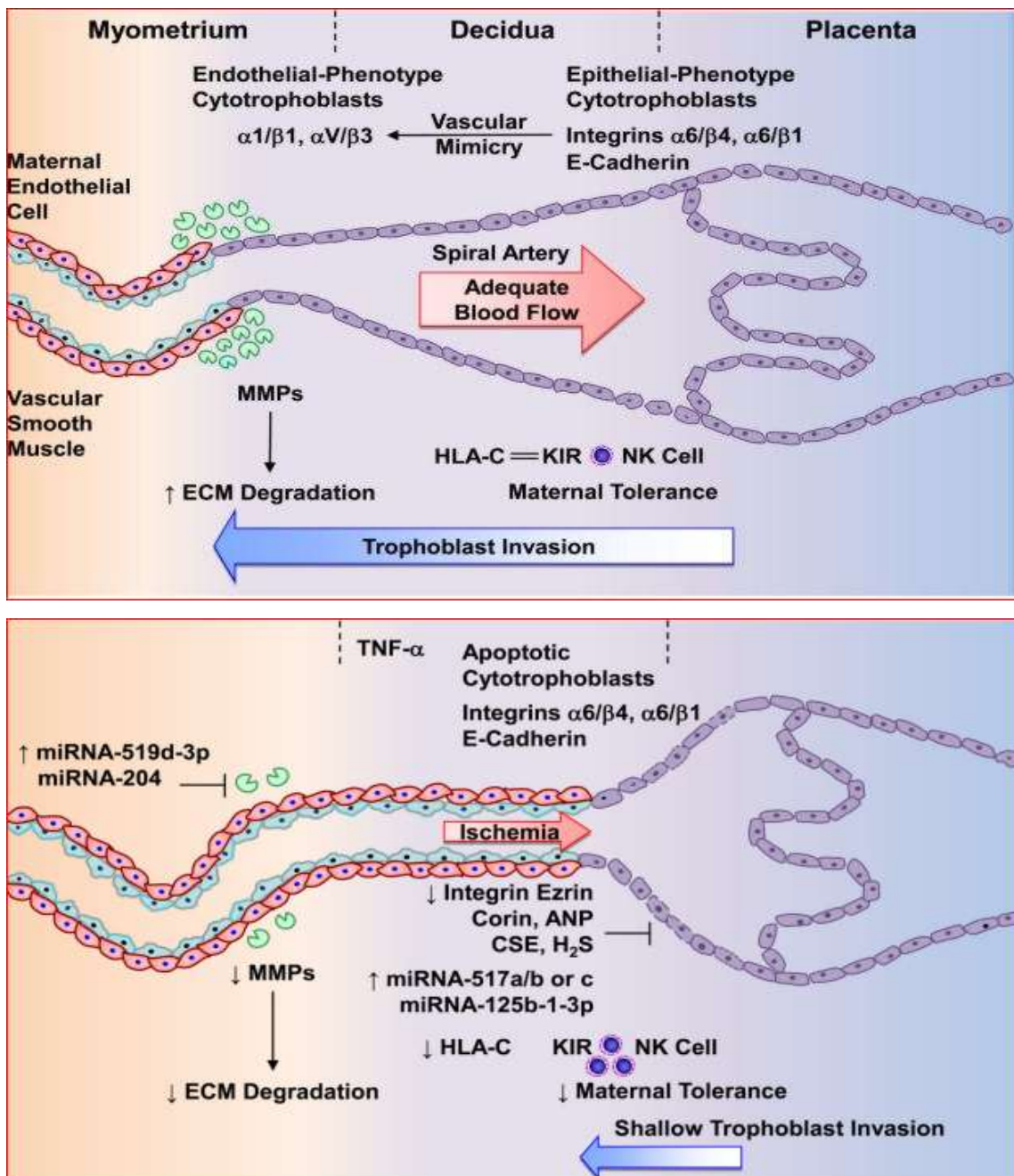


Рисунок 1.3. Модель плацентарної дисфункції при преєклампсії

Примітки: Верхній малюнок – фізіологічна вагітність, нижній малюнок – преєклампсія; ANP – передсердний натрійуретичний пептид; CSE – цистатіонін гамма-ліаза; ECM – позаклітинний матрикс;  $H_2S$  – сірководень; MMP – матриксна металопротеїназа; NK, натуральні клітини-кілери.

Рецептор ендотеліну типу В ( $ET_{B}R$ ) опосередковує вивільнення NO, а пригнічення  $ET_{B}R$  при ПЕ знижує релаксацію, опосередковану  $ET_{B}R$ .  $ET_{A}$ -AA, та в

свою чергу стимулює  $ET_A R$  і додатково стимулює скорочення гладком'язових клітин судин (VSMC).

Конкурентне зниження вазодилатуючих субстанцій судин, що продукуються ендотелієм, і призводять до посилення периферичного опору судин – основного компонента (поряд з фізіологічно збільшеним під час вагітності серцевим викидом) гіпертензивних порушень.

При фізіологічній вагітності клітини цитотрофобласта спочатку експресують молекули адгезії, характерні для епітеліальних клітин, такі як інтегрини  $\alpha 6/\beta 4$  та  $\alpha 6/\beta 1$  та E-кадгерин (рис.1.3). Надалі, по мірі того, як клітини цитотрофобласта проходять інвазивний шлях, вони експресують інтегрини ендотеліального фенотипу  $\alpha 1/\gamma 1$  та  $\alpha V/\beta 3$  («судинна мімікрія»). Матриксні металопротеїнази (ММР) також викликають деградацію позаклітинного матриксу та сприяють оптимальному ремоделюванню спіральних артерій матки.

Цитотрофобласти надекспресують HLA-C, який взаємодіє з інгібуючим рецептором KIR та зменшує кількість NK-клітин, що знижує експресію інтегрин-езрину, корин/ANP та шляхи CSE/H<sub>2</sub>S, а також підвищена miRNA-517a/b та -125b-1-3p запобігають переходу цитотрофобласту в інвазивний ендотеліальний фенотип. Підвищені miRNA-519d-3p та -204 також зменшують кількість ММР, що призводить до зниження деградації ECM та порушують повноцінне ремоделювання судин. Зниження взаємодії HLA-C з інгібуючим рецептором KIR збільшує кількість NK-клітин та додатково знижує материнську толерантність. Зменшення інвазії трофобластами спіральних артерій та ремоделювання судин призводить до поверхневої плацентації лише щодо шару децидуальної оболонки, що призводить до порушення гемодинамічного забезпечення зниження хоріального кровотоку та ішемії хоріону/плаценти.

Генетичні, демографічні, екологічні та інші фактори ризику спричиняють порушення плацентації.

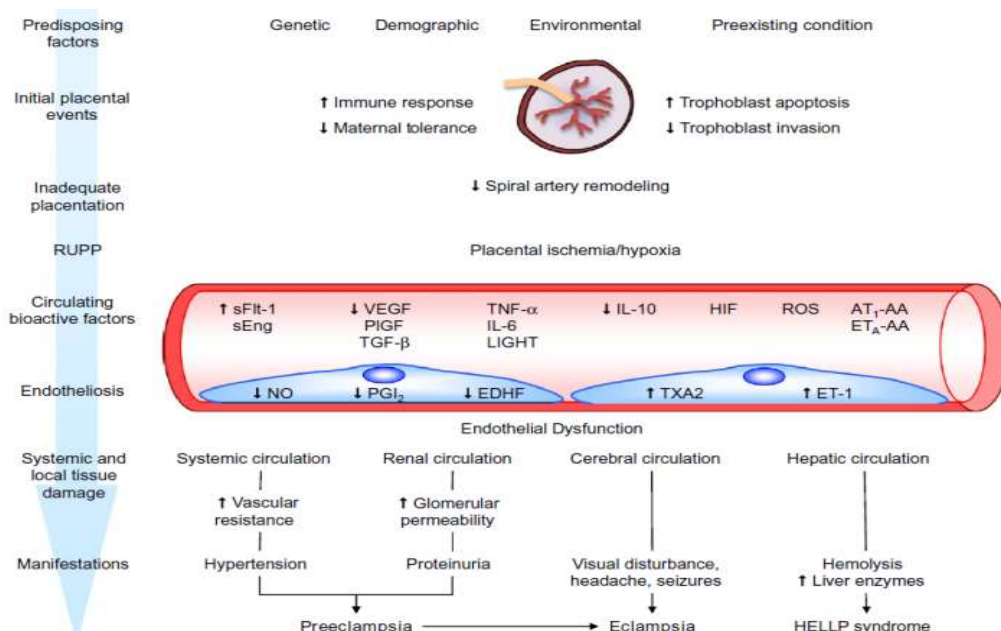


Рисунок 1.4. Сприятливі фактори ризику, проміжні біоактивні агенти та пошкодження ендотелію при преєклампсії

1-AA – аутоантитіла, агоністичні до рецепторів ангіотензину II типу 1; EDHF – гіперполяризуючий фактор ендотелію; ET-1 – ендотелін-1; ET<sub>A</sub>-AA – агоністичні аутоантитіла до рецепторів ендотеліну типу A; HELLP – гемоліз, підвищені ферменти печінки, тромбоцитопенія; HIF – гіпоксіндуцибельний фактор; IL – інтерлейкін; NO – оксид азоту; PGI – простагліцин; PIGF – фактор зростання плаценти; ROS – активні форми кисню; sEng – розчинний ендоглілін; sFlt-1 – розчинні fms, такі як тирозинкіназа-1; TGF-β – трансформуючий фактор росту-β; TNF-α – фактор некрозу пухлини α; TXA<sub>2</sub> – тромбоксан A<sub>2</sub>; VEGF – фактор зростання ендотелію судин.

Підвищена імунна відповідь, апоптоз клітин трофобласту та зниження інвазії трофобластів викликають неповноцінне ремоделювання спіральних артерій та зниження матково-плацентарного перфузійного тиску (RUPP). RUPP, у свою чергу, викликає вивільнення декількох циркулюючих біоактивних факторів. Біоактивні фактори націлені на ендотеліальні клітини у системному кровотоку, викликаючи генералізовану вазоконстрикцію, підвищують судинний опір. Порушується нирковий та церебральний кровообіг, що викликає порушення зору, головний біль, судоми та еклампсію, а також кровообіг у печінці, як тригер наступного гемолізу еритроцитів (рідко), підвищення ферментів печінки та зниження тромбоцитів (синдром HELLP).

Ця концепція плацентарної ішемії під час преєклампсії підтверджується повідомленнями про зниження швидкості виведення різних радіоактивних сполук

та стероїдів преекламптичною плацентою. Таким чином, при прееклампсії інвазія спіральних артерій матки обмежується проксимальною децидуальною оболонкою, при цьому від 30 до 50% спіральних артерій плацентарного ложа уникають ендovasкулярного ремоделювання [223, 224]. Міометричні сегменти цих артерій залишаються анатомічно непошкодженими та недилатованими, а адренергічна регуляція спіральних артерій не порушена. Середній зовнішній діаметр маткових спіральних артерій у жінок із прееклампсією становить менше половини діаметра аналогічних судин від неускладненої вагітності [225]. Ця нездатність ремоделювання судин перешкоджає адекватній реакції на підвищену потребу плоду в кровотоці, що виникає по мірі прогресування вагітності. Невідповідна експресія інтегрину позаворсинчастим цитотрофобластом може пояснити неглибокий характер інвазії та відсутність ремоделювання, яке відбувається при прееклампсії.

Істотна неоднорідність, що спостерігається під час прееклампсії, не може бути виключно пояснена лише плацентарною моделлю. У цьому ми критично оцінюємо клінічні (фактори ризику, плацентарний кровотік та біомаркери) та патологічні (генетичні, молекулярні, гістологічні) кореляти для ПЕ.

Останні дослідження були зосереджені на проксимальних шляхах індукції sFlt-1. Один з таких шляхів забезпечується гемоксигеназою (НО). Фермент НО, який існує у двох формах, Нтох1 та Нтох2, розкладає гем до окису вуглецю (СО) та інших продуктів. Нтох активується при гіпоксії та ішемії, тоді як його продукт, СО діє як судинорозширювальний засіб і, як було показано, знижує перфузійний тиск у плаценті [226]. **НО** експресується трофобластом, і, як було показано, його інгібування приводить до порушення інвазії трофобластів *in vitro*. [227]. Дослідження також показали, що рівні Нтох знижено у пацієнтів з прееклампсією [228]. Навпаки було показано, що підвищена експресія Нтох знижує циркулюючі рівні sFlt-1 [229]. Цікаво, що у курців виявили підвищення рівня СО, що може пояснити парадокс куріння, оскільки куріння, мабуть, забезпечує захист від прееклампсії. Справді, нижчі рівні СО були показані у повітрі, що видихається, у пацієнтів з прееклампсією та гестаційною гіпертензією [230].



З'являється всі більше свідомств того, що в патогенезі ПЕ беруть участь як вроджені, так і адаптивні імунні процеси [231, 232]. Переважання імунітету Th1 пов'язано не тільки з неадекватною плацентацією, але також з посиленням запальної реакції і ендотеліальної дисфункцією, що спостерігається при ПЕ [233]. У недавньому дослідженні було показано, що між 14 і 18 тижнями вагітності рівні фактора некрозу пухлини- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), інтерлейкіну 10 (IL-10) та інтерферону- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ) були значно нижчими при ПЕ, ніж при фізіологічній вагітності [234]. В іншому дослідженні було показано, що сироваткові рівні циркулюючих цитокінів IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p40, IL-12p70, IL-18, INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , інтерферон- $\gamma$ -індукованого білка (IP-10), хемотаксичного протеїну моноцитів-1 (MCP-1) та молекул адгезії [молекула міжклітинної адгезії (ICAM-1) та молекула адгезії судинних клітин (VCAM -1)] були підвищені при ПЕ порівняно з контролем [235]. При ранньому початку ПЕ рівні TNF- $\alpha$  у плазмі та його рецепторів TNFR1, IL-1 $\beta$  та IL-12), протеїну теплового шоку-70 (Hsp-70) були значно вищими, ніж при ПЕ з пізнім початком, у той час як концентрації IL-10 були вищими при ПЕ з пізнім початком, ніж при ПЕ з раннім початком. Таким чином, були отримані суперечливі результати щодо рівнів деяких цитокінів. Зазначені відмінності були пов'язані з часом взяття проб крові. Наприклад, у дослідженні Kumar et al. зразки були взяті між 14 і 18 тижнями вагітності, тому що за 24 години до пологів були виявлені підвищені рівні IL-4 і TNF- $\alpha$ , в той час як рівні INF- $\gamma$  були незначно різними між пацієнтами з ПЕ та контрольною групою [236]. Однак вважається, що при ПЕ порівняно з нормальною вагітністю спостерігається перехід до Th-1 типу імунітету з Th-2 типу. Відомо, що тип Th-1 продукує INF- $\gamma$  і TNF- $\alpha$ , і, отже, очікується, що останні цитокіни підвищуватимуться в кровотоку.

Мета-аналіз та систематичний огляд опублікованих статей про концентрації TNF- $\alpha$ , IL-6 та IL-10 у кровотоку матері показали, що ці концентрації були значно вищими при ПЕ порівняно з контролем (63). Примітно, що в одному дослідженні в яких вимірювали рівні TNF- $\alpha$ , також не було значних відмінностей між пацієнтами з ПЕ та контрольною групою (63). І з цих даних Lau et al. дійшли висновку, що в

третьому триместрі ПЕ пов'язана з вищими рівнями TNF- $\alpha$ , IL-6 та IL-10 у материнському кровотоці порівняно з нормальними вагітностями, але вони не знайшли достатніх доказів, щоб стверджувати, що це було так у першому і другому триместрі [237]. Дослідження, проведене при середньому гестаційному віці 34 тижні, показало, що рівні IL-6, IL-8 та INF- $\gamma$  у плазмі були значно вищими при ПЕ порівняно з вагітними пацієнтками з фізіологічним перебігом гестації та невагітними жінками того ж віку. Рівень TNF- $\alpha$  значуще не відрізнявся, але рівень IL-10 був значно вищим у нормотензивних, ніж у пацієток з преєклампсією [238]. Крім того, було виявлено, що тяжка ПЕ була пов'язана з підвищеними рівнями в плазмі IL-8, IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-12 та INF- $\gamma$ , що зв'язує ці цитокіни з посиленою запальною відповіддю при цьому стані. Дослідження інших авторів показали, що рівні Th-1 (TNF- $\alpha$ , IL-2) у крові, IL-12p70, INF- $\gamma$  і колоніестимулюючий його фактор гранулоцитемакрофагів (GM-CSF), а також цитокінів Th-2 (IL-4, IL-5, IL-10 та IL-13) були аналогічні у вагітних з ПЕ та нормотензивних вагітних жінок [234].

Аномальна активація як периферичних NK (pNK), так і децидуальних NK (dNK) клітин призводить також до розвитку ПЕ. Клітини dNK відіграють життєво важливу роль в інвазії трофобластів та ремоделюванні спіральної артерії [239]. Ці клітини сприяють повноцінній інвазії трофобласту, продукуючи хемокин CXCL8 і CXCL10, які взаємодіють з рецепторами, такими як CXCR1 і CXCR3 [240]. Клітини dNK продукують INF- $\gamma$ , який додатково посилює продукцію CXCL9, CXCL10, CCL8 та CCL5 самими клітинами dNK. Ці цитокіни сприяють інвазії трофобласту та оптимальному ремоделюванню спіральної артерії при успішній фізіологічній вагітності. Більше того, саме клітини dNK продукують VEGF, ангіопоетин-2 та PlGF, які сприяють успішній плацентації та ангіогенезу плоду [241]. При ПЕ рівні CXCL10, CXCL8, CCL2 та CCL5 підвищуються по порівнянні з аналогічними показниками при фізіологічній вагітності, створюючи прозапальну середу [235]. Порушення взаємодії між клітинами dNK та трофобластами призводить до поверхневої плацентації та підвищеного ризику розвитку ПЕ [242]. Виявлено, що

кількість CD4+T-клітин збільшується при ПЕ, поряд із рівнями запальних цитокінів IL-17 та TNF- $\alpha$ , тоді як кількість регуляторних T-клітин зменшується, а рівні протизапальних цитокінів знижуються. Порівняльне дослідження ефектів плацентарних CD4+T-клітин від пацієток з ПЕ та вагітних з фізіологічною гестацією, в експерименті, виявило зв'язок цих T-клітин з патогенезом ПЕ [243]. Рівень IL-17 та TNF- $\alpha$  був підвищений у реципієнтів ПЕ-асоційованих CD4+T-клітин. Збільшена популяція T-клітин також спонукає B-клітини продукувати агоністичні аутоантитіла AT<sub>1</sub> (AT<sub>1</sub>-AA), які активують рецептор AT<sub>1</sub>, який зрештою регулює вазоактивні фактори [244]. Вивчення асоціацій між ураженнями плаценти, цитокінами та ангіогенними факторами показало збільшення синцитіальних вузликів та відкладення периворсинчастого фібрину в плаценті з раннім початком ПЕ порівняно з плацентою від нормотензивної та пізньої ПЕ. Відносини TNF- $\alpha$ /IL-10 та sFlt-1/PlGF також були вищими у плацентарних гомогенатах ПЕ з раннім початком, ніж у жінок з пізнім початком та нормотензивних жінок [245]. Рівень С-реактивного протеїну (CRP), гострого медіатора вродженого імунітету, підвищується у кровотоці до появи симптомів ПЕ. Продукція CRP переважно стимулюється цитокінами IL-6, IL-8 і TNF- $\alpha$ , але підвищені рівні при ПЕ можуть бути викликані активацією нейрокініна В рецептора нейрокініна 3 [246]. Плацентоспецифічний фермент фосфохолінтрансфераза виробляє посттрансляційну модифікацію нейрокініна В, що зрештою викликає підвищення експресії CRP у жінок з преєклампсією. Крім того, CRP є потенційним біомаркером для ранньої діагностики ПЕ через його раннє підвищення в кровотоку матері. Дослідження з використанням надчутливого аналізу виявило підвищені рівні запальних маркерів, таких як CRP та IL-6 при преєкламптичній вагітності порівняно з нормальними вагітностями відповідного віку. Це вказує на участь CRP та IL-6 у патогенезі ПЕ та вимагає подальшого вивчення [246].

Активация комплементу пов'язана з порушенням функції нирок, наявність маркерів активації комплементу, таких як C4d та C1q при ПЕ; отже, пригнічення активації комплементу може бути корисним при контролі ниркових проявів ПЕ

[247]. Виявлено, що підвищені рівні C5b-9 у сечі у жінок з ПЕ є потенційними біомаркерами, які відрізняють ПЕ від інших гіпертензивних розладів [248]. Рецептори розпізнавання (PRR), які присутні у клітині, розпізнають патогени та пошкоджені тканини, щоб ініціювати запальні реакції. Активація под-подібного рецепторного білка (NLRP3) інфламасоми за допомогою PRR індукується сигналами небезпеки, такими як кристалічна форма холестерину та сечової кислоти, та призводить до активації прозапального цитокіну IL-1 $\beta$ . Було виявлено, що ПЕ пов'язана з підвищеним рівнем холестерину та сечової кислоти, а механізм запалення при ПЕ переважно пов'язаний з активацією запалення NLRP3 у трофобластах. Основні компоненти шляху запалення NLRP3, такі як NLRP3, каспаза-1 та IL-1 $\beta$ , коекспресуються з факторами комплементу C5a та термінальним комплексом комплементу (ТСС) у синцитіотрофобласті. Цей механізм може сприяти запаленню плаценти та патогенезу ПЕ. Додаткові імунологічні аспекти розвитку ПЕ включають зміну батьківства, більш короткі періоди статевого співжиття і жінок, що не народжували [249]. Гіперглікемія впливає на функціональність трофобластів та ранню плацентацию, оскільки надлишок глюкози викликає запалення трофобластів. Запальний стан обмежує міграцію трофобласта за рахунок активації TLR-4 білком високорухомої групи box-1 (HMGB-1) білка молекулярної структури, що асоціюється з пошкодженнями (DAMP). Гіпероксія (а не гіпоксія чи нормоксія) є основним фактором дисфункції трофобласту у відповідь на надлишок глюкози [250].

Як було описано вище, система оксид азоту (NO)/синтаза оксиду азоту (NOS) також порушується при прееклампсії. У деяких дослідженнях повідомлялося про знижені рівні NO [251] і підвищені рівні аргінази (яка руйнує молекулу-попередницю в шляху NOS) при прееклампсії [252]. Було показано, що дефіцит NO корелює з метаболічними порушеннями, що спостерігаються під час прееклампсії, такими як гіпертензія, протеїнурія та дисфункція тромбоцитів. Дефіцит NO викликає матково-плацентарні зміни, характерні для прееклампсії у вагітних мишей, включаючи зменшення діаметра маткової артерії, довжини спіральної

артерії та матково-плацентарного кровотоку [253]. Ці дані припускають, що неушкоджена система NOS необхідна для нормального ремоделювання спіральної артерії та вагітності.

На ранніх термінах вагітності плацента приймає стан окислювального стресу, що виникає через підвищену мітохондріальну активність плаценти та продукції активних форм кисню (ROS), в основному супероксид-аніону [254]. При преєклампсії спостерігається підвищений рівень окислювального стресу. Джерело було приписано плаценті, де відбувається синтез вільних радикалів, з імовірним вкладом материнських лейкоцитів і материнського ендотелію [255]. Було показано, що продукує супероксид фермент НАДФН-оксидаза присутній у трофобласті плаценти. Наукові дані свідчать про те, що зниження перфузії через порушення трофобластичної інвазії та аберантної плацентації викликає стан оксидативного стресу в плаценті за рахунок наступних механізмів, які збільшують утворення  $O_2^{\cdot-}$ : (а) перфузія, яка може призвести до повторної гіпоксії/реоксигенації, потужного стимулу для активації ксантиноксидази та нікотинамідаденіндинуклеотидфосфатоксидази (НАДФН-оксидази) [256, 257]; (б) стимуляція ланцюга перенесення електронів за допомогою гіпоксії/реперфузії і ланцюга перенесення електронів за допомогою гіпоксії/реперфузії [258]. При додаванні в мітохондріальному матриксі супероксиддисмутази марганцю (MnSOD) або супероксиддисмутази міді і цинку (CuZnSOD) міжмембранному просторі каталізується перетворення  $O_2^{\cdot-}$  в пероксид водню ( $H_2O_2$ ) наступним його відновленням до води, глутатіонпероксидазою (GPx) або каталазою (CAT) [259]. Також виявлено, що у жінок з раннім початком преєклампсії вироблення супероксиду вище, ніж у жінок з пізнім початком зазначеного ускладнення вагітності. Однак клінічні випробування антиоксидантної терапії вітамінами С (1000 мг) та Е (400 МО) не принесли результатів і були пов'язані зі збільшенням числа дітей з низькою масою тіла при народженні в групі лікування [255, 260].

Крім того, ми вирішили детально обговорити роль, яку відіграє (дисфункціональна) материнська серцево-судинна система в етіології ПЕ. Ми

розглядаємо докази, що демонструють роль як плаценти, так і серцево-судинної системи при ранній та пізній ПЕ та висвітлюють деякі основні відмінності між цими двома різними ознаками зазначеної вище перинатальної патології.

Незважаючи на значний обсяг літератури, присвяченої дисфункції плаценти при ПЕ, дані про серцеві зміни, пов'язані з ПЕ, є мізернішими і суперечливішими. Традиційно вважалося, що ранній початок ПЕ пов'язаний із зниженням серцевого викиду та підвищеним загальним судинним опором, при цьому серцева недостатність матері проявляється на ранніх етапах гестаційної патології. Щодо пізнього початку ПЕ, вихідні дані припускали, що це був стан підвищеного серцевого викиду та зниження загального судинного опору, проте про цю модель детально не повідомлялося [261]. Розбіжності у профілях серцево-судинної системи та ендотелій-залежного гемодинамічного забезпечення вагітності у жінок з ПЕ можуть бути пов'язані з певними факторами – прийомом антигіпертензивних препаратів, супутніми захворюваннями, різним терміном вагітності та періодом пологів. Іншою важливою причиною розбіжностей, описаних у літературі щодо гемодинаміки при ПЕ, є використання серцевого викиду замість скоригованого індексу площі поверхні тіла, серцевого індексу. Серцевий індекс (CI) є серцевим викидом на квадратний метр площі поверхні тіла. Ми вважаємо, що використання цього скоригованого індексу краще, ніж використання серцевого викиду, що не враховує зріст чи вагу пацієнта. Оскільки люди бувають різної ваги і зросту, з різними метаболічними потребами, ми вважаємо, що порівняння серцевого викиду без поправки на площу поверхні тіла неадекватне і неточне. До появи симптомів раннього початку ПЕ спостерігається зсув у бік зниження серцевого індексу у поєднанні з підвищеним загальним судинним опором, підвищеним середнім артеріальним тиском, скороченням внутрішньосудинного об'єму та зниженням резервної ємності вен [261]. Отримані результати свідчать про те, що гемодинамічний профіль з високою резистентністю/низьким обсягом, що спостерігається у жінок, у яких має розвинутих рання ПЕ, спостерігається в латентній фазі захворювання в середині гестації [262]. У дослідженні К. Melchiorre

et al [2013] у жінок, у яких згодом розвинулася ПЕ з пізнім початком, спостерігався підвищений загальний судинний опір, але, що важливо, не було відмінностей у серцевому індексі між групами з ПЕ з пізнім початком та контрольною групою [263]. Незважаючи на те, що ці результати не були детально представлені в літературі, варто зазначити, що в дослідженнях, які не підтвердили результати, отримані Melchiorre et al [2014], скориговані серцеві індекси не використовувалися. У вагітних жінок з ПЕ, які приймають антигіпертензивні засоби, СІ нормалізується та подібний до СІ у контрольній групі з нормальним тиском [264]. Спостережуване зниження артеріальної складової також коригується після антигіпертензивної терапії у пацієнтів з ПЕ [265].

До появи клінічних симптомів у жінок з раннім початком ПЕ спостерігається аномальне ремоделювання лівого шлуночка, яке складається з концентричного ремоделювання та гіпертрофії [261]. Більше того, ця група жінок має свідчення легкої діастолічної дисфункції, а також порушення розслаблення міокарда. Вважається, що це порушення діастолічної функції пов'язане з підвищеним серцевим постнавантаженням (збільшення загального судинного опору) та аномальним ремоделюванням лівого шлуночка. Патологічний патерн ремоделювання, що спостерігається при ПЕ, аналогічний патерну, що спостерігається у невагітних осіб з есенціальною гіпертензією, і узгоджується з порушенням, спричиненим постнавантаженням [266]. Дослідження, що оцінюють ранні зміни міокарда, повідомили, що помірно-помірна ізольована діастолічна дисфункція лівого шлуночка спостерігається приблизно у половини жінок з раннім початком ПЕ [261], причому кожна п'ята жінка страждала на бівентрикулярну систолічну дисфункцію з асоційованою гіпертрофією лівого шлуночка [261]. Melchiorre та ін. [2012] також продемонстрували порушення скорочувальної здатності міокарда при ранньому початку ПЕ з використанням кольорового тканинного доплера. Там же повідомлялося про ремоделювання лівого передсердя при ПЕ [266]. Ці дані свідчать про те, що вагітне серце при ПЕ працює з максимальним навантаженням, і будь-який додатковий стрес може призвести до

погіршення серцево-судинної функції. Інші автори припустили, що підвищений внутрішньочеревний тиск (ВЧТ) може бути основним етіологічним фактором розвитку ПЕ [267, 268]. Вони припускають, що у жінок з підвищеним ВЧТ буде порушено венозне повернення до серця, що призведе до зниження кровотоку в судинних руслах плаценти, матки, нирок та печінки. Результатом цього порушення кровотоку та венозного застою може бути: плацентарна ішемія, набряк нижніх кінцівок, гломерулопатія, пов'язана з гіпертензією та протеїнурією та дисфункція печінки [269]. Ця гіпотеза узгоджується із серцево-судинним походженням ПЕ, запропонованим у цьому розділі. Дисфункція міокарда при ПЕ, зазначена у багатьох дослідженнях, також посилює порушення венозного повернення до серця. Отже, ці дві теорії не виключають одна одну.

Хоча деякі з початкових досліджень серцевих змін при ПЕ показали суперечливі результати, пізніші дослідження, у тому числі й власні, продемонстрували послідовніший набір результатів (на яких ми зупинимося пізніше). Частково це пов'язано з покращеними та новими методами, такими як кольоровий тканинний доплер, отримане зображення деформації та швидкості деформації, які здатні об'єктивно виявляти ранні та малопомітні зміни у функції міокарда при використанні в поєднанні з перевіреними діагностичними алгоритмами. А також з антропофізіологічним підходом, коли основні параметри гемодинаміки повинні бути оцінені відповідно до способу життя вагітної жінки (стоячи, лежачи, сидячи).

У сукупності, існуюча література демонструє, що дисбаланс між релаксуючими факторами ендотелію і скорочуючими факторами ендотелію призводить до проконстрикторного стану ендотеліальної дисфункції при прееклампсії.

ЗВУР не обов'язково є вторинним по відношенню до прееклампсії і також спостерігається у 8–14% вагітностей із нормальним артеріальним тиском. Вважається, що ЗВУР виникає внаслідок недостатнього кровопостачання плаценти та/або недостатнього транспорту поживних речовин через плаценту до плоду. Це



може бути результатом низки механізмів, включаючи зниження матково-плацентарного кровотоку, порушення фетоплацентарного ангиогенезу та подальший розвиток ворсинок та/або зниження експресії активності плацентарного переносника. Імунні клітини (переважно натуральні кілери), що знаходяться в децидуальній оболонці, можуть відігравати роль як у прееклампсії, так і в ЗВУР. Біопсія плацентарного ложа у випадках ЗВУР показує зниження кількості клітин dNK; це також було помічено в біоптатах від преекламптичної вагітності разом із зниженням кількості Т-лімфоцитів та макрофагів (Williams et al., 2009). Це говорить про те, що відмінності в цитокінах і факторах росту, що продукуються імунними клітинами, можуть бути важливими у патогенезі як прееклампсії, так і ЗВУР, потенційно за рахунок впливу на ремоделювання спіральної артерії та матково-плацентарний кровотік, описані раніше. Однак самостійно ЗВУР, мабуть, не виявляє запальних та серцево-судинних реакцій, характерних для прееклампсії; наприклад, було показано, що антиангіогенні фактори, такі як розчинний ендоглін, розчинні тирозинкіназа 1 та ендостатин, збільшуються у випадках прееклампсії, але не у випадках нормотензивного ЗВУР [209].

Досить цікавими виглядають публікації в яких повідомляється, що гестаційний діабет ( GDM ) і материнське ожиріння під час вагітності (OP) є патологічними станами, пов'язаними із зміненням транспортом L-аргініну та синтезом NO (тобто «сигнальним шляхом L-аргініну/NO»), ймовірно, через змінене поглинання та метаболізму аденозину [270, 271], ендогенного нуклеозиду, що діє як вазодилататор в більшості судин [272]. Ці патофізіологічні характеристики вважаються ключовими у встановленні «запрограмованого стану» плоду, що розвивається. Ця концепція відноситься до впливу аномальних внутрішньоутробних станів на розвиток захворювань у зрілому віці і стає ключовим механізмом, пов'язаним з майбутнім розвитком хронічних захворювань, включаючи серцево-судинні захворювання (ССЗ), цукровий діабет та метаболічний синдром (концепція, що глобалізує клінічну асоціацію ожиріння), цукровий діабет типу II або інсуліннезалежний, артеріальну гіпертензію та дисліпідемію [273, 274].

Цікаво, що GDM - це стан, який також збільшує ризик ожиріння у дітей та підлітків, феномен, що призводить до високої захворюваності на цукровий діабет 2 типу [275]. Материнське ожиріння під час вагітності також пов'язане з неонатальним метаболічним порушенням, яке вже проявляється у потомства при народженні та характеризується зниженою чутливістю до інсуліну та вищими концентраціями запальних маркерів. Дивно, але можливий зв'язок між GDM та ОР як патологічних станів матері під час вагітності полягає в тому, що захворювання у дорослому віці, швидше за все, запрограмовані у внутрішньоутробному періоді життя. Ці концепції обговорюються з точки зору взаємодії плода та плаценти розглядаючи як тригерний компонент – гестаційну ендотеліопатію, що веде до судинних порушень плода. Ми також пропонуємо, ґрунтуючись на обговорюваних дослідженнях, безумовно, переключити нашу увагу на краще розуміння гестаційного періоду як ключової інтервенційної мети у профілактиці захворювань у дорослих в стані, коли відбувається програмування у плода хвороб дорослих.

Змінена функція ендотелію плода при народженні – це «метаболічно змінений стан», пов'язаний з GDM та ОР. Ми припускаємо, що це явище є потенційною характеристикою (або «маркером метаболізму при народженні»), яку можна розглядати як предиктор захворювань дорослого віку (наприклад, серцево-судинних захворювань, ожиріння, цукрового діабету, метаболічного синдрому), що виникають у результаті запрограмованого стану через гестаційну патологію.

### **Сучасні погляди на створення ефективної профілактики розвитку перинатальної патології препаратами із ендотеліотропним ефектом**

Уніфікований клінічний протокол з акушерської допомоги були складені для первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Гіпертензивні розлади під час вагітності, пологів та у післяпологовому періоді» (ГРВ) рекомендує жінкам, які мають щонайменше один фактор високого ризику (цукровий діабет 1 або 2 типу; хронічна гіпертензія;

гіпертензивні розлади під час попередньої(их) вагітності(ей); хронічна хвороба нирок; аутоімунні захворювання (СЧВ, АФС); багатоплідна вагітність), або два фактори помірного ризику (перша вагітність; вік вагітної жінки 40 років та старше; інтервал між вагітностями більше 10 років; індекс маси тіла (ІМТ) 35 кг/м<sup>2</sup> або більше при першому зверненні до жіночої консультації; сімейна історія преєклампсії) приймати низькі дози аспірину (НДА) (100-150 мг на добу), щодня з 12 тижнів до 36 тижнів вагітності (перед сном) та 1-2 г кальцію із 16 тижнів вагітності (під час прийому їжі) [276]. Аспірин нормалізує ангіогенний дисбаланс, нормалізуючи підвищений рівень sFLT1 у крові у преєклампсії плаценти. НДА, розпочаті на терміні гестації <11 тижнів, були пов'язані з незначним зниженням розвитку ПЕ (ВР 0,52; 95% ДІ, 0,23-1,17, p = 0.115), гестаційної гіпертензії (ВР 0,49 95% ДІ 0,20-1,21; p = 0.121) та будь-які гіпертензивні розлади вагітності (ВР 0,59; 95% ДІ 0,33-1,04, p = 0.067). Раннє застосування НДА знижувало ризик передчасних пологів (ВР 0,52; 95% ДІ, 0,27-0,97, P = ,040), але не впливало на ризик ЗВУР (ВР 1,10; 95% ДІ, 0,58-2,07, P = 0,775). Прийом НДА не рекомендується для профілактики спонтанних передчасних пологів, за відсутності факторів ризику преєклампсії. Прийом НДА не рекомендується для профілактики втрати вагітності на ранніх термінах [271].

Саплементация кальцію в другій половині вагітності зменшує серйозні наслідки преєклампсії, але мають обмежений вплив на загальний ризик преєклампсії. Важливо з'ясувати, чи принесе додаткову користь прийом кальцію до та на ранніх термінах вагітності (до 20 тижнів вагітності). Такі докази можуть вважатися виправданням заходів на рівні населення, спрямованих на покращення споживання кальцію з їжею, включаючи збагачення основних продуктів харчування кальцієм, особливо в контекстах, де, як відомо, споживання кальцію з їжею є недостатнім.

Результати останнього метааналізу, що включав 30 досліджень (n=20 445 жінок) вказували на те, що саплементация кальцію запобігали преєклампсії однаково у високих (коефіцієнт ризику (КР) 0,49 [0,36-0,66]) або низьких дозах (КР

## РОЗДІЛ 2. ОСНОВНИЙ НАПРЯМОК, МЕТОДОЛОГІЯ ТА ОБСЯГ ДОСЛІДЖЕННЯ

### 2.1. Бази, дизайн, матеріали дослідження

Робота виконувалась на клінічній базі кафедри акушерства та гінекології №1 Вінницького національного медичного університету МОЗ України у Комунальному некомерційному підприємстві Вінницькому міському клінічному пологовому будинку №1 (КНП ВМК ПБ№1) та Вінницькій обласній клінічній лікарні ім. М.І. Пирогова.

Для вирішення поставлених задач нами була розроблена програма (дизайн) досліджень (рис. 2.1). Згідно програми дослідження проводили у три етапи.

*На першому етапі* проведеного дослідження включав аналіз клініко-анамнестичних ретроспективних даних, лабораторних досліджень, інструментальних досліджень породіль із клінічною маніфестацією гестаційної ендотеліопатії у вигляді преєклампсії. Дослідження включало 175 жінок, які спостерігались на базі КНП ВМК ПБ№1.

На другому етапі вивчали можливий вплив клінічно-маніфестованої форми ендотеліальної дисфункції, шляхом патолого-анатомічного дослідження 40 плацент з преєклампсією та 40 плацент від нормальних пологів, та проведено їх морфогістометричне порівняння, дослідження було доповнено послідуєчим імуногістохімічним дослідженням цих плацент; з використання біомаркерів ПП13, СЕФР, та CD 23..

На третьому етапі дослідження проводилися оцінка та вибір першорядного методу дослідження для діагностики гестаційної ендотеліопатії у вагітних пацієнток.

В подальшому з них були відібрані вагітні пацієнтки які у першому триместрі вагітності мали показник МАУ більше ніж 8 мг/ммоль, та ЕЗВД <10,0%, а також вагітні жінки, із фізіологічним перебігом вагітності із МАУ менше ніж 5 мг/ммоль, та ЕЗВД більше за 15,0% у першому триместрі, які склали контрольну групу.

Було проведено дослідження показників ендотелій-залежної вазодилатації (ЕЗВД), МАУ, спостереження за станом плода з використанням ультразвукового сканування, доплерометричного дослідження матково-плацентарно-плодового кровообігу. Також на першому етапі відбувалась перевірка критеріїв включення та не включення у дослідження.

***Критерії включення:***

- перший триместр вагітності
- вік від 18 до 40 років
- одноплідна вагітність
- етнічна однорідність
- можливість прийняти участь у дослідженні

***Критерії виключення:***

- багатоплідна вагітність
- вагітність, що наступила внаслідок ДРТ
- декомпенсована соматична патологія в вагітної

На кожну вагітну шляхом індивідуального опитування заповнювалася спеціально розроблена анкета, до якої вносилися результати досліджень та спостережень з індивідуальної карти вагітної, історії пологів, історії розвитку новонародженого. В анкеті також враховувалися наявність факторів перинатального ризику, клініко-анамнестичні дані, результати власних досліджень, особливості клінічного перебігу вагітності, терміни та методи розродження, внутрішньоутробного стану плода та клінічна характеристика новонароджених.

На четвертому етапі проспективного дослідження проводили оцінку гемодинамічного забезпечення вагітності у жінок із ГЕ при допомозі реографії.

*На п'ятому етапі* було проведено проспективне дослідження, яке включало \_\_\_ жінок, були проведені окремі дослідження по вивченню клінічного ефекту препаратів-кандидатів із можливою ендотеліопротекторною дією, для профілактики розвитку перинатальних ускладнь при гестаційній ендотеліопатії.

У дослідженні АсСа були оцінені пацієнтки в яких невідлячилось на призначення превентивної терапії (отримували 75 мг ацетилсаліцилової кислоти (аспірин) на добу або саплементація кальцію в дозі до 1г/добу), розвинулась преєклампсія.

Підгрупи:

A<sub>1</sub> – 28 жінок з ранньою преєклампсією, які отримували АСК.

A<sub>2</sub> – 34 жінки з пізньою преєклампсією, які отримували АСК.

Са<sub>1</sub> – 12 жінок з ранньою преєклампсією, які отримали кальцій.

Са<sub>2</sub> – 26 жінок з пізньою преєклампсією, які отримували кальцій.

У дослідженні МеМаг були оцінені пацієнтки, які отримували з 11-13 тижнів вагітності 100 мг АСК на добу та вітамін Д 2000 МО на добу, II клінічну підгрупу складала 38 вагітних жінок, які отримували 100 мг АСК на добу, вітамін Д 2000 МО на добу та по 1 саше препарату (елементарний магній - 300 мг, вітамін В6 - 30 мг) із 11-13 тижнів гестації. 28 практично-здорових вагітних із контрольної групи отримували 1000 МО вітаміну Д на добу. Оцінку клінічної ефективності терапії проводили за порівнянням кількості випадків перинатальної патології; випадками в/у страждання плода; динамікою показників лабораторно-інструментальних методів дослідження (маркерів ризику розвитку перинатальної патології) та результатом вагітності.

У дослідженні АсАрг пацієнтки були розподілені на клінічні підгрупи. 31 вагітна жінка із ГЕ, у підгрупі (А) отримували ацетилсаліцилову кислоту (АСК) у дозі 75 мг на добу, 33 пацієнтки із донозологічною ГЕ з підгрупи (В) отримували L-аргінін у дозі 4-4,2 г на добу. 52 вагітні жінки із ГЕ, які відмовились від профілактичного лікування складала підгрупу (С). Контрольна група нараховувала 58 вагітних з фізіологічним перебігом гестаційного процесу. Оцінку клінічної ефективності терапії проводили за порівнянням кількості випадків перинатальної патології у I, II та III триместрах й ускладнення під час пологів (випадками самовільного викидня, передчасних пологів, аномалії плацентації, преєклампсії, перинатальної втрати, плацентарної дисфункції, в/у страждання плода, аномалії

пологової діяльності, післяпологової кровотечі; динамікою кровоплину у матково-плацентарно-плодовій системі, рівнем плацентарних гормонів, зміною кількості навколоплідних вод).

## **2.2 Методи дослідження**

### **2.2.1 Методика визначення мікроальбумінурії**

Результат відношення альбуміну до креатиніну визначали при допомозі діагностичних тест-стрічок «МікроальбуФан» виробництва Pliva Lachema Diagnostika, які призначені для вимірювання мікроальбумінурії. Смужки містили зону для визначення альбуміну та зону для визначення креатиніну в сечі. Тест для вимірювання альбуміну в сечі заснований на принципі зміни кольору кислотно-основного індикатора під впливом білків. Тест для вимірювання креатиніну заснований на реакції креатиніну з 3,5-дінитробензойною кислотою в лужному середовищі. Отримували середню порцію сечі у досліджуваних осіб між 12 та 14 годинами, до прийому їжі. Аналіз проводився не пізніше 1 години після забору матеріалу, тест-смужку занурювали в досліджувану сечу на 1-2 с, а результат оцінювали через 60 с. Залежно від концентрації альбуміну та креатиніну в сечі колірна зона індикації на тест-смужці набувала відповідного забарвлення. Оцінювання проводилося шляхом зіставлення колірної зони індикації на тест-смужці з еталонною кольоровою шкалою, що додається фірмою-виробником. Діагностували гестаційну ендотеліопатію при результаті відношення альбуміну до креатиніну більше ніж 5 мг альбуміну/ммоль креатиніну [59].

### **2.2.2. Визначення вмісту 25-ОН вітаміну D в сироватці крові**

Вміст 25-ОН вітаміну D в сироватці крові визначали імуноферментним методом за набором “25- Hydroxyvitamin D ELISA”, (Diagnostics Biochem Canada Inc., REF: CAN-VD-510, Lot: 213750) відповідно до інструкції фірми-виробника.

В лунки планшетів, на стінках яких адсорбовані антитіла до IgG, додавали по 25 мкл стандартних розчинів (з відомими концентраціями – 0; 10; 20; 40; 80 та 160 нг/мл), контрольних проб та зразків сироватки крові, після чого вносили 150 мкл буферного розчину для інкубації та інкубували 60хв. Далі лунки промивали та вносили по 150 мкл кон'югату до 25-ОН вітаміну D, інкубували ще 30 хв при кімнатній температурі. Потім, після промивання лунок, додавали розчин хромогену – тетраметилбензидину (ТМВ-субстрату), інкубували 30 хв. в темноті. Реакцію зупиняли додаючи 50 мкл стоп-розчину і фотометрували при 450 нм на автоматичному аналізаторі STAT FAX 303/PLUS. Коефіцієнт варіації <10%. Контроль №1 (високий) – 60,41 нг/мл (допустимий діапазон 44,9-74,8 нг/мл), контроль №2 (низький) – 13,79 нг/мл (допустимий діапазон 11,8-19,6 нг/мл).

**Біологічний матеріал:** проби сироватки крові, що зберігались при -20°C у мікропробірках Еппендорф. Всі проби придатні для проведення дослідження.

### 2.2.3. Визначення вмісту ендогліну в сироватці крові

Вміст ендогліну (ENG) в сироватці крові визначали імуноферментним методом за набором “Human ENG (Endoglin) ELISA Kit” (Fine Biotech, Whuhan, China) Code: EH0071, Batch №: H0071G091 у відповідності до інструкції фірми-виробника. В лунки планшетів, на стінках яких адсорбовані антитіла до ENG, додавали по 100 мкл стандартних розчинів (з концентраціями - 10; 55; 2,5; 1,25; 0,625; 0,312; 0,156 та 0 нг/мл) та попередньо розведених 1:2 проб сироватки крові, герметизували адгезивною плівкою та інкубували 90 хвилин при 37°C. Далі вміст лунок видаляли та після промивання додавали 100 мкл робочого розчину біотинильованих антитіл до ENG, герметизували адгезивною плівкою, інкубували 60 хвилин при 37°C. Лунки тричі промивали буферним розчином, вносили 100 мкл робочого розчину (стрептавідин-пероксидази), перемішували, інкубували 30 хв. для утворення на твердій фазі комплексу АТ-АГ-АТ-ензим. Лунки відмивали від надлишку незв'язаних реагентів та вносили в них по 90 мкл хромогенного



субстрату ТМБ, перемішували, інкубували 20 хв. при 37°C. Реакцію зупиняли додаючи 50 мкл стоп-розчину та фотометрували при 450 нм на автоматичному аналізаторі STAT FAX 303/PLUS. Чутливість набору – 0,094 нг/мл, коефіцієнт варіації < 10%.

**Біологічний матеріал:** проби сироватки крові, що зберігались при -20°C у мікропробірках Еппендорф. Всі проби придатні для проведення дослідження. Гемолізовані, ліпемічні зразки сироватки крові та зразки зі згортками не досліджувались.

#### **2.2.4. Визначення вмісту плацентарного фактору росту (PLGF) в сироватці крові**

Вміст PLGF в сироватці крові визначали імуноферментним методом за набором “Human PLGF (Placental Growth Factor) ELISA Kit” (Fine Biotech, Whuhan, China) Code: EH0022, Batch №: H0022G121 у відповідності до інструкції фірми-виробника. В лунки планшетів, на стінках яких адсорбовані антитіла до PLGF, додавали по 100 мкл стандартних розчинів (з концентраціями - 1000; 500; 250; 125; 62,5; 31,25; 15,625 та 0 пг/мл) та попередньо розведених 1:2 проб сироватки крові, герметизували адгезивною плівкою та інкубували 90 хвилин при 37°C. Далі вміст лунок видаляли та після промивання додавали 100 мкл робочого розчину біотинильованих антитіл до PLGF, герметизували адгезивною плівкою, інкубували 60 хвилин при 37°C. Лунки тричі промивали буферним розчином, вносили 100 мкл робочого розчину (стрептавідин-пероксидази), перемішували, інкубували 30 хв. для утворення на твердій фазі комплексу АТ-АГ-АТ-ензим. Лунки відмивали від надлишку незв'язаних реагентів та вносили в них по 90 мкл хромогенного субстрату ТМБ, перемішували, інкубували 20 хв. при 37°C. Реакцію зупиняли додаючи 50 мкл стоп-розчину та фотометрували при 450 нм на автоматичному аналізаторі STAT FAX 303/PLUS. Чутливість набору – 9,375 пг/мл, коефіцієнт варіації < 10%.

**Біологічний матеріал:** проби сироватки крові, що зберігались при  $-20^{\circ}\text{C}$  у мікропробірках Еппендорф. Всі проби придатні для проведення дослідження. Гемолізовані, ліпемічні зразки сироватки крові та зразки зі згортками не досліджувались.

### **2.2.5. Визначення вмісту ендотеліального фактору росту судин (VEGF) в сироватці крові**

Вміст VEGF в сироватці крові визначали імуноферментним методом за набором “Human VEGF (Vascular Endothelial Cell Growth Factor) ELISA Kit” (Fine Biotech, Whuhan, China) Code: EH1033, Batch №: H0327G121 у відповідності до інструкції фірми-виробника. В лунки планшетів, на стінках яких адсорбовані антитіла до VEGF, додавали по 100 мкл стандартних розчинів (з концентраціями - 2000; 1000; 500; 250; 125; 62,5; 31,25 та 0 пг/мл) та попередньо розведених 1:2 проб сироватки крові, герметизували адгезивною плівкою та інкубували 90 хвилин при  $37^{\circ}\text{C}$ . Далі вміст лунок видаляли та після промивання додавали 100 мкл робочого розчину біотинильованих антитіл до VEGF, закривали адгезивною плівкою, інкубували 60 хвилин при  $37^{\circ}\text{C}$ . Лунки тричі промивали буферним розчином, вносили 100 мкл робочого розчину (стрептавідин-пероксидази), перемішували, інкубували 30 хв. для утворення на твердій фазі комплексу АТ-АГ-АТ-ензим. Лунки відмивали від надлишку незв’язаних реагентів, вносили в них по 90 мкл хромогенного субстрату. Перемішували, інкубували 20 хв. при  $37^{\circ}\text{C}$ , реакцію зупиняли 50 мкл стоп-розчину та фотометрували при 450 нм на автоматичному аналізаторі STAT FAX 303/PLUS. Чутливість набору – 18,75 пг/мл, коефіцієнт варіації  $< 10\%$ .

**Біологічний матеріал:** проби сироватки крові, що зберігались при  $-20^{\circ}\text{C}$  у мікропробірках Еппендорф. Всі проби придатні для проведення дослідження. Гемолізовані, ліпемічні зразки сироватки крові та зразки зі згортками не досліджувались.

### **2.2.6 Пренатальний скринінг**

У якості прогностичних тестів на розвиток перинатальної патології (плацентарна дисфункція, преєклампсія, затримка внутрішньоутробного розвитку та росту плода) ми використовували комбінований пренатальний скринінг. Проводили біохімічний скринінг першого триместру вагітності (10 – 13 + 6 тижнів): визначення асоційованого з вагітністю протеїну А у плазмі (ПАПП-А) у комплексі з бета-субодиницею хоріонічного гонадотропіну людини ( $\beta$ -ХГЛ) та біохімічний скринінг другого триместру: визначення рівнів  $\beta$ -ХГЛ,  $\alpha$ -фетопротеїну (АФП) та некон'югованого (вільного) естріолу у сироватці крові [59].

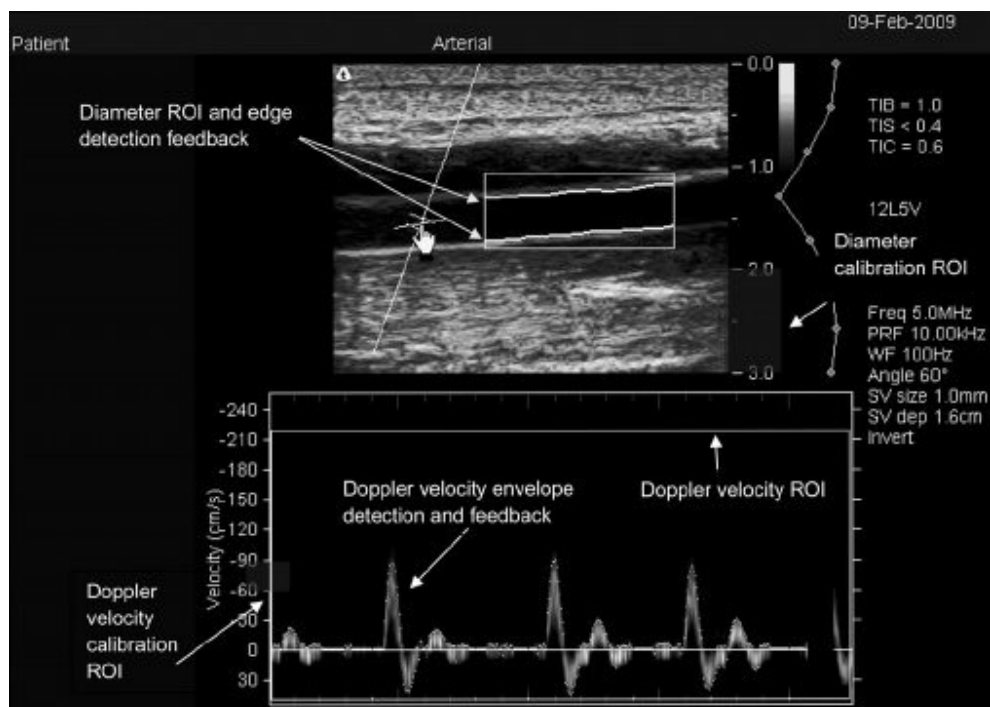
#### **Методика ультразвукового та доплерометричного дослідження**

Ультразвукові дослідження фетоплацентарного комплексу проводили у реальному масштабі часу за принципом сірої шкали.

Дослідження матково-плацентарно-плодового кровотоку проводили артерії пуповини, середній мозковій артерії та маткових артеріях. Методика проведення дослідження була запозичена з клінічного проспективного дослідження І.Б. Борзенко [302].

#### **2.2.8 Методика визначення вазорегулюючих властивостей судинного ендотелію**

Визначалась при допомозі ультразвукового дослідження відповідно до авторської методики Конькова Д.Г. [321]. Принципи оцінювання представлені на рисунку 2.1.



- Рисунок 2.1. Принципи та параметри вимірювання ЕЗВД (Copyright from DOI: [10.1152/ajpheart.00228.2009](https://doi.org/10.1152/ajpheart.00228.2009))

### 2.2.9. Методика оцінки «гемодинамічної моделі забезпечення вагітності»

Виконувалась на основі антропофізіологічних досліджень циркуляторного стану ССС з використанням апаратного комплексу діагностичної системи АНТРОПОС-CAVASCREEN, методичну основу якого складає комплекс неінвазивних методів дослідження – грудна та регіонарна тетраполярна реографія, електрокардіографія, вимірювання АТ, електрометрія шкіри.

На основі аналізу мультипараметричного комплексу гемодинамічних ознак за «гемодинамічною моделлю» забезпечення вагітності було проведено цільовий антропофізіологічний аналіз виявляємості різних режимів по середньому АТ (гіпотонічного, нормотонічного, та гіпертонічного) у положенні стоячи та лежачи. Для визначення підвищеного та пониженого тиску по АТсер використовувались загальноприйняті нормативні характеристики по систолічному АТс – менше 140 та більше 90 мм рт.ст., по діастолічному АТд – менше 90 та більше 60 мм рт.ст. Відповідно до розробленої діагностичної шкали групі нормативні

характеристики по  $AT_{сер} = AT_{д} + 0,32(AT_{с} - AT_{д})$  в положенні лежачі добре асоціюються з прийнятими діагностичними критеріями для жінок першого репродуктивного віку (до 35 років), склали 79-105 мм рт.ст.. В положенні стоячи використовувався зв'язаний по антропофізіологічному відношенню показник  $AT_{сер}$ , відносно його величини в положенні лежачи (у %), що дозволяло ідентифікувати адаптивну направленість регуляції за режимом АТ в положенні стоячи, в якому максимально проявляється вплив фактору гравітації (гідростатичного) кровообігу на циркуляторний стан ССС. Об'єктивно ідентифікувались синдроми підвищеного та пониженого АТ, а також нормотонічний стан.

Що в подальшому слугувало для системної оцінки насосної функції серця (НФС) у циркуляторному стані ССС. Принциповою особливістю використаного діагностичного підходу являється оцінка НФС не за кардіодинамічними параметрами, а за оцінкою її циркуляторної результативності: для правого серця – забезпечення легеневого кровотоку, а для лівого – забезпечення периферійного артеріального та венозного кровотоку. НФС додатково оцінювався за триместровим вимірюванням хвилинного об'єму крові (ХОК, мл) та систолічного індексу (СІ) за масою тіла (ХОК/кг ваги тіла, мл/кг), окремо в положенні стоячи та лежачи. По антропофізіологічному співвідношенню ХОК стоячи/лежачи (%) проводилась типологічна характеристика динамічної організації циркуляторного стану ССС. Яка представлена 3 типами кровообігу: I типом (гіпокінетичним станом) зі зниженим ХОК в положенні стоячи (93% і нижче) відносно його величини в положенні лежачи, II тип (еукінетичний) – ХОК стоячи складає 94-106% від його величини лежачи, та III тип (гіперкінетичний) – ХОК 107% та вище.

Для інтегральної оцінки ССС додатково використовувались наступні характеристики – синдром великого біологічного віку (старіння та вікові амортизації) та синдром гемодинамічного ризику, за індексом гемодинамічної неоптимальності (ІГН > 30%), а також регіональна та системна оцінка синдрому гіперрезистентності артеріальних судин голови, легень, живота, тазу, стегон та

гомілок, а також збільшення систолічного постнавантаження по лівому та правому шлуночках серця [59].

#### **2.2.10. Методика КТГ та визначення біофізичного профілю плода**

Для оцінки внутрішньоутробного стану плода використовували кардіотокограму з використанням кардіомонітору. Були проаналізовані частота серцевих скорочень, основні характеристики акцелерацій та децелерацій. Біофізичний профіль плода був виконаний також за загально прийнятою методою.

#### **Методика патогістологічного дослідження плаценти**

На гістологічне дослідження було взято 40 плацент від нормальних строкових пологів та передчасних пологів у жінок без ознак прееклампсії ( група контролю ) та 40 плацент від патологічних пологів у жінок з помірною та тяжкою прееклампсією – основна група , яка була поділена на дві підгрупи (по 20 плацент у кожній підгрупі) - породіллі з ранньою прееклампсією, яка розвинулась до 34 –х тижнів вагітності та пізньою прееклампсією, що розвинулась після 34 – х тижнів вагітності, проаналізовані особливості судинного русла у нормі та особливості його структурної перебудови в зв'язку з розвитком прееклампсії на різних термінах.

Патоморфологічне дослідження розпочиналось у вкрай ранні терміни після пологів за загальноприйнятою методикою. Шматочки плацент вирізались із центрального, парацентрального та крайового відділів, через всю товщу плацентарної тканини в кількості 8, розмірами 1,0x0,5x0,5 см, із пуповини вирізались 2 шматочки – на відстані 2 см від місця прикріплення пуповини до плаценти та на протилежній ділянці. Взятий матеріал фіксувався 10% - ним водним розчином нейтрального формаліну не менше ніж 48 годин, потім його промивали, зневоднювали у системі багатоатомних спиртів, заливали в парафінові блоки за стандартною схемою. Приготовані напівтонкі зрізи товщиною 5-7 мкм фарбували гематоксиліном і еозином та проводили фарбування за ван Гізеном, після чого проводили мікроскопію готових гістологічних препаратів за допомогою світлового

мікроскопа OLIMPUS BX41 при збільшеннях у 100, 200 та 400 разів. Визначення морфометричних параметрів судинного русла здійснювали за допомогою окулярної сітки, що містить 49 квадратів, площа кожного квадрата дорівнює  $3,45 \times 10^{-4}$  мм<sup>2</sup> при збільшенні 269,2 та програми Image Tools 3,6. Оцінку статистичної вірогідності різниці кількісних показників виконували за допомогою програми Microsoft Excel. Для подальшої обробки даних використовувались такі статистичні методи, як отримання середніх значень та середньоквадратичних помилок, t-критерій Стьюдента.

### **Методика імуногістохімічного дослідження плацентарної тканини**

Експресію антигенів CD23, PP 13, VEGF проводили імуногістохімічним методом за загальноприйнятою методикою з демаскуванням антигенів в СВЧ печі або в цитратному буфері (рН 6,0) на водяній бані протягом 30 хвилин на серійних парафінових зрізах з плацент шляхом визначення моноклональних антитіл class II Clone QBEnd 10 до CD23, PP 13, VEGF за системою візуалізації K 801221 EnVision FLEX (універсальний набір EnVision Flex, High pH, Dako).

Мікропрепарати досліджували під мікроскопом Olympus BX 46 з настройкою освітлення за Келлером при збільшенні  $\times 400$  з метою одержання загальної уяви про результати ІГХ- реакції. Кількісну оцінку результатів імуногістохімічної реакції проводили на мікрофотографіях, одержаних за допомогою системи фіксації мікроскопічних зображень, що складається з мікроскопа Olympus BX 46, цифрової камери Olympus UC 30, персонального комп'ютера на базі Intel Pentium 4 и програмного забезпечення «Cells entry». Фотозйомку проводили на збільшенні  $\times 40$  (окуляр 10 $\times$ , об'єктив 40 $\times$ ), з повним закриттям апертурної діафрагми, при піднятому конденсорі, в режимі Photo, час експозиції 1/20 с, чутливість камери - максимальна, розмір зображення 1280 $\times$ 1024 пікселей, графічний формат зображення JPEG (normal). Проводилась фотозйомка по 5 полів зору для кожного мікропрепарата. Оцінку експресії досліджуваних маркерів CD23, PP 13 і VEGF

проводили із застосуванням системи комп'ютерного аналізу мікроскопічних зображень Морфологія 5.2.

Після проведення всіх етапів реакцій ми оцінювали коричневе мембранне та цитоплазматичне забарвлення (для маркера CD23 (клон ab-1, TermoScientific, розведення 1:200)(Dako Autostainer Instruments). Оцінку рівня експресії здійснювали напівкількісним методом за двома параметрами: ступінь розповсюдження мітки і інтенсивність забарвлення.

Оцінювалась оптична щільність і площа експресії в ворсинчастому хоріоні плацент. Розрахунок відносної площі експресії проводили як відношення площі, яка була зайнята імунопозитивними клітинами, до загальної площі клітин в полі зору і виражали у відсотках. Оптичну щільність експресії виявлених продуктів вимірювали в умовних одиницях. Перший показник показував експресію досліджуваного маркера в клітинній популяції, другий показник – в окремих клітинах.

Ступінь розповсюдження визначали шляхом підрахунку кількості забарвлених ядер по відношенню до загального числа ядер у відсотках. Інтенсивність забарвлення оцінювалась напівкількісно: 1 бал - слабе фарбування ядер, 2 бали - помірне фарбування ядер, 3 бали - виражене фарбування ядер.

### **2.2.13. Статистичні методи дослідження**

Було проведено аналіз історій вагітності та пологів. Результати вносились до попередньо розроблених анкет, відповідно до дизайну дослідження. Статистична обробка одержаних даних проводилась за допомогою програми Microsoft Excel 2016. Розраховували відносний ризик (ВР) та його стандартну похибку та довірчий інтервал 95%; відношення шансів (ВШ), стандартну похибку та довірчий інтервал 95%; чутливість, а також специфічність при виборі скринінгового методу для визначення маркера ГЕ; прогностичність позитивного та негативного результату при допомозі он-лайн калькулятора MedCalc 2021 [322].



гестаційного процесу. Отримані нами результати МАУ також мали достатню клінічну значимість.

При подальшому дослідженні було встановлено, що гестаційна патологія в групі «фізіологічна вагітність» зустрічалась лише в 7,3% (пreekлампсія), в той час як у жінок з донозологічною формою ГЕ структура патології вагітності виглядала таким чином: плацентарна дисфункція (33,3%), пreekлампсія (20,6%) та антенатальна загибель плода (3,2%); при клінічно-маніфестованій формі ГЕ наведені показники перинатальної патології були 52,8%, 33,3% та 4,2%, відповідно.

Наступним етапом нашого дослідження став пошук скринінгового тесту на визначення гестаційної ендотеліопатії. Була сформована група дослідження, яка складалася з 144 вагітних жінок. Першу підгрупу склали вагітні з відсутньою маніфестацією ГЕ (n=78). У другу підгрупу були зараховані пацієнтки із кров'яними виділеннями у I триместрі (клінічно-маніфестована форма ГЕ) (n=66). Термін вагітності серед обстежуваних сягав від 8 до 12 тижнів. Контрольну групу (III підгрупа) складалася з 44 здорових невагітних жінок.

На роль кандидатів до скринінгових маркерів гестаційної ендотеліопатії було вирішено обрати показники мікроальбумінурії (МАУ) (діагностичні тест-смужки «МікроальбуФан»,  $< 8,0$  мг/ммоль - негативний результат), ендотелійзалежної вазодилатації судин (ЕЗВД) після компресійної проби ( $> 15\%$  - негативний результат).

У відповідності до поставленого завдання, та враховуючи вимоги до скринінгових методів дослідження з боку доказової медицини, нами були проаналізовані наступні показники: специфічність та чутливість методик, хибно-позитивні та хибно-негативні результати, прогностичні позитивна (ППЦ) та негативна (ПНЦ) цінності.

Згідно результатів проведеного дослідження, було встановлено, що запропоновані методики діагностики ГЕ у першому триместрі вагітності, мають різні показники щодо чутливості та специфічності, які ми визначали окремо, для кожного з методів дослідження (табл.3.29).

Так, маркер-кандидат гестаційної ендотеліопатії (показник гломерулярно-капілярного ендотеліозу) - МАУ відрізнявся достатньо високою чутливістю (97,2% при 95% ДІ, 94,8% - 99,8%) та специфічністю (88,0% при 95% ДІ, 75,7 % - 95,4%). Чутливість ЕЗВД складала 83,3% (95% ДІ, 74,9% - 89,8%), а специфічність 75,0% (95% ДІ, 64,1% - 84,0%).

Таблиця 3.29 - Чутливість та специфічність методів дослідження до скринінгу ГЕ

Методи діагностики	Чутливість, %	Специфічність, %
МАУ (n=188)	98,5	88,0
ЕЗВД (n=188)	83,3	75,0

Примітки: МАУ – мікроальбумінурія;

ЕЗВД – ендотеліаль-залежна вазодилатація.

Для досягнення поставленої мети наявного етапу проспективного дослідження, ми враховували позитивні та негативні відношення імовірності (табл.3.30).

При цьому, позитивне відношення імовірності ми вважали за співвідношення між ймовірністю позитивного результату тесту, враховуючи наявність гестаційної ендотеліопатії та ймовірність позитивного результату тесту враховуючи відсутність ГЕ, а негативне - співвідношення між імовірністю негативного результату даного тесту на наявність дисфункції ендотелію під час гестації, та імовірністю негативного результату тесту враховуючи відсутність ендотеліопатії.

Таблиця 3.30. - Визначення позитивних та негативних відношень імовірності при діагностиці ГЕ

Методи діагностики	Позитивні відношення імовірності	Негативні відношення імовірності
МАУ (n=188)	8,2	0,02
ЕЗВД (n=188)	3,3	0,22

Примітки: МАУ – мікроальбумінурія;

ЕЗВД – ендотеліаль-залежна вазодилатація.

Отримані, нами в ході дослідження результати, підтвердили значущість попередніх тестів (специфічність методів дослідження), позитивне відношення ймовірності для тестів по визначенню рівня МАУ – 8,2 при 95% ДІ, 3,9 – 17,4, по ЕЗВД – 3,3 при 95% ДІ, 2,3 – 4,9. Показники негативного відношення ймовірності, були розподілені наступним чином: МАУ – 0,02 при 95% ДІ, 0,0 – 0,07; ЕЗВД – 0,22 при 95% ДІ, 0,14 – 0,35.

Щодо показників позитивної (ППЦ) та негативної (ПНЦ) прогностичної цінності, показники якої зображені в таблиці 3.31, що вказували на ймовірність того, що ендотеліальна дисфункція наявна, коли тест позитивний (для ППЦ) та того, що ГЕ у вагітних відсутня, коли тест негативний (для ПНЦ).

Для МАУ вищезазначені результати сягали 95,8% (ППЦ) при 95% ДІ, 91,0% - 98,4% та 95,6% (ПНЦ) при 95% ДІ, 85,1% - 99,3% відповідно. При використанні, в якості кандидата-маркеру дисфункції ендотелію показники ЕЗВД - ППЦ становив 81,8 % при 95% ДІ, 75,3% - 86,9% та результат ПНЦ були 76,9% при 95% ДІ, 68,2% - 83,8%.

Таблиця 3.31. - Показники позитивної та негативної прогностичної цінності методик діагностики ГЕ

Методи діагностики	Позитивна прогностична цінність, %	Негативна прогностична цінність, %
МАУ (n=188)	95,8	95,6
ЕЗВД (n=188)	81,8	76,9

Примітки: МАУ – мікроальбумінурія;

ЕЗВД – ендотеліальній-залежна вазодилатація.

Проведене дослідження по визначенні скринінгового методу для дослідження ГЕ, дозволило оптимізувати результати оцінки за провідними патогенетичними механізмами розвитку ГЕ. Об'єктивізація кількісних параметрів, що характеризували гестаційно-асоційовану активацію ендотелію, який регулював

ангіогенез, дозволила обґрунтувати предикторну значимість ряду тестів. Визначення факторів ризику та виділення груп ризику не визначають наявності гестаційної патології, тому що можливість клінічної маніфестації, крім стратифікації факторів ризику, залежить від багатьох факторів, насамперед від оптимальної адекватності гемодинамічного забезпечення вагітності. Але фактори ризику дозволяють виділити групу у популяції вагітних жінок, де можливість перинатальної патології найбільша. Особливу значимість, введеному аспекті, мають безсимптомні (донозологічні) стани, серед вагітних, які демонструють зневажливе відношення до власного здоров'я (несвоєчасне відвідування жіночої консультації, знехтування рекомендацій дільничних лікарів), оскільки такі жінки не звертаються своєчасно за медичною допомогою та мають достатньо високу ступінь фатальних перинатальних ускладнень.

Таким чином, проведення скринінгових досліджень на предмет виявлення ендотеліальної дисфункції у популяції вагітних, виділеної на підставі факторів ризику незалежно від клінічного анамнезу та скарг, є найбільш інформативним та оптимальним з точки зору своєчасного призначення адекватної профілактики. Отримані на введеному етапі нашого дослідження результати показали, що використання напівкількісного методу визначення МАУ у вагітних (чутливість методу 98,5%, позитивне відношення імовірності 8,2, ППЦ 95,8% та ПНЦ 95,6%) як скринінгового, дозволять прогнозувати ймовірний розвиток перинатальної патології, у жінок групи ризику. Неінвазивний напівкількісний метод визначення мікроальбумінурії у вагітних є одним з найбільш надійних та достовірних тестів для доклінічної діагностики ГЕ. Результату відношення альбуміну до креатиніну більше ніж 8 мг альбуміну/ммоль креатиніну дозволяє прогнозувати ризик розвитку перинатальної патології та може бути використаний для неінвазивної діагностики гестаційної ендотеліопатії. Цей метод може використовуватись в амбулаторних умовах, доступний, цінність його велика, бо своєчасно проведене профілактичне лікування у вагітних групи ризику щодо ускладненого перебігу вагітності дозволяє певним шляхом вирішувати проблему акушерської патології, перинатальних втрат

та покращувати перебіг вагітності в цілому. Напівкількісний метод визначення МАУ дозволяє діагностувати гестаційну ендотеліопатію на доклінічному етапі перинатальної патології у вагітних груп ризику і може бути рекомендований до поширеного використання в умовах амбулаторій та жіночих консультацій. Метод визначення МАУ забезпечує підвищення інформативності та розширення арсеналу методів, що застосовуються для ранньої діагностики перинатальної патології ендотеліотропного генезу.

## РОЗДІЛ 4

## ОПТИМІЗАЦІЯ ПРОФІЛАКТИКИ РОЗВИТКУ ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ЖІНОК ІЗ ГЕСТАЦІЙНОЮ ЕНДОТЕЛІОПАТІЄЮ

## 4.1. Аналіз причин недостатньої ефективності профілактичного прийому аспірину та кальцію для превенції прееклампсії

Відповідно до встановлених цілей було проведено проспективний аналіз дослідження АсСа ефективності профілактичного прийому аспірину та кальцію серед 88 вагітних із гестаційною ендотеліопатією. Аналіз стосувався випадків, коли прееклампсія розвинулась не дивлячись на призначення профілактичної терапії. Пацієнок було розділено на дві підгрупи: РП — 36 жінок з ранньою прееклампсією, група ПП — 52 жінки з пізньою прееклампсією; з яких у першій підгрупі 28 жінок, та 34 – у другій, отримувало аспірин в дозі 75 мг починаючи з 12-14 тижня вагітності (табл. 4.1 - 4.2). Також у групі РП – 12, та у групі ПП – 26 жінок отримували кальцій в низьких дозах (<1 г/добу).

Таблиця 4.1 – Кількість вагітних з прееклампсією, які отримували профілактичний прийом препаратів під час вагітності (n=88)

Препарат	Жінки з ранньою прееклампсією (n=36)	Жінки з пізньою прееклампсією (n=52)	P
Аспірин (75 мг/добу)	28 (78%)	34 (65%)	0,21
Кальцій (<1г/добу)	12 (33%)	26 (50%)	0,12

Таблиця 4.2 – Термін початку прийому аспірину в підгрупах (n=62)

Термін (тижні вагітності)	Підгрупа жінок з РП (n <sub>a1</sub> =28)	Підгрупа жінок з ПП (n <sub>a2</sub> =34)	P
10-12 т.в.	3 (10,7%)	-	0,14
12-14 т.в.	1 (2,8%)	-	0,42
14-16 т.в.	6 (21,4%)	9 (26,5%)	0,65
16-18 т.в.	8 (28,6%)	15 (44,1%)	0,21
18-20 т.в.	3 (10,7%)	10 (29,4%)	0,08
>20 т.в.	7 (25%)	-	0,03

Середній термін початку профілактики аспірином в підгрупі РП становив  $16 \pm 3,1$  тижнів вагітності, у підгрупі ПП –  $16 \pm 1,4$  тижнів (табл. 4.3).

Таблиця 4.3 – Ступені важкості прееклампсії у підгрупах, які отримували профілактику прееклампсії (n=62)

Ступені важкості	Підгрупа жінок з РП (n <sub>a1</sub> =28)		Підгрупа жінок з ПП (n <sub>a2</sub> =34)		P
	помірна	важка	помірна	важка	
	22 (78,5%)	6 (21,5%)	30 (88,3%)	4 (11,7%)	0,31

Як ми бачимо з таблиці 4.3, не зважаючи, на профілактику аспірином, відсоток помірної та важкої прееклампсії в А<sub>1</sub> підгрупі склав 78,5 та 21,5%, відповідно. Дані результати пов'язані із несвоечасністю (89,3% профілактичного прийому аспірину було розпочато після 12 тижня гестації) та нерегулярністю прийому. Навіть в 1 випадку помірної прееклампсії відмічалось порушення матково-плацентарного кровотоку та високорезистивний кровоплин в маткових артеріях, що скоріше за все, пов'язано з прийомом аспірину з 20 тиж. вагітності 5 р/тиждень. Середній термін початку профілактичного прийому кальцію у цій групі становив  $17 \pm 2,4$  тиж. вагітності у дозі 600-800мг/добу. У А<sub>2</sub> підгрупі зростає відсоток помірної ПЕ – 88,3%, проте це все одно вказує на неефективність використаної дози аспірину, у якості профілактичної. Середній термін початку профілактичного прийому кальцію у цій групі становив  $16 \pm 1,7$  тиж. вагітності у дозі 600-800мг/добу.

Як бачимо з таблиці 4.4, показники акушерських наслідків, дещо відрізняються, проте різниця не є суттєвою, та ймовірніше за все, пов'язана не з профілактичним прийомом аспірину та кальцію, а з відмінними фенотипами самої прееклампсії.

При аналізі гестаційних ускладнень у другому триместру вагітності, у клінічних підгрупах у жінок з доклінічною формою ГЕ, на тлі прийому препаратів профілактичної терапії, було виявлено, що визначалася певна тенденцію до збільшення випадків загрози пізнього викидня у вагітних пацієнток, які не отримували профілактичну терапію, проте статистично достовірної відмінності порівняно із підгрупою А - ВР 0,60, 95% ДІ [0,21-1,72],  $p=0,34$ , та вагітних, які отримували L-аргінін, ВР 0,28, 95% ДІ [0,067-1,88],  $p=0,08$ , не відзначалось.

Таблиця 4.8. - Ускладнення вагітності на тлі гестаційній ендотеліопатії у II триместрі,  $n=173$

Групи дослідження	Підгрупа А, n=31	Підгрупа В, n=33	Підгрупа С, n=51	Контрольна група, n=58	$P_{1-2};$ $P_{1-3};$ $P_{2-3}$
Патологія вагітності					
Загрозливий викидень, (n/%)	4/12,9	2/6,0	11/21,6	0	0,36; 0,34; 0,08
Загрозливі передчасні пологи, (n/%)	2/6,4	0	5/9,8	0	- 0,53 -
Перинатальні втрати, (n/%)	0	0	1/2,0	0	-
ПЕ, (n/%)	2/6,4	1/3,0	11/21,6	0	0,53; 0,10; 0,054
Аномалії плацентації, (n/%)	4/12,9	2/6,0	12/23,5	0	0,36; 0,26; 0,06

Примітки:  $P_{1-2}$  - відмінності між пацієнтками підгруп А та В;  
 $P_{1-3}$  - відмінності між пацієнтками підгруп А та С;  
 $P_{2-3}$  - відмінності між пацієнтками підгруп В та С;  
 ПЕ – преєклампсія.

Відносний ризик щодо розвитку ранньої преєклампсії, в залежності від виду патогенетичної профілактики за наявності ендотеліопатії, що було розраховане за допомогою методу логістичної регресії, становило для вагітних, які отримували АСК та L-аргінін, ВР становив 0,30, 95% ДІ [0,07-1,26],  $P=0,10$  та 0,14, 95% ДІ [0,02-



1,04],  $P=0,054$ , відповідно до аналогічного показника у підгрупі жінок, які відмовились від превентивної терапії.

ВР стосовно випадків патології розвитку та локалізації плаценти (низьке розташування плаценти, плацента, оточена валиком або ободком, поясна плацента) складало відповідно по підгрупах А та В – 0,55, 95% ДІ [0,19-1,55],  $p=0,26$  та 0,26, 95% ДІ [0,06-1,08],  $p=0,06$ , відносно вагітних пацієнток у підгрупі С.

Порушення функції плаценти, у II триместрі оцінювали на підставі лабораторних та сонографічних критеріїв (уповільнення росту плода, кількості навколоплідних вод, передчасного дозрівання плаценти, порушень матково-плацентарного та плодово-плацентарного кровообігу за даними доплерометричних досліджень) (табл.4.9).

Також нами не спостерігалась статистично вірогідна відмінність за показником випадків плацентарної дисфункції й супутнього внутрішньоутробного уповільнення росту плода у вагітних пацієнток з донозологічною формою ГЕ, на тлі профілактичного лікування АСК та жінками із доклінічною формою гестаційної ендотеліопатії, що була діагностована у першому триместрі, які відмовились від профілактичної терапії  $p>0,05$ , відповідно. Також, хотілося б відзначити, що у пацієнток, які отримували L-аргінін, протягом II триместру, не було виявлено жодного випадку плацентарної дисфункції та УРП

Таблиця 4.9. - Порушення функції плаценти на тлі гестаційній ендотеліопатії у II триместрі, n=173

Групи дослідження	Підгрупа А, n=31	Підгрупа В, n=33	Підгрупа С, n=51	Контрольна група, n=58	P <sub>1-2</sub> ; P <sub>1-3</sub> ; P <sub>2-3</sub>
Ознака					
Зниження рівня плацентарних гормонів, (n/%)	3/9,6	0	6/11,8	2/3,4	- 0,59; -
Порушення кровоплину, (n/%)	0	0	2/3,9	0	-
УРП, (n/%)	0	0	2/3,9	0	-
Маловоддя, (n/%)	2/6,4	0	2/3,9	0	- 0,62; -

Примітки: P<sub>1-2</sub> - відмінності між пацієнтками підгруп А та В;

P<sub>1-3</sub> - відмінності між пацієнтками підгруп А та С;

P<sub>2-3</sub> - відмінності між пацієнтками підгруп В та С;

УРП – внутрішньоутробне уповільнення росту плода.

У третьому триместрі вагітності, у вагітних жінок із ГЕ спостерігалися ускладнення у вигляді загрози передчасних пологів, ПЕ, плацентарної дисфункції, антенатальної загибелі плода, патологічних зміни у плаценті та передчасного відшарування плаценти (табл. 4.10).

Хотілося б відзначити статистично-вірогідне зменшення випадків на ПЕ у жінок які отримували L-аргінін, ВР 0,19, 95% ДІ [0,05-0,77], p=0,02. За зменшенням кількісних показників гіперплазії/гіпоплазії плаценти, у підгрупі вагітних В, спостерігалась аналогічна картина, ВР 0,17, 95% ДІ [0,04-0,68], p=0,01, порівняно із вагітними пацієнтками, які не отримували профілактичну терапію.

Таблиця 4.10. - Ускладнення вагітності на фоні гестаційній ендотеліопатії у III триместрі, n=172

Групи дослідження	Підгрупа А, n=31	Підгрупа В, n=33	Підгрупа С, n=50	Контрольна група, n=58	P <sub>1-2</sub> ; P <sub>1-3</sub> ; P <sub>2-3</sub>
Патологія вагітності					
Загрозливі передчасні пологи, (n/%)	2/6,4	0	8/16,0	0	- 0,23; -
Перинатальні втрати, (n/%)	0	0	1/2,0	0	-
ПЕ, (n/%)	6/19,3	2/6,0	16/32,0	2/3,4	0,135; 0,23; 0,02
Гіперплазія/гіпоплазія плаценти, (n/%)	6/19,3	2/6,0	18/36,0	0	0,36; 0,13; 0,01

Примітки: P<sub>1-2</sub> - відмінності між пацієнтками підгруп А та В;  
P<sub>1-3</sub> - відмінності між пацієнтками підгруп А та С;  
P<sub>2-3</sub> - відмінності між пацієнтками підгруп В та С;  
ПЕ – преєклампсія.

Водночас, жінки, які отримували АСК із 12 тижнів вагітності хоча й мали значну тенденцію до зменшення випадків розвитку ПЕ (у 2,7 рази) та гіперплазію/гіпоплазію плаценти (у 3 рази), порівняно із пацієнтками з клінічної підгрупи С, проте різниця не мала статистично-вірогідної відмінності, ВР 0,61, 95% ДІ [0,26-1,38], p=0,23 та ВР 0,54, 95% ДІ [0,24-1,21], p=0,13, відповідно.

Хотілося б також зазначити, що різниця стосовно зменшення маніфестації ПЕ, сумарно, у вагітних із підгруп (А) та (В) з донозологічною формою ПЕ, які отримували в якості превентивної терапії АСК або L-аргінін була статистично значуща, ВР 0,39, 95% ДІ [0,18-0,84], p=0,02.

При аналізі порушень плацентарної функції, в зазначеному терміні гестації, відзначалось відсутність випадків дисфункції плаценти у вагітних клінічної групи із донозологічною формою ПЕ, які отримували L-аргінін (табл.4.11).

Таблиця 4.11. - Порушення функції плаценти на фоні гестаційній ендотеліопатії у III триместрі, n=172

Групи дослідження	Підгрупа А, n=31	Підгрупа В, n=33	Підгрупа С, n=50	Контрольна група, n=58	P <sub>1-2</sub> ; P <sub>1-3</sub> ; P <sub>2-3</sub>
Ознака					
Зниження рівня гормонів плаценти, (n/%)	4/12,9	0	9/18,0	2/3,4	- 0,55; -
Порушення кровоплину, (n/%)	0	0	6/12,0	0	-
УРП, (n/%)	0	0	3/6,0	0	-
Маловоддя, багатоводдя, (n/%)	1/3,2	0	2/4,0	0	- 0,86; -

Примітки: P<sub>1-2</sub> - відмінності між пацієнтками підгруп А та В;  
P<sub>1-3</sub> - відмінності між пацієнтками підгруп А та С;  
P<sub>2-3</sub> - відмінності між пацієнтками підгруп В та С;  
УРП – внутрішньоутробне уповільнення росту плода.

Таким чином, у третьому триместрі вагітності, у клінічній групі спостерігалось достовірне зменшення випадків ПЕ, аномалій плаценти і пуповини у жінок, які з профілактичною метою застосовували L-аргінін, порівняно із пацієнтками які відмовились від профілактичної терапії.

У вагітних жінок першій клінічної групи, які отримували медикаментозну корекцію (АСК або L-аргінін), що була спрямована на профілактику розвитку ПЕ, та у контрольній групі, всі вагітності закінчились терміновими пологами. У пацієток із підгрупи С передчасні пологи мали місце лише у 2 випадках (4,1%).

Випадків тяжкої преєклампсії під час вагітності та післяпологовому періоді, не були діагностовані у породіль усіх дослідних підгруп і групи контролю.

Випадки гострого дистресу плода в пологах, були діагностовані у 1 породілі (3,0%) з підгрупи В та у 1 пацієтки (2,0%) із підгрупи С.

У жінок з донозологічною ГЕ, що була встановлена у I триместрі вагітності, (підгрупа С) кровотеча під час пологів спостерігалась у 4 роділь (8,2%), тоді як у

підгрупах А (донозологічна ГЕ, профілактична терапія АСК) та в підгрупі В (донозологічна ГЕ, профілактичне лікування L-аргінін) відзначалось по 1 випадку (3,2% та 3,0%, відповідно), ВР 0,39, 95% ДІ [0,05-3,37],  $p=0,40$  та ВР 0,37, 95% ДІ [0,04-3,17],  $p=0,36$ , відповідно.

У клінічній підгрупі С дефект посліду визначався також у 4 породіль (8,2%). Водночас, вказане ускладнення третього періоду пологів траплялось у одному випадку у підгрупі В (3,0%), ВР 0,37, 95% ДІ [0,04-3,17],  $p=0,36$  та у двох випадках у підгрупі А (6,4%), ВР 0,79, 95% ДІ [0,15-4,06],  $p=0,78$ . У вагітних з донозологічною формою ГЕ, які не отримували превентивної терапії, кількість випадків передчасного розриву плодових оболонок становила 4 (8,2%) тоді як наведена акушерська патологія спостерігалась у трьох випадках у підгрупі В (9,1%), ВР 1,11, 95% ДІ [0,27-4,65],  $p=0,88$  та у двох – у підгрупі А (6,4%), ВР 0,39, 95% ДІ [0,05-3,37],  $p=0,40$ .

У клінічній підгрупі С відзначались шість випадків аномалій пологової діяльності (12,2%), у підгрупах А та В, дане ускладнення діагностувалась, відповідно, у двох, ВР 0,53, 95% ДІ [0,11-2,45],  $p=0,41$  та ВР 0,49, 95% ДІ [0,11-2,31],  $p=0,37$ . Показник ВР, між групами де проводилась профілактична терапія (клінічні підгрупи А та В), та де вагітні відмовились від превентивного лікування (клінічна підгрупа С) становив - 0,51, 95% ДІ [0,15-1,71],  $p=0,28$ .

При використанні запропонованих схем превентивної терапії нами була зазначена відсутність будь-яких побічних ефектів АСК та L-аргінін.

Наші результати показують, що L-аргінін можливо використовувати як засіб для профілактики преєклампсії. Слід зазначити, що переваги L-аргініну для запобігання ПЕ перевищують вартість лікування преєклампсії. Крім того, у поточному дослідженні L-аргінін показав хороші результати при введенні пацієнткам на 12–14 тижні вагітності, цінні фармакологічні властивості якого (непряма вазодилатуюча, посилення мікроциркуляції, антиоксидантна, цитопротекторна, антигіпоксична, дезінтоксикаційна, мембраностабілізуюча) ідеально вписуються в концепцію адекватної превенції ПЕ на тлі ендотеліопатії.

Терапія L-аргінін може бути важливою, оскільки багато пацієнтів з преєклампсією мають першу консультацію з лікарем, коли вже занадто пізно, щоб інші методи лікування, такі як аспірин, були ефективними. Слід оцінити комбіноване застосування аспірину та L-аргініну для підвищення ефективності. Таким чином, пероральне лікування 4,0-4,2 г L-аргініну на добу має значний вплив не тільки на запобігання преєклампсії у пацієток із донозологічною формою гестаційної ендотеліопатії, але й нівелювати розвиток плацентарної дисфункції.

### **Аналіз клінічної ефективності саплементів магнію для профілактики розвитку перинатальної патології у жінок із гестаційною ендотеліопатією**

У дослідженні MeMag приймали участь 68 вагітних жінок із попередньо-встановленою гестаційною ендотеліопатією, у віці від 19 до 28 років із ризиком розвитку преєклампсії  $> 1:150$ , який оцінювали згідно рекомендацій Фонду медицини плода (ФМП) у першому триместрі вагітності [21] які входили до складу основної клінічної групи. 28 практично-здорових вагітних жінок складала групу контролю (КГ). Формування груп спостереження здійснювалося методами суцільного та вибіркового аналізу.

Пацієнтки були розподілені на клінічні підгрупи (КлП), в залежності від виду профілактичної терапії для превенції розвитку преєклампсії.

Перша клінічна підгрупа проспективного дослідження - 30 жінок отримували з 11-13 тижнів вагітності, 100 мг ацетилсаліцилової кислоти (АСК) на добу та вітамін Д 2000 МО на добу, другу клінічну підгрупу складала 38 вагітних жінок, які отримували АСК (100 мг на добу), вітамін Д 2000 МО на добу та по 1 саше що містив цитрат магнію - 1970 мг, в перерахунку на елементарний магній - 300 мг, вітамін В6 (піридоксин гідрохлорид) - 30 мг (MeMag), що розчиняли в 100-150 мл питної води кімнатної температури або овочевого/фруктового соку, розмішували та вживали після їжі, також із 11-13 тижнів гестації. Практично здорові жінки із контрольної групи отримували 1000 МО вітаміну Д на добу.

Основна характеристика вагітних жінок, які були задіяні у нашому проспективному дослідженні представлені у таблиці 4.12. Як показано, не було суттєвої різниці між пацієнтками із попередньо-встановленою гестаційною ендотеліопатією, хоча й відсоток жінок із надлишковою вагою був різним у групах клінічного дослідження.

Достовірна відмінність груп відзначалась серед жінок із ІМТ 18-25 кг/м<sup>2</sup>, між представницями II клінічної підгрупи та практично-здоровими пацієнтками із контрольної групи, ВШ 0,17, 95% ДІ 0,03-0,82, p= 0,03.

Також привернуло нашу увагу, загальна кількість вагітних пацієнток із клінічної групи, які мали кардіо-васкулярну та урогенітальну патологію: ВШ 4,12, 95% ДІ 0,50-34,16, p= 0,19 та ВШ 2,51, 95% ДІ 0,52-12,14, p= 0,25 порівняно із жінками контрольної групи дослідження, хоча й зазначені результати не мали статистично-вірогідні відмінності.

Таблиця 4.12. - Вихідні характеристики досліджуваної популяції (n=96)

Характеристики	Жінки із I підгрупи (n=30)	Жінки із II підгрупи (n=38)	Жінки із P контрольної групи (n=28)	P
Вік (років)	28,8±5,3	27,1±3,5	27,2±4,3	P <sub>1-2</sub> = 0,79 P <sub>1-к</sub> = 0,81 P <sub>2-к</sub> = 0,99
ІМТ (у 10-12 тижнів вагітності), (кг/м <sup>2</sup> ) 18-25	23 (76,67 %)	26 (68,4%)	26 (92,9%)	P <sub>1-2</sub> = 0,45 P <sub>1-к</sub> = 0,11 P <sub>2-к</sub> = 0,03
25-30	5 (16,67%)	10 (26,3%)	2 (7,1%)	P <sub>1-2</sub> = 0,34 P <sub>1-к</sub> = 0,28 P <sub>2-к</sub> = 0,06
> 30	2 (6,67%)	2 (5,3%)	-	P <sub>1-2</sub> = 0,81
Соматичний анамнез: Кардіо-васкулярна патологія	4 (13,3%)	5 (13,2%)	1 (3,6%)	P <sub>1-2</sub> = 0,98 P <sub>1-к</sub> = 0,22 P <sub>2-к</sub> = 0,21
Урогенітальна патологія	4 (13,3%)	7 (18,4%)	2 (7,1%)	P <sub>1-2</sub> = 0,57 P <sub>1-к</sub> = 0,45 P <sub>2-к</sub> = 0,20
Ендокринна патологія	3 (10%)	2 (5,3%)	1 (3,6%)	P <sub>1-2</sub> = 0,47 P <sub>1-к</sub> = 0,35

Характеристики	Жінки із I підгрупи (n=30)	Жінки із II підгрупи (n=38)	Жінки із контрольної групи (n=28)	P
				$P_{2-к} = 0,75$
Гінекологічний анамнез: СПКЯ	2 (6,67%)	4 (10,5%)	-	$P_{1-2} = 0,58$
АМК	3 (10%)	4 (10,5%)	-	$P_{1-2} = 0,94$
Міома	3 (10%)	3 (7,9%)	-	$P_{1-2} = 0,76$
Акушерський анамнез: Самовільний викидень	8 (26,7%)	12 (31,6%)	-	$P_{1-2} = 0,66$
Передчасні пологи	1 (3,3%)	4 (10,5%)	-	$P_{1-2} = 0,28$
МГВП та ЗВУР	2 (6,7%)	5 (13,2%)	-	$P_{1-2} = 0,39$
Прееклампсія	3 (10%)	5 (13,2%)	-	$P_{1-2} = 0,69$
Патологія плацентації	4 (13,3%)	6 (15,8%)	1 (3,6%)	$P_{1-2} = 0,78$ $P_{1-к} = 0,22$ $P_{2-к} = 0,14$

Примітки:  $P_{1-2}$  - відмінності між пацієнтками I та II клінічних підгруп;  
 $P_{1,2-к}$  - відмінності між жінками КЛП та КГ.

Самовільне переривання вагітності, в анамнезі, було зазначено у 20 пацієток (29,4%) із ризиком розвитку ПЕ. Попередню патологію плацентації та локалізацію плаценти зазначали 10 жінок із гестаційною ендотеліопатією, проти 1 – з контрольної групи, ВШ 4,65, 95% ДІ 0,57-38,23,  $p = 0,15$ . Слід зазначити, що обтяжливий гінекологічний анамнез мали 18 вагітних пацієток (26,5%) з основної клінічної групи, тоді, як у жодного випадку попередньої гінекологічної патології у респонденток із контрольної групи нашого проспективного дослідження не зазначалось.

При оцінці клінічної ефективності запропонованої нами превентивної терапії, ми зазначили низьку кількість випадків розвитку антенатальної патології та відсутність перинатальних втрат у жінок групи високого ризику з обох клінічних підгруп нашого проспективного дослідження. Проте, при використанні комплексної профілактичної терапії із використанням АСК та вітамін Д, насамперед визначалось достовірно більше випадків плацентарної дисфункції, порівняно із вагітними жінками, які отримували комбіновану превентивну терапію



із МеМаг (елементарний магній - 300 мг, вітамін В6 - 30 мг), ВР 2,96, 95% ДІ 1,29-6,46,  $p=0,01$  (табл. 4.13).

У жінок, які додатково до стандартної профілактичної терапії отримували МеМаг спостерігалось достатньо суттєве, у шість разів, зменшення випадків передчасних пологів та ПЕ, проте вказана відмінність не була статистично вірогідною,  $p=0,08$ . Хотілося б зазначити що під час проведення дослідження важка пізня прееклампсія була лише в 1 випадку у жінки із I клінічної підгрупи.

Випадки МГВП та ЗВУР також були значно меншими у вагітних пацієнток, які додатково до комбінованої профілактичної терапії приймали МеМаг, ВР 0,35, 95% ДІ 0,12-1,03,  $p=0,056$ , порівняно із пацієнтками які отримували лише 100 мг АСК та 2000 МО вітаміну Д.

Таблиця 4.13. - Перинатальні та материнські результати клінічної ефективності комплексної профілактичної терапії (n=96)

Характеристики	Жінки із I підгрупи (n=30)	Жінки із II підгрупи (n=38)	Жінки із контрольної групи (n=28)	P
Плацентарна дисфункція	14 (46,67%)	6 (15,8%)	2 (7,1%)	$P_{1-2}=0,01$ $P_{1-к}=0,008$ $P_{2-к}=0,31$
Передчасні пологи	5 (16,67%)	1 (2,6%)	-	$P_{1-2}=0,08$
Прееклампсія	5 (16,67%)	1 (2,6%)	-	$P_{1-2}=0,08$
МГВП	5 (16,67%)	3 (7,9%)	1 (3,6%)	$P_{1-2}=0,28$ $P_{1-к}=0,15$ $P_{2-к}=0,48$
ЗВУР	4 (13,3%)	1 (2,6%)	-	$P_{1-2}=0,14$
В/у страждання плода	13 (43,3%)	6 (15,8%)	2 (7,1%)	$P_{1-2}=0,02$ $P_{1-к}=0,01$ $P_{2-к}=0,31$
Патологія плацентації	5 (16,67%)	2 (5,3%)	1 (3,6%)	$P_{1-2}=0,15$ $P_{1-к}=0,15$ $P_{2-к}=0,75$

Примітки:  $P_{1-2}$  - відмінності між пацієнтками I та II клінічних підгруп;  
 $P_{1,2-к}$  - відмінності між жінками КЛП та КГ.

Окремо хотілося б відзначити, що використання комплексної профілактичної терапії з МеМаг, достовірно ефективніше попереджало випадки внутрішньоутробного страждання плода, порівняно зі стандартними профілактичними заходами (АСК та вітамін Д), ВР 0,36, 95% ДІ 0,16-0,84,  $p=0,02$ .

Динаміка сироваткового вмісту 25-ОН вітаміну D та ендотелій-залежних маркерів розвитку перинатальної патології також вказувала на більш виразну ефективність профілактичної терапії із залученням МеМаг порівняно із превентивним призначенням АСК та додатковій дотації вітаміну Д (табл. 4.14).

Таблиця 4.14. – Динаміка сироваткового вмісту 25-ОН вітаміну D та маркерів розвитку перинатальної патології внаслідок використання профілактичної терапії ( $n=82^*$ )

Вагітні жінки	I клінічна підгрупа, $n=26$	II клінічна підгрупа, $n=30$	Контрольна група, $n=26$
Параметри			
11-13 тиждень вагітності			
25(OH)D, нг/мл	$13,1 \pm 2,6$ $P_{1-2}=0,95$	$13,3 \pm 2,2$	$27,7 \pm 3,8$ $P_{1-к}=0,003; P_{2-к}=0,002$
VEGF, пг/мл	$275,1 \pm 38,4$ $P_{1-2}=0,97$	$277,0 \pm 31,2$	$21,4 \pm 4,1$ $P_{1-к}$ та $P_{2-к} < 0,00001$
PIGF, пг/мл	$13,2 \pm 2,5$ $P_{1-2}=0,75$	$14,2 \pm 1,9$	$48,9 \pm 8,4$ $P_{1-к}=0,0001; P_{2-к}=0,0002$
ENG, нг/мл	$5,4 \pm 0,5$ $P_{1-2}=0,88$	$5,5 \pm 0,4$	$1,3 \pm 0,3$ $P_{1-к}$ та $P_{2-к} < 0,00001$
28-32 тиждень вагітності			
VEGF, пг/мл	$785,3 \pm 58,5$ $P_{1-2} < 0,00001$	$415,9 \pm 46,3$	$26,4 \pm 2,3$ $P_{1-к}$ та $P_{2-к} < 0,00001$
PIGF, пг/мл	$18,6 \pm 3,4$ $P_{1-2}=0,008$	$41,3 \pm 7,5$	$77,1 \pm 7,1$ $P_{1-к} < 0,00001; P_{2-к}=0,001$
ENG, нг/мл	$10,0 \pm 1,1$ $P_{1-2} < 0,00001$	$3,5 \pm 0,6$	$2,0 \pm 0,3$ $P_{1-к} < 0,00001; P_{2-к}=0,03$
32-34 тиждень вагітності			
25(OH)D, нг/мл	$23,2 \pm 3,2$ $P_{1-2}=0,08$	$31,5 \pm 3,5$	$37,2 \pm 4,7$ $P_{1-к}=0,02; P_{2-к}=0,33$

Примітки:  $P_{1-2}$  - відмінності між пацієнтками I та II клінічних підгруп;

$P_{1,2-к}$  - відмінності між жінками КлП та КГ.

\* Включені лабораторні показники лише тих вагітних, які пройшли

повне лабораторне дослідження у відповідні терміни

У першу чергу це безпосередньо стосувалось сироваткової концентрації VEGF, PlGF та ENG, показники яких продемонстрували статистично-вірогідну відмінність результатів у клінічних підгрупах нашого проспективного дослідження:  $P_{1-2} < 0,00001$ ,  $P_{1-2} = 0,008$  та  $P_{1-2} < 0,00001$ , відповідно. Хоча в жодній з клінічних підгруп показники наведених вище ендотелій-залежних маркерів розвитку перинатальної патології не досягли рівнів контрольної групи (зберіглася достовірна відмінність між підгрупами клінічного дослідження та аналогічними показниками у вагітних жінок контрольної групи).

Окремо, хотілося б зазначити динаміку сироваткового вмісту 25-ОН вітаміну D у вагітних жінок, які додатково до превентивної терапії отримували елементарний магній - 300 мг та піридоксин гідрохлорид - 30 мг. Саме у вагітних жінок із II клінічної підгрупи на 32-34 тижні вагітності не відзначалось вірогідної відмінності стосовно вмісту 25-ОН вітаміну D у сироватці крові порівняно із показниками пацієток із контрольної групи дослідження ( $P_{2-к} = 0,33$ ). Тоді, як у жінок із I клінічної підгрупи зберігалось достовірне зниження вмісту 25-ОН вітаміну D у сироватці крові відносно аналогічного показника у пацієток із фізіологічним перебігом вагітності ( $P_{1-к} = 0,02$ ).

Клінічне дослідження яке ми виконали показало виразний профілактичний ефект перорального прийому магнію під час вагітності стосовно попередження випадків перинатальної патології. При тому, у жодному випадку не було вказано на будь-який побічний ефект при використанні MeMag за результатами нашого проспективного дослідження.

Проведене дослідження дозволило переглянути традиційні погляди на механізми розвитку перинатальної патології. Згідно з нашими результатами та висновками інших дослідників, додаткова саплементація магнію під час вагітності може зменшити ймовірність виникнення багатьох ускладнень вагітності. Проспективне клінічне дослідження яке ми виконали показало виразний

профілактичний ефект перорального прийому магнію під час вагітності стосовно попередження випадків ВПП (плацентарної дисфункції ( $p=0,01$ ), в/у страждання плода ( $p=0,02$ )), нормалізації показників сироваткових маркерів ендотеліальної дисфункції (VEGF, PlGF та ENG), а також рівня 25-ОН вітаміну D у сироватці крові. Результати дослідження дозволяють сформулювати диференційний підхід моніторингу вагітності у жінок із гестаційною ендотеліопатією, що пов'язана з основними проявами перинатальної патології, ще й на доклінічному етапі та доводять користь персоналізованого підходу до тактики спостереження та профілактики вагітних жінок групи ризику.

## РОЗДІЛ 5

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Патофізіологія преєклампсії - це комплексний мультисистемний процес, оснований на гіпотезі, що неадекватна інвазія трофобласту та порушене ремоделювання спіральних артерій призводить до окисного стресу в плаценті та вивільнення чисельних медіаторів, які викликають запалення та генералізовану ендотеліальну дисфункцію [69, 110]. Під час преєклампсії відмічається дисбаланс між факторами вазоконстрикції та вазодилатації, а саме до підвищеної концентрації тромбоксану А<sub>2</sub> та ендотеліну-1, та зниженої концентрації NO та простагландину 2 [82]; та зміна реакції гладко-м'язових клітин судин на дані фактори, що призводить до підвищення судинного тонуусу в системі материнського кровотоку [60, 62].

Важливість дебатів «плацента проти серцево-судинної системи» більша за теоретичну: розуміння етіології преєклампсії у поєднаності плацентарної та материнської кардіо-васкулярної систем має далекоглядне клінічне значення для розробки превентивних стратегій, таких як терапія аспірином, предикція та виживаність шляхом оцінки материнської гемодинаміки, або визначення сироваткового рівня плацентарного фактору росту та розчинної fms-подібної тирозинкінази-1, та можливого лікування для послаблення впливу преєклампсії на жінку та плід; наприклад, терапія іРНК для протидії надлишку, виробленої плацентою, fms-подібної тирозинкінази-1 [104].

Сучасні дослідження також вважають, що можливо компресія лівої ренальної артерії вагітною маткою у жінки, з нерозвиненими однобічними колатераліями, може призвести до підвищення внутрішньониркового тиску, та ренальної ішемії й розвитку гіпертензії. Таким чином, порушення у нирковій гемодинаміці, що призводять до ниркового компартмент синдрому вважаються потенційною причиною розвитку преєклампсії [4].

Не дивлячись на те, що відповідно до терміну виникнення клінічних симптомів, ми виділяємо ранню (до 34 тижнів) та пізню (після 34 тижня вагітності)

ПЕ, в літературі зустрічаються випадки атипично протікаючої ПЕ та еклампсії, що відповідно, утруднює діагностику, а таким чином, і терапію та родорозрішення [105,

На даний час, діагностичні критерії прееклампсії ґрунтуються на неспецифічних клінічних, ультразвукових та лабораторних даних та пропонують низьку предиктивну здатність для несприятливих материнських та фетальних наслідків. Оскільки рівні ангіогенних факторів можливо виявити за тижні до дебюту ускладнень, *in vitro* діагностичні тести на ці біомаркери можуть покращити ранню діагностику та полегшити прогнозування материнських та фетальних наслідків [5, 31, 108]. У 2014 році Сидорова із співавт. намагалися створити двоетапну предиктивну систему обстеження вагітних із ризиком виникнення ПЕ, проте автори визнають, що не існує універсального рекомендованого маркера, що грає центральну роль в патогенезі прееклампсії, та може корелювати з важкістю її клінічних проявів, та тим часом бути відсутнім під час нормальної вагітності [108, 109].

В зв'язку з цим, за мету нашого дослідження було прийнято більш детальне вивчення патогенезу прееклампсії та прогнозування розвитку, з урахуванням плацентарного статусу та визначенням біохімічних маркерів, удосконалення методики оцінки пізньої прееклампсії.

Основним завданням дослідження було виявити особливості розвитку пізньої прееклампсії на основі аналізу клініко-анамнестичних та функціональних показників, з урахуванням біомаркерів гестаційної ендотеліопатії; та ефективність профілактичного прийому аспірину та кальцію в жінок з ПЕ.

На першому етапі нами було проведено ретроспективне дослідження 138 історій пологів та обмінних карток породіль, в період з 2016 по 2018 роки. В дослідженні було виділено групу ранньої прееклампсії – 36 жінок, пізньої прееклампсії – 52 жінки, та контрольну (соматично здорові жінки) – 50 жінок, групи. Було проаналізовано клініко-анамнестичні дані, перебіг вагітності, пологів, післяпологовий період в цих групах.

Вікові параметри склали достатньо широкий діапазон, проте середній вік в групах був до 30 років. За даними літератури, РП у 3,5 рази частіше зустрічається в молодому віці [110]. Цікавим виявилось, що в даних групах преєклампсія в анамнезі відмічалась лише в 1 випадку в групі РП (2,8%) та ПП (1,9%), на відміну від даних літератури, де в 10-22%, в залежності від терміну дебюту преєклампсії, прослідковувалась ПЕ за попередньої вагітності [110]. Liona C. Poop та інші вказують, що ризик розвитку ПЕ зростає до 14,7% за наявності анамнезу ПЕ у першій вагітності, та до 31,9% - за попередніх двох [120].

Проте не лише ПЕ в анамнезі призводить до зростання ризиків розвитку ПЕ в наступних вагітностях [111]. За даними ретроспективних досліджень описаних в літературі, за попередньої вагітності в жінок відмічались такі ускладнення вагітності: гестаційний діабет (7,0% до 2,7%) , передчасні пологи (15,0% до 7,7%), перинатальна смертність (3,2% до 1,1%) [118, 119]. Тим часом в нашому дослідженні відмічались такі патологічні стани: самовільні викидні (5,6% - РП та 13,5% ПП), передчасні пологи (відмічались лише у групі РП – 2,8%), антенатальна загибель плода (2,8% група РП), та рання неонатальна смертність (2,8% РП). Дані ускладнення вагітності ймовірніше за все по'язані з порушеною інвазією трофобласту та подальшим неадекватним ремодулюванням спіральних артерій, що призводить до гіпоксії з затримкою розвитку плода, найчастіше під час РП. У випадку ранньої або важкої преєклампсії ризик передчасних пологів зростає, 25% пологів відбувається в термін до 37 тижнів гестації [120, 121].

Усі ці ускладнення являються факторами ризику для наступних вагітностей, тому перша вагітність може слугувати, «вікном можливостей» [111] для ідентифікації жінок з факторами ризику розвитку ПЕ та післяпологових ускладнень [118].

У літературі часто зустрічається зв'язок преєклампсії з екстрагенітальною патологією: серцево-судинними захворюваннями, захворюваннями нирок, аутоімунною патологією, ожирінням і т.д. [113, 114]. Пацієнтки з хронічною гіпертензією мають вищий ризик розвитку ПЕ, викликаний плацентарною

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

R

/ Ingrid Aneman [ et al. ] // Front. Immunol. – 2020. – 18; 11: 1864.

/ Meryl C. Nath [et. al.] // Hypertension. – 2020. – 76(6): 1817-1827.

4. B

5. H

/ Anna Ridder [ et al. ] // Int. J. Mol. Sci. – 2019. – 2; 20(13): 3263. doi: 10.3390/ijms20133263.

/ Kathryn L. Gatford [et. al.] // Hypertension. – 2020. – 75: 1363-1381. doi.org/10.1161//HYPERTENSIONAHA.119.14598.

8. E

s

10. Soluble endoglin concentration in maternal blood as a diagnostic biomarker of preeclampsia: A systematic review and meta-analysis / G. Margiola-Siarkou [et.al] // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. – 2021. – Vol. – P366-381 <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.01.039>

11. Differential Expression of Placental Growth Factor, Transforming Growth Factor- $\beta$  and Soluble Endoglin in Peripheral Mononuclear Cells in Preeclampsia / Zaima Ali [et.al.] // J. Coll. Physician Surg. Pak. – 2019. – Vol. 3. – P235-239

/ Rebecca E Allen [et.al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2014. – Vol. 182. –

P

16. Особливості триместрової динаміки вазотонічної регуляції при гестаційній ендотеліопатії / Д.Г. Коньков, О.В. Булавенко, О.А. Таран // PERINATOLOGY AND

I



- erucci [et al.] // *Clinica Chimica Acta*. — 2015. — Vol. 447. — P. 34—38.
- tries and Gynecology. — 2015. — Vol. 213 (533). — P. e531—e537.
19. Особливості трансформації ендометріальних сегментів спіральних артерій при гестаційній ендотеліопатії / Коньков, Д. Г.; Піскун, А. О. // Тези доп. Всеукр. наук.-практ. конф. «Актуальні питання акушерства, гінекології і репродуктивної медицини», 1 листоп. 2017 р., Запоріжжя. - Запоріжжя, 2017. - С. 56-58.
20. T  
h
21. T
22. Specialties of hystomorphometrical changes in placenta of women with early and late preeclampsia/ D. Konkov, A. Piskun, O. Taran, G. Kostur // *Wiadomosci Lekarskie*. — 2020, tom LXXIII, nr 1
25. Şerif Aksin, Numan Çim, Hanım Güler Şahin, Deniz Balsak. Angiogenic factors
27. Običan SG, Odibo L, Tuuli MG Rodriguez A, Odibo OA. Third trimester uterine  
eclampsia: an update. *Acta Anaesthesiol Belg*. 2014;65(4):137–49.
- .
- The plasma antioxidant vitamin status of the INTAPP cohort examined: The unsuspected importance of  $\beta$ -carotene and  $\gamma$ -tocopherol in preeclampsia. *Pregnancy Hypertension*. Vol.

Establishment of the Human Uteroplacental Circulation: A Historical Perspective. *Reprod Sci* 2017 May;24(5):753-761. doi: 10.1177/1933719116669056.

35.

36. Динаміка змін оксиду азоту та розвитку гестаційної ендотеліопатії при преєклампсії / В. К. Ліхачов, О. О. Тарановська, Л. М. Семенюк, Л. В. Яремчук // Вісник проблем біології і медицини.- 2014. – Випуск 3,Т.3. – С. 146-149.

37. Коньков Д.Г. Аналіз ролі плацентарних цитокінів в етіопатогенезі преєклампсії / Д. Г. Коньков // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2014. - №1 (13). – С. 100-103

38. Тарасенко К.В. Метаболічні порушення у вагітних з ожирінням різного ступеня, їх зв'язок з акушерськими ускладненнями та обґрунтування патогенетичної корекції: дис. канд. мед. наук. – Харків - 2016.

39. А

40. Boeldt DS, Bird IM. Vascular adaptation in pregnancy and endothelial dysfunction in preeclampsia / DS. Boeldt, IM. Bird // *J Endocrinol.* - 2017. - Vol. 232(1). - P.R27-R44.

41. Burke S.D., Karumanchi S.A. Spiral artery remodeling in preeclampsia revisited / Suzanne D. Burke, S. Ananth Karumanchi // *Hypertension.* – 2013. – Vol. 62. – P. 1013-1014.

42. Circulatory soluble endoglin and its predictive value for preeclampsia in second-

43. Combined screening for early and late pre-eclampsia and intrauterine growth restriction by maternal history, uterine artery Doppler, mean arterial pressure and biochemical markers/ Ewelina Litwińska, Magdalena Litwińska, Przemysław Oszukowski, Krzysztof Szaflik, Piotr Kaczmarek // *Adv Clin Exp Med.* – 2017. -Vol. 26(3). - P. 439–448.

44. Determination of placental growth factor (PlGF) in healthy pregnant women without signs or symptoms of preeclampsia / C. Saffer, G. Olson, K.A. Boggess [et al.] // *Pregnancy Hypertens.* – 2013. – Vol.3. – P.124–132.

p

r

45. Endothelial dysfunction after pregnancy-induced hypertension / A.C. Henriques, F.H. Carvalho, H. N. Feitosa [et al.] // *Int. J Gynaecol Obstet.* – 2014. – Vol. 124 (3). – P. 230-234.
46. Endothelial dysfunction and vascular stiffness in women with previous pregnancy complicated by early or late pre-eclampsia / R. Orabona, E. Sciatti, E. Vizzardi [et al.]. *Ultrasound Obstet Gynecol.* - 2017. - Vol.49. - P.116–123.
47. F
48. Huppertz B. Placental origins of preeclampsia: challenging the current hypothesis / B. Huppertz // *Hypertension.* 2008 – 51 (4): 970-975.
49. Kenny L.C. Risk factors and effective management of preeclampsia / L.C. Kenny, F.P. Mccarthy // *Integr Blood Press Control.* 2015. – 3 (8):7-12.
50. Konkov D.G. The expression of sPECAM-1 and sVCAM-1 in the genesis of g  
e
51. Konkov D.G. Placental expression of plasminogen activator inhibitor-1 and tissue-type plasminogen activators in gestational endotheliopathy / D. G. Konkov // Вісник Вінницького національного медичного університету. - 2017. - Т. 21, № 1(2). - С. 213-216.
52. Lisonkova S. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early-versus late-onset disease / S. Lisonkova, K.S. Joseph // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2013;209(6): 544.e1-544.e12c.
53. Maternal serum levels of TNF-alpha and IL-6 long after delivery in preeclamptic and normotensive pregnant women / N.Vitoratos, [et al.] // *Mediators Inflamm.* 2010; 2010: 908649.
54. N
55. Paré E. Clinical Risk Factors for Preeclampsia in the 21st Century / E. Paré, S. Parry, T. McElrath // *Obstet. Gynec.* 2014; 124 (4): 763-770.

56. Placental pathology suggesting that preeclampsia is more than one disease / D.B. Nelson, [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2014; 210 (1): 66.e1-7.

57. Regulatory T-cells and preeclampsia: An overview of literature / M. Rahimzadeh, M. Norouzian, F. Arabpour, N. Naderi // *Expert Review of Clinical Immunology*. - 2016. - Vol. 12(2). - P.209–227.

58. A Cost–Benefit Analysis of Low-Dose Aspirin Prophylaxis for the Prevention of preeclampsia, Alisse K. Hauspurg, Dwight J. Rouse // *OBSTETRICS & GYNECOLOGY*. – VOL. 126. – NO. 6. – 2015. – P.1242-1250.

59. K

o

*Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2015. – 24: 131–138.

/

65. Prediction models for preeclampsia: A systematic review / Annelien C. De Kat, Jane Hirst, Mark Woodward, Stephen Kennedy, Sanne A. Peters // *Pregnancy Hypertension*

–

a

/ Ioannis Bellos, Vasilios Pergialiotis, Dimitrios Loutradis, Angeliki Papapanagiotou, Georgios Daskalakis // *Placenta*. 2020 Mar;92:9-16. doi: 10.1016/j.placenta.2020.01.014.

69. Iffath S. M. Doppler study of umbilical & fetal middle cerebral artery in severe preeclampsia intra uterine growth restriction & correlation with perinatal outcome: diss. for PhD. / Syeda Monsina Iffath. The Rajiv Gandhi University of Health Sciences. Karnataka. – 2014. – 74 p.

70. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia / Peter Kaufmann, Simon Black, and Berthold Huppertz // *Biology of reproduction*. – 2003. – Vol.69. – P.1–7.

t

i

71. Fetal aortic flow velocity waveforms in healthy and hypertensive pregnant women -Luís Guedes-Martins, Ana Cunha, Joaquim Saraiva [et al.] // Cardiovascular Ultrasound. – 2014. – Vol. 12. – Iss.1. - P.1-9.

72. Коньков Д.Г. Особливості доплерометричного дослідження матково-плацентарного кровоплину при гестаційній ендотеліопатії / Д. Г. Коньков // Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України . – 2014. – С.182-186.

Am J Physiol Renal Physiol. 2020 Jun 1;318(6): F1315-F1326. doi:

77. Imdad A., Atypical preeclampsia / Imdad A. [et al.] // J Pac Med Assoc. – 2009. – Vol. 7. – P.489-490.

78. Sibai B.M., Diagnosis and management of atypical preeclampsia-eclampsia / Sibai B.M., Stella C.L. // Am J Obstet Gynecol. – 2009. – Vol 200: 481.e1-481.e7.

79. Reduced coronary flow velocity reserve in women with previous preeclampsia: link to increased cardiovascular disease risk / T.S. Clemmensen, M. Christensen, B.B. Logstrup, C.J.S. Kronborg and U.B. Knudsen // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2020. – 55: 786-792. Doi: 10.1002/uog.20407.

.

:

:

/

/ Clive J. Petry, Ken K. Ong, Ieuan A. Hughes [et. al.] // Pregnancy Hypertension. – 2019. – Volume 15. – P. 134-140.

91. Association between age at menarche and cardiovascular disease: A systematic review on risk and potential mechanisms / Janneke Luijken, Yvonne T. van der Schouw, Danielle Mensink, N. Charlotte Onland-Moret // Maturitas. – 2017. – Volume 104. – P.

.

÷

÷

÷

/

.

/

114. Histological changes in the placenta and vascularization of its villi in early- and late-onset preeclampsia / Shchegolev A.I., Lyapin V.M., Tumanova U.N., et al. // *Arkh Patol.* 2016;78 (01):13–18. Doi: 10.17116/patol201678113-18

115. Placental histological patterns and uterine artery Doppler velocimetry in pregnancies complicated by early or late preeclampsia / Orabona R., Donzelli C.M., Falchetti M., et al. // *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47(05):580–585. Doi:

116. Clinical and pathogenetic features of early- and late-onset pre-eclampsia / Khodzhaeva Z.S., Kogan Y.A., Shmakov R.G. et al. // *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(18):2980–2986. Doi: 10.3109/14767058.2015. 1111332

ly-onset and late-onset preeclampsia in relation to fetal growth restriction / Kovo M., Schreiber L., Ben-Haroush A., et al. // *Prenat Diagn.* 2012;32(07): 632–637. Doi:

quent in early-onset than in late-onset preeclampsia / Ogge G, Chaiworapongsa T, Romero R, et al. // *J Perinat Med.* 2011;39(06):641–652. Doi: 10.1515/jpm.2011.098

119. Are early and late preeclampsia distinct subclasses of the disease—what does the reveal? / van der Merwe JL, Hall DR, Wright C, Schubert P, Grové D // *Hypertens Pregnancy.* 2010;29(04): 457–467. Doi: 10.3109/10641950903572282

l growth restriction / Egbor M, Ansari T, Morris N, Green CJ, Sibbons PD // *BJOG.* 2006;113(05):580–589. Doi: 10.1111/j.1471-0528.2006. 00882.x

121. Антропологические взгляды на адаптацию кровообращения при беременности как циркуляторную основу преэклампсии / Белкания Г.С., Коньков Д.Г., Дилеян Л.Р. // Preprint. November 2019 DOI: 10.13140/RG.2.2.14608.56321/1

:

doi: 10.1016/j.ajog.2020.08.045.

130. Rock CR, White TA, Piscopo BR, Sutherland AE, Pham Y, Camm EJ, Sehgal A, Polglase GR, Miller SL, Allison BJ. Cardiovascular decline in offspring during the perinatal period in an ovine model of fetal growth restriction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2023 Dec 1;325(6):H1266-H1278. doi: 10.1152/ajpheart.00495.2023.

ak V, Akalin SA, Aşır F, Deveci E. Investigation of Beclin 1 and TNF- $\alpha$  expressions in



163. Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention trial: effect of aspirin in prevention of preterm preeclampsia in subgroups of women according to their characteristics and medical and obstetrical history / Liona C Poon, David Wright, Daniel L Rolnik et al. // Am J Obstet Gynecol. 2017 Nov;217(5):585.e1-585.e5. doi: 10.1016/j.ajog.2017.07.038.
164. Low-Dose Aspirin for the Prevention of Preeclampsia / Heidi Collins Fantasia // Nurs Womens Health. 2018 Feb;22(1):87-92. doi: 10.1016/j.nwh.2017.12.002.
165. Aspirin delays the development of preeclampsia / David Wright, Kypros H Nicolaides // Am J Obstet Gynecol. 2019 Jun;220(6):580.e1-580.e6. doi: 10.1016/j.ajog.2019.02.034.
166. Calcium and Vitamin D Supplementation for Prevention of Preeclampsia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis / Win Khaing, Sakda Arj-Ong

Vallibhakara, Visasiri Tantrakul et al. // *Nutrients*. 2017 Oct 18;9(10):1141. doi: 10.3390/nu9101141.

167. Comparing levels of vitamin D, calcium and phosphorus in normotensive pregnant women and pregnant women with preeclampsia / Shamci Abbasalizadeh, Fozieh Abam, Mojgan Mirghafourvand et al. // *J Obstet Gynaecol*. 2020 Nov;40(8):1069-1073. doi: 10.1080/01443615.2019.1678575.

168. Prepregnancy and early pregnancy calcium supplementation among women at high risk of pre-eclampsia: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial / G Justus Hofmeyr, Ana Pilar Betrán, Mandisa Singata-Madliki, Calcium and Preeclampsia Study Group // *Lancet*. 2019 Jan 26;393(10169):330-339. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31818-X.

169. Calcium supplementation for prevention of pre-eclampsia / Emmanuel Bujold, Jon Hyett // *Lancet*. 2019 Jan 26;393(10169):298-300. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32161-5.

170. Wu P, Haththotuwa R, Kwok CS, et al. Preeclampsia and future cardiovascular health: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017 Feb;10(2):e003497. doi: 10.1161/CIRCUITCOMES.116.003497.

171. Lo CCW, Lo ACQ, Leow SH, Fisher G, et al. Future Cardiovascular Disease Risk for Women With Gestational Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2020 Jul 7;9(13):e013991. doi: 10.1161/JAHA.119.013991.

172. Valdés G. Focus on today's evidence while keeping an eye on the future: lessons derived from hypertension in women. *J Hum Hypertens*. 2022 Jan 27. doi: 10.1038/s41371-021-00652-y.

173. Yip KC, Luo Z, Huang X, Lee W, Li L, Dai C, Zeng W, Mok TN, He Q, Li R. The role of aspirin dose and initiation time in the prevention of preeclampsia and corresponding complications: a meta-analysis of RCTs. *Arch Gynecol Obstet*. 2022 Jun;305(6):1465-1479. doi: 10.1007/s00404-021-06349-4.

174. Henderson JT, Vesco KK, Senger CA, Thomas RG, Redmond N. Aspirin Use to Prevent Preeclampsia and Related Morbidity and Mortality [Internet]. Rockville (MD):

Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2021 Sep. Report No.: 21-05274-EF-1.

175. Kinshella MW, Sarr C, Sandhu A, Bone JN, Vidler M, Moore SE, Elango R, Cormick G, Belizan JM, Hofmeyr GJ, Magee LA, von Dadelszen P; PRECISE Network. Calcium for pre-eclampsia prevention: a systematic review and network meta-analysis to guide personalised antenatal care. *BJOG*. 2022 May 20. doi: 10.1111/1471-0528.17222.

176. Ma'ayeh M, Rood KM, Kniss D, Costantine MM. Novel Interventions for the Prevention of Preeclampsia. *Curr Hypertens Rep*. 2020 Feb 12;22(2):17. doi: 10.1007/s11906-020-1026-8

177. Yebyo HG, Aschmann HE, Kaufmann M, Puhan MA. Comparative effectiveness and safety of statins as a class and of specific statins for primary prevention of cardiovascular disease: A systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis of randomized trials with 94,283 participants. *Am Heart J*. 2019 Apr;210:18-28. doi: 10.1016/j.ahj.2018.12.007.

178. de Alwis N, Beard S, Mangwiro YT, Binder NK, Kaitu'u-Lino TJ, Brownfoot FC, Tong S, Hannan NJ. Pravastatin as the statin of choice for reducing pre-eclampsia-associated endothelial dysfunction. *Pregnancy Hypertens*. 2020 Apr;20:83-91. doi: 10.1016/j.preghy.2020.03.004.; Brownfoot FC, Tong S, Hannan NJ, Binder NK, Walker SP, Cannon P, Hastie R, Onda K, Kaitu'u-Lino TJ. Effects of Pravastatin on Human Placenta, Endothelium, and Women With Severe Preeclampsia. *Hypertension*. 2015 Sep;66(3):687-97; discussion 445. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05445

179. Brownfoot FC, Tong S, Hannan NJ, Hastie R, Cannon P, Kaitu'u-Lino TJ. Effects of simvastatin, rosuvastatin and pravastatin on soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) and soluble endoglin (sENG) secretion from human umbilical vein endothelial cells, primary trophoblast cells and placenta. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016 May 20;16:117. doi: 10.1186/s12884-016-0902-3.; Ramma W, Ahmed A. Therapeutic potential of statins and the induction of heme oxygenase-1 in preeclampsia. *J Reprod Immunol*. 2014 Mar;101-102(100):153-160. doi: 10.1016/j.jri.2013.12.120

180. Kräker K, O'Driscoll JM, Schütte T, Herse F, Patey O, Golic M, Geisberger S, Verlohren S, Birukov A, Heuser A, Müller DN, Thilaganathan B, Dechend R, Haase N. Statins Reverse Postpartum Cardiovascular Dysfunction in a Rat Model of Preeclampsia. *Hypertension*. 2020 Jan;75(1):202-210. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13219.; Kumasawa K, Iriyama T, Nagamatsu T, Osuga Y, Fujii T. Pravastatin for preeclampsia: From animal to human. *J Obstet Gynaecol Res*. 2020 Aug;46(8):1255-1262. doi: 10.1111/jog.14295
181. Costantine MM, West H, Wisner KL, Caritis S, Clark S, Venkataramanan R, Stika CS, Rytting E, Wang X, Ahmed MS; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Obstetric-Fetal Pharmacology Research Centers (OPRC) Network, Bethesda, MD. A randomized pilot clinical trial of pravastatin versus placebo in pregnant patients at high risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2021 Dec;225(6):666.e1-666.e15. doi: 10.1016/j.ajog.2021.05.018.
182. Lefkou E, Mamopoulos A, Fragakis N, Dagklis T, Vosnakis C, Nounopoulos E, Rouso D, Girardi G. Clinical improvement and successful pregnancy in a preeclamptic patient with antiphospholipid syndrome treated with pravastatin. *Hypertension*. 2014 May;63(5):e118-9. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03115
183. Zarek J, Koren G. The fetal safety of statins: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can*. 2014 Jun;36(6):506-509. doi: 10.1016/S1701-2163(15)30565-X
184. Vahedian-Azimi A, Makvandi S, Banach M, Reiner Ž, Sahebkar A. Fetal toxicity associated with statins: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2021 Jun;327:59-67. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.05.006
185. Tong S, Kaitu'u-Lino TJ, Hastie R, Brownfoot F, Cluver C, Hannan N. Pravastatin, proton-pump inhibitors, metformin, micronutrients, and biologics: new horizons for the prevention or treatment of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Feb;226(2S):S1157-S1170. doi: 10.1016/j.ajog.2020.09.014.
186. Kalafat E, Sukur YE, Abdi A, Thilaganathan B, Khalil A. Metformin for prevention of hypertensive disorders of pregnancy in women with gestational diabetes or obesity: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018 Dec;52(6):706-714. doi: 10.1002/uog.19084

187. Hu J, Zhang J, Zhu B. Protective effect of metformin on a rat model of lipopolysaccharide-induced preeclampsia. *Fundam Clin Pharmacol*. 2019 Dec;33(6):649-658. doi: 10.1111/fcp.12501.; Wang F, Cao G, Yi W, Li L, Cao X. Effect of Metformin on a Preeclampsia-Like Mouse Model Induced by High-Fat Diet. *Biomed Res Int*. 2019 Dec 7;2019:6547019. doi: 10.1155/2019/6547019.
188. Syngelaki A, Nicolaides KH, Balani J, Hyer S, Akolekar R, Kotecha R, Pastides A, Shehata H. Metformin versus Placebo in Obese Pregnant Women without Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2016 Feb 4;374(5):434-43. doi: 10.1056/NEJMoa1509819
189. Alqudah A, McKinley MC, McNally R, Graham U, Watson CJ, Lyons TJ, McClements L. Risk of pre-eclampsia in women taking metformin: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2018 Feb;35(2):160-172. doi: 10.1111/dme.13523
190. Cluver C, Walker SP, Mol BW, Hall D, Hiscock R, Brownfoot FC, Kaitu'u-Lino TJ, Tong S. A double blind, randomised, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy of metformin to treat preterm pre-eclampsia (PI2 Trial): study protocol. *BMJ Open*. 2019 Apr 24;9(4):e025809. doi: 10.1136/bmjopen-2018-025809
191. Feig D. Meta-analysis suggests that metformin may reduce pre-eclampsia compared with insulin use during pregnancy. *BMJ Evid Based Med*. 2019 Apr;24(2):72-73. doi: 10.1136/bmjebm-2018-110975
192. Onda K, Tong S, Beard S, Binder N, et al. Proton Pump Inhibitors Decrease Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1 and Soluble Endoglin Secretion, Decrease Hypertension, and Rescue Endothelial Dysfunction. *Hypertension*. 2017 Mar;69(3):457-468. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08408
193. Saito J, Yakuwa N, Sandaiji N, Kawasaki H, Kaneko K, Suzuki T, Yamatani A, Sago H, Murashima A. Esomeprazole During Pregnancy and Lactation: Esomeprazole Levels in Maternal Serum, Cord Blood, Breast Milk, and the Infant's Serum. *Breastfeed Med*. 2020 Sep;15(9):598-601. doi: 10.1089/bfm.2020.0175
194. Lai T, Wu M, Liu J, Luo M, He L, Wang X, Wu B, Ying S, Chen Z, Li W, Shen H. Acid-Suppressive Drug Use During Pregnancy and the Risk of Childhood Asthma: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2018 Feb;141(2):e20170889. doi: 10.1542/peds.2017-0889.

195. Saleh L, Samantar R, Garrelds IM, van den Meiracker AH, Visser W, Danser AHJ. Low Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1, Endoglin, and Endothelin-1 Levels in Women With Confirmed or Suspected Preeclampsia Using Proton Pump Inhibitors. *Hypertension*. 2017 Sep;70(3):594-600. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09741
196. Hastie R, Bergman L, Cluver CA, Wikman A, Hannan NJ, Walker SP, Wikström AK, Tong S, Hesselman S. Proton Pump Inhibitors and Preeclampsia Risk Among 157 720 Women. *Hypertension*. 2019 May;73(5):1097-1103. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12547
197. Cluver CA, Hannan NJ, van Papendorp E, Hiscock R, Beard S, Mol BW, Theron GB, Hall DR, Decloedt EH, Stander M, Adams KT, Rensburg M, Schubert P, Walker SP, Tong S. Esomeprazole to treat women with preterm preeclampsia: a randomized placebo controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Oct;219(4):388.e1-388.e17. doi: 10.1016/j.ajog.2018.07.019
198. Cluver CA, Hannan NJ, van Papendorp E, Hiscock R, Beard S, Mol BW, Theron GB, Hall DR, Decloedt EH, Stander M, Adams KT, Rensburg M, Schubert P, Walker SP, Tong S. Esomeprazole to treat women with preterm preeclampsia: a randomized placebo controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Oct;219(4):388.e1-388.e17. doi: 10.1016/j.ajog.2018.07.019. ; Sandrim VC, Caldeira-Dias M, Montenegro MF. Esomeprazole to treat women with preeclampsia: possible implications in the nitric oxide homeostasis. *Am J Obstet Gynecol*. 2019 Feb;220(2):206-207. doi: 10.1016/j.ajog.2018.10.008.
199. Brownfoot FC, Hannan NJ, Cannon P, Nguyen V, Hastie R, Parry LJ, Senadheera S, Tuohey L, Tong S, Kaitu'u-Lino TJ. Sulfasalazine reduces placental secretion of antiangiogenic factors, up-regulates the secretion of placental growth factor and rescues endothelial dysfunction. *EBioMedicine*. 2019 Mar;41:636-648. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.02.013.;
200. Brownfoot FC, Hastie R, Hannan NJ, Cannon P, Nguyen TV, Tuohey L, Cluver C, Tong S, Kaitu'u-Lino TJ. Combining metformin and sulfasalazine additively reduces the

secretion of antiangiogenic factors from the placenta: Implications for the treatment of preeclampsia. *Placenta*. 2020 Jun;95:78-83. doi: 10.1016/j.placenta.2020.04.010.

201. Brownfoot FC, Tong S, Hannan NJ, Hastie R, Cannon P, Tuohey L, Kaitu'u-Lino TJ. YC-1 reduces placental sFlt-1 and soluble endoglin production and decreases endothelial dysfunction: A possible therapeutic for preeclampsia. *Mol Cell Endocrinol*. 2015 Sep 15;413:202-8. doi: 10.1016/j.mce.2015.06.033].

202. Preeclampsia. Pathophysiology, challenges, and perspectives Rana S., Lemoine E., Granger J., Ananth Karumanchi S. *Circ Res*. 2019;124:1094-1112.

203. Staff AC. The two-stage placental model of preeclampsia: An update. *J Reprod Immunol*. 2019;134-135:1-10.

204. Lopes Van Balen V.A., Vanganswinkel T. A. G., DE Haas S., et al. Physiological adaptation of endothelial function to pregnancy: systematic review and meta-analysis *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50: 697–708.

205. Emeasoba EU, McLaren RA Jr, Landau R, et al. Predicting Preeclampsia with Noninvasive Measures of Endothelial Dysfunction: A Pilot Study. *AJP Rep*. 2020;10(1):e20-e25.

206. Khadieva TA, Pokrovskaya TG, Belousova YV (2019) Pharmacological correction of endothelial dysfunction using ademethionin and taurine. *Research Results in Pharmacology* 5(2): 13–21.

207. Phipps E, Prasanna D, Brima W, Jim B. Preeclampsia: Updates in Pathogenesis, Definitions, and Guidelines. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(6):1102-1113.

208. Preeclampsia. Pathophysiology, challenges, and perspectives Sarosh Rana, Elizabeth Lemoine, Joey Granger, S. Ananth Karumanchi *Circ Res* . 2019 ;124:1094 -1112.

209. Cartwright JE, Fraser R, Leslie K, Wallace AE, James JL. Remodelling at the maternal-fetal interface: relevance to human pregnancy disorders. *Reproduction*. 2010;140(6):803-813. doi:10.1530/REP-10-0294.

210. Taylor, Anthony H; Melford, Sarah E; and Konje, Justin C (January 2013) *Clinical Chemistry in Pregnancy*.

211. Gebb J, Dar P. spiral artery blood ow in prediction of pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology* . Color Doppler ultrasound of spiral artery blood ow for prediction hypertensive disorders and intra uterine rows restriction: a longitudinal study. *Prenat Diagn*. 2007; 27 (11): 1011-6.
212. Physiological adaptation of endothelial function to pregnancy : systematic review and meta - analysis V. A. Lopes Van Balen , T.A.G.Vangansewinkel, S. DE Haas1, Set al. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50: 697-708.
213. Role of the fetoplacental endothelium in fetal growth restriction with abnormal umbilical artery doppler velocimetry Emily J Su *Am J Obstet Gynecol*. 2015 October; 213(40): S 123- S 130.
214. Thomas P, Pang Y. Protective actions of progesterone in the cardiovascular system: potential role of membrane progesterone receptors (mPRs) in mediating rapid effects. *Steroids*. 2013 Jun;78(6):583-8. doi: 10.1016/j.steroids.2013.01.003.
215. Boeldt DS, Bird IM. Vascular adaptation in pregnancy and endothelial dysfunction in preeclampsia. *J Endocrinol*. 2017 Jan;232(1):R27-R44. doi: 10.1530/JOE-16-0340.
216. Traub O, Berk BC. Laminar shear stress: mechanisms by which endothelial cells transduce an atheroprotectiveforce. *ArteriosclerThrombVascBiol*. 1998 May;18(5):677-85.
217. Nirupama R, Divyashree S, Janhavi P, Muthukumar SP, Ravindra PV. Preeclampsia: Pathophysiology and management. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2021 Feb;50(2):101975. doi: 10.1016/j.jogoh.2020.101975.
218. Brandão AH, Evangelista AA, Martins RM, Leite HV, Cabral AC. Prediction of early and late preeclampsia by flow-mediated dilation of the brachial artery. *Radiol Bras*. 2014 Jul-Aug;47(4):206-9. doi: 10.1590/0100-3984.2013.1894.
219. Rajakumar A, Cerdeira AS, Rana S, et al. Transcriptionally active syncytial aggregates in the maternal circulation may contribute to circulating soluble fms-like tyrosine kinase 1 in preeclampsia. *Hypertension*. 2012; 59: 256-64.



220. Naljayan MV, Karumanchi SA. New developments in the pathogenesis of preeclampsia. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2013;20(3):265-270. doi:10.1053/j.ackd.2013.02.003.
221. Eremina V, Sood M, Haigh J,. Glomerular-specific alterations of VEGF- A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases. *J Clin Invest.* 2003; 111: 707–16.
222. Maharaj AS, Walshe TE, Saint-Geniez M, et al. VEGF and TGF-beta are required for the maintenance of the choroid plexus and ependyma. *J Exp Med.* 2008;205:491–501.
223. Laragh JL , Brenner BM, eds. Hypertension. 2nd ed . New York, NY: Raven Press; 1995:2407–2426.
224. Fisher SJ, Roberts JM. Defects in placentation and placental perfusion. In: Linheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG, eds. *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy.* 2nd ed. Stanford, CT: Appleton & Lange; 1999:377–394.
225. Granger JP., Alexander BT., Llinas MT., BennettWA., Khalil RA. Pathophysiology hypertension during preeclampsia linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *Hypertension.* 2001; 38[2]: 718-722.
226. Bainbridge SA, Farley AE, McLaughlin BE, et al. Carbon monoxide perfusion pressure в isolated placenta. *Placenta.* 2002; 23 (8-9): 563-569.
227. McCaig D, Lyall F. Inhibitors of heme oxygenase reduce invasion of human primary cytotrophoblast cells in vitro. *Placenta.* 2009;30(6):536-538.
228. Zhao H, Wong RJ, Kalish FS, Nayak NR, Stevenson DK. Effect of heme oxygenase-1 deficiency on placental development. *Placenta.* 2009; 30(10): 868.
229. Cudmore M, Ahmad S, Al-Ani B, et al. Негативне регулювання soluble Flt-1 i soluble endoglin release by heme oxygenase-1. *Circulation.* 2007; 115 (13): 1789-1797.
230. Mehendale R, Hibbard J, Fazleabas A, Leach R. Placental angiogenesis markers sFlt-1 i PlGF: cigarette smoke. *Am J Obstet Gynecol .* 2007 ;197 (4 ) :363.e1-363.e365.
231. Zhou CC, Zhang Y, Irani RA, Zhang H, et al: Angiotensin receptor agonistic autoantibodies induce pre-eclampsia in pregnant mice. *Nat Med.* 2008;14: 855–862.

232. Zhou CC, Ahmad S, Mi T, Xia L, et al.: Angiotensin II induces soluble fmsLike tyrosine kinase-1 release via calcineurin signaling pathway in pregnancy. *Circ Res.* 2007;100:88–95.
233. Zhou CC, Irani RA, Zhang Y, et al. Production in preeclampsia. *Circulation.* 2010; 121: 436-444.
234. Gathiram P, Moodley J. Pre-eclampsia: pathogenesis and pathophysiology. *Cardiovasc J Afr .* 2016;27(2):71-78.
235. Szarka A, Rigó J Jr, Lázár L, Beko G, Molvarec A. Circulating cytokines, chemokines and adhesion molecules in normal pregnancy and preeclampsia determined by multiplex suspension array. *BMC Immunol.* 2010;11:59.
236. Kumar A, Begum N, Prasad S, Agarwal S, Sharma S. IL-10, TNF- $\alpha$  & IFN- $\gamma$ : potencial biomarkers for preeclampsia. *Cell Immunol .* 2013; 283 (1-2): 70-74.
237. Xu L, Lee M, Jeyabalan A, Roberts JM. The relationship of hypovitaminosis D and IL-6 in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2014 Feb;210(2):149.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2013.09.037.
238. Ajith, A. (2015). The role of peripheral natural killer cells in immunocompromised pre-eclamptic and normotensive pregnant black South Africans (Doctoral dissertation).
239. Blois SM, Klapp BF, Barrientos G. Decidualization and angiogenesis in early pregnancy: unravelling the functions of DC and NK cells. *J Reprod Immunol.* 2011 Mar;88(2):86-92. doi: 10.1016/j.jri.2010.11.002.
240. Le Bouteiller, P.; Piccinni, M.-P. REVIEW ARTÍCULO: Human NK Cells in Pregnant Uterus: Why There? *Am. J. Reprod. Immunol.* **2008** , 59 , 401-406.
241. Jena MK, Sharma NR, Petitt M, Maulik D, Nayak NR. Pathogenesis of Preeclampsia and Therapeutic Approaches Targeting the Placenta. *Biomolecules.* 2020; 10 (6): 953.
242. Wallace AE, Host AJ, Whitley GS, Cartwright JE. Decidual natural killer cell interactions with trophoblasts impaired in pregnancies in risks of preeclampsia. *Am J Pathol.* 2013; 183 (6): 1853-1861.

243. Harmon AC, Ibrahim T, Cornelius DC, et al. Placental CD4<sup>+</sup>T cells isolated from preeclamptic women cause preeclampsia-like symptoms in pregnant nude-athymic rats. *Pregnancy Hypertens.* 2019; 15: 7-11.
244. Herse F, LaMarca B. Angiotensin II type 1 receptor autoantibody (AT1-AA)-mediated pregnancy hypertension. *Am J Reprod Immunol.* 2013;69(4):413-418.
245. Weel IC, Baergen RN, Romão-Veiga M, et al. Association між Placental Lesions, Cytokines і Angiogenic Factors в Pregnant Women with Preeclampsia. *PLoS One* . 2016; 11 (6): e0157584.
246. Raio L, Bersinger NA, Malek A, et al. Ultra-high sensitive C-reactive protein під час normal pregnancy and in preeclampsia: a pilot study. *J Hypertens.* 2019; 37 (5): 1012-1017.
247. Penning M, Chua JS, van Kooten C, et al. Classical complement pathway activation in kidney among women with preeclampsia. *Hypertension.* 2015; 66 (1): 117-125.
248. Burwick RM, Fichorova RN, Dawood HY, Yamamoto HS, Feinberg BB Urinary Excretion of C5b-9 in Severe Preeclamp. *Hypertension.* 2013; 62: 1040-1045.
249. Deen ME, Ruurda LG, Wang J, Dekker GA. Risk factors for preeclampsia in multiparous women: primipaternity versus birth interval hypothesis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2006; 19 (2): 79-84.
250. Heim KR, Mulla MJ, Potter JA, Han CS, Guller S, Abrahams VM. Excess glucose induce trophoblast inflammation and limit cell migration through HMGB1 activation of Toll-Like receptor 4. *Am J Reprod Immunol* . 2018; 80 (5): e13044.
251. Dai B, Liu T, Zhang B, Zhang X, Wang Z. The polymorphism for endothelial nitric oxide synthase gene, the level of nitric oxide and the risk for pre-eclampsia: a meta-analysis. *Gene.* 2013;519(1):187-193.
252. Sankaralingam S, Xu H, Davidge ST. Arginase contributes to endothelial cell oxidative stress in response to plasma from women with preeclampsia. *Cardiovasc Res.* 2010;85(1):194-203.

253. Kulandavelu S, Whiteley KJ, Qu D, Mu J, Bainbridge SA, Adamson SL. Endothelial nitric oxide synthase deficiency reduces uterine blood flow, spiral artery elongation, and placental oxygenation in pregnant mice. *Hypertension*. 2012;60(1):231-238.
254. Burton GJ, Jauniaux E. Placental oxidative stress: from miscarriage to preeclampsia. *J Soc Gynecol Investig*. 2004;11(6):342-352.
255. Rajmakers MT, Peters WH, Steegers EA, Poston L. NAD(P)H oxidase associated superoxide production in human placenta from normotensive and pre-eclamptic women. *Placenta*. 2004;25 Suppl A:S85-S89.
256. Yiyenoğlu, Ö.B., Uğur, M.G., Özcan, H.Ç. et al. Assessment of oxidative stress markers in recurrent pregnancy loss: a prospective study. *Arch Gynecol Obstet*. 2014; 289:1337–1340.
257. Lucilla Poston, Natalia Igosheva, Hiten D Mistry, et al., Role of oxidative stress and antioxidant supplementation in pregnancy disorders, *The American Journal of Clinical Nutrition*, Volume 94, Issue suppl\_6, December 2011, Pages 1980S–1985S.
258. Quinlan C. L., Goncalves R. L. S., Hey-Mogensen M., Yadava N., Bunik V. I, Brand M. D. The 2-Oxoacid dehydrogenase complexes in mitochondria can produce superoxide/hydrogen peroxide at much higher rates than complex I. *Journal of Biological Chemistry*. 2014;289(12): 8312–8325.
259. Marilene Brandão Tenório, Raphaela Costa Ferreira, Fabiana Andréa Moura, et al., "Cross-Talk between Oxidative Stress and Inflammation in Preeclampsia", *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, vol. 2019, Article ID 8238727, 26 pages.
260. Poston L, Briley AL, Seed PT, Kelly FJ, Shennan AH; Vitamins in Pre-eclampsia (VIP) Trial Consortium. Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for pre-eclampsia (VIP trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2006;367(9517):1145-1154.
261. Vinayagam D, Leslie K, Khalil A, Thilaganathan B. Preeclampsia - What is to blame? The placenta, maternal cardiovascular system or both? *World J Obstet Gynecol* 2015; 4(4): 77-85.

262. Jia RZ, Liu XM, Wang X, Wu HQ. Relationship between cardiovascular function and fetal growth restriction in women with pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2010;110:61-63.
263. Melchiorre K, Sutherland G, Sharma R, Nanni M, Thilaganathan B. Mid-gestational maternal cardiovascular profile in preterm and term pre-eclampsia: a prospective study. *BJOG*. 2013;120:496-504.
264. Melchiorre K, Sharma R, Thilaganathan B. Cardiovascular implications in preeclampsia: an overview. *Circulation*. 2014;130:703-714.
265. Khalil A, Jauniaux E, Harrington K. Antihypertensive therapy and central hemodynamics in women with hypertensive disorders in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2009;113:646-654.
266. Melchiorre K, Sutherland GR, Watt-Coote I, Liberati M, Thilaganathan B. Severe myocardial impairment and chamber dysfunction in preterm preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2012;31:454-471.
267. Sugerman HJ. Hypothesis: preeclampsia is a venous disease secondary to an increased intra-abdominal pressure. *Med Hypotheses*. 2011;77:841-849.
268. Bloomfield GL, Blocher CR, Fakhry IF, Sica DA, Sugerman HJ. Elevated intra-abdominal pressure increases plasma renin activity and aldosterone levels. *J Trauma*. 1997;42:997-1004; discussion 1004-1005.
269. Gyselaers W, Mullens W, Tomsin K, Mesens T, Peeters L. Role of dysfunctional maternal venous hemodynamics in the pathophysiology of pre-eclampsia: a review. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;38:123-129.
270. Westermeier F., Puebla C., Vega J. L. et al. Equilibrative nucleoside transporters in fetal endothelial dysfunction in diabetes mellitus and hyperglycaemia. *Current Vascular Pharmacology*. 2009; 7(4):435–449.
271. Westermeier F., Salom C., Gonz'alez M. et al. Insulin restores gestational diabetes mellitus-reduced adenosine transport involving differential expression of insulin receptor isoforms in human umbilical vein endothelium. *Diabetes*. 2011;60(6);1677–1687.

272. Eltzschig HK Adenosine: an old drug newly discovered. *Anesthesiology*. 2009; 111(4): 904-915.
273. Thornburg K.L., O'Tierney P.F., Louey S. Review: the placenta is a programming agent for cardiovascular disease. *Placenta*. 2010;31:S54–S59.
274. Bruce K.D., Hanson M.A. The developmental origins, mechanisms, and implications of metabolic syndrome. *Journal of Nutrition*. 2010;140(3):648–652.
275. Catalano P.M., Presley L., Minium J., Hauguel de Mouzon S. Fetuses of obese mothers develop insulin resistance in utero. *Diabetes Care*. 2009;32(6):1076–1080.
276. <https://www.dec.gov.ua/mtd/gipertenzyvni-rozlady-y-vagitnyh/>
277. [https://www.health.qld.gov.au/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0034/139948/g-hdp.pdf](https://www.health.qld.gov.au/__data/assets/pdf_file/0034/139948/g-hdp.pdf).
278. Kinshella MW, Sarr C, Sandhu A, et al; PRECISE Network. Calcium for pre-eclampsia prevention: a systematic review and network meta-analysis to guide personalised antenatal care. *BJOG*. 2022 May 20. doi: 10.1111/1471-0528.17222.
279. Zhao R, Zhou L, Wang S, Xiong G, Hao L. Association between maternal vitamin D levels and risk of adverse pregnancy outcomes: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Food Funct*. 2022 Jan 4;13(1):14-37. doi: 10.1039/d1fo03033g.
280. Silvia Fogacci, Federica Fogacci, Maciej Banach, et al. Vitamin D supplementation and incident preeclampsia: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials, *Clinical Nutrition*. 2020;39(6):1742-1752 - <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.08.015>.
281. Rahnemaei FA, Fashami MA, Abdi F, Abbasi M. Factors effective in the prevention of Preeclampsia:A systematic review. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2020 Mar;59(2):173-182. doi: 10.1016/j.tjog.2020.01.002.
282. Ohtsuki M, Chigusa Y, Mogami H, et al. The effect of celecoxib for treatment of preterm labor on fetuses during the second trimester of pregnancy: A pilot case series. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2022 Mar;61(2):277-281. doi: 10.1016/j.tjog.2022.02.015.
283. Trapani A Jr, Gonçalves LF, Trapani TF, et al. Perinatal and Hemodynamic Evaluation of Sildenafil Citrate for Preeclampsia Treatment: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol*. 2016 Aug;128(2):253-259. doi: 10.1097/AOG.0000000000001518.

284. Hawkes N. Trial of Viagra for fetal growth restriction is halted after baby deaths. *BMJ*. 2018 Jul 25;362:k3247. doi: 10.1136/bmj.k3247.
285. Ma'ayeh M, Rood KM, Kniss D, Costantine MM. Novel Interventions for the Prevention of Preeclampsia. *Curr Hypertens Rep*. 2020 Feb 12;22(2):17. doi: 10.1007/s11906-020-1026-8.
286. Costantine MM, Cleary K, Hebert MF, et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Obstetric-Fetal Pharmacology Research Units Network. Safety and pharmacokinetics of pravastatin used for the prevention of preeclampsia in high-risk pregnant women: a pilot randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Jun;214(6):720.e1-720.e17. doi: 10.1016/j.ajog.2015.12.038.
287. Yebyo HG, Aschmann HE, Kaufmann M, Puhan MA. Comparative effectiveness and safety of statins as a class and of specific statins for primary prevention of cardiovascular disease: A systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis of randomized trials with 94,283 participants. *Am Heart J*. 2019 Apr;210:18-28. doi: 10.1016/j.ahj.2018.12.007.
288. de Alwis N, Beard S, Mangwiro YT, et al. Pravastatin as the statin of choice for reducing pre-eclampsia-associated endothelial dysfunction. *Pregnancy Hypertens*. 2020 Apr;20:83-91. doi: 10.1016/j.preghy.2020.03.004.
289. Costantine MM, West H, Wisner KL, et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Obstetric-Fetal Pharmacology Research Centers (OPRC) Network, Bethesda, MD. A randomized pilot clinical trial of pravastatin versus placebo in pregnant patients at high risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2021 Dec;225(6):666.e1-666.e15. doi: 10.1016/j.ajog.2021.05.018.
290. Lefkou E, Mamopoulos A, Fragakis N, et al. Clinical improvement and successful pregnancy in a preeclamptic patient with antiphospholipid syndrome treated with pravastatin. *Hypertension*. 2014 May;63(5):e118-9. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03115.
291. Tong S, Kaitu'u-Lino TJ, Hastie R, et al. Pravastatin, proton-pump inhibitors, metformin, micronutrients, and biologics: new horizons for the prevention or treatment of

- preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Feb;226(2S):S1157-S1170. doi: 10.1016/j.ajog.2020.09.014.
292. Wang F, Cao G, Yi W, Li L, Cao X. Effect of metformin on a preeclampsia-like mouse model induced by high-fat diet. *Biomed Res Int.* 2019 Dec 7;2019:6547019. doi: 10.1155/2019/6547019.
293. Перспективні напрямки для створення стратегії ефективної медикаментозної профілактики прееклампсії: (огляд літератури) / Д. Г. Коньков, Г. В. Бєвз, А. О. Піскун, О. В. Боднарчук // Репродуктивне здоров'я жінки. - 2022. - № 3 (58). - С. 49-61. - DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.3.2022.262376>.
294. Kalafat E, Sukur YE, Abdi A, Thilaganathan B, Khalil A. Metformin for prevention of hypertensive disorders of pregnancy in women with gestational diabetes or obesity: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018 Dec;52(6):706-714. doi: 10.1002/uog.19084.
295. Tong S, Kaitu'u-Lino TJ, Hastie R, et al. Pravastatin, proton-pump inhibitors, metformin, micronutrients, and biologics: new horizons for the prevention or treatment of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Feb;226(2S):S1157-S1170. doi: 10.1016/j.ajog.2020.09.014.
296. Onda K, Tong S, Beard S, Binder N, et al. Proton pump inhibitors decrease soluble fms-like tyrosine kinase-1 and soluble endoglin secretion, decrease hypertension, and rescue endothelial dysfunction. *Hypertension.* 2017 Mar;69(3):457-468. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08408.
297. Saito J, Yakuwa N, Sandaiji N, et al. Esomeprazole during pregnancy and lactation: esomeprazole levels in maternal serum, cord blood, breast milk, and the infant's serum. *Breastfeed Med.* 2020 Sep;15(9):598-601. doi: 10.1089/bfm.2020.0175.
298. Hannan NJ, Binder NK, Beard S et al. Melatonin enhances antioxidant molecules in the placenta, reduces secretion of soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFLT) from primary trophoblast but does not rescue endothelial dysfunction: An evaluation of its potential to treat preeclampsia. *PLoS One.* 2018 Apr 11;13(4):e0187082. doi: 10.1371/journal.pone.0187082.



299. Li F, Fushima T, Oyanagi G, et al. Nicotinamide benefits both mothers and pups in two contrasting mouse models of preeclampsia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 Nov 22;113(47):13450-13455. doi: 10.1073/pnas.1614947113.
300. Monari F, Menichini D, Pignatti L, et al. Effect of L-arginine supplementation in pregnant women with chronic hypertension and previous placenta vascular disorders receiving Aspirin prophylaxis: a randomized control trial. *Minerva Obstet Gynecol*. 2021 Dec;73(6):782-789. doi: 10.23736/S2724-606X.21.04827-2.
301. Xu L, Wang X, Wang C, Li W, Liu H. L-arginine supplementation improved neonatal outcomes in pregnancies with hypertensive disorder or intrauterine growth restriction: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr*. 2022 May 23;41(7):1512-1522. doi: 10.1016/j.clnu.2022.05.014.
302. [http://files.knmu.edu.ua:8181/upload/redakt/raz\\_vr/borzenko\\_dys.pdf](http://files.knmu.edu.ua:8181/upload/redakt/raz_vr/borzenko_dys.pdf)
303. Vadillo-Ortega F, Perichart-Perera O, Espino S, Avila-Vergara MA, Ibarra I, Ahued R, et al. Effect of supplementation during pregnancy with L-arginine and antioxidant vitamins in medical food on pre-eclampsia in high risk population: randomised controlled trial. *BMJ*. 2011;342:d2901. doi: 10.1136/bmj.d2901.
304. So S, Yamaguchi W, Murabayashi N, Miyano N, Tawara F, Kanayama N. Beneficial effect of l-arginine in women using assisted reproductive technologies: a small-scale randomized controlled trial. *Nutr Res*. 2020;82:67-73. doi: 10.1016/j.nutres.2020.08.008.
305. Menichini D, Feliciello L, Neri I, Facchinetti F. L-Arginine supplementation in pregnancy: a systematic review of maternal and fetal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2023;36(1):2217465. doi: 10.1080/14767058.2023.2217465.
306. Rytlewski K, Olszanecki R, Lauterbach R, Grzyb A, Kiec-Wilk B, Dembinska-Kiec A, et al. Effects of oral L-arginine on the pulsatility indices of umbilical artery and middle cerebral artery in preterm labor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;138(1):23-8. doi: 10.1016/j.ejogrb.2007.06.024.
307. Monari F, Menichini D, Pignatti L, Basile L, Facchinetti F, Neri I. Effect of L-arginine supplementation in pregnant women with chronic hypertension and previous

- placenta vascular disorders receiving Aspirin prophylaxis: a randomized control trial. *Minerva Obstet Gynecol.* 2021;73(6):782-9. doi: 10.23736/S2724-606X.21.04827-2.
308. Groten T, Lehmann T, Städtler M, Komar M, Winkler JL, Condic M, et al. Effect of pentaerythritol tetranitrate (PETN) on the development of fetal growth restriction in pregnancies with impaired uteroplacental perfusion at midgestation-a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2023;228(1):e1-12. doi: 10.1016/j.ajog.2022.07.028.
309. Goto E. Meta-regression analysis to evaluate relationships between maternal blood levels of placentation biomarkers and low delivery weight. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;142(2):148-55. doi: 10.1002/ijgo.12517.
310. Xu L, Wang X, Wang C, Li W, Liu H. l-arginine supplementation improved neonatal outcomes in pregnancies with hypertensive disorder or intrauterine growth restriction: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr.* 2022;41(7):1512-22. doi: 10.1016/j.clnu.2022.05.014.
311. Roman A, Desai N, Rochelson B, Gupta M, Solanki M, Xue X, et al. Maternal magnesium supplementation reduces intrauterine growth restriction and suppresses inflammation in a rat model. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208:383.e1-7.
312. Tomimori-Gi K, Katsuragi S, Kodama Y, et al. Low-dose aspirin therapy improves decidual arteriopathy in pregnant women with a history of preeclampsia. *Virchows Arch.* 2022 Jul 30. doi: 10.1007/s00428-022-03388-3.
313. Fogacci S, Fogacci F, Banach M, et al; Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group. Vitamin D supplementation and incident preeclampsia: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Nutr.* 2020 Jun;39(6):1742-1752. doi: 10.1016/j.clnu.2019.08.015.
314. Whittington, C. M., Danastas, K., Grau, et al. Expression of VEGF 111 and other VEGF-A variants in the rat uterus is correlated with stage of pregnancy. *Journal of comparative physiology. Biochemical, systemic, and environmental physiology.* 2018;187(2):353–360. <https://doi.org/10.1007/s00360-016-1040-y>.
315. Margioulas-Siarkou, G., Margioulas-Siarkou, C., et al. Soluble endoglin concentration in maternal blood as a diagnostic biomarker of preeclampsia: A systematic review and meta-

analysis. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2021;258:366–381. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.01.039>.

316. Makrides, M., Crosby, D. D., Bain, E., & Crowther, C. A. Magnesium supplementation in pregnancy. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2014(4), CD000937. <https://doi.org/10.1002/14651858>.

317. Shaikh K, Das CM, Baloch GH, Abbas T, Fazlani K, Jaffery MH, et al. Magnesium associated complications in pregnant women. *World Appl Sci J* 2012;17:1074-8.

318. Bullarbo M, Ödman N, Nestler A, Nielsen T, et al. Magnesium supplementation to prevent high blood pressure in pregnancy: a randomised placebo control trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2013 Dec;288(6):1269-74. doi: 10.1007/s00404-013-2900-2.

319. Yuan J, Yu Y, Zhu T, Lin X, Jing X, Zhang J. Oral magnesium supplementation for the prevention of preeclampsia: a meta-analysis or randomized controlled trials. *Biol Trace Elem Res*. 2022 Aug;200(8):3572-3581. doi: 10.1007/s12011-021-02976-9.

320. Doyle W, Crawford MA, Wynn AH, Wynn SW. Maternal magnesium intake and pregnancy outcome. *Magnes Res* 1989;2:205-10.

321. Деклараційний патент на корисну модель № 77984 А Україна, МПК А61В 10/00. Спосіб неінвазивної діагностики функціонального стану ендотелію при вагітності / Запорожан В.М., Коньков Д.Г., Галич С.Р., Луцкер О.Л.; заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. - № U 2012074361; заявл. 19.06.2012; опубл. 11.03.2013. Бюлетень № 5.

322. [https://www.medcalc.org/calc/diagnostic\\_test.php](https://www.medcalc.org/calc/diagnostic_test.php)