

© А. Є. Гусева, М. Є. Кирильчук, В. І. Медведь

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології
імені акад. О. М. Лук'янової НАМН України»

ПРОФІЛАКТИКА ПРЕЕКЛАМПСІЇ: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ

Преєклампсія – це класичне вагітність-асоційоване захворювання, що має негативний вплив як на вагітну жінку, так і на плід. Важливо запобігати захворюванню заради покращення перинатальних результатів. Зазвичай жінкам групи ризику призначають ацетилсаліцилову кислоту, а тим, хто у раціоні харчування отримують недостатньо кальцію, додають препарати кальцію. Проте через їх недостатню ефективність пошуки нових альтернативних методів активно продовжуються. Найбільшої уваги серед них заслуговують застосування низькомолекулярних гепаринів, метформіну, правастатину, вітамінів D, С та Е, фолієвої кислоти, магнію, омега-3 поліненасичених жирних кислот, фізичної активності або, навпаки, фізичного відпочинку. Низькомолекулярний гепарин має сприятливий вплив на судини, вірогідно, він може принести користь жінкам із найвищим ризиком ранньої преєклампсії. Клінічні дослідження показали, що метформін може зменшити ризик гестаційної гіпертензії у жінок з гестаційним діабетом і може запобігти преєклампсії. Правастатин знижує секрецію ендотеліну-1 та розчинної fms-подібної тирозинкінази-1 в ендотеліальних клітинах пупкової вени людини та мікросудинних клітинах матки. Вітамін D може бути потужним ендокринним супресором та регулювати ренін-ангіотензинову систему, яка відіграє важливу роль в урегулюванні артеріального тиску. Оскільки одним із потенційних механізмів розвитку преєклампсії є окислювальний стрес – додавання антиоксидантів може зменшити тяжкість захворювання або запобігти його появі. Вітаміни-антиоксиданти сприяють стабілізації реактивних вільних радикалів, які поведуться як перша лінія захисту від вільних радикалів і перекисного окислення ліпідів. Підвищений рівень гомоцистеїну в крові є причиною гестаційної гіпертензії та преєклампсії, фолієва кислота здатна знизити його рівень. Приймання пероральних добавок магнію може знизити ризик преєклампсії, проте цей ефект ймовірно помітніший у вагітних жінок із групи високого ризику. У мета-аналізі було показано, що приймання добавок омега-3 знижує ризик преєклампсії на 16 %. Фізичні вправи можуть зменшити ризик гестаційної гіпертензії та преєклампсії на ≈30 і 40 % відповідно. Вважається, що відпочинок є корисним для жінок із підвищеним ризиком преєклампсії, у тому числі з нормальним артеріальним тиском. Усі альтернативні профілактичні методи за диференційованого підходу можуть знайти місце у стратегії профілактики преєклампсії.

Ключові слова: преєклампсія; вагітність; профілактика; артеріальна гіпертензія.

A. Ye. Husieva, M. Ye. Kyrylchuk, V. I. Medved

State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academic O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine"

PREVENTION OF PREECLAMPSIA: CURRENT STATE OF THE PROBLEM

Preeclampsia – a classic pregnancy-associated disease, which has a negative impact on both the pregnant woman and the fetus. It is important to prevent the disease to improve perinatal outcomes. Usually, women at risk are prescribed acetylsalicylic acid, and those who do not get enough calcium in their diet are given calcium preparations. However, due to their insufficient effectiveness, the search for new alternative methods is actively continued. Among them, the use of low-molecular-weight heparins, metformin, pravastatin, vitamins D, C and E, folic acid, magnesium, omega-3 polyunsaturated fatty acids, physical activity or, on the contrary, physical rest, deserve the most attention. Low-molecular-weight heparin has a beneficial effect on blood vessels, and it is likely that it may benefit women at the highest risk of early preeclampsia. Clinical studies have shown that metformin can reduce the risk of gestational hypertension in women with gestational diabetes and can prevent preeclampsia. Pravastatin reduces the secretion of endothelin-1 and soluble fms-like tyrosine kinase-1 in human umbilical vein endothelial cells and uterine microvascular cells. Vitamin D can be a powerful endocrine suppressor and regulate the renin-angiotensin system, which plays an important role in regulating blood pressure. Since one of the potential mechanisms of preeclampsia development is oxidative stress, the addition of antioxidants may reduce the severity of the disease or prevent its occurrence. Antioxidant vitamins contribute to the stabilization of reactive free radicals, which act as the first line of defense against free radicals and lipid peroxidation. An increased level of homocysteine in the blood is the cause of gestational hypertension and preeclampsia, folic acid can reduce its level. Taking oral magnesium supplements may reduce the risk of preeclampsia, but the effect is likely to be more pronounced in high-risk pregnant women. In a meta-analysis, omega-3 supplementation was shown to reduce the risk of preeclampsia by 16 %. Exercise can reduce the risk of gestational hypertension and preeclampsia by ≈30 % and 40 %, respectively. Rest is thought to be beneficial for women at increased risk of preeclampsia, including those with normal blood pressure. All alternative preventive methods with a differentiated approach can find a place in the preeclampsia prevention strategy.

Key words: preeclampsia; pregnancy; prevention; hypertension.

Преєклампсія – поширене ускладнення вагітності, що характеризується поліорганными проявами, має несприятливі материнські та перинатальні наслідки, а також призводить до віддалених хронічних кардіо-метаболічних розладів у майбутньому житті як матері, так і дитини [1–3].

Численні дослідження показали, що преєклампсія асоціюється з поліорганною дисфункцією у вагітної, смер-

тю жінки, передчасними пологами, внутрішньоутробною затримкою росту плода та збільшенням перинатальної смертності [4, 5].

Преєклампсія пов'язана зі збільшенням ризику майбутньої серцевої недостатності у чотири рази та подвійним ризиком появи ішемічної хвороби серця, інсульту та смерті внаслідок серцево-судинного захворювання [6].

Оскільки прееклампсія – це класичне вагітність-асоційоване захворювання, найефективнішим її лікуванням є пологи. Відповідно збільшується частота ятрогенних передчасних пологів, отже, недоношеності дітей [7, 8]. Саме тому важливо попереджати, а не лікувати прееклампсію, заради покращення перинатальних результатів як для вагітних жінок, так і для плодів.

Згідно з уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Гіпертензивні розлади під час вагітності, пологів та у післяпологовому періоді» [9] до групи ризику виникнення гіпертензивних розладів у вагітних належать жінки, які мають щонайменше один фактор високого ризику (цукровий діабет 1 або 2 типу, хронічна гіпертензія, гіпертензивні розлади під час попередньої(их) вагітності(ей), хронічна хвороба нирок, аутоімунні захворювання, а саме системний червоний вовчак чи антифосфоліпідний синдром, багатоплідна вагітність) або два фактори помірною ризику (перша вагітність, вік вагітної жінки ≥ 40 років, інтергенетичний інтервал ≥ 10 років, індекс маси тіла жінки ≥ 35 кг/м² при першому зверненні до жіночої консультації, сімейна історія прееклампсії).

Такі жінки мають отримувати стандартну профілактику та додаткову увагу для вчасної (ранньої) діагностики прееклампсії.

Проблема полягає в тому, що дотепер в арсеналі акушера-гінеколога немає достатньо ефективного методу профілактики прееклампсії. Зазвичай жінкам групи ризику призначають ацетилсаліцилову кислоту, а тим, хто у раціоні харчування отримують недостатньо кальцію, додають препарати кальцію. Ці два прості й доступні заходи є найвизнанішими, найширше застосовуваними, тому їх умовно можна вважати сучасним стандартом запобігання прееклампсії. Проте через їх недостатню ефективність пошуки нових альтернативних методів активно продовжуються.

Ацетилсаліцилова кислота (АСК). Застосування АСК було описано в різних рекомендаціях як досить ефективне для запобігання виникненню прееклампсії. Дослідження ASPRE показало, що раннє призначення АСК вагітним жінкам із високим ризиком розвитку прееклампсії знизило частоту прееклампсії до 0,38 від вихідної (ступінь зменшення захворюваності до 37 тижнів склав 62 %). У дослідженні застосовували АСК у дозі 150 мг. Порівняно з плацебо ризик прееклампсії становив 1,6 % (13) проти 4,3 % (35) [10].

У рекомендаціях NICE [11], ACOG [12], USPSTF [13], SOGC [14], SOMANZ [15] і ISSHP [16] зазначається, що АСК слід призначати вагітним жінкам з високим ризиком. Однак японські рекомендації JSSHP [17] стверджують, що АСК слід розглянути тільки для жінок із прееклампсією під час попередньої вагітності, щоб запобігти рецидиву під час наступної. Звернемо увагу, що настанови ADA наполегливо рекомендують АСК жінкам із цукровим діабетом лише до 2020 року [18], а вже у пізніших виданнях ця рекомендація стає слабшою [19]. Дослідження 2021 року показало обмежену ефективність АСК в профілактиці прееклампсії серед жінок із цукровим діабетом [20]. Низькі дози АСК, починаючи з 12-го до 16-го тижнів вагітності, знижують ризик прееклампсії та пов'язаних з нею несприятливих наслідків на 10–20 % у жінок із підвищеним ризиком [21]. Загальновизнаної оптимальної дози АСК офіційно не встановлено, у більшості досліджень використовували від 81 до 150 мг на день [22].

Кальцій. Препарати кальцію знижують ризик прееклампсії, серйозної захворюваності жінок та передчасних пологів, але залишаються питання щодо дозування та режиму приймання [23, 24].

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) рекомендує вагітним жінкам із низьким рівнем споживання кальцію (<600 мг/доб.) щоденно вживати 1,5–2 г кальцію [25].

Мета-аналіз включав 30 досліджень, у ньому брали участь вагітні жінки, у яких був принаймні один фактор високого ризику розвитку прееклампсії та у яких споживання кальцію було низьким. Було виявлено, що додавання кальцію (порівняно з плацебо) асоціювалося зі зниженням частоти прееклампсії на 51 %.

Також було встановлено, що низькі дози кальцію (<1 г/день) настільки ж ефективні, як і високі дози (≥ 1 г/день) у зменшенні ризику розвитку прееклампсії удвічі у пацієнтів з гіпокальціємією [26].

Це дослідження показало, що застосування нижчих доз, ніж рекомендувало ВООЗ, також має ефективність, і для використання кальцію як одного зі способів профілактики прееклампсії достатньо збільшити збагачення раціону продуктами, що містять кальцій [27]. Водночас у великій настанові ВООЗ-2016, яка слугувала прототипом при створенні вітчизняних стандартів медичної допомоги «Нормальна вагітність», рекомендований термін початку приймання кальцію чітко не зазначено [28]. Також немає вказівки на необхідність наявності у вагітної факторів ризику прееклампсії, тобто рекомендація призначати кальцій для запобігання прееклампсії розповсюджується на усіх жінок із низьким його споживанням.

Як вже зазначалося, тривають дослідження, що мають на меті розробку альтернативних методів профілактики прееклампсії. Найбільшої уваги серед них заслуговують застосування низькомолекулярних гепаринів, метформіну, правастатину, вітамінів D, С та Е, фолієвої кислоти, магнію, омега-3 поліненасичених жирних кислот, фізичної активності або, навпаки, фізичного відпочинку.

Низькомолекулярний гепарин (НМГ) є одним із кількох препаратів «другої лінії», які досліджувалися для профілактики прееклампсії у жінок із високим ризиком рецидиву прееклампсії, потенційно посилюючи захисні терапевтичні ефекти низьких доз АСК [29]. Обґрунтування вивчення НМГ у контексті запобігання тяжкій прееклампсії базується на його широкому діапазоні біологічних ефектів, які можуть покращити та нормалізувати функцію плаценти та гемодинаміку матері [30].

Оскільки НМГ має сприятливий вплив на судини, вірогідно, він може принести користь жінкам із найвищим ризиком ранньої прееклампсії, яка характеризується низьким серцевим викидом, ендотеліальною дисфункцією, підвищеним периферичним опором судин, що у підсумку супроводжується аномальним рівнем циркулюючих ангіогенних факторів, у тому числі низьким рівнем фактора росту плаценти (PIGF). Нещодавні дослідження продемонстрували, що НМГ суттєво покращує залежну від ендотелію релаксацію судин у вагітних жінок із високим ризиком тяжкої прееклампсії та значно підвищує циркулюючі материнські рівні проангіогенного білка, PIGF [31].

Результати опублікованих рандомізованих клінічних досліджень, у яких вивчали ефективність НМГ для профілактики прееклампсії, були суперечливими та не враховували потенційні механізми дії НМГ [32].

Численні клінічні випробування показали, що НМГ знижують частоту прееклампсії, затримки росту плода, у т. ч. народження дітей з масою <5-го перцентіля, передчасного відшарування нормально розташованої плаценти, втрати плода після 20 тижнів вагітності [33–40]. Однак інші дослідження подібного дизайну не продемонстрували аналогічного ефекту застосування НМГ [41–43]. А дослідження NEREPRE та EPPI показали, що еноксапарин у поєднанні з АСК не зменшує суттєво плацентарно-опосередковані ускладнення, включно прееклампсію, порівняно з монотерапією аспірином [44, 45]. Суперечливість висновків вищезазначених досліджень ставлять під сумнів ефективність НМГ як методу профілактики прееклампсії. Також варто зауважити, що НМГ є дороговартісною терапією, тому дослідниками було запропоновано алгоритм (рис. 1) для проведення багатоцентрового міжнародного дослідження щодо ефективності застосування НМГ, що включатиме жінок з наявністю клінічних факторів ризику розвитку прееклампсії та наявністю плацентарної дисфункції [32].

Метформін називають «аспірином XXI століття». Крім лікування цукрового діабету 2 типу, усе частіше його терапевтичну нішу поширюють на переддібет, гестаційний діабет, синдром полікістозів яєчників, застійну серцеву недостатність, хронічну хворобу нирок. На метформін також покладають надії щодо можливості подовження тривалості життя, зменшення метастазування раку молочної та передміхурової залоз. Крім того, численні експерименти показали, що метформін може бути корисним у лікуванні та профілактиці прееклампсії [46]. Досліди на тваринах засвідчили, що метформін може запобігти прееклампсії шляхом зниження секреції розчинної fms-подібної тирозинкінази-1 (sFlt-1) і розчинного ендогліну з первинної ендотеліальної тканини та за допомогою сеноморфних механізмів [47–49]. Клінічні дослідження показали, що метформін може зменшити ризик гестаційної гіпертензії у жінок з гестаційним діабетом і що він може запобігти прееклампсії [50].

У дослідженні 2015 року визначали вплив метформіну на секрецію sFlt-1. Було з'ясовано, що при найвищих до-

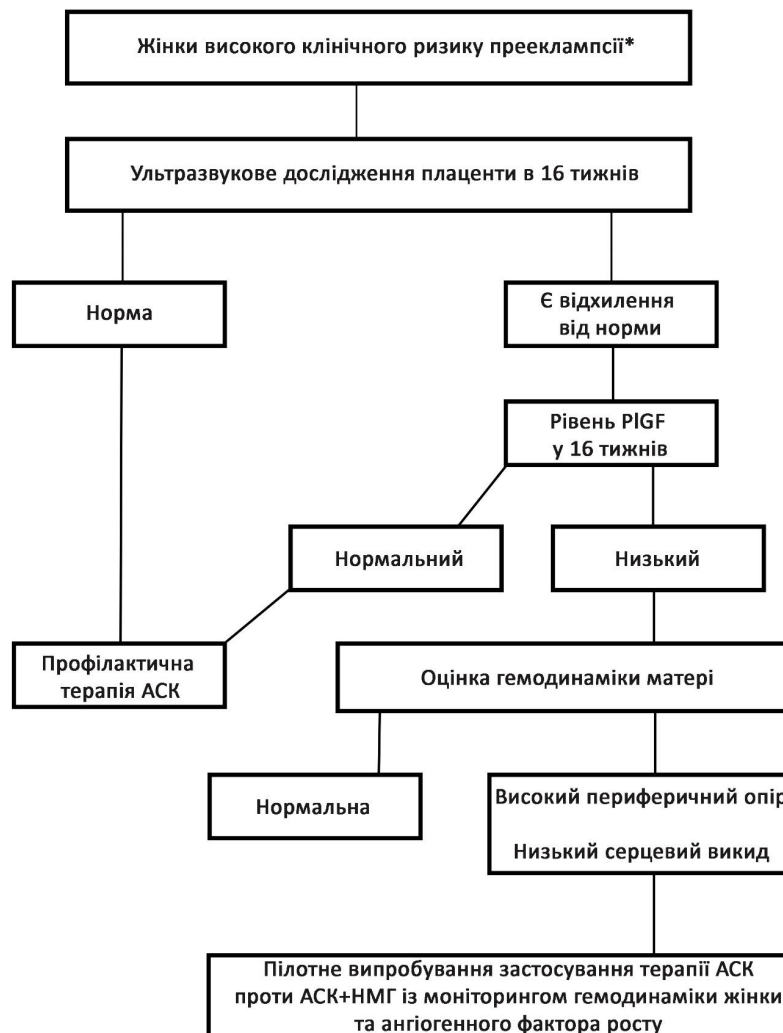


Рис. 1. Алгоритм для оцінки ефективності НМГ у профілактиці прееклампсії.

*До високого клінічного ризику віднесено жінок з наявністю прееклампсії в анамнезі, віком >35 та індексом маси тіла (ІМТ) >30.

зах метформіну секреція sFlt-1 ендотеліальними клітинами зменшується на 53 %, а плацентарними – на 63 % [48].

Також метформін здатний модулювати шляхи, пов'язані з оксидом азоту (NO). Парадоксально, але прогресування судинних захворювань тісно пов'язане з біодоступністю NO [51]. А оскільки NO є критичним ендогенним вазодилататором плацентарної судинної системи, такий вплив метформіну може бути корисним для профілактики прееклампсії.

Метформін в основному використовується для контролю вивільнення факторів запалення. Він пригнічує секрецію молекул адгезії судинними ендотеліальними клітинами, блокує синтез кисневих вільних радикалів і протеаз та відповідно зменшує ушкодження судинного ендотелію [46]. Таким чином, метформін має механізми, за допомогою яких може впливати на запобігання прееклампсії. Окрім цього, цей варіант лікування є економічно ефективним, здатний мінімізувати збільшення ваги матері та впливати на зниження ризику гіпертензивних розладів.

Правастатин. Встановлено, що статини здатні впливати на певні патофізіологічні шляхи, що задіяні у розвитку прееклампсії. Зокрема, у різних дослідженнях повідомлялося про усунення специфічного для вагітності ангіогенного дисбалансу, пов'язаного з прееклампсією, відновлення загального стану ендотелію та запобігання окислювальному та запальному ушкодженню [52].

У рандомізованих клінічних пілотних дослідженнях в Сполучених Штатах Америки [53, 54] та Індонезії [55] досліджували використання правастатину для покращення ангіогенних і антиангіогенних профілів для запобігання прееклампсії. Спільним для цих досліджень є те, що правастатин почали застосовувати на ранніх термінах вагітності – між 12 і 16 тижнями в американському та між 14 і 20 тижнями в індонезійському. З урахуванням патофізіології прееклампсії та механізмів дії статинів, втручання, розпочате на пізніх термінах вагітності, позбавлене сенсу і не може принести користі [56]. Вважається, що прееклампсія виникає на ранніх стадіях розвитку плаценти, тому імуномодулюючий і протизапальний ефект статинів буде найбільш корисним, якщо почати їх застосовувати на ранніх термінах вагітності. Таке припущення цілком аналогічне вже підтвердженій ефективності раннього і, натомість, неефективності пізнього початку приймання АСК у профілактиці прееклампсії [57].

У подвійному сліпому плацебо-контрольованому рандомізованому дослідженні з метою визначення безпеки правастатину та фармакокінетичних параметрів брали участь 20 вагітних жінок з одноплідною нормальною вагітністю, що мали високий ризик розвитку прееклампсії. У терміні від 12 до 16 тижнів їм призначали щодня 10 мг правастатину або плацебо перорально до пологів (по 10 осіб у кожній групі). Між двома групами не було відмінностей у частоті побічних ефектів досліджуваного препарату, появи вад розвитку у плода. У чотирьох пацієнтів у групі плацебо розвинулась прееклампсія порівняно з жодною в групі правастатину [54].

Дослідження з використанням первинних ендотеліальних клітин, очищених клітин цитотрофобласта та часток плаценти, отриманих від жінок із ранньою прееклампсією, показали, що правастатин знижував sFlt-1 і посилював ендотеліальну, але не плацентарну секрецію розчинної форми ендогліну [58]. Було також виявлено, що правастатин знижує секрецію ендотеліну-1 та sFlt-1 в

ендотеліальних клітинах пупкової вени людини та мікросудинних клітинах матки [59].

Хоча в деяких дослідженнях повідомлялося, що симвастатин може бути більш потужним інгібітором секреції sFlt-1 порівняно з правастатином або розувастатином [60], більшість досліджень на моделі прееклампсії у мишей оцінювали саме правастатин, імовірно, через його більш сприятливий профіль безпеки під час вагітності.

Статини є перспективними у профілактиці прееклампсії і повинні бути досліджені у великих клінічних рандомізованих контрольованих дослідженнях, адже пілотні дослідження мають сильну біологічну достовірність і обнадійливі та позитивні результати.

Вітамін D. Дефіцит вітаміну D, вимірний за концентрацією 25(OH)-D₃, досягає 40 % серед вагітних жінок, а також може бути значним під час лактації [61]. Недостатня його концентрація на ранніх термінах вагітності можливо пов'язана з розвитком гіпертензивних розладів [62].

У когортному дослідженні, проведеному за участю 13 806 вагітних жінок, дефіцит вітаміну D у матері на 23–28 тижні вагітності був тісно пов'язаний із підвищеним ризиком тяжкої прееклампсії [63].

Дійсно, дефіцит вітаміну D пов'язаний з відносно великою кількістю факторів ризику розвитку ендотеліальної дисфункції та порушенням стану судин [64]. Вітамін D може бути потужним ендокринним супресором та регулювати ренін-ангіотензинову систему, яка відіграє важливу роль в регулюванні артеріального тиску, також здатний модулювати синтез адипокінів, пов'язаних зі станом ендотелію та судин [65]. З іншого боку, адекватне споживання вітаміну D може допомогти підтримувати гомеостаз кальцію, який обернено пропорційний рівням артеріального тиску [66].

Необхідні великі, добре сплановані проспективні рандомізовані клінічні випробування, щоб остаточно розглянути добавки вітаміну D як можливий засіб профілактики прееклампсії та визначити найбільш ефективний режим дозування.

Вітаміни С та Е є потужними антиоксидантами. Оскільки, одним з потенційних механізмів розвитку прееклампсії є окислювальний стрес [67, 68], було висунуто гіпотезу, що додавання антиоксидантів може зменшити тяжкість захворювання або запобігти його появі.

Окислювальний стрес зазвичай спричинений підвищеним рівнем активних форм кисню (АФК) або нестачею антиоксидантів. Було продемонстровано, що нестача антиоксидантів може бути пов'язана з початком прееклампсії [69, 70]. Вітаміни-антиоксиданти сприяють стабілізації реактивних вільних радикалів, які поводяться як перша лінія захисту від вільних радикалів і перекисного окислення ліпідів [71]. Вітамін Е – важливий жиророзчинний антиоксидант, відповідає за захист клітин від запальної реакції та перекисного окислення ліпідів, що має регуляторний вплив на артеріальний тиск. Вітамін С може пригнічувати констрикторну реакцію резистентних артерій на різні подразники.

Було виявлено, що частота прееклампсії нижча у групі вагітних, що приймали полівітамінні добавки, ніж у групі без добавок, і ця різниця була значною [72]. Однак поєднання приймання вітамінів С і Е не мав явного впливу на ризик прееклампсії [73].

Фолієва кислота. Існує багато доказів того, що підвищений рівень гомоцистеїну в крові є причиною гестаційної гіпертензії та прееклампсії [74, 75]. Крім того, все

більше досліджень підтверджують, що приймання фолієвої кислоти може знизити рівень гомоцистеїну в крові [76, 77]. З іншого боку, дефіцит фолієвої кислоти може індукувати апоптоз клітин цитотрофобласта людини, можливо, впливаючи на інвазію трофобласта та розвиток плаценти [78, 79]. Таким чином, додавання фолієвої кислоти може покращити прикріплення плаценти та згодом вплинути на частоту гіпертензивних розладів вагітності. Проте результати стосовно впливу фолієвої кислоти виявилися суперечливими. Аби подолати суперечливість результатів, було проведено мета-аналіз і систематично проаналізовано взаємозв'язок між добавками фолієвої кислоти під час вагітності та ризиком прееклампсії або гестаційної гіпертензії [80]. Встановлено, що приймання полівітамінів, що містять фолієву кислоту, знижують ризик прееклампсії. Однак складові полівітамінівних комплексів у різних дослідженнях здебільшого були невідомі, що завадило встановити у поєднанні з якими саме вітамінами фолієва кислота мала вплив на запобігання розвитку прееклампсії. Також було невідомо протягом якого часу жінки приймали фолієву кислоту. Подальше вивчення ключового періоду приймання фолієвої кислоти може мати важливе клінічне значення. Полівітамінівні добавки з фолієвою кислотою натепер розглядаються як перспективна стратегія профілактики прееклампсії.

Магній. Сульфат магнію у вигляді внутрішньовенної інфузії вважається першою лінією терапії прееклампсії та еклампсії, а дефіцит магнію під час вагітності асоціюється з несприятливими перинатальними результатами. Проте останнім часом увагу приділяють пероральному прийманню магнію як способу профілактики прееклампсії. У рандомізованому, подвійному сліпому, плацебо-контрольованому дослідженні визначали вплив пероральних добавок цитрату магнію на частоту прееклампсії у бразильських вагітних жінок з низьким рівнем доходу [81]. Учасники були допущені до дослідження у терміні вагітності від 12 до 20 тижнів. У результаті пероральне приймання добавок магнію не зменшило захворюваності на прееклампсію у вагітних жінок із низьким рівнем доходу та групи низького ризику. Проте наявні й інші результати. Було проведено мета-аналіз рандомізованих контрольованих досліджень, щоб оцінити вплив пероральних добавок магнію на частоту прееклампсії у вагітних жінок [82]. Зведені результати свідчили, що приймання пероральних добавок магнію під час вагітності значно знижує ризик розвитку прееклампсії в цілому, але мало впливає на частоту тяжкої прееклампсії. Також аналіз підгруп показав, що приймання пероральних добавок магнію суттєво не знижує ризик прееклампсії у здорових вагітних жінок, але профілактичний ефект був вагомим в усіх досліджуваних групах. Підсумовуючи, можна сказати, що приймання пероральних добавок магнію може знизити ризик прееклампсії, проте цей ефект ймовірно помітніший у вагітних жінок із групи високого ризику.

Омега-3 є частиною сімейства незамінних жирних кислот, які мають протизапальні властивості, що допомагають зменшити прояви стресу в організмі та навіть знизити артеріальний тиск, беруть участь у формуванні нервової тканини плода. Також омега-3 ПНЖК відіграють важливу роль у імплантації, плацентації та подальшому розвитку нормальної вагітності [83]. Омега-3 ПНЖК певною мірою протидіють окислювальному стресу:

зменшують інтенсивність плацентарного оксидативного стресу і підвищують рівень резольвінів і протектінів, які також допомагають стримувати окислення. Однак вільні радикали перекисного окислення жирних кислот, насамперед і більшою мірою насичених, спричиняють утворення токсичних молекул [83].

У мета-аналізі було показано, що приймання добавок омега-3 ПНЖК знижує ризик прееклампсії на 16 %, збільшує тривалість вагітності на 1,4 дня, збільшує середню масу новонародженого на 49 г і знижує ризик передчасних і ранніх передчасних пологів на 14 % і 23 % відповідно. Таким чином, було засвідчено їх користь як для здоров'я матері, так і для новонародженого [84].

Оскільки механізм впливу ПНЖК на запобігання розвитку прееклампсії повністю невідомий і потребує подальшого дослідження, а також не визначено ефективне дозування препаратів, вагітним з групи високого ризику замість вживання добавок рекомендовано збагачувати свій раціон продуктами, що містять омега-3.

Фізична активність під час вагітності може розглядатися як стратегія для запобігання прееклампсії, хоча досі жодні дослідження остаточно не продемонстрували переваги [85, 86]. У дослідженнях використовували мишачу модель трансгенного ангіотензиногену/реніну людини (h) [87]. Після спарювання з h-ренін самцями у h-ангіотензиногенних самок розвивалася гіпертензія протягом останніх 3–4 днів вагітності. Як тільки піддослідні вагітніли, вони скорочували свою щоденну фізичну активність. Вагітність у мишей триває 19–21 день. Найважливішим висновком дослідження було те, що середній артеріальний тиск в останні дні вагітності був значно нижчим у тих, хто мав фізичні навантаження, ніж у вагітних мишей з низькою фізичною активністю з h-ангіотензиногеном. Крім цього, реактивність судин, стан плаценти покращилися, фактор росту плацентарного ендотелію судин нормалізувалися у тренованих трансгенних мишей.

Також фізичні вправи перешкоджають збільшенню експресії плацентарного гена та білка фактора росту ендотелію судин (VEGF) [87]. Як відомо, концентрація вільного VEGF падає при прееклампсії внаслідок збільшення синтезу розчинної sFLT-1 у плаценті. В іншому дослідженні повідомлялося, що регулярні фізичні вправи у здорових вагітних жінок пов'язані з нижчими концентраціями розчинної sFLT-1 у матері [88].

Фізичні вправи можуть зменшити ризик гестаційної гіпертензії та прееклампсії на ≈30 і 40 % відповідно [89, 90].

Також, варто врахувати, що у загальній популяції ожиріння є одним із факторів ризику гіпертензії, тому жінкам корисно мати помірні фізичні навантаження задля нормалізації ІМТ.

Відпочинок. Вважають, що відпочинок є корисним для жінок із підвищеним ризиком прееклампсії, у тому числі з нормальним артеріальним тиском. У двох великих дослідженнях оцінювали вплив відпочинку на прееклампсію у жінок з наявним ризиком у терміні 28–30 тижнів вагітності [91]. Спостерігалось статистично значуще зниження відносного ризику прееклампсії при відпочинку від чотирьох до шести годин на день. Проте немає інформації про побічні ефекти та перинатальні втрати. Сучасних даних недостатньо для того, щоб рекомендувати жінкам відпочивати або зменшувати активність для запобігання прееклампсії та її ускладнень.

З іншого боку, тривале зниження фізичної активності підвищує ризик тромбозу глибоких вен і тромбоемболії легеневої артерії, що є особливо актуальним у вагітних жінок.

Будь-яка порада жінкам щодо зміни способу життя, щоб зменшити ризик прееклампсії, має бути підтверджена надійними доказами того, що переваги від дотримання таких порад переважають шкоду. Тому важливо більш детально оцінити вплив відпочинку для запобігання прееклампсії та її ускладнень.

Вищевикладений матеріал, звісно, потребує певного узагальнення. У нещодавно проведеному мережевому мета-аналізі зроблено спробу оцінити ефективність різних профілактичних засобів запобігання прееклампсії (рис. 2) [92].

З'ясувалося, що профілактичні ефекти НМГ, вітаміну D, метформіну та магнію були такими ж ефективними, як аспірин і кальцій. Проте лише приймання аспірину та добавок кальцію показали значущу ефективність в усіх досліджуваних групах ризику гіпертензивних розладів, тоді як профілактичні ефекти решти досліджуваних методів суттєво відрізнялися залежно від характеру ризиків у певних групах. Отже, лише АСК і кальцій можна визнати універсальними профілактичними засобами, а решту – специфічними, призначеними для окремих категорій пацієнток. Наведений аналіз є комплексним і викликає необхідність переоцінки місця та ролі різних профілактичних засобів.

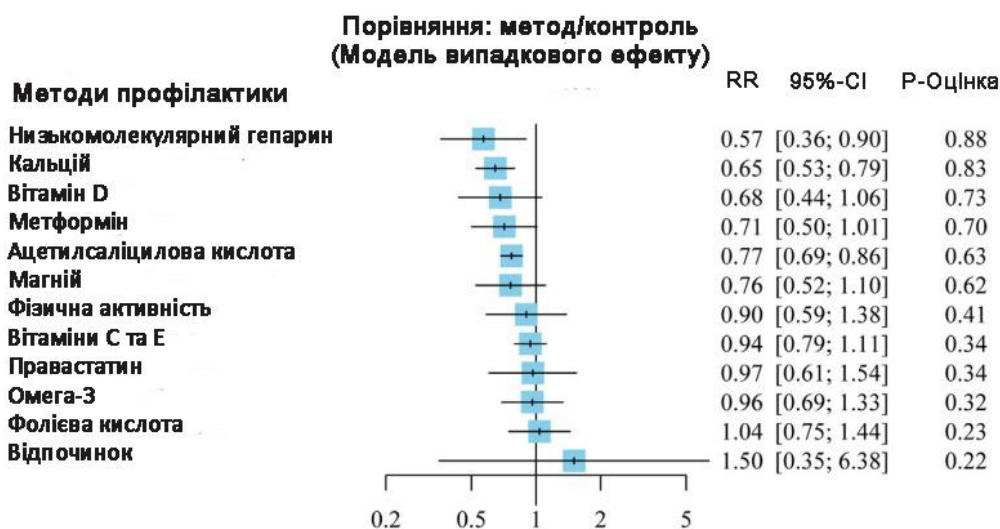


Рис. 2. Мережевий мета-аналіз випробувань у профілактиці прееклампсії. Примітки: RR – коефіцієнт ризику; CI – довірчий інтервал.

Отже, усі альтернативні профілактичні методи за диференційованого підходу можуть знайти місце у стратегії профілактики прееклампсії. Проте на сьогодні багатьом з них бракує доказів щодо їх безпосередньої ефективності у профілактиці розвитку прееклампсії, поліпшенні

перинатальних наслідків вагітності (терміни розродження, стан дітей тощо). Тому спеціально сплановані, рандомізовані, контрольовані дослідження тривають, і практичні акушери-гінекологи мають підстави сподіватися на появу корисних й переконливих результатів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis / L. Bellamy, J. P. Casas, A. D. Hingorani, D. J. Williams // *BMJ*. – 2007. – Vol. 335 (7627). – P. 974.
2. Preeclampsia and risk of later kidney disease: nationwide cohort study / J. H. Kristensen, S. Basit, J. Wohlfahrt [et al.] // *BMJ*. – 2019. – Vol. 365. – P. 1516.
3. Effects of preeclampsia and eclampsia on maternal metabolic and biochemical outcomes in later life: a systematic review and meta-analysis / V. Alonso-Ventura, Y. Li, V. Pasupuleti [et al.] // *Metabolism*. – 2020. – Vol. 102. – P. 154012.
4. Gestational hypertension and preeclampsia / ACOG Practice Bulletin No. 202 // *Obstet. Gynecol.* – 2019. – Vol. 133 (1). – P. 1.
5. Sibai B. Preeclampsia / B. Sibai, G. Dekker, M. Kupferminc // *Lancet*. – 2005. – Vol. 365 (9461). – P. 785–799.

6. Preeclampsia and future cardiovascular health: a systematic review and meta-analysis / P. Wu, R. Haththotuwa, C. S. Kwok [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*. – 2017. – Vol. 10 (2). – e003497.
7. Iatrogenic vs. spontaneous preterm Birth: a retrospective study of neonatal outcome among very preterm infants / X. Chen, X. Zhang, W. Li [et al.] // *Front. Neurol.* – 2021. – Vol. 12. – 649749.
8. Preeclampsia-pathophysiology and clinical presentations: JACC state-of-the-art review / C. W. Ives, R. Sinkey, I. Rajapreyar [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2020. – Vol. 76 (14). – P. 1690–1702.
9. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Гіпертензивні розлади під час вагітності,

пологів та у післяпологовому періоді». – 2022. – GC 2022-151. [Чинний з 24.01.2022].

10. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia / D. L. Rolnik, D. Wright, L. C. Poon [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2017. – Vol. 377 (7). – P. 613–622.

11. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. – 2019. – London. Access mode: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng133>.

12. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin Summary, Number 222 // *Obstet. Gynecol.* – 2020. – Vol. 135 (6). – P. e237–e260.

13. Aspirin use to prevent preeclampsia and related morbidity and mortality: US preventive services task force recommendation statement / US Preventive Services Task Force K. W. Davidson, M. J. Barry, C. M. Mangione [et al.] // *JAMA.* – 2021. – Vol. 326 (12). – P. 1186–1191.

14. Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy Working Group. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy / L. A. Magee, A. Pels, M. Helewa [et al.] // *Pregnancy Hypertens.* – 2014. – Vol. 36 (5). – P. 416–441.

15. The SOMANZ guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy / S. A. Lowe, L. Bowyer, K. Lust [et al.] // *Aust. NZ J. Obstet. Gynaecol.* – 2014. – Vol. 55 (5). – P. e1–29.

16. Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice / M. A. Brown, L. A. Magee, L. C. Kenny [et al.] // *Hypertension.* – 2018. – Vol. 72 (1). – P. 24–43.

17. Japan Society for the Study of Hypertension in Pregnancy. Best Practice Guide 2021 for Care and Treatment of Hypertension in Pregnancy / Japan Society for the Study of Hypertension in Pregnancy. – Tokyo: Medical View Co., Ltd, 2021.

18. American Diabetes A.14 Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2020 / American Diabetes A // *Diabetes Care.* – 2020. – Vol. 43 (Suppl. 1). – P. 183–192.

19. American Diabetes Association Professional Practice Committee.15. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2022 / American Diabetes Association Professional Practice Committee // *Diabetes Care.* – 2022. – Vol. 45 (Suppl. 1). – P. 232–S243.

20. Unchanged Prevalence of Preeclampsia after Implementation of Prophylactic Aspirin for All Pregnant Women with Preexisting Diabetes: A Prospective Cohort Study / N. C. Do, M. Vestgaard, B. Asbjornsdottir [et al.] // *Diabetes Care.* – 2021. – dc211182.

21. ACOG Committee Opinion No.743 / Low-dose aspirin use during pregnancy // *Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 132. – P. e44–e52.

22. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications / L. Duley, S. Meher, K. E. Hunter [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2019. – CD004659.

23. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems / G. J. Hofmeyr, T. A. Lawrie, Á. N. Atallah, M. R. Torloni // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2018. – Vol. 10. – CD001059.

24. Calcium supplementation commencing before or early in pregnancy, for preventing hypertensive disorders of pregnancy / G. J. Hofmeyr, S. Manyame, N. Medley, M. J. Williams // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2019. – Vol. 9. – CD011192.

25. World Health Organization. WHO recommendation: calcium supplementation during pregnancy for the prevention of pre-eclampsia and its complications / World Health Organization. – Geneva, Switzerland, 2018.

26. Calcium for pre-eclampsia prevention: A systematic review and network meta-analysis of personalized antenatal

care / M. L. Woo Kinshella, C. Sarr, A. Sandhu [et al.] // *BIOG: An International Journal of Obstetrics and Gynecology.* – 2022. – Vol. 129, Issue 11. – P. 1833–1843.

27. Cormick G. Calcium intake and health / G. Cormick, J. M. Belizan // *Nutrients.* – 2019. – Vol. 11 (7). – P. 1606.

28. World Health Organization. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience / World Health Organization – Geneva, Switzerland, 2016.

29. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia / D. L. Rolnik, D. Wright, L. C. Poon [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2017. – Vol. 377 (7). – P. 613–622.

30. Current theories on the prevention of severe preeclampsia with low-molecular weight heparin / K. McLaughlin, S. Drewlo, J. D. Parker, J. C. Kingdom // *Hypertension.* – 2015. – Vol. 66 (6). – P. 1098–1103.

31. Low molecular weight heparin improves endothelial function in pregnant women at high risk of preeclampsia / K. McLaughlin, D. Baczyk, A. Potts [et al.] // *Hypertension.* – 2017. – Vol. 69 (1). – P. 180–188.

32. Low molecular weight heparin for the prevention of severe preeclampsia: where next? / K. McLaughlin, R. R. Scholten, J. D. Parker [et al.] // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2018. – Vol. 84 (4). – P. 673–678.

33. Enoxaparin for the secondary prevention of placental vascular complications in women with abruptio placentae. The pilot randomised controlled NOH-AP trial / J. C. Gris, C. Chauleur, J. L. Faillie [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2010. – Vol. 104 (4). – P. 771–779.

34. Prevention of preeclampsia with heparin and antiplatelet drugs in women with renal disease / R. A. North, C. Ferrier, G. Gamble [et al.] // *Aust. NZ J. Obstet. Gynaecol.* – 1995. – Vol. 35. – P. 357–362.

35. Addition of enoxaparin to aspirin for the secondary prevention of placental vascular complications in women with severe pre-eclampsia. The pilot randomised controlled NOH-PE trial / J. C. Gris, C. Chauleur, N. Molinari [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2011. – Vol. 106 (6). – P. 1053–1061.

36. Low-molecular-weight heparin added to aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with inheritable thrombophilia: the FRUIT-RCT / J. I. de Vries, M. G. van Pampus, W. M. Hague [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2012. – Vol. 10 (1). – P. 64–72.

37. Dalteparin for the prevention of recurrence of placental-mediated complications of pregnancy in women without thrombophilia: a pilot randomized controlled trial / E. Rey, P. Garneau, M. David [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2009. – Vol. 7 (1). – P. 58–64.

38. Low molecular weight heparin versus no treatment in women with previous severe pregnancy complications and placental findings without thrombophilia / M. Kupferminc, E. Rimon, A. Many [et al.] // *Blood Coagul. Fibrinolysis.* – 2011. – Vol. 22 (2). – P. 123–126.

39. Low-molecular-weight heparin lowers the recurrence rate of preeclampsia and restores the physiological vascular changes in angiotensin-converting enzyme DD women / G. Mello, E. Parretti, C. Fatini [et al.] // *Hypertension.* – 2005. – Vol. 45 (1). – P. 86–91.

40. Prophylaxis of recurrent preeclampsia: low-molecular-weight heparin plus low-dose aspirin versus low-dose aspirin alone / S. Ferrazani, M. C. D'Alessio, G. Fatigante [et al.] // *Hypertens Pregnancy.* – 2006. – Vol. 25 (2). – P. 115–127.

41. Heparin in pregnant women with previous placenta-mediated pregnancy complications: a prospective, randomized, multicenter, controlled clinical trial / I. Martinelli, P. Ruggenenti, I. Cetin [et al.] // *Blood.* – 2012. – Vol. 119 (14). – P. 3269–3275.

42. Low-molecular-weight heparin and aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with antiphospholipid antibodies: the FRUIT-RCT / M. E. van Hoorn, W. M. Hague, M. G. van Pampus [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2016. – Vol. 197. – P. 168–173.
43. Antepartum dalteparin versus no antepartum dalteparin for the prevention of pregnancy complications in pregnant women with thrombophilia (TIPPS): a multinational open-label randomised trial / M. A. Rodger, W. M. Hague, J. Kingdom [et al.] // *Lancet* (London, England). – 2014. – Vol. 384 (9955). – P. 1673–1683.
44. Enoxaparin and aspirin compared with aspirin alone to prevent placenta-mediated pregnancy complications: a randomized controlled trial / B. Haddad, N. Winer, Y. Chitrit [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 128 (5). – P. 1053–1063.
45. Enoxaparin for the prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction in women with a history: a randomized trial / K. M. Groom, L. M. McCowan, L. K. Mackay [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2017. – Vol. 216 (3). – P. 296.e1–296.e14.
46. Cheng D. The Role of Metformin in Treating Preeclampsia / D. Cheng, X. Zhou, X. Xu // *Maternal-Fetal. Medicine.* – 2021. – Vol. 3 (3). – P. 203–207.
47. Targeting senescence improves angiogenic potential of adipose-derived mesenchymal stem cells in patients with preeclampsia / S. Suvakov, H. Cubro, W. M. White [et al.] // *Biol. Sex. Differ.* – 2019. – Vol. 10. – P. 49.
48. Metformin as a prevention and treatment for preeclampsia: effects on soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin secretion and endothelial dysfunction / F. C. Brownfoot, R. Hastie, N. J. Hannan [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 214 (3). – P. 356.e1–356.e15.
49. Kirkland J. L. Cellular senescence: a translational perspective / J. L. Kirkland, T. Tchkonja // *EBioMedicine.* – 2017. – Vol. 21. – P. 21–28.
50. Grossman L. I. Metformin, the aspirin of the 21st century: its role in gestational diabetes mellitus, prevention of preeclampsia and cancer, and the promotion of longevity / L. I. Grossman // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2017. – Vol. 217. – P. 282–302.
51. Kinaan M. Metformin: an old drug for the treatment of diabetes but a new drug for the protection of the endothelium / M. Kinaan, H. Ding, C. R. Triggle // *Med. Princ. Pract.* – 2015. – Vol. 24 (5). – P. 401–415.
52. Smith D. D. The role of statins in the prevention of preeclampsia / D. D. Smith, M. M. Constantine // *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* – 2022. – Vol. 226, Issue 2. – P. 1171–1181.
53. A randomized pilot clinical trial of pravastatin versus placebo in pregnant patients at high risk of preeclampsia / M. M. Costantine, H. West, K. L. Wisner [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2021. – Vol. 225 (6). – P. 666.e1–666.e15.
54. Safety and pharmacokinetics of pravastatin used for the prevention of preeclampsia in high-risk pregnant women: a pilot randomized controlled trial / M. M. Costantine, K. Cleary, M. F. Hebert [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 214 (6). – P. 720.e1–720.e17.
55. INOVASIA Study: A Randomized Open Controlled Trial to Evaluate Pravastatin to Prevent Preeclampsia and Its Effects on sFlt1/PlGF Levels / M. I. A. Akbar, A. Yosedi Putra, R. E. Pratama [et al.] // *American Journal of Perinatology.* – 2021.
56. Barter P. J. Variations in time to benefit among clinical trials of cholesterol-lowering drugs / P. J. Barter, D. D. Waters // *J. Clin. Lipidol.* – 2018. – Vol. 12 (4). – P. 857–862.
57. Smith D. D. Timing of pravastatin initiation for preeclampsia prevention / D. D. Smith, M. M. Constantine // *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* – 2022. – Vol. 226, Issue 3. – P. 454.
58. Effects of pravastatin on human placenta, endothelium, and women with severe preeclampsia / F. C. Brownfoot, S. Tong, N. J. Hannan [et al.] // *Hypertension.* – 2015. – Vol. 66 (3). – P. 687–697.
59. Pravastatin as the statin of choice for reducing preeclampsia-associated endothelial dysfunction / N. de Alwis, S. Beard, Y. T. Mangwiro [et al.] // *Pregnancy Hypertens.* – 2020. – Vol. 20. – P. 83–91.
60. Effects of simvastatin, rosuvastatin and pravastatin on soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) and soluble endoglin (sENG) secretion from human umbilical vein endothelial cells, primary trophoblast cells and placenta / F. C. Brownfoot, S. Tong, N. J. Hannan [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2016. – Vol. 16. – P. 117.
61. A longitudinal study of 25-hydroxy vitamin D and parathyroid hormone status throughout pregnancy and exclusive lactation in New Zealand mothers and their infants at 45° S / B. J. Wheeler, B. J. Taylor, M. de Lange [et al.] // *Nutrients.* – 2018. – Vol. 10 (1). – P. 86.
62. 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.
63. Maternal vitamin D status in the late second trimester and the risk of severe preeclampsia in Southeastern China / X. Zhao, R. Fang, R. Yu [et al.] // *Nutrients.* – 2017. – Vol. 9 (2). – P. 138.
64. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 stimulates vascular smooth muscle cell proliferation through a VEGF-mediated pathway / A. Cardús, E. Parisi, C. Gallego [et al.] // *Kidney Int.* – 2006. – Vol. 69 (8). – P. 1377–1384.
65. Vitamin D supplementation and incident preeclampsia: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials / S. Fogacci, F. Fogacci, M. Banach [et al.] // *Clinical Nutrition.* – 2020. – Vol. 39, Issue 6. – P. 1742–1752.
66. The effects of vitamin D plus calcium supplementation on metabolic profiles, biomarkers of inflammation, oxidative stress and pregnancy outcomes in pregnant women at risk for pre-eclampsia / M. Samimi, M. Kashi, F. Foroozanfar [et al.] // *J. Hum. Nutr. Diet.* – 2016. – Vol. 29 (4). – P. 505–515.
67. Roberts J. M. Antioxidant therapy to prevent preeclampsia / J. M. Roberts, P. Speer // *Semin. Nephrol.* – 2004. – Vol. 24 (6). – P. 557–564.
68. Mapping the theories of preeclampsia: the role of homocysteine / L. E. Mignini, P. M. Lathe, J. Villar [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2005. – Vol. 105 (2). – P. 411–425.
69. Decreased transferrin and increased transferrin saturation in sera of women with preeclampsia: implications for oxidative stress / C. A. Hubel, A. V. Kozlov, V. E. Kagan [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1996. – Vol. 175 (3, 1). – P. 692–700.
70. Ehrenkranz R. A. Vitamin E and the neonate / R. A. Ehrenkranz // *Am. J. Dis. Child.* – 1980. – Vol. 134 (12). – P. 1157–1166.
71. Vitamins supplementation affects the onset of preeclampsia / Zhu-mei Fu, Zhen-zhi Ma, Guo-jie Liu [et al.] // *Journal of the Formosan Medical Association.* – 2018. – Vol. 117, Issue 1. – P. 6–13.
72. Folic acid supplementation in pregnancy and the risk of pre-eclampsia—a cohort study / S. W. Wen, Y. Guo, M. Rodger [et al.] // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11 (2). – e0149818.
73. A meta-analysis on the efficacy and safety of combined vitamin C and E supplementation in preeclamptic women / R. Rahimi, S. Nikfar, A. Rezaie, M. Abdollahi // *Hypertens. Pregnancy.* – 2009. – Vol. 28 (4). – P. 417–434.

74. Plasma folate, vitamin B12, and homocyst(e)ine concentrations in preeclamptic and normotensive Peruvian women / S. E. Sanchez, C. Zhang, M. Rene Malinow [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 2001. – Vol. 153 (5). – P. 474–480.
75. Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes: the Hordaland Homocysteine study / S. E. Vollset, H. Refsum, L. M. Irgens [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2000. – Vol. 71 (4). – P. 962–968.
76. Effect of folic acid supplementation on plasma total homocysteine levels and glycemic control in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis / P. Sudchada, S. Saokaew, S. Sridetch [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2012. – Vol. 98 (1). – P. 151–158.
77. 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.
78. Folate affects apoptosis in human trophoblastic cells / R. P. M. Steegers-Theunissen, S. C. Smith, E. A. P. Steegers [et al.] // *BJOG.* – 2000. – Vol. 107 (12). – P. 1513–1515.
79. Effect of folic acid on homocysteine-induced trophoblast apoptosis / S. N. Di, P. Riccardi, N. Maggiano [et al.] // *Mol. Hum. Reprod.* – 2004. – Vol. 10 (9). – P. 665–669.
80. 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.
81. Magnesium supplementation and preeclampsia in low-income pregnant women – a randomized double-blind clinical trial / C. A. L. de Araújo, L. de Sousa Oliveira, I. M. B. de Gusmão [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2020. – Vol. 20 (1). – P. 208.
82. Oral Magnesium Supplementation for the Prevention of Preeclampsia: a Meta-analysis or Randomized Controlled Trials / J. Yuan, Y. Yu, T. Zhu [et al.] // *Biol. Trace Elem. Res.* – 2022. – Vol. 200 (8). – P. 3572–3581.
83. Altered Development and Function of the Placental Regions in Preeclampsia and Its Association With Long-chain Polyunsaturated Fatty Acids / A. Rani, N. Wadhvani, P. Chavan-Gautam, S. Joshi // *Wiley Interdiscip. Rev. Dev. Biol.* – 2016. – Vol. 5. – P. 582–597.
84. Impact of n-3 polyunsaturated fatty acid intake in pregnancy on maternal health and birth outcomes: systematic review and meta-analysis from randomized controlled trials / M. A. Abdelrahman, H. Osama, H. Saeed [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2023. – Vol. 307. – P. 249–262.
85. 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.
86. Exercise in the prevention and treatment of maternal-fetal disease: a review of the literature / T. L. Weissgerber, L. A. Wolfe, G. A. Davies, M. F. Mottola // *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* – 2006. – Vol. 31. – P. 661–674.
87. 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). – P. 2446–2453.
88. Weissgerber T. L. Modification of angiogenic factors by regular and acute exercise during pregnancy / T. L. Weissgerber, G. A. Davies, J. M. Roberts // *J. Appl. Physiol.* – 2010. – Vol. 108 (5). – P. 1217–1223.
89. Exercise during pregnancy and risk of gestational hypertensive disorders: a systematic review and meta-analysis / E. R. Magro-Malosso, G. Saccone, M. Di Tommaso [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2017. – Vol. 96. – P. 921–931.
90. 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.
91. 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.
92. Comparative effectiveness of prophylactic strategies for preeclampsia: a network meta-analysis of randomized controlled trials MONTH / Y. Liu, Y. Zhang, J. Chen [et al.] // *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* – 2022.

REFERENCES

1. Bellamy, L., Casas, J.P., Hingorani, A.D., & Williams, D.J. (2007). Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 335(7627), 974. DOI: 10.1136/bmj.39335.385301.BE
2. Kristensen, J.H., Basit, S., Wohlfahrt, J., Damholt, M.B., & Boyd, H.A. (2019). Preeclampsia and risk of later kidney disease: nationwide cohort study. *BMJ*, 365, 1516. DOI: 10.1136/bmj.l1516.
3. Alonso-Ventura, V., Li, Y., Pasupuleti, V., Roman, Y.M., Hernandez, A.V., & Pérez-López, F.R. (2020). Effects of preeclampsia and eclampsia on maternal metabolic and biochemical outcomes in later life: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism*, 102, 154012. DOI: 10.1016/j.metabol.2019.154012.
4. ACOG Practice Bulletin No. 202. (2019). Gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet. Gynecol.*, 133(1), 1. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003018.
5. Sibai, B., Dekker, G., & Kupferminc, M. (2005). Preeclampsia. *Lancet*, 365(9461), 785-99. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)17987-2.
6. Wu, P., Haththotuwa, R., Kwok, C.S., Babu, A., Kotronias, R.A., Rushton, C., Zaman, A., ... Mamas, M.A. (2017). Preeclampsia and future cardiovascular health: a systematic review and meta-analysis. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*, 10(2), e003497. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003497.
7. Chen, X., Zhang, X., Li, W., Li, W., Zhang, S., & Zhu, C. (2021). Iatrogenic vs. spontaneous preterm Birth: a retrospective study of neonatal outcome among very preterm infants. *Front. Neurol.*, 12, 649-749. DOI: 10.3389/fneur.2021.649749.
8. Ives, C. W., Sinkey, R., Rajapreyar, I., Tita, A.T.N., & Oparil, S. (2020). Preeclampsia-pathophysiology and clinical presentations: JACC state-of-the-art review. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 76(14), 1690-1702. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.08.014.
9. (2022). Unifikovanyi klinichniy protokol pervynnoii, vtorynnoii (specializovanoi) ta tretynnoii (vykospecializovanoi) medychnoi dopomohy «Hipertenzivni rozlady pid chas vahitnosti, polohiv ta u pislipolohovomu periodi» [Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care "Hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and the postpartum period"]. HS 2022-151, from 24 January 2022 [in Ukrainian].
10. Rolnik, D.L., Wright, D., Poon, L.C., O’Gorman, N., Syngelaki, A., de Paco Matallana, C., Akolekar, R., ... Nicolaides, K.H. (2017). Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N. Engl. J. Med.*, 377(7), 613-622. DOI: 10.1056/NEJMoa1704559.

11. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. (2019). London. Retrieved from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng133>.
12. (2020). Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin Summary, Number 222 *Obstet. Gynecol.*, 135(6), e237-e260. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003891.
13. US Preventive Services Task Force, Davidson, K.W., Barry, M.J., Mangione, C.M., Cabana, M., Caughey, A.B., Davis, E.M., ... Wong, J.B. (2021). Aspirin use to prevent preeclampsia and related morbidity and mortality: US preventive services task force recommendation statement. *JAMA*, 326(12), 1186-1191. DOI: 10.1001/jama.2021.14781.
14. Magee, L.A., Pels, A., Helewa, M., Rey, E., & von Dadelszen, P. (2014). Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy Working Group. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *Pregnancy Hypertens.*, 36(5), 416-441. DOI: 10.1016/s1701-2163(15)30588-0.
15. Lowe, S.A., Bowyer, L., Lust, K., McMahon, L.P., Morton, M.R., North, R.A., Paech, M., & Said, J.M. (2014). The SOMANZ guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy. *Aust. NZ J. Obstet. Gynaecol.*, 55(5), e1-29. DOI: 10.1111/ajo.12399.
16. Brown, M.A., Magee, L.A., Kenny, L.C., Karumanchi, S.A., McCarthy, F.P., Saito, S., Hall, D.R., ... Ishaku, S. (2018). Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice. *Hypertension*, 72(1), 24-43. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10803.
17. Japan Society for the Study of Hypertension in Pregnancy. (2021). *Best Practice Guide 2021 for Care and Treatment of Hypertension in Pregnancy*. Tokyo: Medical View Co., Ltd.
18. American Diabetes Association. (2020). 14 Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*, 43(1), 1, 183-192.
19. American Diabetes Association Professional Practice Committee. (2022). 15. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*, 45(1), 232-243. DOI: 10.2337/dc22-S015.
20. Do, N.C., Vestgaard, M., Asbjornsdottir, B., Norgaard, S.K., Andersen, L.L.T., Jensen, D.M., Ringholm, L., ... Mathiesen, E.R. (2021). Unchanged Prevalence of Preeclampsia After Implementation of Prophylactic Aspirin for All Pregnant Women With Preexisting Diabetes: A Prospective Cohort Study. *Diabetes Care*, 15, dc211182. DOI: 10.2337/dc21-1182.
21. ACOG Committee Opinion No. 743. (2018). Low-dose aspirin use during pregnancy. *Obstet. Gynecol.*, 132, e44-e52. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002708
22. Duley, L., Meher, S., Hunter, K.E., Seidler, A.L., & Askie, L.M. (2019). Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst. Rev.*, CD004659. DOI: 10.1002/14651858.CD004659.pub2.
23. Hofmeyr, G.J., Lawrie, T.A., Atallah, A.N., & Torloni, M.R. (2018). Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 10, CD001059.
24. Hofmeyr, G.J., Manyame, S., Medley, N., & Williams, M.J. (2019). Calcium supplementation commencing before or early in pregnancy, for preventing hypertensive disorders of pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 9, CD011192.
25. World Health Organization. (2018). *WHO recommendation: calcium supplementation during pregnancy for the prevention of pre-eclampsia and its complications*. Geneva, Switzerland.
26. Woo Kinshella, M.L., Sarr, C., Sandhu, A., Bone, J.N., Vidler, M., Moore, S.E., Elango, R., ... Dadelszen, P. (2022). Calcium for pre-eclampsia prevention: A systematic review and network meta-analysis of personalized antenatal care. *BIOG: An International Journal of Obstetrics and Gynecology*, 129, (11), 1833-1843. DOI:10.1111/1471-0528.17222.
27. Cormick, G., & Belizan, J.M. (2019). Calcium intake and health. *Nutrients*, 11(7), 1606. DOI: 10.3390/nu11071606.
28. World Health Organization. (2016). *WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience*. Geneva, Switzerland.
29. Rolnik, D.L., Wright, D., Poon, L.C., O'Gorman, N., Syngelaki, A., de Paco Matallana, C., Akolekar, R., ... Nicolaides, K.H. (2017). Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N. Engl. J. Med.*, 377(7), 613-622. DOI: 10.1056/NEJMoa1704559.
30. McLaughlin, K., Drewlo, S., Parker, J.D., & Kingdom, J.C. (2015). Current theories on the prevention of severe preeclampsia with low-molecular weight heparin. *Hypertension*, 66(6), 1098-1103. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05770.
31. McLaughlin, K., Baczyk, D., Potts, A., Hladunewich, M., Parker, J.D., & Kingdom, J.C. (2017). Low molecular weight heparin improves endothelial function in pregnant women at high risk of preeclampsia. *Hypertension*, 69(1), 180-188. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08298.
32. McLaughlin, K., Scholten, R.R., Parker, J.D., Ferrazzi, E., & Kingdom, J.C. (2018). Low molecular weight heparin for the prevention of severe preeclampsia: where next? *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 84(4), 673-678. DOI: 10.1111/bcp.13483.
33. Gris, J.C., Chauleur, C., Faillie, J.L., Baer, G., Mares, P., Fabbro-Peray, P., Quere, I., ... Dauzat, M. (2010). Enoxaparin for the secondary prevention of placental vascular complications in women with abruptio placentae. The pilot randomised controlled NOH-AP trial. *Thromb. Haemost.*, 104(4), 771-779. DOI: 10.1160/TH10-03-0167.
34. North, R.A., Ferrier, C., Gamble, G., Fairley, K.F., & Kincaid-Smith, P. (1995). Prevention of preeclampsia with heparin and antiplatelet drugs in women with renal disease. *Aust. NZ J. Obstet. Gynaecol.*, 35, 357-362.
35. Gris, J.C., Chauleur, C., Molinari, N., Mares, P., Fabbro-Peray, P., Quere, I., Lefrant, J.Y., ... Dauzat, M. (2011). Addition of enoxaparin to aspirin for the secondary prevention of placental vascular complications in women with severe pre-eclampsia. The pilot randomised controlled NOH-PE trial. *Thromb. Haemost.*, 106(6), 1053-1061. DOI: 10.1160/TH11-05-0340.
36. de Vries, J.I., van Pampus, M.G., Hague, W.M., Bezemer, P.D., & Joosten, J.H. (2012). Low-molecular-weight heparin added to aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with inheritable thrombophilia: the FRUIT-RCT. *J. Thromb. Haemost.*, 10(1), 64-72. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04553.x.
37. Rey, E., Garneau, P., David, M., Gauthier, R., Leduc, L., Michon, N., Morin, F., ... Rodger, M. (2009). Dalteparin for the prevention of recurrence of placental-mediated complications of pregnancy in women without thrombophilia: a pilot randomized controlled trial. *J. Thromb. Haemost.*, 7(1), 58-64. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2008.03230.x.
38. Kupferminc, M., Rimon, E., Many, A., Maslovitz, S., Lessing, J.B., & Gamzu, R. (2011). Low molecular weight heparin versus no treatment in women with previous severe pregnancy complications and placental findings without thrombophilia. *Blood Coagul. Fibrinolysis*, 22(2), 123-126. DOI: 10.1097/MBC.0b013e328343315c.
39. Mello, G., Parretti, E., Fatini, C., Riviello, C., Gensini, F., Marchionni, M., Scarselli, G.F., ... Abbate, R. (2005). Low-molecular-weight heparin lowers the recurrence rate of preeclampsia and restores the physiological vascular changes in angiotensin-converting enzyme DD women. *Hypertension*, 45(1), 86-91. DOI: 10.1161/01.HYP.0000149950.05182.a3.
40. Ferrazani, S., D'Alessio, M.C., Fatigante, G., Soreca, G., de Carolis, S., Paradisi, G., & Caruso A. (2006). Prophylaxis

of recurrent preeclampsia: low-molecular-weight heparin plus low-dose aspirin versus low-dose aspirin alone. *Hypertens. Pregnancy*, 25(2), 115-127. DOI: 10.1080/10641950600745517.

41. Martinelli, I., Ruggenenti, P., Cetin, I., Pardi, G., Perna, A., Vergani, P., Acaia, B., ... Mannucci, P.M., HAPPY Study Group. (2012). Heparin in pregnant women with previous placenta-mediated pregnancy complications: a prospective, randomized, multicenter, controlled clinical trial. *Blood*, 119(14), 3269-3275. DOI: 10.1182/blood-2011-11-391383.

42. van Hoorn, M.E., Hague, W.M., van Pampus, M.G., Bezemer, D., & de Vries, J.I. (2016). Low-molecular-weight heparin and aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with antiphospholipid antibodies: the FRUIT-RCT. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 197, 168-173. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2015.12.011.

43. Rodger, M.A., Hague, W.M., Kingdom, J., Kahn, S.R., Karovitch, A., Sermer, M., Clement, A.M., ... Wells, P.S. (2014). Antepartum dalteparin versus no antepartum dalteparin for the prevention of pregnancy complications in pregnant women with thrombophilia (TIPPS): a multinational open-label randomised trial. *Lancet* (London, England), 384(9955), 1673-1683. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60793-5.

44. Haddad, B., Winer, N., Chitrit, Y., Houfflin-Debarge, V., Chauleur, C., Bages, K., Tsatsaris, V., ... Bastuji-Garin, S. (2016). Enoxaparin and aspirin compared with aspirin alone to prevent placenta-mediated pregnancy complications: a randomized controlled trial. *Obstet. Gynecol.*, 128(5), 1053-1063. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001673.

45. Groom, K.M., McCowan, L.M., Mackay, L.K., Lee, A.C., Said, J.M., Kane, S.C., Walker, S.P., ... McLintock, C. (2017). Enoxaparin for the prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction in women with a history: a randomized trial. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 216(3), 296.e1-296.e14. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.01.014.

46. Cheng, D., Zhou, X., & Xu, X. (2021). The Role of Metformin in Treating Preeclampsia. *Maternal-Fetal Medicine*, 3(3), 203-207. DOI: 10.1097/FM9.0000000000000086.

47. Suvakov, S., Cubro, H., White, W.M., Butler Tobah, Y.S., Weissgerber, T.L., Jordan, K.L., Zhu, X.Y., ... Garovic, V.D. (2019). Targeting senescence improves angiogenic potential of adipose-derived mesenchymal stem cells in patients with preeclampsia. *Biol. Sex Differ.*, 10, 49. DOI: 10.1186/s13293-019-0263-5.

48. Brownfoot, F.C., Hastie, R., Hannan, N.J., Cannon, P., Tuohy, L., Parry, L.J., Senadheera, S., ... Tong, S. (2016). Metformin as a prevention and treatment for preeclampsia: effects on soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin secretion and endothelial dysfunction. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 214 (3), 356.e1-356.e15. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.12.019.

49. Kirkland, J.L., & Tchkonja, T. (2017). Cellular senescence: a translational perspective. *EBioMedicine*, 21, 21-28. DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.04.013.

50. Grossman, L.I. (2017). Metformin, the aspirin of the 21st century: its role in gestational diabetes mellitus, prevention of preeclampsia and cancer, and the promotion of longevity. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 217, 282-302. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.06.003.

51. Kinaan, M., Ding, H., & Triggle, C.R. (2015). Metformin: an old drug for the treatment of diabetes but a new drug for the protection of the endothelium. *Med. Princ. Pract.*, 24(5), 401-415. DOI: 10.1159/000381643.

52. Smith, D.D., & Constantine, M.M. (2022). The role of statins in the prevention of preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 226(2), 1171-1181. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.08.040.

53. Costantine, M.M., West, H., Wisner, K.L., Caritis, S., Clark, S., Venkataraman, R., Stika, C.S., ... Ahmed, M.S. (2021). A randomized pilot clinical trial of pravastatin versus

placebo in pregnant patients at high risk of preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 225(6), 666.e1-666.e15. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.05.018.

54. Costantine, M.M., Cleary, K., Hebert, M.F., Ahmed, M.S., Brown, L.M., Ren, Z., Easterling, T.R., ... Hankins, G. (2016). Safety and pharmacokinetics of pravastatin used for the prevention of preeclampsia in high-risk pregnant women: a pilot randomized controlled trial. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 214(6), 720.e1-720.e17. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.12.038.

55. Akbar, M.I.A., Yosedi Putra, A., Pratama, R.E., Fadhilah, N.L., Sulistyowati, S., Amani, F.Z., Ernawati, E., ... Dekker, G. (2021). INOVASIA Study: A Randomized Open Controlled Trial to Evaluate Pravastatin to Prevent Preeclampsia and Its Effects on sFlt1/PlGF Levels. *American Journal of Perinatology*. Dec 20. DOI: 10.1055/a-1673-5603.

56. Barter, P.J., & Waters, D.D. (2018). Variations in time to benefit among clinical trials of cholesterol-lowering drugs. *J. Clin. Lipidol.*, 12(4), 857-862. DOI: 10.1016/j.jacl.2018.04.006.

57. Smith, D.D., & Constantine, M.M. (2022). Timing of pravastatin initiation for preeclampsia prevention. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 226(3), 454. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.10.011.

58. Brownfoot, F.C., Tong, S., Hannan, N.J., Binder, N.K., Walker, S.P., Cannon, P., Hastie, R., ... Kaitu'u-Lino, T.J. (2015). Effects of pravastatin on human placenta, endothelium, and women with severe preeclampsia. *Hypertension*, 66(3), 687-697. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05445.

59. de Alwis, N., Beard, S., Mangwiro, Y.T., Binder, N.K., Kaitu'u-Lino, T.J., Brownfoot, F.C., Tong, S., & Hannan, N.J. (2020). Pravastatin as the statin of choice for reducing preeclampsia-associated endothelial dysfunction. *Pregnancy Hypertens*, 20, 83-91. DOI: 10.1016/j.preghy.2020.03.004.

60. Brownfoot, F.C., Tong, S., Hannan, N.J., Hastie, R., Cannon, P., & Kaitu'u-Lino, T.J. (2016). Effects of simvastatin, rosuvastatin and pravastatin on soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) and soluble endoglin (sENG) secretion from human umbilical vein endothelial cells, primary trophoblast cells and placenta. *BMC Pregnancy Childbirth*, 16, 117. DOI: 10.1186/s12884-016-0902-3.

61. Wheeler, B.J., Taylor, B.J., de Lange, M., Harper, M.J., Jones, S., Mekhail, A., & Houghton, L.A. (2018). A longitudinal study of 25-hydroxy vitamin D and parathyroid hormone status throughout pregnancy and exclusive lactation in New Zealand mothers and their infants at 45° S. *Nutrients*, 10(1), 86. DOI: 10.3390/nu10010086.

62. 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.

63. Zhao, X., Fang, R., Yu, R., Chen, D., Zhao, J., & Xiao, J. (2017). Maternal vitamin D status in the late second trimester and the risk of severe preeclampsia in Southeastern China. *Nutrients*, 9(2), 138. DOI: 10.3390/nu9020138.

64. Cardús, A., Parisi, E., Gallego, C., Aldea, M., Fernández, E., & Valdivielso, J.M. (2006). 1,25-Dihydroxyvitamin D3 stimulates vascular smooth muscle cell proliferation through a VEGF-mediated pathway. *Kidney Int.*, 69(8), 1377-1384. DOI: 10.1038/sj.ki.5000304.

65. Fogacci, S., Fogacci, F., Banach, M., Michos, E.D., Hernandez, A.V., Lip, G.Y.H., Blaha, M.J., ... Cicero, A.F.G. (2020). Vitamin D supplementation and incident preeclampsia: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Clinical Nutrition*, 39(6), 1742-1752. DOI: 10.1016/j.clnu.2019.08.015.

66. Samimi, M., Kashi, M., Foroozanfard, F., Karamali, M., Bahmani, F., Asemi, Z., Hamidian, Y., ... Esmailzadeh, A.

- (2016). The effects of vitamin D plus calcium supplementation on metabolic profiles, biomarkers of inflammation, oxidative stress and pregnancy outcomes in pregnant women at risk for pre-eclampsia. *J. Hum. Nutr. Diet.*, 29(4), 505-515. DOI: 10.1111/jhn.12339.
67. Roberts, J.M., & Speer, P. (2004). Antioxidant therapy to prevent preeclampsia. *Semin. Nephrol.*, 24(6), 557-564. DOI: 10.1016/s0270-9295(04)00126-3.
68. Mignini, L.E., Latthe, P.M., Villar, J., Kilby, M.D., Carroli, G., & Khan, K.S. (2005). Mapping the theories of preeclampsia: the role of homocysteine. *Obstet. Gynecol.*, 105(2), 411-425. DOI: 10.1097/01.AOG.0000151117.52952.b6.
69. Hubel, C.A., Kozlov, A.V., Kagan, V.E., Evans, R.W., Davidge, S.T., McLaughlin, M.K., & Roberts, J.M. (1996). Decreased transferrin and increased transferrin saturation in sera of women with preeclampsia: implications for oxidative stress. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 175(3, 1), 692-700. DOI: 10.1053/ob.1996.v175.a74252.
70. Ehrenkranz, R.A. (1980). Vitamin E and the neonate. *Am. J. Dis. Child.*, 134(12), 1157-1166. DOI: 10.1001/archpedi.1980.02130240041013.
71. Zhu-mei Fu, Zhen-zhi Ma, Guo-jie Liu, Lan-ling Wang, & Yong Guo (2018). Vitamins supplementation affects the onset of preeclampsia. *Journal of the Formosan Medical Association*, 117(1), 6-13. DOI: 10.1016/j.jfma.2017.08.005.
72. Wen, S.W., Guo, Y., Rodger, M., White, R.R., Yang, Q., Smith, G.N., Perkins, S.L., & Walker, M.C. (2016). Folic acid supplementation in pregnancy and the risk of pre-eclampsia-a cohort study. *PLoS One*, 11(2), e0149818. DOI: 10.1371/journal.pone.0149818.
73. Rahimi, R., Nikfar, S., Rezaie, A., & Abdollahi, M. (2009). A meta-analysis on the efficacy and safety of combined vitamin C and E supplementation in preeclamptic women. *Hypertens. Pregnancy*, 28(4), 417-434. DOI: 10.3109/10641950802629667.
74. Sanchez, S.E., Zhang, C., Rene Malinow, M., Ware-Jauregui, S., Larrabure, G., & Williams, M.A. (2001). Plasma folate, vitamin B12, and homocyst(e)ine concentrations in preeclamptic and normotensive Peruvian women. *Am. J. Epidemiol.*, 153(5), 474-480. DOI: 10.1093/aje/153.5.474.
75. Vollset, S.E., Refsum, H., Irgens, L.M., Emblem, B.M., Tverdal, A., Gjessing, H.K., Mosen, A.L.B., & Ueland, P.M. (2000). Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes: the Hordaland Homocysteine study. *Am. J. Clin. Nutr.*, 71(4), 962-968. DOI: 10.1093/ajcn/71.4.962.
76. Sudchada, P., Saokaew, S., Sridetch, S., Incampa, S., Jaiyen, S., & Khaithong, W. (2012). Effect of folic acid supplementation on plasma total homocysteine levels and glycemic control in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 98(1), 151-158. DOI: 10.1016/j.diabres.2012.05.027.
77. Rumbak, I., Zizic, V., Vrkic, N., & Baric, I.C. (2015). Folic acid supplementation impact on homocysteine and C-terminal cross-linking telopeptides of type I Collagen. *Eur. J. Nutr. Food Saf.*, 5(5), 1157-1158. DOI: 10.9734/EJNFS/2015/21298.
78. Steegers-Theunissen, R.P.M., Smith, S.C., Steegers, E.A.P., Guilbert, L.J., & Baker, P.N. (2000). Folate affects apoptosis in human trophoblastic cells. *BJOG*, 107(12), 1513-1515. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2000.tb11677.x.
79. Di, S.N., Riccardi, P., Maggiano, N., Piacentani, A., D'Asta, M., Capelli, A., & Caruso, A. (2004). Effect of folic acid on homocysteine-induced trophoblast apoptosis. *Mol. Hum. Reprod.*, 10(9), 665-669. DOI: 10.1093/molehr/gah091.
80. Liu, C., Liu, C., Wang, Q., & Zhang, Z. (2018). Supplementation of folic acid in pregnancy and the risk of preeclampsia and gestational hypertension: a meta-analysis. *Arch. Gynecol. Obstet.*, 298(4), 697-704. DOI: 10.1007/s00404-018-4823-4.
81. de Araújo, C.A.L., de Sousa Oliveira, L., de Gusmão, I.M.B., Guimarães, A., Ribeiro, M., & Alves, J.G.B. (2020). Magnesium supplementation and preeclampsia in low-income pregnant women – a randomized double-blind clinical trial. *BMC Pregnancy Childbirth.*, 20(1), 208. DOI: 10.1186/s12884-020-02877-0.
82. Yuan, J., Yu, Y., Zhu, T., Lin, X., Jing, X., & Zhang, J. (2022). Oral Magnesium Supplementation for the Prevention of Preeclampsia: a Meta-analysis or Randomized Controlled Trials. *Biol. Trace Elem. Res.*, 200(8), 3572-3581. DOI: 10.1007/s12011-021-02976-9.
83. Rani, A., Wadhvani, N., Chavan-Gautam, P., & Joshi, S. (2016). Altered Development and Function of the Placental Regions in Preeclampsia and Its Association With Long-chain Polyunsaturated Fatty Acids. *Wiley Interdiscip. Rev.*, 5, 582-597. DOI: 10.1002/wdev.238.
84. Abdelrahman, M.A., Osama, H., Saeed, H., Madney, Y.M., Harb, H.S., & Abdelrahim, M.E.A. (2023). Impact of n-3 polyunsaturated fatty acid intake in pregnancy on maternal health and birth outcomes: systematic review and meta-analysis from randomized controlled trials. *Arch. Gynecol. Obstet.*, 307, 249-262. DOI: 10.1007/s00404-022-06533-0.
85. Clapp, J.F. (2006). Influence of endurance exercise and diet on human placental development and fetal growth. *Placenta*, 27(6-7), 527-534. DOI: 10.1016/j.placenta.2005.07.010.
86. Weissgerber, T.L., Wolfe, L.A., Davies, G.A., & Mottola, M.F. (2006). Exercise in the prevention and treatment of maternal-fetal disease: a review of the literature. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.*, 31, 661-674. DOI: 10.1139/h06-060.
87. Falcao, S., Bisotto, S., Michel, C., Lacasse, A.A., Vaillancourt, C., Gotkowska, J., & Lavoie, J.L. (2010). Exercise training can attenuate preeclampsia-like features in an animal model. *J. Hypertens.*, 28(12), 2446-2453. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32833e97d0.
88. Weissgerber, T.L., Davies, G.A., & Roberts, J.M. (2010). Modification of angiogenic factors by regular and acute exercise during pregnancy. *J. Appl. Physiol.*, 108(5), 1217-1223. DOI: 10.1152/jappphysiol.00008.2010.
89. Magro-Malosso, E.R., Saccone, G., Di Tommaso, M., Roman, A., & Berghella, V. (2017). Exercise during pregnancy and risk of gestational hypertensive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 96, 921-931. DOI: 10.1111/aogs.13151.
90. Davenport, M.H., Ruchat, S.M., Poitras, V.J., Jaramillo Garcia, A., Gray, C.E., Barrowman, N., Skow, R.J., ... Mottola, M.F. (2018). Prenatal exercise for the prevention of gestational diabetes mellitus and hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Br. J. Sports Med.*, 52, 1367-1375. DOI: 10.1136/bjsports-2018-099355.
91. Meher, S., & Duley, L. (2006). Rest during pregnancy for preventing pre-eclampsia and its complications in women with normal blood pressure. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2006(2), CD005939. DOI: 10.1002/14651858.CD005939.
92. Liu, Y., Zhang, Y., Chen, J., Wang, Z., Liu, Y., Li, J., Xu, X., ... He, P. (2022). Comparative effectiveness of prophylactic strategies for preeclampsia: a network meta-analysis of randomized controlled trials MONTH. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. DOI: 10.1016/j.ajog.2022.10.014.

Отримано 11.01.2023

Прийнято до друку 16.02.2023

Електронна адреса для листування: dr.alionayevgeniivna@gmail.com