

Міністерство освіти і науки України
Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

Біологічний факультет

Кафедра генетики і цитології

До захисту допущено

Кафедрою генетики і цитології протокол № _____ від _____

завідувач кафедри

(підпис)

Наталя ВОЛКОВА

(ім'я, прізвище)

«11» грудня 2025 р.

Кваліфікаційна робота
здобувача другого (магістерського) рівня вищої освіти

**Аналіз порушень білкового обміну та судинного тону́су як факто-
рів ризику виникнення прееклампсії**

(назва роботи)

Спеціальність (спеціалізація) 091 Біологія та біохімія

(код та найменування спеціальності; спеціалізації спеціальності - за наявності)

Освітня програма

Генетика

(назва освітньої програми)

Виконавець

(підпис)

Анастасія ВИРУЧЕК

(ім'я, прізвище)

Науковий керівник

(підпис)

Наталя ВОЛКОВА

(ім'я, прізвище)

Науковий консультант

Ольга БОЛДИЖЄВА (лікар-лаборант,
Державне некомерційне підприємство
"Український медичний центр акушерства,
гінекології та репродуктології МОЗ
України")

(підпис)

(ім'я, прізвище)

Харків – 2025

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота магістра. – Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, біологічний факультет, кафедра генетики і цитології. – Харків, 2025.

Кваліфікаційна робота присвячена дослідженню метаболічних та фізіологічних змін в організмі вагітної жінки, що можуть бути факторами ризику розвитку прееклампсії. У роботі проведено огляд і аналіз сучасних наукових джерел, систематизовано відомості про роль метилювання ДНК, модифікацій гістонів та мікроРНК у регуляції експресії генів, що беруть участь у патогенезі прееклампсії. Висвітлено значення дисбалансу білкового метаболізму й судинної дисфункції у формуванні клінічних проявів патології.

Дослідження показало, що у вагітних із гестаційною артеріальною гіпертензією спостерігаються достовірні порушення білкового обміну, що проявляються змінами у системі гемостазу: зниження кількості тромбоцитів, підвищення агрегації, збільшення рівня фібриногену та активація фібринолітичної системи, що вказує на нестійку рівновагу між тромбогенним і антикоагуляційним потенціалом.

Клінічні прояви прееклампсії у дослідженій групі вагітних характеризувалися зниженням рухової активності плода, порушенням тонуусу та дихальних рухів, що свідчить про погіршення функціонального стану фетоплацентарної системи та високий ризик розвитку плацентарної недостатності.

Обсяг роботи – 52 сторінки, включаючи 12 таблиць, 4 рисунки та 40 використаних джерел.

Ключові слова: прееклампсія, білковий обмін, судинний тонус, плацентарна дисфункція, епігенетика, метилювання ДНК, мікроРНК, гістонові модифікації.

ANNOTATION

Master's Thesis. – V. N. Karazin Kharkiv National University, Faculty of Biology, Department of Genetics and Cytology. – Kharkiv, 2025.

The thesis is devoted to the study of metabolic and physiological changes in the body of a pregnant woman that may be risk factors for the development of preeclampsia. The thesis reviews and analyzes current scientific sources and systematizes information on the role of DNA methylation, histone modifications, and microRNA in the regulation of gene expression involved in the pathogenesis of preeclampsia. The significance of protein metabolism imbalance and vascular dysfunction in the formation of clinical manifestations of pathology is highlighted.

The study showed that pregnant women with gestational hypertension have significant protein metabolism disorders, manifested by changes in the hemostasis system: a decrease in platelet count, increased aggregation, increased fibrinogen levels, and activation of the fibrinolytic system, indicating an unstable balance between thrombogenic and anticoagulant potential.

Clinical manifestations of preeclampsia in the study group of pregnant women were characterized by decreased fetal motor activity, impaired tone and respiratory movements, indicating a deterioration in the functional state of the fetoplacental system and a high risk of placental insufficiency.

The thesis comprises 52 pages, including 12 tables, 4 figures, and 40 references.

Keywords: preeclampsia, epigenetics, DNA methylation, microRNAs, histone modifications, protein metabolism, vascular tone, placental dysfunction.

ЗМІСТ

ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	9
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ	26
2.1. Характеристика досліджуваної вибірки та методи дослідження...	26
2.2. Методи статистичного аналізу даних	27
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ	29
Висновки	45
Список використаних джерел	47

ВСТУП

Сучасна медицина стикається з низкою серйозних проблем у сфері охорони здоров'я, серед яких особливої уваги потребує своєчасна діагностика та профілактика ускладнень під час вагітності. Одним із таких небезпечних станів є прееклампсія — мультисистемне ураження, що характеризується підвищенням артеріального тиску та порушенням білкового обміну у вагітних жінок. Патогенез прееклампсії залишається недостатньо вивченим, однак сучасні дослідження підкреслюють важливу роль епігенетичних механізмів у розвитку цього захворювання.

Особливу загрозу становить раннє виникнення епігенетичних порушень, які впливають на функціонування ендотелію судин, баланс білкового обміну та регуляцію судинного тону. Ці зміни можуть призводити до тяжких ускладнень як для матері, так і для плода, включно з розвитком внутрішньоутробної затримки росту, передчасними пологам та підвищеним ризиком материнської та неонатальної смертності.

На фоні сучасного зростання захворюваності на прееклампсію та складності її своєчасної діагностики необхідність у вивченні молекулярних і епігенетичних механізмів стає надзвичайно актуальною. Дослідження епігенетичних маркерів дозволяє не лише глибше зрозуміти патогенез захворювання, але й відкрити перспективи для розробки нових методів ранньої діагностики та цільової терапії.

Актуальність роботи зумовлена необхідністю дослідження прееклампсії, яка є однією з найсерйозніших патологій вагітності, яка й досі залишається провідною причиною материнської та перинатальної смертності у світі. Частота її виникнення коливається від 2 до 8 % усіх вагітностей, однак у країнах із недостатнім рівнем медичної допомоги показники сягають 10–12 %. Сучасні уявлення про патогенез прееклампсії базуються на концепції плацентарної дисфункції, системної ендотеліальної дисфункції та порушення взаємодії між материнським організмом і плодом.

В останні роки особливу увагу привертають епігенетичні механізми регуляції експресії генів, що визначають перебудову плацентарних судин, білковий обмін і судинний тонус. Їхній дисбаланс може виступати ключовою ланкою у розвитку патології. Вивчення цих процесів є важливим для розробки методів ранньої діагностики, профілактики та індивідуалізованих підходів до лікування вагітних із ризиком розвитку прееклампсії.

Прееклампсія є одним із найбільш тяжких ускладнень вагітності, що суттєво впливає на здоров'я матері та плода. Вона характеризується підвищенням артеріального тиску, порушенням білкового обміну та дисфункцією судин, що часто призводить до серйозних ускладнень, включно з передчасними пологамі, внутрішньоутробною затримкою розвитку плода, а також підвищеним ризиком материнської та неонатальної смертності. Незважаючи на значні досягнення сучасної акушерської медицини, етіопатогенез прееклампсії залишається недостатньо вивченим, що обмежує ефективність ранньої діагностики та профілактики цього стану.

За останні десятиліття зростає інтерес до ролі епігенетичних механізмів у розвитку прееклампсії. Наукові дані свідчать, що зміни у метилюванні ДНК, модифікації гістонів та регуляція експресії генів за допомогою мікроРНК можуть безпосередньо впливати на функціонування плаценти, баланс білкового обміну та судинний тонус. Порушення цих процесів призводять до формування ключових клінічних проявів прееклампсії. Вивчення епігенетичних маркерів не лише дозволяє глибше зрозуміти молекулярні механізми розвитку захворювання, а й відкриває перспективи для розробки нових підходів до ранньої діагностики та персоналізованої профілактики.

Актуальність дослідження також зумовлена глобальним зростанням захворюваності на прееклампсію, що підтверджується статистикою ускладнень вагітності, а також недостатньою ефективністю існуючих методів прогнозування та лікування. Інтеграція епігенетичних даних з

клінічними та біохімічними показниками дозволяє створити більш точні моделі ризику розвитку прееклампсії, що має велике значення для зниження материнської та перинатальної смертності. Таким чином, дослідження епігенетичних механізмів прееклампсії є надзвичайно актуальним, оскільки сприяє розширенню наукових знань про патогенез захворювання, підвищенню ефективності клінічної діагностики та створенню нових стратегій профілактики ускладнень вагітності.

Мета роботи — здійснити порівняльний аналіз комплексу фізіологічних показників вагітних та плоду в нормі та при прееклампсії, визначити фактори ризику розвитку прееклампсії.

Завдання дослідження:

1. Проаналізувати сучасні наукові дані про прееклампсію як комплексну медико-біологічну проблему.
2. Узагальнити відомості щодо ролі епігенетичних механізмів у регуляції експресії генів, що беруть участь у розвитку патології.
3. Вивчити зв'язок між порушеннями білкового обміну та клінічними проявами прееклампсії.
4. Охарактеризувати значення судинного тону та ендотеліальної дисфункції у формуванні захворювання.

Об'єкт дослідження — процеси епігенетичної регуляції та їх вплив на розвиток прееклампсії у вагітних жінок, а також механізми порушення білкового обміну і судинного тону.

Предмет дослідження — епігенетичні зміни (наприклад, метилювання ДНК, модифікації гістонів, регуляція мікроРНК), які впливають на порушення білкового обміну та дисфункцію судин у пацієнток із прееклампсією

Методологія:

Аналітичні та теоретичні методи: аналіз наукової літератури та сучасних досліджень з теми епігенетики, прееклампсії та метаболічних порушень;

систематизація і узагальнення наявних даних про механізми регуляції білкового обміну і судинного тонусу.

Експериментальні методи: біохімічні дослідження (визначення рівнів білків, ферментів та маркерів ендотеліальної дисфункції); молекулярно-біологічні методи (аналіз метилування ДНК, експресія генів, пов'язаних із білковим обміном та судинною функцією, визначення рівня мікроРНК).

Наукова новина даної роботи полягає в комплексному аналізі взаємозв'язку між епігенетичними змінами, білковим обміном і судинним тонусом при прееклампсії. У роботі систематизовано сучасні дані про участь метилування ДНК, модифікацій гістонів та мікроРНК у патогенезі захворювання. Вперше розглянуто інтегративний підхід до розуміння патофізіології прееклампсії, що дозволяє поєднати молекулярні та клінічні аспекти патології.

Практична значущість: Отримані результати дозволяють поглибити розуміння патогенезу прееклампсії, що має вагоме значення для молекулярної біології та медицини. Практичне значення полягає у можливості використання даних дослідження для створення нових біомаркерів ранньої діагностики та профілактики прееклампсії, а також у розробці рекомендацій для ведення вагітних із груп ризику.

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Прееклампсія як медико-біологічна проблема

Прееклампсія є одним із найбільш серйозних ускладнень вагітності, що займає провідне місце серед причин материнської та перинатальної захворюваності й смертності у світі. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, щорічно від прееклампсії та її ускладнень гине близько 50 тисяч жінок, а ще сотні тисяч зазнають тяжких наслідків для здоров'я. Патологія розвивається переважно у другій половині вагітності та характеризується поєднанням гіпертензії, протеїнурії та системних порушень з боку життєво важливих органів.

У класичному визначенні прееклампсія розглядається як багатофакторний синдром, що виникає після 20-го тижня гестації у жінок, які раніше не мали артеріальної гіпертензії. Ключовими діагностичними критеріями є підвищення артеріального тиску понад 140/90 мм рт. ст. у поєднанні з протеїнурією (≥ 300 мг білка на добу). Проте сучасні підходи до діагностики значно розширили це визначення: навіть за відсутності протеїнурії діагноз може бути встановлений при наявності ознак ураження печінки, нирок, центральної нервової системи, системи згортання крові чи затримки росту плода.

З клінічної точки зору прееклампсія є однією з форм гестаційної гіпертензії, проте відрізняється більш тяжким перебігом та високим ризиком ускладнень. Патологія може прогресувати до еклампсії, що супроводжується судомою та комою, а також до синдрому HELLP (гемоліз, підвищення рівня печінкових ферментів та тромбоцитопенія), які становлять безпосередню загрозу життю матері й плода.

Прееклампсія належить до найнебезпечніших форм гіпертензивних розладів у вагітних через її негативний вплив як на матір, так і на плід. На сучасному етапі вона розглядається як клінічний прояв гестаційної

ендотеліопатії. Порушення цілісності та функцій судинної стінки обумовлені надмірною, неконтрольованою продукцією низки біологічно активних речовин (зокрема ендотеліну та прозапальних цитокінів). У першу чергу страждають нирки, печінка, серцево-судинна система та головний мозок [4]. Серед основних симптомів виділяють підвищення артеріального тиску внаслідок вазоспазму та протеїнурію, що формується через ураження клубочкової фільтрації (гломерулярний ендотеліоз).

Згідно з прийнятою концепцією, критеріями діагностики прееклампсії є поява нових випадків гіпертензії під час вагітності (підвищення діастолічного АТ понад 90 мм рт. ст.) та протеїнурія понад 0,3 г/добу [20]. Хоча клінічні прояви захворювання здебільшого з'являються у другій половині гестації, патофізіологічні зрушення, зокрема порушення плацентації, починають формуватися вже в I триместрі [15].

За статистичними даними, поширеність прееклампсії коливається в межах 8–16%. Вона розвивається у 6–12% жінок без супутньої патології та у 20–40% вагітних із хронічними соматичними захворюваннями [1]. Частота еклампсії у розвинених країнах становить у середньому 1 випадок на 2000–3500 пологів, що залежить від рівня медичного спостереження та соціально-економічних умов [16]. У 10–20% пацієнток із тяжкою прееклампсією формується HELLP-синдром [18].

Незважаючи на розвиток медицини, протягом останнього десятиліття прееклампсія посідає третє місце серед причин материнської смертності після кровотеч і септичних ускладнень [12, 13]. Доведено, що жінки, які перенесли прееклампсію, у майбутньому мають вищий ризик розвитку хронічних захворювань: артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, патології нирок і щитоподібної залози [5]. При тяжкому перебігу захворювання ризик виникнення гіпертонічної хвороби зростає у 3,7 раза, ішемічної хвороби серця – у 2,7 раза, інсульту – у 1,81 раза, тромбоемболії легеневої артерії – у 1,79 раза, а загальна смертність – у 1,5 раза порівняно із середньою популяцією жінок [19].

Вагоме значення прееклампсія має й у структурі перинатальної смертності. До 18% випадків антенатальної загибелі плода пов'язані з гіпертензивними ускладненнями вагітності. Ризик загибелі новонародженого у матерів із прееклампсією зростає у 5 разів, а при поєднанні з відшаруванням плаценти – у 45 разів [19]. В Україні перинатальна смертність при прееклампсії за даними різних авторів становить 10–30%, що значно перевищує середні показники (14,8–16,5‰) [6].

Ці дані свідчать про необхідність своєчасного вибору ефективної та безпечної тактики ведення вагітних із прееклампсією.

Відповідно до рекомендацій провідних міжнародних організацій – WHO, FIGO, ACOG, RCOG, SOGC та інших, основними напрямками терапії є:

- запобігання судомним нападам;
- контроль і стабілізація артеріального тиску;
- проведення інфузійної терапії;
- визначення оптимальних термінів і методів розродження.

Препаратом вибору для профілактики та купірування судом є магнію сульфат у стандартних дозах (4 г навантажувально, далі – 1 г/год), який перевершує інші засоби за ефективністю профілактики еклампсії [18]. Щодо гіпотензивної терапії, то вона базується на регіональних протоколах і доступності препаратів. При тяжкій гіпертензії ($>160/110$ мм рт. ст.) показане активне медикаментозне зниження тиску, тоді як при помірній гіпертензії рішення приймається індивідуально [19].

Інфузійна терапія потребує особливої обережності, оскільки надмірне введення рідини здатне викликати набряк легень і гострий респіраторний дистрес-синдром. Рекомендовано обмежувати швидкість введення до 40–45 мл/год (максимально 80 мл/год), перевагу слід надавати кристалоїдним розчинам [19].

У патогенезі захворювання ключовим є генералізований вазоспазм, ендотеліальна дисфункція та підвищення проникності судин, що призводить до гіпоксії органів, ураження ЦНС, нирок, печінки й порушень обміну речовин [2, 7]. Це обґрунтовує необхідність ретельно контрольованої інфузійної терапії, яка залишається одним із провідних напрямів у лікуванні прееклампсії.

Епідеміологічні аспекти.

Частота виникнення прееклампсії коливається у межах 2–8 % усіх вагітностей, однак показники істотно відрізняються залежно від країни, етнічних особливостей, соціально-економічних умов та доступності медичної допомоги. У розвинених країнах завдяки ранній діагностиці та контролю ризиків показники смертності значно нижчі, проте у країнах із низьким рівнем доходу прееклампсія залишається головною причиною материнської смертності.

Фактори ризику розвитку прееклампсії різноманітні й охоплюють як медико-біологічні, так і соціальні аспекти. Серед них – перша вагітність, багатоплідна вагітність, вік матері менше 18 або більше 35 років, ожиріння, хронічна артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, захворювання нирок, системні автоімунні патології. Також важливе значення має спадкова схильність: наявність випадків прееклампсії у матері або сестер вагітної суттєво підвищує ризик розвитку захворювання.

Патогенетичні уявлення.

Традиційно прееклампсія розглядається як результат порушень у системі «мати – плацента – плід». Ключовим патогенетичним механізмом вважають аномальну інвазію трофобласту та недостатню трансформацію спіральних артерій у матці (Рис. 1). У нормі ці судини зазнають значної перебудови під впливом клітин трофобласту, що забезпечує низькоопірний кровотік до плаценти. При прееклампсії ця перебудова є неповною, що призводить до гіпоксії та ішемії плаценти, утворення факторів ангіогенного

дисбалансу, вивільнення прозапальних цитокінів та реактивних форм кисню у системний кровотік матері.

Внаслідок цього формується системна ендотеліальна дисфункція, що проявляється вазоконстрикцією, підвищенням проникності судин, активацією згортальної системи та розвитком поліорганичних уражень. У сучасних дослідженнях підкреслюється роль епігенетичних змін у плаценті та імунних клітинах матері, які модулюють експресію генів, що відповідають за ангіогенез, запальну реакцію, метаболізм білків та регуляцію судинного тонуусу.

Клінічні прояви та ускладнення.

Клінічні прояви преєклампсії відрізняються значною варіабельністю – від безсимптомного підвищення артеріального тиску до тяжких станів із вираженою протеїнурією, генералізованими набряками, головним болем, зоровими порушеннями, болем у верхній частині живота та судомами. Часто патологія супроводжується внутрішньоутробною затримкою росту плода та передчасними пологами (Рис. 2).

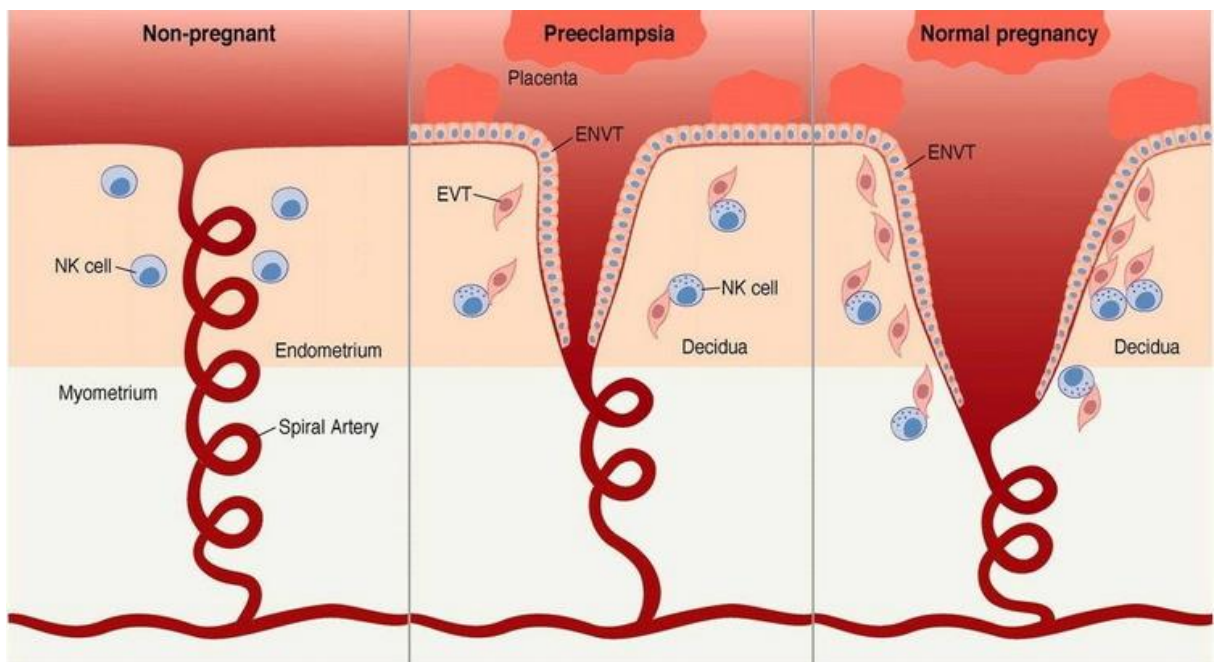


Рис. 1. Патогенез та клінічні прояви преєклампсії

Серед материнських ускладнень найчастіше відзначають: гостру ниркову недостатність, набряк легень, відшарування плаценти, інсульт, ДВЗ-синдром. Для плода прееклампсія становить ризик гіпоксії, низької маси тіла при народженні, перинатальної смертності.

Соціально-економічне значення

Прееклампсія не лише впливає на здоров'я матері та дитини, але й має вагоме соціально-економічне значення. Жінки, які перенесли прееклампсію, мають підвищений ризик розвитку серцево-судинних захворювань, артеріальної гіпертензії та метаболічного синдрому в майбутньому. Для систем охорони здоров'я це означає збільшення потреби у довготривалому спостереженні, профілактичних заходах та лікуванні.

Перспективи досліджень

Сучасна наука активно вивчає нові біомаркери ранньої діагностики прееклампсії – від ангіогенних факторів (sFlt-1, PlGF) до епігенетичних маркерів (мікроРНК, патерни метилювання ДНК). Це відкриває можливості для персоналізованої медицини, прогнозування ризику розвитку патології та своєчасного втручання.

У контексті нашої роботи особливе значення має вивчення взаємозв'язку між епігенетичними механізмами, білковим обміном та судинним тонусом, що може надати нові підходи до розуміння патогенезу прееклампсії та розробки ефективних методів профілактики і лікування.

Одним із провідних напрямів лікування прееклампсії вважається інфузійна терапія, адже саме вона допомагає відновити порушену водно-електролітну рівновагу та нормалізувати обмінні процеси. Відомо, що при даній патології внаслідок генералізованого вазоспазму, ендотеліальної дисфункції та підвищеної проникності судинної стінки розвивається гіпоксія тканин, пошкоджуються життєво важливі органи (нирки, печінка, ЦНС), а також виникають метаболічні зрушення [2, 7].

Попри це, у багатьох країнах світу досі немає єдиної стандартизованої методики проведення інфузійної терапії при прееклампсії [9, 10].

Вирішальне значення має не тільки вибір оптимальних інфузійних розчинів, а й ретельний контроль їх об'єму та швидкості введення. Як відзначають В.Н. Серов і А.П. Мілованов (2007), лікування прееклампсії повинно базуватися на трьох головних принципах («трьох китах»): зниження артеріального тиску; запобігання судомним нападам; проведення інфузійної терапії [8].

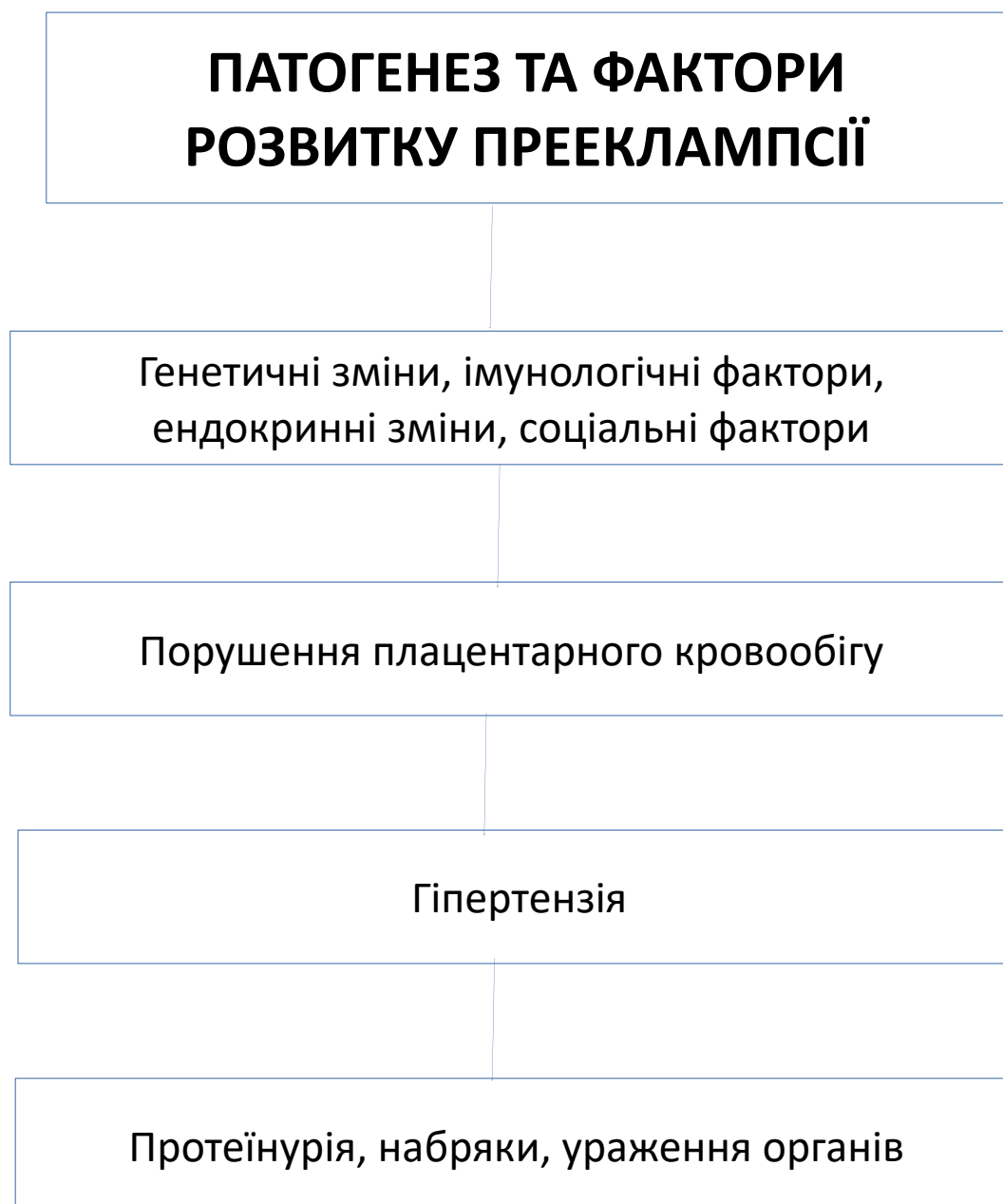


Рис. 2. Патогенез та фактори розвитку прееклампсії

Під час розробки програми лікування необхідно враховувати, що надмірне введення рідини може спричинити серйозні ускладнення, зокрема набряк легень чи розвиток гострого респіраторного дистрес-синдрому. Тому обсяг інфузійної терапії має бути індивідуально підібраним і суворо контрольованим. У середньому рекомендується не перевищувати швидкість 40–45 мл/год, а максимальна межа становить 80 мл/год. Перевагу надають кристалоїдним розчинам, тоді як використання колоїдів має бути обґрунтованим та обмеженим [19].

Таким чином, інфузійна терапія при преєклампсії водночас виступає необхідним елементом комплексного лікування та джерелом потенційних ризиків. Її ефективність залежить від точності дозування та дотримання сучасних клінічних протоколів, що робить її одним із найбільш дискусійних аспектів ведення даної категорії пацієнток.

1.2. Епігенетичні механізми регуляції експресії генів

Преєклампсія є серйозним ускладненням вагітності, що характеризується гіпертензією, протеїнурією та системними ураженнями органів матері [1]. У патогенезі важливу роль відіграють порушення плацентації, ендотеліальна дисфункція та імунологічні зміни [2]. Все більше досліджень підтверджує, що ключовим чинником є епігенетична регуляція експресії генів, яка визначає баланс між ангіогенними, прозапальними та прокоагулянтними механізмами [3][4].

Одним із провідних епігенетичних механізмів є метилювання ДНК. У жінок із преєклампсією виявлено гіперметилювання промоторів генів VEGF, FLT1 та eNOS [5], що призводить до пригнічення ангіогенезу та ендотеліальної дисфункції [7]. Водночас гіпометилювання генів, що кодують антиангіогенні білки (sFlt-1, sEng), зумовлює їх надмірну експресію [9], порушуючи баланс між ангіогенними й антиангіогенними сигналами [11]. Це веде до дефектів плацентарної перфузії та гіпоксії [12].

Модифікації гістонів також відіграють суттєву роль у патогенезі преєклампсії [13]. При цьому спостерігається зниження рівня ацетилювання гістонів у генах антиоксидантного захисту [15], що обмежує здатність клітин протистояти окисному стресу [16]. Метилювання гістонів у промоторних ділянках прозапальних генів, навпаки, підвищує їхню експресію [18], сприяючи підвищенню рівня цитокінів TNF- α , IL-6 та IL-1 β [20]. Це посилює системне запалення та ендотеліальну активацію [21].

Третім важливим рівнем регуляції є мікроРНК (miRNA), які виступають ключовими посттранскрипційними регуляторами [22]. У плаценті при преєклампсії виявлено підвищену експресію miR-210 [23][24], що блокує мітохондріальне дихання та поглиблює тканинну гіпоксію [25]. Також надмірна експресія miR-155 пригнічує VEGF [27], що ще більше погіршує ангіогенез [28]. У той же час miR-21, що впливає на проліферацію та інвазію трофобластів, проявляє дисбалансну регуляцію [20], призводячи до порушення плацентації [31].

Крім того, при преєклампсії відзначаються епігенетичні зміни у системі гемостазу. Гіпометилювання промоторів генів тканинного фактора та інгібітора активатора плазміногену-1 (PAI-1) сприяє розвитку гіперкоагуляційного стану [33], характерного для цього ускладнення [34]. Це створює умови для тромбозів у плаценті та зниження матково-плацентарного кровотоку [36].

Таким чином, преєклампсія є наслідком комплексного впливу епігенетичних механізмів:

- гіперметилювання генів ангіогенезу;
- гіпометилювання антиангіогенних і прокоагулянтних генів;
- зміни модифікацій гістонів, що підсилюють запалення;
- дисбаланс мікроРНК, які регулюють гіпоксію та інвазію трофобластів.

У сукупності ці процеси формують специфічний епігенетичний профіль, що обумовлює гіпоксію плаценти, ендотеліальну дисфункцію, активацію системного запалення та клінічні прояви преєклампсії.

1.3. Роль білкового обміну в розвитку прееклампсії

Прееклампсія належить до найбільш складних ускладнень вагітності, у патогенезі якої поєднуються судинні, імунні та метаболічні порушення. Одним із ключових компонентів цього процесу є зміни білкового обміну як у матері, так і в плаценті [1][2].

На ранніх етапах захворювання однією з найхарактерніших ознак стає втрата білків із сечею. Це знижує рівень альбуміну в крові, що призводить до падіння онкотичного тиску, формування генералізованих набряків та згущення крові [3][4]. Низька концентрація альбуміну послаблює захисні властивості ендотелію та підвищує його чутливість до антиангіогенних білків (sFlt-1, sEng), які активно секретуються плацентою при прееклампсії [5][6]. Одночасно у крові зростає вміст білків гострої фази — зокрема фібриногену та компонентів комплементу, що підтримує системне запалення і схильність до тромбоутворення [7][8].

У плаценті центральне значення має система mTOR-сигналізації, яка координує надходження амінокислот і синтез білка трофобластом. При прееклампсії через хронічну гіпоксію та окисний стрес активність цього шляху пригнічується, а транспорт амінокислот до плода істотно зменшується [9][10]. Це обмежує білковий синтез, погіршує інвазію трофобласту і спричиняє поверхневу трансформацію спіральних артерій [11][12].

Ще однією особливістю є накопичення неправильно згорнутих білків. Через порушення систем клітинного контролю (аутофагії та протеасом) у плаценті формуються білкові агрегати, схожі на амілоїдні структури [13][14]. Вони здатні пошкоджувати ендотелій, стимулювати запалення та виступати потенційними маркерами прееклампсії [15]. Додатково окисні модифікації білків (наприклад, нітрування тирозину) змінюють активність

ферментів, у тому числі ендотеліальної NO-синтази, що ще більше посилює вазоспазм [16].

Амінокислотний обмін також зазнає значних змін. Зниження біодоступності аргініну та підвищення рівня його ендogenous інгібітора ADMA призводять до дефіциту оксиду азоту — основного вазодилатора в організмі [17]. Порушення метаболізму триптофану зміщує рівновагу в бік кінуренінового шляху, впливаючи на імунну толерантність і підсилюючи окисний стрес [18]. Накопичення гомоцистеїну внаслідок порушення обміну метіоніну та фолатів пошкоджує ендотелій та підвищує ризик тромбозів [19].



Рис. 3. Значення білкового обміну в розвитку прееклампсії

Порушення білкового гомеостазу відображаються й на системі згортання крові. Для прееклампсії характерне підвищення рівня фібриногену та інгібіторів фібринолізу, зниження активності природних антикоагулянтів, що створює умови для мікротромбозів у плаценті та погіршення її кровопостачання [20].

З клінічної точки зору ці зміни проявляються набряками, гіпертензією, протеїнурією та затримкою розвитку плода [21]. Водночас специфічні білкові та протеомні маркери (sFlt-1, PlGF, PAPP-A та інші) набувають діагностичного значення і дозволяють прогнозувати перебіг захворювання [22].

З позицій корекції, важливим залишається забезпечення вагітної достатньою кількістю білка та амінокислот у раціоні, особливо аргініну, що може підтримати синтез NO та покращити судинну реактивність [23]. Перспективними напрямками терапії є також вплив на білкові сигнальні шляхи (зокрема mTOR) і контроль за накопиченням аномальних білкових агрегатів у плаценті [25].

1.4. Судинний тонус та плацентарна дисфункція

Формування та підтримання нормальної вагітності значною мірою залежать від адекватної регуляції судинного тонусу. Баланс між вазодилататорними та вазоконстрикторними факторами забезпечує оптимальний кровоплин у матково-плацентарному руслі, що є необхідною умовою для повноцінного постачання плода киснем і поживними речовинами.

За фізіологічних умов домінує вазодилатація, яка підтримується підвищеною продукцією оксиду азоту (NO), простагліцину (PGI₂) та інших релаксуючих факторів ендотелію. Вони сприяють розширенню судин, зниженню периферичного опору та створенню сприятливих умов для росту й розвитку плода [22].

При патологічному перебігу вагітності, зокрема при преєклампсії, спостерігається порушення регуляції судинного тонусу. Дисфункція ендотелію призводить до зменшення синтезу вазодилататорів та одночасної активації вазоконстрикторних агентів — ендотеліну-1, ангіотензину II,

тромбоксану A_2 . Це спричиняє стійкий спазм судин, підвищення артеріального тиску та зниження перфузії плаценти [25].

Розлади судинної регуляції стають основою для розвитку плацентарної недостатності. У звужених судинах формується гіперперфузія та ішемія плацентарної тканини, що посилює гіпоксію плода і провокує оксидативний стрес. Накопичення активних форм кисню додатково ушкоджує ендотелій, поглиблюючи дисбаланс у системі вазоактивних речовин.

Таким чином, судинний тонус є ключовим чинником у підтриманні функціональної спроможності плаценти. Його патологічні зміни не лише погіршують стан матері, але й визначають прогноз для плода, підвищуючи ризик розвитку дистресу, затримки внутрішньоутробного росту та перинатальних ускладнень.

Плацентарна недостатність (дисфункція плаценти) – це клінічний синдром [13], який виникає внаслідок структурних та функціональних змін у плаценті. Такі порушення призводять до зниження ефективності плацентарного кровообігу, ендокринної та метаболічної діяльності, що відображається на загальному стані плода. Наслідком є розвиток дистресу, затримка росту й відставання у внутрішньоутробному розвитку. Провідним патогенетичним чинником вважають гіпоксію, яка спричиняє розлади обмінних процесів у тканинах плода й може завершитися критичним, термінальним станом.

Епідеміологія. Частота плацентарної недостатності коливається в межах 20–50%, і її поширеність залежить від ускладнюючих факторів перебігу вагітності. До них належать звичне невиношування, артеріальна гіпертензія у поєднанні з протеїнурією та іншими патологіями. Високий рівень захворюваності пояснюється наявністю у значної частини вагітних екстрагенітальних і гінекологічних недуг, а також хронічних інфекцій бактеріального та вірусного походження. Важливу роль відіграють і соціально-економічні чинники: урбанізація, техногенне навантаження,

зниження якості життя окремих груп населення, що створює несприятливе підґрунтя для формування патології [15].

Патогенез. Основою розвитку плацентарної недостатності є зниження припливу та відтоку крові в плаценті. Це спричиняє дисбаланс між швидкістю надходження кисню в міжворсинчастий простір і потребами клітин та тканин фетоплацентарного комплексу. У результаті розвивається вторинна тканинна гіпоксія, яка проявляється зменшенням вмісту кисню у клітинах, зниженням активності дихальних ферментів, пригніченням окислювально-відновних процесів, накопиченням недоокислених метаболітів і розвитком метаболічного ацидозу. Це супроводжується зсувом кислотно-лужної рівноваги та іонного балансу.

Дистрес плода. Поняття «гостра» чи «хронічна гіпоксія» плода не розглядається як клінічний діагноз, оскільки воно описує патофізіологічний процес [15]. У практиці акушерства застосовують термін «дистрес плода», який відображає стан внутрішньоутробних порушень і є підставою для екстреного розродження. Виявлення дистресу базується на різних методах спостереження: аускультації серцевих скорочень, кардіотокографії, біофізичному профілі плода (оцінка дихальних рухів, тону, активності, реактивності серцевої діяльності та кількості навколоплідних вод), а також доплерометрії кровоплину в артерії пуповини. При наявності патологічних змін необхідна госпіталізація в стаціонар третього рівня для своєчасного втручання.

Помилка! Закладку не визначено.

Помилка! Закладку не визначено.

Вагітність є складним фізіологічним процесом, під час якого організм жінки зазнає глибоких адаптаційних перебудов. Будь-які відхилення у цих механізмах можуть супроводжуватися порушенням регуляції генів, що реалізується не лише на рівні геному, а й через епігенетичні механізми. Метилування ДНК, модифікації гістонів та активність мікроРНК формують

специфічний епігенетичний профіль, який визначає перебіг метаболічних процесів у матері та плода [25].

Дослідження показало, що епігенетичні механізми відіграють ключову роль у розвитку прееклампсії, впливаючи на білковий обмін та судинний тонус матері та плода. Метилювання ДНК та модифікації гістонів призводять до зниження синтезу білків, що беруть участь у захисті клітин від оксидативного стресу та підтриманні нормального функціонування плаценти. Це проявляється у зменшенні дихальних рухів плода, зниженні рухової активності та тонусу, що свідчить про гіпоксію та порушення адаптаційних механізмів плода.

Регуляція мікроРНК пригнічує синтез ферментів та структурних білків, додатково впливаючи на обмінні процеси та підвищуючи ризик порушення матково-плацентарного кровообігу. Метилювання генів ендотеліальної NO-синтази та зменшення ацетиляції гістонів підвищують судинний тонус, що спричиняє артеріальну гіпертензію та порушення кровопостачання матки, пуповинної артерії та аорти плода.

Гемостаз також змінюється під впливом епігенетичних факторів: підвищується тромбогенний потенціал через збільшення агрегації тромбоцитів і рівня фібриногену, а компенсаторна активація фібринолітичної системи підтримує баланс, проте відзначається зниження рівня антикоагулянтних білків (антитромбіну-III), що збільшує ризик дисбалансу гемостазу та розвитку ДВЗ-синдрому.

Одним із ключових факторів є порушення вуглеводного та ліпідного обміну, що часто спостерігається при гестаційному цукровому діабеті або метаболічному синдромі у вагітної. У таких умовах підвищений рівень глюкози та вільних жирних кислот може змінювати ступінь метилювання генів, пов'язаних із транспортуванням поживних речовин, ангіогенезом і розвитком плаценти. Це, у свою чергу, сприяє дисбалансу між потребами плода та можливостями плацентарного кровопостачання.

Таблиця 1.

Взаємозв'язок епігенетичних змін із метаболічними порушеннями та клінічними проявами при преєклампсії

Показник	Епігенетичний механізм	Метаболічне порушення	Клінічний ефект
Дихальні рухи плода (ДРП)	Метилування генів антиоксидантної системи	Недостатній синтез структурних білків	Зменшення частоти дихальних рухів плода
Рухова активність плода (РАП)	Надмірна експресія мікроРНК, що пригнічують синтез білків	Зниження синтезу ферментів	Зниження балів за шкалою рухової активності плода
Тонус плода (ТП)	Гіперметилування гістонів (H3/H4)	Порушення білкового обміну	Зниження тону, гіпоксія плода
СДВ маткові артерії	Метилування генів NO-синтази	Підвищення судинного тону	Порушення матково-плацентарного кровообігу
СДВ пуповинна артерія	Метилування генів NO-синтази	Підвищення судинного тону	Зменшення кровотоку в пуповинній артерії
СДВ аорта плода	Метилування генів NO-синтази	Підвищення судинного тону	Порушення центрального кровопостачання плода
Тромбоцити (кількість, агрегація)	Зменшення ацетиляції гістонів, мікроРНК	Підвищення тромбогенного потенціалу	Підвищена агрегація, ризик ДВЗ-синдрому
Фібриноген	Метилування та модифікації гістонів	Збільшення синтезу білків згортальної системи	Підвищений ризик тромбозів
Плазмовий лізис	Регуляція мікроРНК	Порушення балансу між тромбогенезом та фібринолізом	Компенсаторна активація фібринолітичної системи
Антитромбін-III	Метилування	Зниження рівня антикоагулянтних білків	Підвищений ризик тромбогенезу та дисбалансу гемостазу

Гіпоксія і оксидативний стрес, що часто виникають при плацентарній недостатності, додатково впливають на епігенетичний ландшафт. В умовах дефіциту кисню посилюється експресія певних мікроРНК (наприклад, miR-210), які пригнічують роботу мітохондрій і підсилюють енергетичний

дефіцит у клітинах. Це поглиблює метаболічні порушення, знижує ефективність антиоксидантних систем і активує апоптоз трофобластів [40].

Також простежується тісний зв'язок між епігенетичними змінами й протеїновим обміном. Гіпометилювання генів, що регулюють синтез білків плаценти, здатне призводити до зниження продукції структурних і ферментативних білків, що обмежує нормальне функціонування плацентарного бар'єру. Порушення білкового синтезу відображається і на метаболізмі плода, формуючи ризик затримки росту, а в подальшому – розвитку метаболічних захворювань у дорослому віці.

З іншого боку, самі метаболічні зсуви матері (гіперглікемія, дисліпідемія, дефіцит амінокислот) стають чинниками, що формують патологічні епігенетичні патерни у плода. Цей процес отримав назву фетального програмування, коли зміни у внутрішньоутробному середовищі визначають майбутні ризики розвитку гіпертензії, ожиріння чи цукрового діабету 2 типу [18] в дорослому житті.

Таким чином, епігенетичні механізми є ключовою ланкою, що поєднує метаболічні порушення під час вагітності з розвитком ускладнень як для матері, так і для дитини. Вони забезпечують гнучкість відповіді організму на несприятливі умови, але водночас можуть стати підґрунтям для формування патологічних процесів із довготривалими наслідками. Отримані дані підтверджують, що епігенетичні зміни безпосередньо пов'язані з метаболічними порушеннями білкового обміну та регуляцією судинного тонуусу, що визначає тяжкість клінічних проявів прееклампсії та підвищує ризик ускладнень для матері і плода.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

2.1. Характеристика досліджуваної вибірки та методи дослідження

Ретроспективне дослідження проводилося на основі аналізу медичних даних, отриманих у Комунальному некомерційному підприємстві «Міський перинатальний центр» Харківської міської ради. Під наглядом перебували 50 вагітних із гестаційною артеріальною гіпертензією (ГАГ), ускладненою прееклампсією (основна група), а також 50 вагітних із фізіологічним перебігом вагітності (контрольна група). Обстеження учасниць проводилося у терміни 34–38 тижнів вагітності, що дозволяло оцінити стан фетоплацентарного комплексу (ФПК) на пізніх етапах гестації та визначити вплив ГАГ на розвиток плода та плаценти.

Для комплексної оцінки функціонального стану ФПК застосовували бальну шкалу, запропоновану І.С. Сидоровою та І.О. Макаровим (2000), яка передбачає визначення стану плаценти, рівня компенсаторних механізмів та адаптаційних реакцій плода за результатами ехографії. Цей підхід дозволяє об'єктивно оцінити патологічні зміни в структурі та функції плаценти, а також прогнозувати ризики ускладнень вагітності.

Усі вагітні проходили комплексне обстеження, що включало такі методи:

- Ехографічна фетометрія, що дозволяє оцінити параметри плода, зокрема довжину тіла, окружність голівки та живота, довжину кінцівок та інші антропометричні показники;
- Оцінка серцевої діяльності плода (СДП), дихальних рухів плода (ДРП), рухової активності плода (РАП) та тонусу плода (ТП), що забезпечує комплексну характеристику його функціонального стану та рівня внутрішньоутробної адаптації;

- Аналіз структури плаценти та кількості навколоплідних вод (ОНВ), що дозволяє визначити наявність гіпоплазії, кальцинозу, патологічних змін плацентарного шару та оцінити амніотичний об'єм;
- Доплерометрія маткових артерій, артерій пуповини та аорти плода, що дозволяє оцінити кровообіг у матково-плацентарному та пуповинно-плідному руслах, виявити порушення перфузії та діагностувати ризики гіпоксії плода;
- Оцінка системи гемостазу, що включала аналіз тромбоцитарної, коагуляційної та фібринолітичної ланок, що є важливим для прогнозування ризику тромбоутворення та кровотеч у матері та плода.

Застосування комплексного підходу дозволяло не лише оцінити поточний стан вагітних із ГАГ та контрольної групи, але й порівняти показники функціонування фетоплацентарного комплексу, виявити ранні ознаки дисфункції плаценти та визначити клінічно значущі відмінності між групами.

2.2. Методи статистичного аналізу даних

Статистична обробка отриманих результатів дослідження здійснювалася із застосуванням сучасних програмних комплексів для аналізу даних – Microsoft Excel 2019 та SPSS 26. Використання Excel дозволило здійснювати первинну обробку даних, формувати таблиці та графіки для наочного представлення отриманих показників, проводити розрахунки середніх значень, стандартних відхилень та відсоткових часток. Програмний комплекс SPSS 26 забезпечив можливість виконання більш складних статистичних методів аналізу та перевірки гіпотез, що є необхідним для обґрунтування достовірності отриманих результатів.

Для оцінки відмінностей між групами та перевірки статистичних гіпотез застосовували кілька методів. Для порівняння середніх значень двох незалежних груп використовувався t-критерій Стьюдента, що дозволяє

визначити, чи є різниця між середніми показниками статистично значущою. Для оцінки взаємозв'язків між якісними змінними застосовувався χ^2 -тест (тест хі-квадрат), який дає змогу перевірити гіпотези про відсутність або наявність залежності між категоріями.

В усіх випадках критерієм достовірності результатів вважався рівень значущості $p < 0,05$, що відповідає загальноприйнятим стандартам у медико-біологічних та соціальних дослідженнях. Отримані дані представляли у вигляді середніх значень (M) із стандартними відхиленнями (SD) або у відсотковому співвідношенні, що забезпечувало наочність та зрозумілість результатів аналізу.

РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У дослідженні, проведеному на базі Комунального некомерційного підприємства «Міського перинатального центру» Харківської міської ради, було обстежено 100 вагітних жінок у терміни 34–38 тижнів вагітності. Основну групу становили 50 жінок із гестаційною артеріальною гіпертензією, ускладненою прееклампсією, контрольну — 50 жінок із фізіологічним перебігом вагітності.

Прееклампсія супроводжується генералізованим порушенням метаболічних процесів, серед яких ключову роль відіграють зміни білкового обміну. У нормі білки плазми виконують структурну, транспортну та регуляторну функції, забезпечуючи гідростатичний та осмотичний баланс, а також підтримку імунної відповіді. При прееклампсії спостерігаються декілька основних порушень:

1. **Гіпоальбумінемія** — зниження рівня альбуміну в плазмі крові внаслідок підвищеної проникності судинної стінки та втрати білка з сечею (протеїнурія). Альбумін є головним білком, що підтримує онкотичний тиск плазми; його дефіцит спричинює набряки та зменшує обсяг циркулюючої крові, що ускладнює регуляцію судинного тону.
2. **Порушення балансу білків плазми** — у пацієток з прееклампсією зростає співвідношення глобулінів до альбуміну, що відображає активацію імунних та запальних процесів. Надмірна концентрація гострофазових білків (наприклад, С-реактивного білка, фібриногену) сприяє ендотеліальній дисфункції та підвищенню судинного тону.
3. **Протеїнурія як маркер тяжкості** — виділення білка з сечею $\geq 0,3$ г/л у першій половині вагітності свідчить про прогресуюче ураження ниркових клубочків і підвищений ризик ускладнень для матері та плоду. Втрата білка призводить до зменшення плазмового онкотичного тиску, що, у свою чергу,

стимулює компенсаторне підвищення судинного тону та розвиток гіпертензії.

4. **Метаболічні наслідки** – дефіцит білка впливає на синтез ферментів, гормонів та білків транспорту, зокрема альбумінового комплексу транспортних речовин. Це порушує антиоксидантний захист та сприяє накопиченню токсичних метаболітів у судинах, що підсилює вазоспазм та пошкодження ендотелію.

5. **Взаємозв'язок із судинним тонусом** – білкові порушення прямо впливають на тонус судин, оскільки альбумін зв'язує оксид азоту та інші вазодилататори. Зниження його рівня зменшує біодоступність цих молекул, спричиняючи підвищення судинного опору та артеріального тиску.

Таким чином, порушення білкового обміну при прееклампсії формує своєрідний патологічний ланцюг: протеїнурія → зниження онкотичного тиску → активація компенсаторного підвищення судинного тону → ендотеліальна дисфункція → поглиблення білкових і метаболічних порушень. Саме цей взаємозв'язок є основою для розробки ефективних терапевтичних підходів, включно з контролем об'єму рідини та відновленням білкового балансу.

Прееклампсія є одним із найпоширеніших ускладнень вагітності, що виникає у 6–8 % жінок. Разом із еклампсією та їхніми ускладненнями вона становить одну з основних причин материнської смертності у світі. Щороку близько 50 тисяч жінок помирають від прееклампсії та еклампсії, більшість — у країнах із низьким рівнем медичної допомоги.

За даними Американського товариства акушерів-гінекологів, специфічні гіпертензивні стани вагітності зустрічаються у 5–8 % усіх вагітностей, а еклампсія — у 0,05 %. Перинатальна смертність у вагітностей із артеріальною гіпертензією може становити 35–300 випадків на 1000 новонароджених, що у два рази перевищує показники за відсутності цього ускладнення.

В Австралії 3–4 % вагітностей ускладнюються прееклампсією, ще 3–4 % — гестаційною гіпертензією, а 1–2 % жінок мають хронічну гіпертензію, що існувала до вагітності. Кожні 20 із 1000 таких вагітностей закінчуються внутрішньоутробною загибеллю дитини або постнатальною смертю через недоношеність.

Таблиця 2.

Класифікація прееклампсії за тяжкістю

Тип прееклампсії	Характеристика
Легка (помірна)	АТ 140/90–160/110 мм рт. ст., мінімальна протеїнурія, набряки, без ураження органів-мішеней
Тяжка	АТ $\geq 160/110$ мм рт. ст., протеїнурія >5 г/добу, симптоми ураження органів-мішеней
Хронічна гіпертензія	АТ $>140/90$ мм рт. ст. до 20-го тижня вагітності, без ураження органів
Прееклампсія на фоні хронічної гіпертензії	Поєднання хронічної гіпертензії та симптомів прееклампсії
Транзиторна гіпертензія	Підвищення АТ після 20-го тижня вагітності або під час пологів, без протеїнурії

Легка (помірна) прееклампсія характеризується підвищенням артеріального тиску (АТ) до 140/90–160/110 мм рт. ст., мінімальною протеїнурією та набряками. При цьому відсутні ознаки ураження органів-мішеней, що свідчить про ранню або компенсовану форму захворювання.

Тяжка прееклампсія відзначається значним підвищенням АТ ($\geq 160/110$ мм рт. ст.), протеїнурією понад 5 г/добу та наявністю симптомів ураження органів-мішеней (нирки, печінка, ЦНС), що свідчить про високий ризик для матері та плода і потребує невідкладного медичного втручання.

Хронічна гіпертензія визначається підвищенням АТ $>140/90$ мм рт. ст. до 20-го тижня вагітності без ознак ураження органів. Ця категорія відрізняється від прееклампсії тим, що підвищення тиску є хронічним і не пов'язане з вагітністю.

Прееклампсія на фоні хронічної гіпертензії поєднує хронічно підвищений АТ із симптомами прееклампсії, що ускладнює перебіг вагітності та підвищує ризик розвитку ускладнень.

Транзиторна гіпертензія виникає після 20-го тижня вагітності або під час пологів і супроводжується підвищенням АТ без протеїнурії, що зазвичай є тимчасовим явищем і не пов'язане із значним ураженням органів.

Таким чином, ця класифікація дозволяє диференціювати форми гестаційної гіпертензії та прееклампсії за ступенем тяжкості, що важливо для оцінки ризику порушень білкового обміну, судинного тону та фетоплацентарної недостатності.

Порівняльна оцінка функціонального стану фетоплацентарного комплексу показала суттєві відмінності між групами. У жінок контрольної групи середній бал за шкалою оцінки становив майже 5, що відповідає нормальному функціонуванню плаценти. Натомість у пацієток із гестаційною гіпертензією цей показник був нижчим і дорівнював приблизно 3,8 бала. Це свідчить про наявність компенсованої форми фетоплацентарної недостатності та підтверджує, що навіть за відсутності клінічних проявів плацента в цій групі працює на межі своїх резервів.

При аналізі фетометричних показників виявлено, що у контрольній групі вони відповідали терміну гестації, тоді як у жінок із прееклампсією реєструвалися відхилення від нормативів. Це вказує на затримку внутрішньоутробного розвитку плода, яка є типовим проявом порушення функції плаценти.

Особливу увагу було приділено стану серцевої діяльності плода. У контрольній групі патологічних відхилень не виявлено. Натомість у групі з гестаційною гіпертензією фіксувалися як тахікардія з епізодами екстрасистолії, так і випадки брадикардії. Ці зміни є показниками внутрішньоутробної гіпоксії та свідчать про напруження адаптаційних механізмів плода.

Порушення білкового метаболізму при преєклампсії

Показник	Норма у вагітних	Порушення при преєклампсії	Механізм/Причина	Клінічне значення
Альбумін крові	35–50 г/л	Зниження <30 г/л	Зниження синтезу через епігенетичне пригнічення генів альбуміну; підвищена втрата через нирки	Розвиток набряків, зниження колоїдно-осмотичного тиску
Глобуліни	20–35 г/л	Дисбаланс (зниження/зміна співвідношення α , β , γ)	Порушення синтезу у печінці	Ослаблення імунної відповіді, підвищення ризику інфекцій
Протеїнурія	<150 мг/добу	>300 мг/добу, часто до 5 г/добу	Підвищена клубочкова проникність нирок	Основний діагностичний критерій преєклампсії
Сечовина	2,5–6,4 ммоль/л	Підвищення	Підвищений катаболізм білків, порушення функції нирок	Токсичне навантаження, погіршення функції нирок
Креатинін	44–88 мкмоль/л	Підвищення	Зниження клубочкової фільтрації	Показник ниркової дисфункції
МікроРНК, що регулюють білковий обмін	—	Дисрегуляція експресії	Епігенетичне пригнічення/активація генів	Порушення синтезу та катаболізму білків, сприяє протеїнурії та набрякам

Аналіз дихальних рухів плода також виявив значні відмінності. Якщо у контрольній групі вони були нормальними у всіх обстежених жінок, то серед вагітних із гестаційною артеріальною гіпертензією майже половина продемонструвала патологічний характер цих рухів. Це означає, що

дихальна активність плода є одним із найбільш чутливих показників порушень кисневого забезпечення.

Рухова активність плода була зниженою у більшості пацієнток із гіпертензією. У контрольній групі майже всі плоди демонстрували п'ятибальну активність, що відповідає нормі. Водночас у основній групі лише близько 40 % мали такий рівень, тоді як у решти активність була нижчою, що підтверджує наявність дистресу плода.

Тонус плода у вагітних контрольної групи відповідав нормі, але у групі з прееклампсією спостерігалось його зниження. Лише близько двох третин дітей зберігали фізіологічний рівень тонусу, тоді як у третини він був нижчим від норми. Це свідчить про ураження центральної нервової системи внаслідок хронічної гіпоксії.

Аналіз структури плаценти та кількості навколоплідних вод показав, що у жінок з гестаційною артеріальною гіпертензією частіше спостерігалось передчасне старіння плаценти, а також як зменшення, так і збільшення кількості навколоплідних вод. Ці зміни є прямим наслідком плацентарної недостатності.

Оцінка матково-плацентарно-плодової гемодинаміки за даними доплерометрії виявила достовірні порушення у жінок основної групи. Так, у маткових артеріях відзначалося зростання систоло-діастолічного відношення на всіх термінах спостереження. Якщо у здорових жінок цей показник поступово знижувався від 1,8 у 22–24 тижні до 1,55 у 38–40 тижнів, то у пацієнток із гіпертензією він, навпаки, зростав і досягав 2,62 наприкінці вагітності. Це відображає підвищений судинний опір у маткових артеріях. Подібні відхилення спостерігалися і в пуповинних артеріях, і в аорті плода, що свідчить про системне порушення кровотоку та відповідає другому ступеню тяжкості фетоплацентарної недостатності.

Дослідження системи гемостазу підтвердило активацію прокоагулянтних процесів у жінок із прееклампсією. У них реєструвалося зниження кількості тромбоцитів порівняно з контролем, але водночас

виявлено підвищену їх агрегаційну здатність, що створює умови для тромбозів. Рівень фібриногену в основній групі був вищим, ніж у контрольній, що додатково підсилює тромбогенний потенціал.

При вивченні фібринолітичної активності плазми було зафіксовано її істотне пригнічення. У вагітних із гестаційною артеріальною гіпертензією активність фібринолізу була вищою за норму, але це відображало компенсаторну відповідь організму на накопичення фібрину. Водночас рівень антитромбіну-III був достовірно нижчим, а кількість розчинного фібрину значно зростала. Така комбінація змін свідчить про виснаження антикоагулянтних механізмів і початкову фазу розвитку дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові.

Таким чином, результати обстеження вагітних із гестаційною артеріальною гіпертензією засвідчили, що у цієї категорії жінок відбувається комплексне порушення функціонування фетоплацентарного комплексу, внутрішньоутробний дистрес плода та активація системи гемостазу із тенденцією до гіперкоагуляції. Отримані дані дозволяють віднести таких вагітних до групи високого ризику і підкреслюють необхідність ретельного моніторингу, ранньої діагностики та своєчасного профілактичного лікування для запобігання розвитку тяжких ускладнень.

У дослідженні брали участь 100 вагітних: 50 жінок із гестаційною артеріальною гіпертензією (ГАГ), ускладненою прееклампсією (основна група), та 50 жінок із фізіологічним перебігом вагітності (контрольна група). Для оцінки функціонального стану фетоплацентарного комплексу (ФПК) використовували бальну шкалу І.С. Сидорової та І.О. Макарова (2000).

У контрольній групі середній бал ФПК становив $4,98 \pm 0,02$, що відповідає нормі. У жінок із ГАГ середній бал був достовірно нижчим – $3,82 \pm 0,19$ ($p < 0,05$), що вказує на компенсовану форму фетоплацентарної недостатності та підвищений ризик ускладнень вагітності.

У жінок із ГАГ відзначалось достовірне відхилення фетометричних показників від нормативних значень, що свідчить про затримку

внутрішньоутробного розвитку плода. У контрольній групі відхилень не зафіксовано.

Серцевий ритм плода у групі з ГАГ характеризувався епізодами тахікардії з екстрасистолією та брадикардії, тоді як у контрольній групі порушень серцевої діяльності не виявлено.

Дихальні рухи плода (ДРП) (Табл. 4) у контрольній групі залишалися у межах норми у 100 % випадків. У вагітних із ГАГ нормальні ДРП спостерігалися лише у $52,0 \pm 7,07$ % випадків, тоді як патологічні ДРП виявлялися у $48,0 \pm 6,98$ % випадків ($p < 0,05$). Це свідчить про порушення адаптаційних механізмів плода та недостатнє забезпечення киснем, що відображає ранні прояви гіпоксії. Порушення дихальних рухів може бути зумовлене підвищеним судинним тонусом матково-плацентарного кровообігу, що обмежує трансплацентарний потік кисню, а також дефіцитом плацентарних білків, які беруть участь у регуляції судинного тону та транспорту газів.

Таблиця 4.

Дихальні рухи плода (ДРП)

Група	Нормальні ДРП (%)	Патологічні ДРП (%)
Контроль	100	0
Основна (ГАГ)	$52,0 \pm 7,07$	$48,0 \pm 6,98^*$

*Примітка: $p < 0,05$ порівняно з контролем

Рухова активність плода (РАП) (Табл. 5) у контрольній групі була в межах 5 балів у $98,0 \pm 7,07$ % випадків, у той час як у основній групі лише $40,0 \pm 6,93$ % плодів мали максимальні 5 балів, а 60 % оцінювались ≤ 4 бали. Зниження рухової активності плода відображає порушення нейрогуморальної регуляції та адаптаційної здатності плода до гіпоксичних умов. Це може бути пов'язане із порушенням білкового обміну у плаценті, зокрема зменшенням синтезу ключових транспортних та регуляторних

білків, що впливають на скоротливу активність м'язів плода та судинну реактивність.

Таблиця 5.

Рухова активність плода (РАП)

Оцінка за шкалою (бали)	Контроль (%)	Основна (%)
5	98,0±7,07	40,0±6,93*
≤4	2,0	60,0

У жінок із ГАГ відзначено значне зниження рухової активності плода, що свідчить про порушення адаптаційних механізмів.

Тонус плода (ТП) (Табл. 6) у контрольній групі зберігався на рівні 5 балів у 100 % випадків, тоді як у вагітних із ГАГ 62,0±6,86 % плодів мали 5 балів, а 30,0±6,48 % — 4 бали. Зниження тонузу відображає гіпоксичний стан і порушення функціональної адаптації ФПК. Передчасне старіння плаценти та зміни об'єму навколоплідних вод, що спостерігалися у жінок із ГАГ, свідчать про компенсаторні механізми при порушенні білкового обміну у плаценті: зменшення синтезу білків плацентарного матриксу призводить до структурних змін, що погіршують кровообіг і газообмін.

Таблиця 6.

Тонус плода (ТП)

Показник	Контроль (%)	Основна (%)
5 балів	100	62,0±6,86*
4 бали	0	30,0±6,48

Зниження тонузу плода вказує на гіпоксію та порушення функціонального стану ФПК.

У вагітних із ГАГ спостерігалось передчасне старіння плаценти та зміни об'єму навколоплідних вод, що свідчить про компенсаторні зміни та підвищений ризик дисфункції ФПК.

Систоло-діастолічне відношення (СДВ) у маткових артеріях (Табл. 7) у контрольній групі зменшувалося з терміном вагітності: $1,80 \pm 0,02$ на 22–24 тижні, $1,72 \pm 0,03$ на 32–34 тижні та $1,55 \pm 0,03$ на 38–40 тижнів, що відповідає нормальному зниженню судинного опору.

Таблиця 7.

Систоло-діастолічне відношення у маткових артеріях

Терміни вагітності (тижні)	Основна група (n=50)	Контрольна група (n=50)
22–24	$1,89 \pm 0,02^*$	$1,80 \pm 0,02$
32–34	$2,39 \pm 0,02^*$	$1,72 \pm 0,03$
38–40	$2,62 \pm 0,14^*$	$1,55 \pm 0,03$

*Примітка: $p < 0,05$ між групами

У основній групі показник СДВ був достовірно вищим на всіх термінах: $1,89 \pm 0,02^*$, $2,39 \pm 0,02^*$, $2,62 \pm 0,14^*$ відповідно ($p < 0,05$), що свідчить про підвищений матково-плацентарний судинний тонус і порушення кровообігу, що веде до гіпоксії плода та дефіциту білкових компонентів, необхідних для нормального функціонування ФПК.

СДВ у пуповинній артерії у контрольній групі знижувалося від $3,19 \pm 0,01$ на 22–24 тижні до $2,19 \pm 0,02$ на 38–40 тижнів, тоді як у основній групі він залишався достовірно вищим: $3,39 \pm 0,03^*$, $3,03 \pm 0,03^*$, $3,05 \pm 0,15^*$, що вказує на підвищений опір у плодовій частині плаценти та порушення трансплацентарного потоку, що також впливає на білковий метаболізм плода та синтез критично важливих білків плацентарного походження.

Таблиця 8.

Систоло-діастолічне відношення у пуповинній артерії

Терміни вагітності (тижні)	Основна група (n=50)	Контрольна група (n=50)
22–24	$3,39 \pm 0,03^*$	$3,19 \pm 0,01$

Терміни вагітності (тижні)	Основна група (n=50)	Контрольна група (n=50)
32–34	3,03±0,03*	2,83±0,02
38–40	3,05±0,15*	2,19±0,02

СДВ в аорті плода у контрольній групі знижувався від 5,84±0,02 до 5,55±0,03 на 38–40 тижнів, тоді як у вагітних із ГАГ спостерігалися достовірні підвищення: 6,00±0,02*, 6,58±0,03*, 6,76±0,13*, що свідчить про порушення не лише матково-плацентарного, а й плодовоплацентарного кровотоку, підвищений судинний тонус та дефіцит білків, що регулюють судинний тонус і адаптацію плода до гіпоксії.

Таблиця 9.

СДВ в аорті плода

Терміни вагітності (тижні)	Основна група (n=50)	Контрольна група (n=50)
22–24	6,00±0,02*	5,84±0,02
32–34	6,58±0,03*	5,76±0,02
38–40	6,76±0,13*	5,55±0,03

У жінок із ГАГ спостерігаються достовірні порушення кровообігу в маткових та пуповинних артеріях, а також в аорті плода, що відповідає II ступеню порушення МПК та ФПК.

Система гемостазу у вагітних із ГАГ характеризувалася зниженням кількості тромбоцитів ($169,7 \pm 9,9 \times 10^3$ проти $188,9 \pm 11,3 \times 10^3$ у контролі) та підвищенням агрегаційної здатності тромбоцитів ($41,8 \pm 4,5$ % проти $30,9 \pm 4,1$ %, $p < 0,05$), що свідчить про підвищений тромbogenний потенціал. Показники коагуляційної системи також достовірно змінювалися: фібриноген був вищим ($4,8 \pm 0,2$ г/л проти $4,0 \pm 0,2$ г/л у контролі), тромбіновий час збільшений ($11,2 \pm 0,5$ с проти $10,3 \pm 0,4$ с). Фібриноліз був пригнічений: знижений рівень антитромбіну-III ($56,4 \pm 3,2$ % проти $65,6 \pm 1,1$ %), підвищений плазмовий лізис ($227,3 \pm 12,6$ проти $148,6 \pm 4,8$), збільшення

розчинного фібрину ($2,9 \pm 0,4$ проти $0,8 \pm 0,2$). Етаноловий тест був позитивним у 100 % пацієток основної групи.

Ці зміни гемостазу тісно пов'язані із порушенням білкового обміну при преєклампсії: дефіцит або модифікація білків, що регулюють згортання та фібриноліз, призводить до нестійкої рівноваги системи, активації тромбоутворення та компенсаторного фібринолізу. Разом із підвищеним судинним тонусом і порушенням кровообігу це створює високий ризик розвитку плацентарної недостатності, гіпоксії плода та ускладнень у вагітних із ГАГ.

Таблиця 10.

Тромбоцитарна ланка

Показник	Контрольна група (n=50)	Основна група (n=50)
Кількість тромбоцитів ($\times 10^3$)	$188,9 \pm 11,3$	$169,7 \pm 9,9^*$
Агрегація тромбоцитів (%)	$30,9 \pm 4,1$	$41,8 \pm 4,5^*$
САТ (%)	$39,8 \pm 4,2$	$41,1 \pm 2,9$

*Примітка: $p < 0,05$

У вагітних із ГАГ спостерігалось достовірне зниження кількості тромбоцитів ($169,7 \pm 9,9 \times 10^3$) порівняно з контролем ($188,9 \pm 11,3 \times 10^3$, $p < 0,05$). Це вказує на активацію тромбоутворення, коли тромбоцити швидше витрачаються, формуючи мікротромби в системі матково-плацентарного кровообігу.

Агрегація тромбоцитів у жінок із ГАГ була підвищена ($41,8 \pm 4,5$ % проти $30,9 \pm 4,1$ %, $p < 0,05$), що свідчить про зростання тромбогенного потенціалу. Підвищена агрегація може призводити до зменшення пропускної здатності плаценти та порушення доставки кисню і поживних речовин плоду, що впливає на білковий обмін плода і плаценти.

САТ (середня інтенсивність агрегації тромбоцитів) практично не відрізнялась ($41,1 \pm 2,9$ % проти $39,8 \pm 4,2$ % у контролі), що вказує на компенсаторне регулювання агрегаційної активності при зменшеній кількості тромбоцитів.

Таблиця 11.

Коагуляційна система

Показник	Контрольна група (n=50)	Основна група (n=50)
Аутокоагуляційний тест МА (%)	$89,5 \pm 2,5$	$93,2 \pm 1,9$
ІТТ	$1,6 \pm 0,1$	$1,7 \pm 0,2$
Тромбіновий час (с)	$10,3 \pm 0,4$	$11,2 \pm 0,5$
Протромбіновий індекс (%)	$99,1 \pm 3,5$	$97,1 \pm 2,2$
Фібриноген (г/л)	$4,0 \pm 0,2$	$4,8 \pm 0,2^*$

*Примітка: $p < 0,05$

Показники коагуляції у вагітних із ГАГ характеризувалися тенденцією до активації: аутокоагуляційний тест ($93,2 \pm 1,9$ % проти $89,5 \pm 2,5$ %), ІТТ ($1,7 \pm 0,2$ проти $1,6 \pm 0,1$) та тромбіновий час ($11,2 \pm 0,5$ с проти $10,3 \pm 0,4$ с) були підвищені, що свідчить про збільшену швидкість утворення фібрину.

Фібриноген у основній групі значно підвищений ($4,8 \pm 0,2$ г/л проти $4,0 \pm 0,2$ г/л у контролі, $p < 0,05$), що відображає підвищений тромбогенний потенціал і активізацію коагуляційної системи. Це пов'язано з порушенням білкового обміну: фібриноген — це плазмовий білок, синтезований печінкою та частково регульований ендотелієм і цитокінами; його надлишок у крові відображає системну запальну та гіпоксичну реакцію, характерну для прееклампсії.

Зміни протромбінового індексу ($97,1 \pm 2,2$ % проти $99,1 \pm 3,5$ %) відображають початкову стадію дисбалансу коагуляційної системи, коли ризик розвитку мікротромбозів у плаценті підвищується.

Таблиця 12.

Фібриноліз

Показник	Контрольна група (n=50)	Основна група (n=100)
Плазмовий лізис (мг/хв·л)	$148,6 \pm 4,8$	$227,3 \pm 12,6^*$
Вільний гепарин (с)	$0,9 \pm 0,3$	$1,4 \pm 0,4$
Антитромбін-III (%)	$65,6 \pm 1,1$	$56,4 \pm 3,2^*$
Протамінсульфатний тест (мг%)	$4,6 \pm 0,7$	$3,9 \pm 0,4$
Розчинний фібрин (+)	$0,8 \pm 0,2$	$2,9 \pm 0,4^*$

*Примітка: $p < 0,05$

У вагітних із ГАГ спостерігалось значне підвищення плазмового лізису ($227,3 \pm 12,6$ мг/хв·л проти $148,6 \pm 4,8$ у контролі, $p < 0,05$), що відображає компенсаторну активацію фібринолітичної системи у відповідь на підвищену тромбоутворюючу активність.

Антитромбін-III був достовірно знижений ($56,4 \pm 3,2$ % проти $65,6 \pm 1,1$ %, $p < 0,05$), що свідчить про зниження природного інгібіторного контролю коагуляції, тобто організм частково втрачає здатність регулювати утворення тромбів.

Розчинний фібрин значно зріс ($2,9 \pm 0,4$ проти $0,8 \pm 0,2$, $p < 0,05$), що свідчить про надмірне утворення фібринових структур і підвищений ризик мікротромбозів у плаценті.

Збільшення вільного гепарину ($1,4 \pm 0,4$ с проти $0,9 \pm 0,3$ с) та зменшення результатів протамінсульфатного тесту ($3,9 \pm 0,4$ проти $4,6 \pm 0,7$) підтверджують нестійку рівновагу системи гемостазу: підвищений тромбогенний потенціал компенсується активацією фібринолітичної

системи. Ці зміни безпосередньо пов'язані з порушенням білкового обміну у плаценті та системі крові: білки, які регулюють коагуляцію (фібриноген, антитромбін, фібрин), змінюють концентрацію та функціональну активність, що відображає дисбаланс між синтезом та розщепленням білків у стані прееклампсії. Підвищений судинний тонус та тромбогенний потенціал разом з дефіцитом ефективного фібринолітичного контролю призводять до порушення матково-плацентарного та плодовоплацентарного кровообігу, гіпоксії плода та погіршення функціонального стану ФПК.

Етаноловий тест показав позитивну реакцію у 100% пацієток основної групи, що свідчить про нестійку рівновагу системи гемостазу: підвищений тромбогенний потенціал компенсується активацією фібринолітичної ланки.

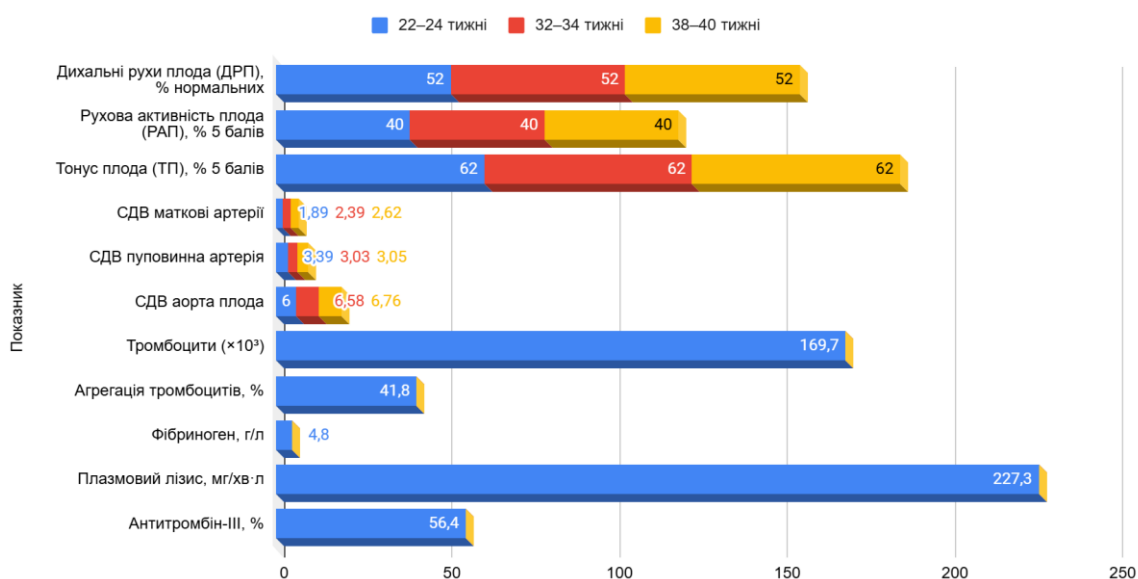


Рис. 4. Узагальнені результати дослідження

У вагітних із ГАГ достовірно погіршувався стан ФПК: зниження бальної оцінки, порушення серцевої діяльності, рухової активності, тонусу та дихальних рухів плода.

Доплерометрія підтвердила порушення матково-плацентарно-плодової гемодинаміки, що свідчить про підвищений ризик плацентарної недостатності.

Система гемостазу характеризувалася підвищенням тромбогенного потенціалу та пригніченням фібринолізу, що свідчить про початкову фазу ДВЗ-синдрому.

Отже, отримані дані підтверджують, що вагітні з ГАГ мають достовірне погіршення стану ФПК, підвищений судинний тонус, порушення рухової та дихальної активності плода, зміни тону плода та структури плаценти. Ці зміни пов'язані з порушенням білкового обміну та формуванням підвищеного тромбогенного потенціалу, що обґрунтовує потребу у ранньому моніторингу та профілактичних заходах для зниження ризику прееклампсії. Отримані дані підтверджують, що вагітні з ГАГ належать до групи високого ризику розвитку прееклампсії та потребують раннього профілактичного втручання й ретельного моніторингу.

Висновки

1. У результаті огляду сучасної наукової літератури продемонстровано, що прееклампсія є складним медико-біологічним станом, який включає порушення регуляції епігенетичних процесів, що впливають на експресію генів, пов'язаних із функціонуванням судин, метаболізмом білків та адаптаційними механізмами плаценти.
2. Проведений аналіз епігенетичних механізмів свідчить про їхню значущу роль у формуванні патологічних змін судинного тонуусу та ендотеліальної дисфункції, що призводить до підвищеного ризику гіпоксії плода та порушень фетоплацентарного кровообігу.
3. Дослідження показало, що у вагітних із гестаційною артеріальною гіпертензією спостерігаються достовірні порушення білкового обміну, що проявляються змінами у системі гемостазу: зниження кількості тромбоцитів, підвищення агрегації, збільшення рівня фібриногену та активація фібринолітичної системи, що вказує на нестійку рівновагу між тромбогенним і антикоагуляційним потенціалом.
4. Клінічні прояви прееклампсії у дослідженій групі вагітних характеризувалися зниженням рухової активності плода, порушенням тонуусу та дихальних рухів, що свідчить про погіршення функціонального стану фетоплацентарної системи та високий ризик розвитку плацентарної недостатності.
5. Отримані результати підкреслюють необхідність раннього виявлення епігенетичних змін та ретельного моніторингу білкового обміну і судинного тонуусу у вагітних із ГАГ, що дозволяє своєчасно проводити профілактичні та лікувальні заходи для запобігання розвитку тяжкої прееклампсії та ускладнень для матері й плода.

6. Загалом дослідження підтверджує, що вагітні з гестаційною артеріальною гіпертензією належать до групи високого ризику, а контроль епігенетичних механізмів, білкового обміну та судинного тонусу є ключовим для запобігання розвитку тяжких форм прееклампсії.

Список використаних джерел

1. Авраменко Т.В., Мелліна І.М. Гіпертонічна хвороба у вагітних // Медичні аспекти здоров'я жінки. – 2021. – № 3(138). – С. 11-28.
2. Аксьонова А.В. Гістохімічні особливості плаценти в прогнозуванні прееклампсії та її віддалених наслідків // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2016. – № 2. – С. 29-32.
3. Андрійчук Т.П., Сенчук А.Я. Стан системи мати-плацента-плід у вагітних із обтяженим гінекологічним анамнезом // Репродуктивне здоров'я жінки. – 2021. – № 1(46). – С. 70-74.
4. Анчева І.А. Клінічна характеристика плацентарної дисфункції з позиції тенденцій сучасного акушерства // Буковинський медичний вісник. – 2016. – № 20(1). – С. 196-199.
5. Анчева І.А. Психопрофілактика стресу під час вагітності та пологів // Здоров'я жінки. – 2017. – № 5(121). – С. 32-34.
6. Артьоменко В.В., Берлінська Л.І. Плацентарний синдром як імовірний фактор ризику розвитку прееклампсії // Здоров'я жінки. – 2018. – № 6. – С. 113-117.
7. Ващенко В.І., Ліхачов В.К., Акімов О.Є., Тарановська О.О. Фактори диференціації децидуальних макрофагальних субпопуляцій M1 і M2 у вагітних з прееклампсією, порушення їх співвідношення та пошуки шляхів корекції // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2020. – Т. 20, Вип. 3(71). – С. 14-19.
8. Венцківська І.Б., Аксьонова А.В., Юзвенко Т.Ю. Роль показників ліпідограми протягом вагітності в прогнозуванні ризику розвитку прееклампсії // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2016. – № 5(77). – С. 51-55.
9. Гопчук О.М. Можливості використання L-аргініну в акушерстві та гінекології для лікування патологій, спричинених ендотеліальною

- дисфункцією // Здоров'я жінки. – 2017. – № 2(118). – С. 50-54.
doi:10.15574/hw.2017.118.50
10. Грищенко О.В., Лахно І.В., Пак С.О., Шевченко О.І., Сторчак Т.В., Дудко В.Л. Вплив традиційного лікування на показники гемодинаміки у жінок з прееклампсією // Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. – 2017. – Вип. 1(39). – С. 31-36.
 11. Гуменна І.Є. Перспективи клінічної діагностики і лікування ендотеліальної дисфункції у вагітних з артеріальною гіпертензією // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2018. – № 1. – С. 66-71.
 12. Коломійченко Т.В., Яроцька Ю.О. Оптимізований комплекс заходів профілактики прееклампсії, спрямований на корекцію ендотеліальної дисфункції // Репродуктивна ендокринологія. – 2015. – № 5(25). – С. 88-92.
 13. Лоскутова Т.О. Поліморфізм генів системи гемостазу, ендотеліальної дисфункції та регуляції артеріального тиску у вагітних із прееклампсією та затримкою розвитку плода // Патологія. – 2018. – № 15(1). – С. 29-33. doi:10.14739/2310-1237.2018.1.127709
 14. Лоскутова Т.О. Тактика ведення вагітних групи ризику розвитку прееклампсії // Медичні перспективи. – 2015. – XX(1). – С. 62-69.
 15. Марущенко Ю.Л. Оцінка вазорегулюючої функції ендотелію у вагітних з ускладненим перебігом прееклампсії // Акушерство. Гінекологія. Генетика. – 2017. – № 3(2). – С. 17-23.
 16. Хміль С.В., Франчук У.Я., Корда І.В. Ретроспективний аналіз перебігу вагітності та пологів у жінок із пізнім гестозом на тлі метаболічного синдрому // Вісник наукових досліджень. – 2018. – № 4. – С. 94-97.

17. Шатилович К.Л. Моніторинг системи мати-плацента-плід при прееклампсії // *Врачебное дело*. – 2017. – № 8. – С. 95-103.
18. Albert C.L., Cho L. Hypertension during Pregnancy. *Curr. Hypertens. Rep.* 2019;22:339–348. doi: 10.1002/9781119409861.ch24
19. American College of Obstetricians and Gynecologists Emergent therapy for acute-onset, severe hypertension during pregnancy and the postpartum period. ACOG Comm Opin No 767. 2019;133:e174–e180.
20. American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in Pregnancy: executive summary // *Obstetrics & Gynecology*. – 2013. – Vol. 122, № 5. – P. 1122–1131. doi:10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88
21. Block H.S. Neurological complications of pregnancy // *Curr Neurol Neurosci Rep.* – 2016. – Vol. 16, № 7. – P. 67.
22. Churchill D., Duley L., Thornton J.G., Moussa M., Ali H.S., Walker K.F. Interventionist versus expectant care for severe pre-eclampsia between 24 and 34 weeks' gestation. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018;2018:CD003106. doi: 10.1002/14651858.CD003106.pub3.
23. Clapp J. F. Influence of endurance exercise and diet on human placental development and fetal growth / J. F. Clapp // *Placenta*. – 2006. – Vol. 27 (6-7). – P. 527–534
24. Exercise training can attenuate preeclampsia-like features in an animal model / S. Falcao, S. Bisotto, C. Michel [et al.] // *J. Hypertens.* – 2010. – Vol. 28 (12). – 2446–2453.
25. Folic acid supplementation impact on homocysteine and C-terminal cross-linking telopeptides of type I Collagen / I. Rumbak, V. Zizic, N. Vrkic, I. C Baric. // *Eur. J. Nutr. Food Saf.* – 2015. – Vol. 5 (5). – P. 1157–1158
26. Kao C.K., Morton J.S., Quon A.L., Reyes L.M., Lopez-Jaramillo P., Davidge S.T. Mechanism of vascular dysfunction due to circulating factors

- in women with preeclampsia // Clin Sci (Lond). – 2016. – Vol. 130, № 7. – P. 539-549. doi:10.1042/CS20150678
27. Lopez-Jaramillo P., Barajas J., Rueda-Quijano S.M., Lopez-Lopez C., Felix C. Obesity and preeclampsia: Common pathophysiological mechanisms // Front Physiol. – 2018. – Vol. 9. – P. 1838. doi:10.3389/fphys.2018.01838
28. Phipps E.A., Thadhani R., Benzing T., Karumanchi S.A. Preeclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies // Nat Rev Nephrol. – 2019. – Vol. 15, № 5. – P. 275-289. doi:10.1038/s41581-019-0119-6
29. Prado R.S. et al. Retinal Detachment in Preeclampsia. // Arq. Bras. Cardiol. 2002 Aug, 79(2) 183-6. Da Silva O.P. Prevention of Low Birth Weight/Preterm Birth. In: Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. Canadian Guide to Clinical Preventive Health Care. Ottawa: Health Canada, 1994; 38-50.
30. Prenatal exercise for the prevention of gestational diabetes mellitus and hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review and meta-analysis / M. H. Davenport, S. M. Ruchat, V. J. Poitras [et al.] // Br. J. Sports Med. – 2018. – Vol. 52. – P. 1367–1375.
31. Rabaglino M.B., Uiterweer P.E.D., Jeyabalan A., Hogge W.A., Conrad K.P. Bioinformatics approach reveals evidence for impaired endometrial maturation before and during early pregnancy in women who developed preeclampsia // Hypertension. – 2015. – Vol. 65, № 2. – P. 421-429
32. Screening for preeclampsia. U.S. Preventive Services Task Force. Guide to Clinical Preventive Services, 2nd Edition. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services, Office of Disease Prevention and Health Promotion, 1996.

33. Stanek J. Histological features of shallow placental implantation unify early-onset and late-onset preeclampsia // *Pediatr Dev Pathol.* – 2019. – Vol. 22, № 2. – P. 112-122
34. Stevens W., Shih T., Incerti D., Ton T.G.N., Lee H.C., Peneva D., et al. Short-term costs of preeclampsia to the United States health care system // *Am J Obstet Gynecol.* – 2017. – Vol. 217, № 3. – P. 237-248. doi:10.1016/j.ajog.2017.04.032
35. Supplementation of folic acid in pregnancy and the risk of preeclampsia and gestational hypertension: a meta-analysis / C. Liu, C. Liu, Q. Wang, Z. Zhang // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2018. – Vol. 298 (4). – P. 697–704.
36. Susan Z.S., Bulbul S., Ferdows J.A., Nayeem A. Perinatal findings in pregnancy induced hypertension: A study in a Tertiary Teaching Hospital in Dhaka City // *JNI Neurosci Bangladesh.* – 2016. – Vol. 2(1). – P. 10-13
37. Tomimatsu T., Mimura K., Matsuzaki S., Endo M., Kumasawa K., Kimura T. Preeclampsia: Maternal systemic vascular disorder caused by generalized endothelial dysfunction due to placental antiangiogenic factors // *Int J Mol Sci.* – 2019. – Vol. 20, № 17. – P. 4246. doi:10.3390/ijms20174246
38. Triunfo S., Crovetto F., Crispi F., Rodriguez-Sureda V., Dominguez C., Nadal A., et al. Association of first-trimester angiogenic factors with placental histological findings in late-onset preeclampsia // *Placenta.* – 2016. – Vol. 42. – P. 44-50
39. Meher S. Rest during pregnancy for preventing preeclampsia and its complications in women with normal blood pressure / S. Meher, L. Duley // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2006. – Vol. 2006 (2). – CD005939.
40. Wooley R.J. Definitions of Preeclampsia. // www.OBGYN.net

ДОДАТКИ

Протокол обстеження вагітних з преєклампсією та оцінкою ризику затримки розвитку плода (ЗРП)

Категорія обстеження	Показники	Частота / строки обстеження	Метод визначення	Примітки
Клінічне обстеження	Артеріальний тиск (систолічний/діастолічний), набряки, маса тіла, ворухіння плода	Кожне відвідування / двічі на день при госпіталізації	Сфігмоманометр, візуальна оцінка, самостійне спостереження пацієнтки	Високий АТ $\geq 140/90$ мм рт. ст.
Анамнез та фактори ризику	Попередні вагітності, хронічні захворювання, вік, багатоплідна вагітність, сімейний анамнез	Один раз при первинному обстеженні	Опитування, медична карта	Враховувати при оцінці ризику ПЕ та ЗРП
Загальний аналіз крові	Гемоглобін, лейкоцити, тромбоцити	1 раз на 1–2 тижні	Лабораторний аналіз	Тромбоцитопенія може свідчити про тяжку ПЕ
Біохімія крові	Креатинін, сечовина, АЛТ, АСТ, загальний білок, альбумін	1 раз на 2–4 тижні або при погіршенні стану	Лабораторний аналіз	Для оцінки функцій нирок і печінки
Аналіз сечі	Протеїнурія, співвідношення білок/креатинін	1 раз на тиждень або при погіршенні стану	Добова проба / точковий аналіз	Протеїнурія ≥ 300 мг/добу свідчить про ПЕ
УЗД плода та плаценти	Вимір маси, довжини, оцінка плаценти	1 раз на 2–4 тижні	Ультразвукове дослідження	Для виявлення ЗРП та плацентарної недостатності
Допплерометрія	Маткові, пуповинні та мозкові артерії	1 раз на 2–4 тижні	УЗД з доплером	Для оцінки кровотоку та ризику ЗРП
Кардіотокографія (КТГ)	Серцебиття плода, ворухіння	1 раз на тиждень або за показаннями	КТГ	Динамічний контроль стану плода
Генетичні та молекулярні дослідження	FVL 1691 G→A, протромбін 20210 G→A, PAI-1 5G/4G, PON-1 192 Q→R, MTHFR 677 C→T	Один раз при включенні у дослідження	Алель-специфічна ПЛР, електрофорез	Для оцінки генетичного ризику ЗРП при ПЕ