

©С. В. Хміль, Л. М. Маланчук, У. Я. Франчук

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського
МОЗ України

ПРЕКОНЦЕПЦІЙНИЙ ВІДБІР ЖІНОК ГРУПИ ВИСОКОГО РИЗИКУ РОЗВИТКУ ПІЗЬНОГО ГЕСТОЗУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Мета дослідження – оптимізувати сучасні погляди на методи діагностики вагітних жінок групи високого ризику розвитку пізнього гестозу.

Преєклампсія (ПЕ) продовжує залишатися актуальною медико-соціальною проблемою, оскільки це широко розповсюджена патологія з високим ризиком ускладнень. Незважаючи на досягнення сучасної медицини, у світовій структурі материнської смертності впродовж останніх десяти років преєклампсія стабільно посідає 3-тє місце після кровотеч і сепсису. Стосовно патогенезу гестозу хоч і залишається велика кількість нез'ясованих причин, основні його положення є визначеними. Визнано, що центральною патогенетичною ланкою є генералізована дисфункція ендотелію. Враховуючи багатofакторний вплив на процеси ангіогенезу при вагітності, динамічність цих змін, а також принцип «вадного кола», який проявляється при ПЕ, вчені провели дослідження концентрації sFlt-1 та його головного антагоніста – плацентарного фактора росту PlGF, а також їх співвідношення у вагітних із різним ступенем тяжкості ПЕ та супутніми ускладненнями. У світовій медичній практиці можна знайти безліч публікацій, присвячених можливостям прогнозування розвитку ПЕ взагалі, а також тяжких її форм. Серед останніх – інсулінорезистентність та порушення ліпідного обміну, генетичний поліморфізм генів, що визначають функцію ендотеліальної NO-синтетази, артеріовенозний показник (співвідношення пульсаційного індексу грудного відділу аорти та пульсаційного індексу нижньої порожнистої вени), підвищений сироватковий вміст сечової кислоти в першому триместрі вагітності. Відсутність ефективних методів профілактики ПЕ різко зменшує цінність всіх прогностичних тестів.

Висновок. Відсутність ефективних методів профілактики ПЕ різко зменшує цінність всіх прогностичних тестів, тому важливим є вивчення питання сучасних методів діагностики пізнього гестозу з метою профілактикування даної патології.

Ключові слова: преєклампсія; вітамін D; інгібін А; плацентарний фактор росту; ендотеліальна дисфункція.

ПРЕКОНЦЕПЦИОННЫЙ ОТБОР ЖЕНЩИН ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА РАЗВИТИЯ ПОЗДНЕГО ГЕСТОЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Цель исследования – оптимизировать современные взгляды на методы диагностики беременных женщин группы высокого риска развития позднего гестоза.

Преэклампсия (ПЭ) продолжает оставаться актуальной медико-социальной проблемой, поскольку это широко распространенная патология с высоким риском осложнений. Несмотря на достижения современной медицины, в мировой структуре материнской смертности в течение последних десяти лет преэклампсия стабильно занимает 3-е место после кровотечений и сепсиса. Относительно патогенеза гестоза хотя и остается большое количество невыясненных причин, основные его положения являются определенными. Признано, что центральным патогенетическим звеном является генерализованная дисфункция эндотелия. Учитывая многофакторное влияние на процессы ангиогенеза при беременности, динамичность этих изменений, а также принцип «порочного круга», который проявляется при ПЭ, ученые провели исследование концентрации sFlt-1 и его главного антагониста – плацентарного фактора роста PlGF, а также их соотношение у беременных с различной степенью тяжести ПЭ и сопутствующими осложнениями. В мировой медицинской практике можно найти множество публикаций, посвященных возможностям прогнозирования развития ПЭ вообще, а также тяжелых ее форм. Среди последних – инсулинорезистентность и нарушения липидного обмена, генетический полиморфизм генів, определяющих функцию эндотелиальной NO-синтетазы, артериовенозный показатель (соотношение пульсационного индекса грудного отдела аорты и пульсационного индекса нижней полой вены), повышенное сывороточное содержание мочевої кислоти в первом триместре беременности. Отсутствие эффективных методов профилактики ПЭ резко уменьшает ценность всех прогностических тестов.

Вывод. Отсутствие эффективных методов профилактики ПЭ резко уменьшает ценность всех прогностических тестов, поэтому важным является изучение вопроса современных методов диагностики позднего гестоза с целью профилактики данной патологии.

Ключевые слова: преэклампсия; витамин D; ингибин А; плацентарный фактор роста; эндотелиальная дисфункция.

PRE-CONCEPTUAL SELECTION OF WOMEN AT HIGH RISK FOR LATE GESTOSIS (LITERATURE REVIEW)

The aim of the study – to optimize current views on methods of diagnosis of pregnant women at high risk of late gestosis.

Preeclampsia continues to be an urgent medical and social problem as it is a widespread pathology with a high risk of complications. Despite the achievements of modern medicine, in the world structure of maternal mortality during the last ten years, preeclampsia has steadily occupied the third place after bleeding and sepsis. With regard to the pathogenesis of preeclampsia, although there are many unexplained causes, its underlying provisions are well defined. It is recognized that the central pathogenic link is generalized endothelial dysfunction. Taking into account the multifactorial influence on the processes of angiogenesis during pregnancy, the dynamics of these changes, as well as the principle of "water circle", which is manifested in PE, scientists have conducted the study of the concentration of sFlt-1 and its main antagonist – placental growth factor PlGF, as well as their relationship in pregnant women with different severity of PE and related complications. In the world of medical practice you can find many

publications on the possibility of predicting the development of PE in general, as well as its severe forms. Among the latter are insulin resistance and disorders of lipid metabolism, genetic polymorphism of genes that determine the function of endothelial NO synthetase, arterio-venous index (correlation of the thoracic index of the thoracic aorta and the lower hollow perennial irregularity). The lack of effective methods of preventing PE dramatically reduces the value of all prognostic tests.

Conclusion. The lack of effective methods of prevention of PE sharply reduces the value of all prognostic tests, so it is important to study the question of modern methods of diagnosis of late gestosis in order to prevent this pathology.

Key words: preeclampsia; vitamin D; inhibin A; placental growth factor; endothelial dysfunction.

Преєклампсія (ПЕ) є синдромом, специфічним для вагітності. Розповсюдженість ПЕ є приблизно однаковою у всіх регіонах світу і складає від 5,0 % до 16,0 % загальної кількості вагітностей та не залежить від рівня соціально-економічного розвитку країни [2, 4, 5, 11, 16, 24]. Пізні гестози займають вагоме місце в структурі ускладнень вагітностей, пологів та материнської смертності [14, 27, 32].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – оптимізувати сучасні погляди на методи діагностики вагітних жінок групи високого ризику розвитку пізнього гестозу.

Вітамін D-зв'язуючий білок – це одна з ключових біомолекул, які оптимізують гомеостаз вітаміну D, а також сприяють імунному регулятору для здорової вагітності. У зв'язку з цим останні результати показують, що дисрегуляція рівноваги вітамін D-зв'язуючого білка може стати фактором ризику для плода, матері та новонародженого, включаючи преєклампсію, передчасні пологи та гестаційний діабет [18]. Згідно з результатами проведених досліджень, добавки кальцію, магнію та цинку мають значний вплив на профілактику ПЕ. Крім того, призначення вітаміну D під час вагітності може бути доступним способом зменшення захворюваності на ПЕ у жінок, які мають високий ризик її розвитку [6, 25]. Достовірно встановлена важлива роль вітаміну D, пов'язана з регулюванням балансу між кальцієм і фосфором. Крім того, вітамін D також бере участь у багатьох фізіологічних процесах [34], головним чином, включаючи регуляцію проліферації клітин, диференціювання, апоптоз та імунну функцію, участь у запальній реакції та підтримку функції стабільності генома. Під час вагітності рецептор вітаміну D та його метаболічні ферменти активно виражені в плаценті та децидуальній оболонці, що вказує на потенційну роль у механізмі імунomodуляції в інтерфейсі матері та плода. Недостатність або дефіцит вітаміну D можуть безпосередньо впливати на вагітних жінок, і це пов'язано з конкретними результатами вагітності, такими як ПЕ, гестаційний цукровий діабет та повторний викидень [17]. Вчені дослідили, що чим вищий рівень вітаміну D, тим менша ймовірність розвитку преєклампсії [30].

Важливим у профілактиці та діагностиці виникнення преєклампсії є дослідження рівня інгібіну А одночасно в екстракті материнської сироватки та плаценти; науковці оцінювали взаємозв'язок залежно від ступеня тяжкості ПЕ. Рівень інгібіну А в сироватці крові може бути корисним біомаркером для діагностики та моніторингу ПЕ [31]. Інгібін А та інші маркери сироватки другого триместру можуть бути корисними для раннього виявлення ПЕ. Інгібін А насправді є найважливішим передбачуваним маркером. Результати цього дослідження підтверджують результати попередніх досліджень та надають кількісні дані, що вказують на виникнення ПЕ [28]. Враховуючи результати цього дослідження, можна зробити висновок, що MOM рівня інгібіну А у материнській сироватці крові під

час другого етапу тестів на скринінг вагітності дозволяє прогнозувати частоту та тяжкість розвитку преєклампсії у вагітних жінок [7]. Вимірювання інгібіну А в кінці першого триместру вагітності може бути корисним для прогнозування преєклампсії [12].

Плацентарний фактор росту (PIGF) набуває все більшого значення у прогнозуванні, діагностиці та лікуванні ПЕ. Він має проангіогенний вплив на фето-плацентарну циркуляцію та підтримує ріст трофобластів. Механізми, за якими регулюється вираження PIGF, і надалі ще продовжують досліджуватися. Низький циркулюючий PIGF передуює прояву клінічного захворювання при вагітностях ускладнених ПЕ, та внутрішньоутробній затримці росту. Це говорить про те, що низький рівень PIGF є маркером аномального розміщення, але залишається не визначеним, чи це є причиною чи наслідком. Прогнозування ПЕ за допомогою PIGF є перспективним і може допомогти у спрямуванні ресурсів на жінок, які мають найвищий ризик несприятливих результатів вагітності. Лікування ПЕ за допомогою PIGF – це потенційний терапевтичний варіант, який потребує подальшого вивчення. Цей погляд зосереджується, зокрема, на ролі PIGF у нормальному та патологічному розвитку плаценти та в клінічному управлінні ПЕ [9, 29]. Вчені встановили, що білкові фактори можуть відігравати важливу роль у патогенезі, і є ще багато інших білків, які на сьогодні не вивчені при преєклампсії.

Відсутність ефективних методів профілактики ПЕ різко зменшує цінність всіх прогностичних тестів. Враховуючи багатофакторний вплив на процеси ангиогенезу при вагітності, динамічність цих змін, а також принцип «вадного кола», який проявляється при ПЕ, було проведено дослідження концентрації sFlt-1 та його головного антагоніста – плацентарного фактору росту PIGF, а також їх співвідношення у вагітних із різним ступенем тяжкості ПЕ та супутніми ускладненнями [1]. Важливим є визначення концентрації розчинного рецептора фактору росту епідермісу (sEGFR), рецептора 1 (sFlt-1), розчинного ендогліну (sEndoglin) та концентрації плацентарного фактору росту, таким чином дослідили клінічну корисність цих біохімічних маркерів. Співвідношення sFlt-1/sEGFR можна використовувати як новий біохімічний маркер для контролю тяжкості преєклампсії. sEndoglin і sEGFR можуть бути залученими до патогенезу виникнення преєклампсії [10]. Існує нагальна потреба в біомаркерах, які можуть допомогти стратифікувати жінок із підозрою на ПЕ для подальшого покращення оцінки ризику та безпосереднього контролю за ускладненнями. Підвищений рівень циркулюючих антиангіогенних чинників, зокрема розчинної феміподібної FMS тирозинкінази-1 (sFlt1), та зниження вільного рівня проангіогенних факторів, зокрема фактору росту плаценти (PIGF), пов'язані з несприятливими наслідками ПЕ. Співвідношення sFlt1/PIGF > 38 при тривалому впливі мали позитивне прогностичне значення 47 % та негативне прогностичне значення [26]. Все це спонукає

до вивчення тирозинкіназоподібного рецептора, PIGF та їх співвідношення для прогнозування ПЕ. У групі високого ризику ангіогенні маркери надають допомогу в прогнозуванні початку ПЕ з високою специфічністю та оцінкою часу до початку. Проте через невелику кількість випадків ПЕ для рекомендацій щодо використання цих маркерів у щоденній практиці потрібні додаткові дослідження [33].

Преєклампсія характеризується ендотеліальною дисфункцією у матері, яка лежить в основі різноманітної клінічної картини. Дисбаланс у циркулюючих ангіогенних факторах є важливою особливістю преєклампсії; плацентарний фактор росту та розчинна Fms-подібна тирозинкіназа-1 були застосовані як біомаркери плацентарної функції та преєклампсії. Поточні дані дозволяють припустити, що плацентарний фактор росту та розчинна Fms-подібна тирозинкіназа-1 виділяються з плаценти [15]. Преєклампсія залишається клінічною проблемою через неякісний патогенез. Поширеною умовою є те, що підвищення плацентарного продукту розчинного fms-типу тирозинкінази-1 викликає материнський синдром, інгібуючи проангіогенний фактор росту плаценти (PIGF) і VEGF. Ці результати визначають роль PIGF у плацентарному розвитку та підтримують складну модель патогенезу преєклампсії за межами ангіогенного факторного дисбалансу [21].

Фактор росту ендотелію судин (VEGF) являє собою фактор росту, що має важливу проангіогенну активність, мітогенний та антиапоптичний ефект на ендотеліальні клітини, підвищує проникність судин, сприяє міграції клітин та ін. Завдяки цим ефектам він активно сприяє регуляції нормальних і патологічних ангіогенних процесів [19].

Ще немає попередніх досліджень, які оцінюють концентрації лейкозного інгібіторного фактора (LIF), фолістатину, гепаринзв'язуючого EGF-подібного фактора росту (HB-EGF), фактора росту гепатоцитів (HGF) та лептину і тромбозитарного фактора росту (PDGF-BB) у плазмі жінок з ПЕ; отже, отримані результати вказують

на те, що ці білки є новими факторами, які можуть відігравати важливу роль у патомеханізмах ПЕ [8].

Незважаючи на просте визначення, ПЕ може мати змінну та атипичну клінічну картину, непередбачуваний курс і можливі несприятливі наслідки для матері та плода. На даний час жоден окремий тест адекватно не прогнозує ризик чи прогноз виникнення преєклампсії. Наукові досягнення вказують на те, що в її патофізіології бере участь ангіогенний дисбаланс.

Перспективним чинником прогнозування ПЕ є розчинна форма sFlt-1. Дана субстанція є антагоністом ендотеліального та плацентарного фактора росту. У подальшому визначення цього чинника було запропоновано як скринінговий метод виділення вагітних високого ризику ПЕ [1, 22].

Підвищена концентрація гомоцистеїну в плазмі на ранніх термінах вагітності корелює з більш високим ступенем ймовірності гестозу і затримкою внутрішньо-утробного розвитку [3, 23]. В експерименті було показано, що судинна мережа в процесі вагітності може демонструвати підвищену чутливість до гомоцистеїну [3, 20]. Такий вплив гомоцистеїну виникає в результаті втрати опосередкованої NO вазодилатації, характерної для окиснювальної деактивації ко-фактора NO-синтази-тетрагідроптерину [3, 13, 20].

ВИСНОВОК. З аналізу літературних джерел бачимо, що на сьогодні відсутня система знань про зв'язок та механізми розвитку виникнення пізнього гестозу, які могли б пояснити їх патогенетичну основу, тому необхідно запровадити прості тести скринінгової діагностики. Важливим показником перебігу преєклампсії є оцінка запального/антизапального компонента.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Пошук нових маркерів запалення, їх комбінацій є найбільш перспективним напрямом для клінічних характеристик тяжкості преєклампсії, що і може бути застосованим у подальшій науковій діяльності та клінічній практиці.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Венцківська І. Б. Нові підходи до оцінки стану плацентарного кровообігу при тяжких формах преєклампсії / І. Б. Венцківська, Я. М. Вітовський, О. С. Загородня // Збірник наукових праць асоціації акушер-гінекологів України. – 2017. – № 2 (40). – С. 40–44.
2. Вплив традиційного лікування на показники гемодинаміки у жінок з преєклампсією / О. В. Грищенко, І. В. Ляхно, І. І. Ступак [та ін.] // Збірник наукових праць асоціації акушер-гінекологів України. – 2017. – № 1 (39). – С. 31–36.
3. Гуреев В. В. Эндотелиальная дисфункция – центральное звено в патогенезе гестоза / В. В. Гуреев // Научные ведомости. – 2012. – № 4 (123), вып. 17/1. – С. 5–12. – (Серия «Медицина. Фармация»).
4. Камінський В. В. Сучасний погляд на патогенез синдрому полікістозних яєчників / В. В. Камінський, А. Г. Фархат // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2013. – Т. 76, № 6. – С. 97–100.
5. Ali S. M. Genetic, immune and vasoactive factors in the vascular dysfunction associated with hypertension in pregnancy / S. M. Ali, R. A. Khalil // Expert Opin. Ther. Targets. – 2015. – Vol. 19, No 11. – P. 1495–1515.
6. The effects of multi mineral-vitamin D and vitamins (C+E) supplementation in the prevention of preeclampsia: An RCT / M. Azami, T. Azadi, S. Farhang [et al.] // Int. J. Reprod. Biomed. (Yazd). – 2017. – Vol. 15 (5). – P. 273–278.
7. A study of the diagnostic value of Inhibin A Tests for occurrence of preeclampsia in pregnant women / F. Broumand, S. Salari Lak, F. Nemat, A. Mazidi // Electron Physician. – 2018. – Vol. 10 (1). – P. 6186–6192.
8. Angiogenic factor screening in women with mild preeclampsia – New and significant proteins in plasma / K. Charkiewicz, E. Jasinska, J. Gosciket [et al.] // Cytokine. – 2017. – P. 125–130. doi: 10.1016/j.cyto.2017.10.020.
9. Placental growth factor and pre-eclampsia / K. Chau, A. Hennessy, A. Makris // J. Hum. Hypertens. – 2017. – Vol. 31 (12). – P. 782–786.
10. The expression of serum sEGFR, sFlt-1, sEndoglin and PLGF in preeclampsia / L. Cui, C. Shu, Z. Liu [et al.] // Pregnancy Hypertens. – 2018. – Vol. 13. – P. 127–132.
11. Dennis A. T. Management of pre-eclampsia: issues for anaesthetists / A. T. Dennis // Anaesthesia. – 2012. – Vol. 67, No 9. – P. 1009–1020.
12. El-Gharib M. N. Maternal serum inhibin-A for predicting preeclampsia / M. N. El-Gharib, M. Morad // J. Matern. Fetal Neonatal Med. – 2011. – Vol. 24 (4). – P. 595–599.
13. Folate supplementation during pregnancy improves

offspring cardiovascular dysfunction induced by protein restriction / C. Torrens, L. Brawley, F. W. Anthony [et al.] // *Hypertension*. – 2006. – Vol. 47. – P. 982–987.

14. Global cause of maternal death: a WHO systematic analysis / L. Say, D. Chou, A. Gemmill [et al.] // *Lancet Glob Health*. – 2014. – Vol. 2, No. 6. – P. 323–333.

15. In vivo uteroplacental release of placental growth factor and soluble Fms-like tyrosine kinase-1 in normal and preeclamptic pregnancies / A. M. Holme, M. C. P. Roland, T. Henriksen, T. M. Michelsen // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2016. – Vol. 215, Issue 6. – P. 782.

16. Imarengiaye C. O. Intensive care management and outcome of women with hypertensive diseases of pregnancy / C. O. Imarengiaye, T. O. Isesele // *Niger Med. J.* – 2015. – Vol. 56, No. 5. – P. 333–337.

17. Immunological function of vitamin D during human pregnancy / J. L. Ji, K. P. Muyayalo, Y. H. Zhang [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2017. – Vol. 78 (2).

18. Deconvoluting the biological roles of vitamin D-binding protein during pregnancy: A both clinical and theoretical challenge / S. N. Karras, T. Koufakis, H. Fakhoury, K. Kotsa // *Front Endocrinol. (Lausanne)*. – 2018. – Vol. 23 (9). – P. 259.

19. Vascular endothelial growth factor (VEGF) – key factor in normal and pathological angiogenesis / C. S. Melincovici, A. B. Boşca, S. Şuşman [et al.] // *Rom. J. Morphol. Embryol.* – 2018. – Vol. 59 (2). – P. 455–467.

20. Moderate hyperhomocysteinemia decreases endothelial-dependent vasorelaxation in pregnant but not nonpregnant mice / R. W. Powers, R. E. Gandley, D. L. Lykins, J. M. Roberts // *Hypertension*. – 2004. – Vol. 44. – P. 327–333.

21. Loss of placental growth factor ameliorates maternal hypertension and preeclampsia in mice / J. G. Parchem, K. Kanasaki, M. Kanasaki [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2018. – Vol. 128 (11). – P. 5008–5017. <https://doi.org/10.1172/JCI99026>.

22. The relationship of angiogenic factors to maternal and neonatal manifestations of early-onset and late-onset preeclampsia / C. Pinheiro, P. Rayol, L. Gozzani [et al.] // *Prenat Diagn.* – 2014. – Vol. 34 (11). – P. 1084–1092.

23. Potential atherogenic roles of lipids, lipoprotein(a) and lipid peroxidation in preeclampsia / G. Bayhan, Y. Koçyigit, A. Atamer [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* – 2005. – Vol. 21, No. 1. – P. 1–6.

REFERENCES

1. Ventskivska, I.B., Vitovskyi, Ya.M., & Zahorodnia, O.S. (2017). Novi pidkhydy do otsynky stanu platsentarnoho krovoobihu pry tiazhkykh formakh preeklampsii [New approaches to the assessment of the status of placental circulation in severe forms of preeclampsia]. *Zbirnyk naukovykh prats asotsiatsii akusher-hinekologiv Ukrainy – Collection of Scientific Papers of the Association of Obstetric Gynecologists of Ukraine*, 2 (40), 40–44 [in Ukrainian].

2. Hryshchenko, O.V., Lakhno, Y.V., Stupak, Y.Y., Korovai, S.V., & Mashchenko, A.A. (2017). Vplyv tradytsiinoho likuvannia na pokaznyky hemodynamiky u zhinok z preeklampsii [Influence of traditional treatment on hemodynamic indices in women with preeclampsia]. *Zbirnyk naukovykh prats asotsiatsii akusher-hinekologiv Ukrainy – Collection of Scientific Papers of the Association of Obstetric Gynecologists of Ukraine*, 1 (39), 31–36 [in Ukrainian].

3. Gureyev, V.V. (2012). Endotelialnaya disfunktsiya – tsentralnoye zveno v patogeneze gestoza [Endothelial dysfunction – the central link in the pathogenesis of gestosis]. *Nauchnyye vedomosti Seriya Meditsina. Farmatsiya. – Scientific Reports*

24. Pre-eclampsia / E. A. Steegers, P. von Dadelszen, J. J. Duvekot, R. Pijnenborg // *Lancet*. – 2010. – Vol. 376, No. 9741. – P. 631–644.

25. The role of vitamin D in pre-eclampsia: a systematic review / J. M. Purswani, P. Gala, P. Dwarkanath [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2017. – Vol. 17 (1). – P. 231.

26. Angiogenic biomarkers in triage and risk for preeclampsia with severe features / S. Rana, S. Salahuddin, A. Mueller [et al.] // *Pregnancy Hypertens.* – 2018. – Vol. 13. – P. 100–106.

27. Redman C. Pre-eclampsia: A complex and variable disease / C. Redman // *Pregnancy Hypertens.* – 2014. – Vol. 4 (3). – P. 241–242.

28. Early detection of preeclampsia using inhibin a and other second-trimester serum markers / P. H. Ree, W. B. Hahn, S. W. Chang [et al.] // *Fetal Diagn. Ther.* – 2011. – Vol. 29 (4). – P. 280–286.

29. Relaxin-2 connecting peptide (pro-RLX2) levels in second trimester serum samples to predict preeclampsia / M. Rehfeldt, E. Eklund, J. Struck [et al.] // *Pregnancy Hypertens.* – 2017. – Vol. 7. – P. 124–128.

30. Vitamin D and risk of preeclampsia: A systematic review and meta-analysis / N. C. Serrano-Díaz, E. M. Gamboa-Delgado, C. L. Domínguez-Urrego [et al.] // *Biomedica*. – 2018. – Vol. 38, Suppl. 1. – P. 43–53. doi:10.7705/biomedica.v38i0.3683.

31. Placental and maternal serum inhibin A in patients with preeclampsia and small-for-gestational-age / Z. Shen, L. Y. Cai, I. S. Suprpto [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2011. – Vol. 37 (10). – P. 1290–1296.

32. Somanz guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2014 / S. A. Lowe, L. Bowyer, K. Lust [et al.] // *Aust. N Z J. Obstet. Gynaecol.* – 2015. – Vol. 55, No. 5. – P. 1–29.

33. Angiogenic factors sFlt-1 and PlGF in preeclampsia: Prediction of risk and prognosis in a high-risk obstetric population / C. Tardif, E. Dumontet, H. Caillon [et al.] // *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* – 2017. – Vol. 47 (1). – P. 17–21.

34. Показники мінеральної щільності кісткової тканини у здорових жителів України (на прикладі Тернопільської області) за результатами двофотонної рентгенівської денситометрії. Повідомлення I: жіноче населення / Л. С. Бабінець, С. І. Сміян, О. М. Масик [та ін.] // *Проблеми остеології*. – 2002. – № 2. – С. 9–16.

Series Medicine. Pharmacy, 4 (123), 17/1, 5-12 [in Russian].

4. Kaminskyi, V.V., & Farkhat, A.H. (2013). Suchasnyi pohliad na patohenez syndromu polikistoznykh yaiechnykyv [Modern view on the pathogenesis of polycystic ovary syndrome]. *Pediatrica, akusherstvo ta hinekologhiia – Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*, 76, 6, 97–100 [in Ukrainian].

5. Ali, S.M., & Khalil, R.A. (2015). Genetic, immune and vasoactive factors in the vascular dysfunction associated with hypertension in pregnancy. *Expert Opin. Ther. Targets*, 19, 11, 1495–1515.

6. Azami, M., Azadi, T., Farhang, S., Rahmati, S., & Pourtaghi, K. (2017). The effects of multi mineral-vitamin D and vitamins (C+E) supplementation in the prevention of preeclampsia: An RCT. *Int. J. Reprod. Biomed. (Yazd)*, 15 (5), 273–278.

7. Broumand, F., Salari Lak, S., Nemati, F., & Mazidi, A. (2018). A study of the diagnostic value of Inhibin A Tests for occurrence of preeclampsia in pregnant women. *Electron Physician*, 10 (1), 6186–6192.

8. Charkiewicz, K., Jasinska, E., Goscik, J., Koc-Zorawska, E., Zorawski, M., Kuc, P., ..., & Laudanski, P. (2017). Angio-

- genic factor screening in women with mild preeclampsia – New and significant proteins in plasma. *Cytokine*, 106, 125-130. doi: 10.1016/j.cyto.2017.10.020.
9. Chau, K., Hennessy, A., & Makris, A. (2017). Placental growth factor and pre-eclampsia. *J. Hum. Hypertens.*, 31 (12), 782-786.
 10. Cui, L., Shu, C., Liu, Z., Tong, W., Cui, M., Wei, C., ..., & Li, Y. (2018). The expression of serum sEGFR, sFlt-1, sEndoglin and PLGF in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.*, 13, 127-132.
 11. Dennis, A.T. (2012). Management of pre-eclampsia: issues for anaesthetists. *Anaesthesia*, 67, 9, 1009-1020.
 12. El-Gharib, M.N., & Morad, M. (2011). Maternal serum inhibin-A for predicting preeclampsia. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.*, 24 (4), 595-599.
 13. Torrens, C., Brawley, L., Anthony, F.W., Dance, C.S., Dunn, R., Jackson, A.A., ..., & Hanson, M.A. (2006). Folate supplementation during pregnancy improves offspring cardiovascular dysfunction induced by protein restriction. *Hypertension*, 47, 982-987.
 14. Say, L., Chou, D., Gemmill, A., Tunçalp, Ö., Moller, A.B., Daniels, J., ..., & Alkema, L. (2014). Global cause of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob. Health*, 2, 6, 323-333.
 15. Holme, A.M., Roland, M.C.P., Henriksen, T., & Michelsen, T.M. (2016). In vivo uteroplacental release of placental growth factor and soluble Fms-like tyrosine kinase-1 in normal and preeclamptic pregnancies. *AJOG*, 215 (6), 782, e1-782.e9.
 16. Imarengiaye, C.O., & Isesele, T.O. (2015). Intensive care management and outcome of women with hypertensive diseases of pregnancy. *Niger Med. J.*, 56, 5, 333-337.
 17. Ji, J.L., Muyayalo, K.P., Zhang, Y.H., Hu, X.H., & Liao, A.H. (2017). Immunological function of vitamin D during human pregnancy. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 78 (2).
 18. Karras, S.N., Koufakis, T., Fakhoury, H., & Kotsa, K. (2018). Deconvoluting the Biological Roles of Vitamin D-Binding Protein During Pregnancy: A Both Clinical and Theoretical Challenge. *Front Endocrinol. (Lausanne)*, 9, 259.
 19. Melincovici, C.S., Boşca, A.B., Şuşman, S., Mărginean, M., Mihu, C., Istrate, M., ..., & Melincovici, C.S. (2018). Vascular endothelial growth factor (VEGF) - key factor in normal and pathological angiogenesis. *Rom. J. Morphol. Embryol.*, 59 (2), 455-467.
 20. Powers, R.W., Gandley, R.E., Lykins, D.L., & Roberts, J.M. (2004). Moderate hyperhomocysteinemia decreases endothelial-dependent vasorelaxation in pregnant but not non-pregnant mice. *Hypertension*, 44, 327-333.
 21. Parchem, J.G., Kanasaki, K., Kanasaki, M., Sugimoto, H., Xie, L., Hamano, Y., ..., Kalluri, R. (2018). Loss of placental growth factor ameliorates maternal hypertension and preeclampsia in mice. *J. Clin. Invest.*, 128, 7, 5008-5017. Retrieved from : <https://doi.org/10.1172/JCI99026>.
 22. Pinheiro, C.C., Rayol, P., Gozzani, L., Reis, L.M., Zampieri, G., Dias, C.B., & Woronik, V. (2014). The relationship of angiogenic factors to maternal and neonatal manifestations of early-onset and late-onset preeclampsia. *Prenat. Diagn.*, 34 (11), 1084-1092.
 23. Bayhan, G., Koçyigit, Y., Atamer, A., Atamer, Y., & Akkus, Z. (2005). Potential atherogenic roles of lipids, lipoprotein(a) and lipid peroxidation in preeclampsia. *Gynecol. Endocrinol.*, 21, 1, 1-6.
 24. Steegers, E.A., von Dadelszen, P., Duvekot, J.J., & Pijnenborg, R. (2010). Pre-eclampsia. *Lancet*, 376, 9741, 631-644.
 25. Purswani, J.M., Gala, P., Dwarkanath, P., Larkin, H.M., Kurpad, A., & Mehta, S. (2017). The role of vitamin D in preeclampsia: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth*, 17 (1), 231. doi: 10.1186/s12884-017-1408-3.
 26. Rana, S., Salahuddin, S., Mueller, A., Berg, A.H., Thadhani, R.I., & Karumanchi, S.A. (2018). Angiogenic biomarkers in triage and risk for preeclampsia with severe features. *Pregnancy Hypertens.*, 13, 100-106.
 27. Redman, C. (2014). Pre-eclampsia: A complex and variable disease. *Pregnancy Hypertens.*, 4 (3), 241-242.
 28. Ree, P.H., Hahn, W.B., Chang, S.W., Jung, S.H., Kang, J.H., Cha, D.H., ..., & Huh, J.Y. (2011). Early detection of preeclampsia using inhibin and other second-trimester serum markers. *Fetal. Diagn. Ther.*, 29 (4), 280-286.
 29. Rehfeldt, M., Eklund, E., Struck, J., Sparwasser, A., O'Brien, B., Palomaki, G.E., Köhrle, J., Bergmann, A., & Lambert-Messerlian, G. (2017). Relaxin-2 connecting peptide (pro-RLX2) levels in second trimester serum samples to predict preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.*, 124-128.
 30. Serrano-Díaz, N.C., Gamboa-Delgado, E.M., Domínguez-Urrego, C.L., Vesga-Varela, A.L., Serrano-Gómez, S.E., & Quintero-Lesmes, D.C. (2018). Vitamin D and risk of preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Biomedica*, 38, 1, 43-53. doi: 10.7705/biomedica.v38i0.3683.
 31. Shen, Z., Cai, L.Y., Suprpto, I.S., Shenoy, P., & Zhou, X. (2011). Placental and maternal serum inhibin A in patients with preeclampsia and small-for-gestational-age. *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, 37 (10), 1290-1296. doi: 10.1111/j.1447-0756.2010.01513.x.
 32. Lowe, S.A., Bowyer, L., Lust, K., McMahon, L.P., Morton, M., North, R.A., ..., & Said, J.M. (2015). Somanz guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2014. *J. Obstet. Gynaecol.*, 55, 5, 1-29.
 33. Tardif, C., Dumontet, E., Caillon, H., Misbert, E., Dochez, V., Masson, D., & Winer, N. (2017). Angiogenic factors sFlt-1 and PlGF in preeclampsia: Prediction of risk and prognosis in a high-risk obstetric population. *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.*, 47 (1), 17-21.
 34. Babinets, L.S., Smiyan, S.I., Masyk, O.M., Zhulkevych, I.V., & Korylchuk, N.I. (2002). Pokaznyky mineralnoi shchilnosti kistkovoï tkanyny u zdorovykh zhyteliv Ukrainy (na prykladi Ternopil'skoi oblasti) za rezul'tatamy dvofotonnoi renthenivskoi densytmetrii. Povidomlennia I: zhinoche naseleennia. [Mineral bone density indices in healthy residents of Ukraine (on the example of Ternopil region) by results of two-photon X-ray densitometry. Message I: Female population]. *Problemy osteolohii – Problems of Osteology*, 2, 9-16 [in Ukrainian].

Отримано 15.11.19