

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ПОЛТАВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ЗЕЛІНКА-ХОБЗЕЙ МАРТА МИКОЛАЇВНА

УДК 628.3-056.5

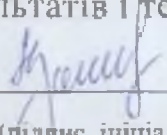
**РОЛЬ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ПАТОГЕНЕЗИ ПІЗНІХ
ГЕСТОЗІВ У ВАГІТНИХ З ОЖИРІННЯМ**

222 – Медицина

ДИСЕРТАЦІЯ

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.


_____ М.М.Зелінка-Хобзей
(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий керівник:
Тарасенко Костянтин Володимирович
доктор медичних наук, професор

Полтава – 2022

АНОТАЦІЯ

Зелінка-Хобзей М. М. Роль ендотеліальної дисфункції у патогенезі пізніх гестозів у вагітних з ожирінням. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» – Полтавський державний медичний університет МОЗ України, Полтава, 2022.

Дисертація присвячена вивченню ролі ендотеліальної дисфункції (ЕД) у патогенезі виникнення преєклампсій (ПЕ) у вагітних жінок на фоні супутнього ожиріння. У дисертації наведено теоретичне узагальнення та нові підходи для вирішення цієї актуальної науково-практичної задачі в акушерстві, що полягає у дослідженні рівня фактора росту ендотелію судин (VEGF) і підрахунку циркулюючих ендотеліальних мікрочастинок (ЦЕМ) у крові, як прогностичних критеріїв розвитку ПЕ, та визначення поляризації макрофагів плаценти при ПЕ, а також в розробці ефективних заходів по її профілактиці у вагітних жінок з ожирінням.

На сьогодні ПЕ продовжує залишатися актуальною проблемою сучасного акушерства та неонатології, що обумовлено високими показниками материнських та перинатальних ускладнень, захворюваності, смертності, репродуктивними втратами та витратами на лікування вагітних, роділь, породіль та новонароджених, соціальними та економічними збитками. Проблема виникнення ПЕ є особливо гострою серед вагітних із супутнім ожирінням, оскільки ця категорія жінок складає групу високого ризику по виникненню даного акушерського ускладнення. Важливим завданням сучасного акушерства є більш поглиблене вивчення ПЕ за умови наявності супутнього ожиріння та формування в ранні терміни вагітності груп високого ризику по виникненню ПЕ та інших акушерських ускладнень пов'язаних із прогресуванням ЕД, що дозволило б своєчасно розпочати застосування необхідних профілактичних заходів. Ключовим елементом для

забезпечення фізіологічного перебігу вагітності являється переважання проангіогенних факторів росту, таких як VEGF, над антиангіогенними факторами (концентрація яких домінує при ПЕ), що є необхідним для регуляції функціонального стану плаценти та розвитку плода. Не менш важливим залишається стан самого ендотелію, порушення у функціонуванні якого призводить до цілої низки акушерських ускладнень та викликає необхідність у компетентній оцінці вираженості ЕД при вагітності, що протікає на фоні супутнього ожиріння. Таким вагомим діагностичним маркером оцінки стану ендотелію дотепер залишається підрахунок ЦЕМ.

Важливу роль у регуляції вагітності та підтриманні гомеостазу в системі «мати-плацента-плід» відіграють макрофаги. Порушення поляризації макрофагів плаценти спостерігається при плацентарній дисфункції з усіма її наслідками та при ПЕ. Отже дотепер триває пошук нових прогностичних маркерів ранньої діагностики ПЕ серед вагітних жінок із супутнім ожирінням та постає потреба в розробці методів профілактики цього захворювання, які б дали можливість стандартизувати ефективну тактику ведення вагітних із супутнім ожирінням, цілеспрямовано направлену на покращення стану ендотелію та зниження відсотку випадків виникнення ПЕ серед даного контингенту пацієнок.

В результаті виконаного дослідження з'ясовано зв'язок між наявністю ЕД та можливістю виникнення ПЕ. Проведено аналіз показників VEGF та ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у I триместрі вагітності у жінок із супутнім ожирінням, що надає змогу прогнозувати розвиток ПЕ у другій половині вагітності. Виявлено суттєве зниження концентрації VEGF у сироватці крові та зростання кількості ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у периферичній крові серед вагітних із супутнім ожирінням, зіставляючи із даними вагітних із фізіологічною масою тіла. Так, концентрація VEGF у сироватці крові вагітних із ожирінням I ступеня в 1,5 раза ($p < 0,05$) є нижчою, ніж у жінок з фізіологічною масою тіла, а у вагітних із ожирінням II-III ступенів у 2,7 раза ($p < 0,001$), що підтверджує зв'язок ожиріння та ЕД. У III триместрі вагітності було

виявлено, що рівень концентрації VEGF у сироватці крові вагітних з ожирінням I ступеню є достовірно нижчими у 3,7 раза на відміну від показників групи жінок з фізіологічним перебігом вагітності та фізіологічною масою тіла ($p < 0,001$). Аналогічна закономірність спостерігалась і у вагітних жінок із ожирінням II-III ступенів, де рівень концентрації VEGF вірогідно нижче у 6,2 раза, ніж у групі жінок із фізіологічною масою тіла ($p < 0,001$). Під час оцінювання одержаних нами показників концентрації VEGF у сироватці крові вагітних із ПЕ, встановлено, що даний показник у 1,8 раза менший у вагітних із ПЕ та ожирінням I ступеня порівняно з групою жінок із ПЕ та фізіологічною масою тіла ($p < 0,005$). Тоді як рівень концентрації VEGF у вагітних з ПЕ, обтяженою ожирінням II-III ступенів, достовірно у 2,2 раза нижче, ніж у групі вагітних з ПЕ та фізіологічною масою тіла ($p < 0,0001$).

Кількість ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у I триместрі вагітності у периферичній крові у вагітних жінок із ожирінням I ступеня у 3,1 раза ($p < 0,05$), а у вагітних із ожирінням II-III ступенів в 3,7 раза ($p < 0,005$) перевищував відповідний показник у жінок із фізіологічною масою тіла. Аналогічна закономірність змін показників кількості ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у периферичній крові відмічена і у III триместрі вагітності. При проведенні аналізу змін кількості ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ серед досліджуваних груп у всіх вагітних жінок із ПЕ, що виникла на фоні супутнього ожиріння, виявлено підвищення вмісту ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у периферичній крові, порівняно із жінками із ПЕ та фізіологічною масою тіла: середній показник ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у групі жінок із ПЕ та ожирінням I ступеня був на 27,7% вищим, порівнюючи з середнім показником ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ групи жінок із ПЕ та фізіологічною масою тіла; середнє значення цього показника у вагітних жінок з ПЕ та із ожирінням II-III ступенів у 1,7 разів перевищував показник групи жінок із ПЕ та фізіологічною масою тіла ($p < 0,05$).

Проведений аналіз рівня експресії M1 та M2 децидуальних макрофагів плаценти у терміні гестації 37-40 тижнів демонструє більш виражене

переважання M1 прозапального профілю над M2 протизапальним профілем у вагітних жінок із ПЕ та з ожирінням, при порівнянні із вагітними жінками із фізіологічною масою тіла, що свідчить про переважання запального компонента при ПЕ та при ожирінні.

Сформований та патогенетично обґрунтований нами лікувально-профілактичний комплекс (ЛПК), включає в себе препарати з антиоксидантною та ангіопротекторною діями, що позитивно впливають на стан ендотелію та мікроциркуляцію, покращують стан фетоплацентарного комплексу, мають протизапальну дію, здатні нормалізувати баланс M1 та M2 плацентарних макрофагів. ЛПК включав у себе, окрім регламентованих наказами МОЗ України профілактичних заходів, застосування комбінації препаратів L-аргініну та напівсинтетичного діосміну.

Розроблений та запроваджений нами у практику алгоритм використання патогенетично обґрунтованого ЛПК у вагітних жінок із супутнім ожирінням призводить до зниження проявів ЕД (збільшення концентрація VEGF та зниження кількості ЦЕМ $CD32^+CD40^+$ у крові вагітних жінок). Концентрація VEGF у сироватці крові зростає в 1,6 раза ($p < 0,0005$) у вагітних жінок з ожирінням I ступеня у порівнянні із показниками вагітних жінок та у 1,4 раза ($p < 0,005$) у жінок з ожирінням II-III ступенів, які отримували ЛПК, порівнюючи із відповідною групою, яка не застосовувала ЛПК. Кількість ЦЕМ $CD32^+CD40^+$ у периферичній крові знизилась в 1,9 раза ($p < 0,05$) при ожирінні I ступеня та в 1,1 раза ($p > 0,05$) при ожирінні II-III ступенів, відповідно. Шляхом нормалізації стану ендотелію на фоні застосування ЛПК у вагітних жінок із супутнім ожирінням, ЛПК профілактує виникнення тяжкої та ранньої ПЕ і зменшує її частоту на 14,63%.

Ключові слова: ендотеліальна дисфункція, прееклампсія, ожиріння, вагітність, ангіогенез, пологи, акушерські та перинатальні ускладнення, гіпертензія, фактор росту ендотелію судин, циркулюючі ендотеліальні мікрочастинки $CD32^+CD40^+$, M1 та M2 субпопуляції плацентарних макрофагів.

SUMMARY

Zelinka-Khobzey M. M. The role of endothelial dysfunction in the pathogenesis of late gestosis in pregnant women with obesity. – Qualification research work (manuscript).

This dissertation is devoted to investigating the role of endothelial dysfunction (ED) in the pathogenesis of preeclampsia (PE) in pregnant women with concomitant obesity. The dissertation presents a theoretical generalization and new approaches to solve one of the most pressing scientific and practical problems in obstetrics. The aim of the research is to study the changes in the level of vascular endothelial growth factor (VEGF) and to count circulating microparticles as prognostic criteria for PE development, to determine the role of macrophage polarization in PE, as well as to elaborate effective measures for PE prevention.

At present, PE is still remaining one of the pressing issues of modern obstetrics and neonatology that results in high rates of maternal and perinatal complications, morbidity, mortality, reproductive losses and costs for the treatment of gravida, parturient women and newborns, social and economic losses. The problem of PE is especially acute among pregnant women with concomitant obesity, as this category of women is at high risk for this obstetric complication. One of the challenging tasks the modern obstetrics is facing is to further explore this pregnancy complication in the presence of concomitant obesity on order to detect individuals at high risk for PE and other obstetric complications associated with the ED progression in early pregnancy that would enable to begin preventive measures thus averting serious consequences. A key element in ensuring the physiological course of pregnancy is the predominance of pro-angiogenic growth factors, such as vascular endothelial growth factor over antiangiogenic factors (whose concentration dominates in cases of PE): this is critical for the regulation of the placental function and foetal development. Equally important is the condition of the endothelium itself, the dysfunction of which leads to a number of obstetric complications and necessitates a careful assessment of the ED severity in pregnant

women with concomitant obesity. So far, the counting of circulating endothelial microparticles (CEM) is still remaining as an important diagnostic marker for assessing the state of the endothelium. Macrophages also play an important role in the pregnancy regulation and the homeostasis maintenance in the mother-placenta-fetus system. Impairment of macrophage polarization is observed in cases of placental dysfunction with all its consequences and in PE cases. Therefore, the search for new prognostic markers of early PE diagnosis in pregnant women with concomitant obesity is ongoing and identifies the need to develop methods for the prevention of this disease, which would enable to provide an effective management of pregnant women with obesity and to cut down the risk of PE occurrence among this group of patients.

This research has established the link between the presence of extragenital pathology and the PE risks, has analyzed VEGF and CEM CD32⁺CD40⁺ values in early pregnancy that allows us to predict the PE development in the second half of pregnancy. There has been found out a significant decrease in the serum VEGF concentration and an increase in the CEM CD32⁺CD40⁺ number in the peripheral blood in pregnant women with concomitant obesity, comparing with the findings in the pregnant women with physiological body weight.

In the early stages of pregnancy in the women with class I and class II – III obesity demonstrated a significant decrease in the serum VEGF content: in 1.5 times in pregnant women with class I obesity versus the pregnant women with physiological body weight ($p < 0,05$), and in 2.7 times lower in the pregnant women with class II-III obesity versus the pregnant women with physiological body weight ($p < 0.001$) that confirms the relationship between obesity and ED, as well as the effect of obesity on the likelihood of PE occurrence. In the third trimester of pregnancy the level of serum VEGF content in the pregnant women with class I obesity was probably lower in contrast to the group of women with physiological pregnancy and physiological body weight ($p < 0,001$); a similar pattern was observed in pregnant women with class II-III obesity, where the level of VEGF content was probably 6.2 times lower than in the group of women with

physiological body weight ($p < 0.001$). The assessment of obtained indicators of serum VEGF content in the pregnant women with PE has demonstrated that this indicator was 1.8 times lower in the pregnant women with PE and class I obesity compared with the women with PE and physiological body weight ($p < 0.005$). The level of VEGF content in the pregnant women with PE and class II and III obesity is probably 2.2 times lower than in the group of pregnant women with PE and physiological body weight ($p < 0.0001$). Analysis of CEM CD32⁺CD40⁺ count shows a 3.1-fold increase in the CEM CD32⁺CD40⁺ number in the peripheral blood of the pregnant women with class I obesity compared with the pregnant women with physiological body weight ($p < 0.05$) in the first trimester of pregnancy. CEM CD32⁺CD40⁺ values in the blood of pregnant women with class II-III obesity were 3.7 times higher than in women with physiological body weight ($p < 0.005$). A similar pattern of changes in the CEM number in the peripheral blood was observed in the third trimester of pregnancy. The analysis of the changes in the CEM CD32⁺CD40⁺ number in all pregnant women with PE and concomitant obesity has revealed an increase in CEM CD32⁺CD40⁺ number in the peripheral blood compared with the women with PE and physiological body weight: the average CEM CD32⁺CD40⁺ number in women with PE and class I obesity was by 27.7% higher compared to the average CEM CD32⁺CD40⁺ number in the women with PE and physiological body weight; the mean value of this indicator in pregnant women with PE and with class II and III obesity was 1.7 times higher than in the group of women with PE and physiological body weight ($p < 0.05$).

The analysis of the expression level of M1 and M2 decidual placental macrophages, in the gestation period of 37-40 weeks, indicates the predominance of M1 proinflammatory profile over M2 anti-inflammatory profile in pregnant women with PE and obesity, which indicates the predominance of proinflammatory profile of macrophages in these conditions.

Based on the results obtained, the pathogenetically based therapeutic and preventive complex has been elaborated. It combines medicines, which produce antioxidant and angioprotective effects, and thus impact the state of the

endothelium and microcirculation, improve the condition of the fetoplacental complex, produce anti-inflammatory action, as well as be able to affect the processes of M1 and M2 repolarization. The complex included, in addition to the preventive measures regulated by the order of the Ministry of Health of Ukraine, the use of a combination of drugs L-arginine and semi-synthetic diosmin.

The development of the algorithm for applying the elaborate complex and its implementation into medical practice results in the decrease of ED manifestations in pregnant women with concomitant obesity that is supported by such ED markers as serum VEGF content and CEM CD32⁺CD40⁺ count in the blood plasma in women with different severity of obesity. There has been found out a 1.6-fold increase in the serum VEGF concentration in pregnant women with class I obesity, who received the medication described above and aimed at improving the endothelium compared with pregnant women with class I obesity, who did not receive this therapy ($p < 0.0005$), and 1.4-fold growth in the women with class II-III obesity who received this therapy compared with the group who did not receive it ($p < 0.005$). The application of this complex for the pregnant women with concomitant obesity in order to prevent PE proves its effectiveness and feasibility, as evidenced by 14,63 % reduction in the incidence of PE in women with obesity, who received it, and the absence of cases of severe and early PE development.

Key words: endothelial dysfunction, preeclampsia, obesity, pregnancy, angiogenesis, delivery, obstetric and perinatal complications, hypertension, vascular endothelial growth factor, circulating endothelial microparticles CD32⁺CD40⁺, M1 and M2 subpopulations of placental macrophages.

Список публікацій здобувачки за темою дисертації,

в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

Статті:

1. Ендотеліальна дисфункція, як патогенетична основа акушерських ускладнень у вагітних з ожирінням (огляд літератури) / М. М. Зелінка-Хобзей, К. В. Тарасенко // Вісник проблем біології і медицини. – 2019. – Вип. 1, т. 2 (149). – С. 34-40.

(Особистий внесок здобувача: пошук, аналіз та узагальнення літературних даних

для висвітлення проблеми ЕД та ожиріння).

2. Ендотеліальний фактор росту судин як маркер ендотеліальної дисфункції у вагітних жінок із ожирінням / М. М. Зелінка-Хобзей // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. – 2020. – Т.20, №2(70). – С. 50-54.
3. Prevention of preeclampsia in pregnant women with obesity / M. Zelinka-Khobzey, K. Tarasenko, T. Mamontova, O. Shlykova // Journal of Education, Health and Sport. – 2021. -Volume 11, Issue 3 – P. 175-188.

(Здобувач брала безпосередню участь у проведенні клінічних спостережень, аналізі отриманих результатів, оформленні статті до друку).

4. Особливості перебігу вагітності у жінок із супутнім ожирінням на фоні застосування лікувально-профілактичного комплексу, спрямованого на запобігання виникнення преєклампсії / М. М. Зелінка-Хобзей // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. – 2021. – Т.21, №2(74). – С. 51-56.
5. Гістоморфологічні особливості плацент у жінок із ожирінням та преєклампсією / М. М. Зелінка-Хобзей, К. В. Тарасенко // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2021. – Т. 6, № 3 (31). – 85-95.

(Здобувач брала безпосередню участь у заборі матеріалу для проведення дослідження, аналізі результатів дослідження, проводила статистичну обробку даних, написання тексту статті).

6. Характеристика стану новонароджених від жінок із преєклампсією, фізіологічною масою тіла та ожирінням / М. М. Зелінка-Хобзей, К. В. Тарасенко, Л. А. Нестеренко. // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2022 – Т. 7, № 2 (36) . – С. 101-108.

(Здобувач брала безпосередню участь у заборі матеріалу для проведення дослідження, аналізі результатів дослідження, проводила статистичну обробку даних, написання тексту статті).

Статті, що надруковані у виданнях науково-метричної бази Scopus:

7. Assessment of endothelial dysfunction in pregnant women with obesity and preeclampsia / M. M. Zelinka-Khobzey, K. V. Tarasenko, T. V. Mamontova // Wiadomości Lekarskie. – 2021. - Volume 74, Issue 8. – P. 1905-1999.
(Здобувачем проведено літературний пошук, аналіз та систематизація даних, написання тексту).
8. Characteristics of CD68⁺ and CD163⁺ expression in placenta of women with preeclampsia and obesity / M. M. Zelinka-Khobzey, K. V. Tarasenko, T. V. Mamontova, O. A. Shlykova // Wiadomości Lekarskie. – 2021. - Volume 74, Issue 9. – P. 2152-2158.
(Здобувач брала участь у проведенні літературного пошуку, систематизації наукових даних, підготувала матеріал до публікації).
9. Severity of endothelial dysfunction manifestations in response to therapeutic and prophylactic complex aimed at preventing preeclampsia in women with concomitant obesity / M. M. Zelinka-Khobzey, K. V. Tarasenko // Medicini perspektivi. – 2022. - Volume 27, Issue 2. – P. 125-130.
(Здобувач брала участь у систематизації наукових даних, підготувала матеріал до публікації).

Матеріали, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

10. Тарасенко К. В. Роль метаболічних порушень у вагітних жінок з ожирінням у виникненні акушерської патології / К. В. Тарасенко, М. М. Зелінка-Хобзей, Л. А. Нестеренко // Международный научно-практический журнал репродуктивное здоровье восточная европа. Контroversии в современном акушерстве: преэклампсия и преждевременные роды. Сборник материалов конференции 22-23 марта 2019 г., Киев, Украина, 2019. – С. 45-48.
11. Зелінка-Хобзей М. М. Ожиріння як фактор виникнення акушерських та перинатальних ускладнень / М. М. Зелінка-Хобзей, К. В. Тарасенко //

Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я» (Полтава, 22 листопада 2019 р.): матеріали конференції. – Полтава, 2019. – С. 33.

12. Зелінка-Хобзей М. М. Оцінка фактора росту ендотелію судин у вагітних жінок із ожирінням / М. М. Зелінка-Хобзей // XVII Міжнародна наукова конференція студентів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини» присвячена 215-річчю заснування Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна (Харків, 26-27 березня 2020 р.): тези доповідей. – Харків, 2020. – С. 106-107.
13. Тарасенко К. В. Патогенетичне значення ендотеліального фактора росту судин як маркера ендотеліальної дисфункції при прееклампсії у вагітних жінок із тяжким ступенем ожиріння / К. В. Тарасенко, М. М. Зелінка-Хобзей // Міжнародна наукова конференція «Медична наука та практика: виклики і сьогодення» (Львів, 21-22 серпня 2020 р.): збірник тез наукових робіт. – Львів: Львівська медична спільнота, 2020. – С. 45-47.
14. Зелінка-Хобзей М. М. Прогностичні можливості використання циркулюючих ендотеліальних мікрочастинок у плазмі крові у вагітних жінок із супутнім ожирінням / М. М. Зелінка-Хобзей, К. В. Тарасенко // Abstracts of V International Scientific and Practical Conference «Study of modern problems of civilization» (Oslo, 19-23 October, 2020): – Norway, 2020. – С. 229-231.
15. Зелінка-Хобзей М. М. Діагностичне значення рівня циркулюючих ендотеліальних мікрочастинок у крові у вагітних жінок з ожирінням та прееклампсією / М. М. Зелінка-Хобзей, К. В. Тарасенко // Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я» (Полтава, 27 листопада 2020 р.): матеріали конференції. – Полтава, 2020. – С. 21-22.
16. Зелінка-Хобзей М. М. Оцінка функціонування фетоплацентарного комплексу у вагітних жінок із супутнім ожирінням, які отримували комплексну профілактику прееклампсії / М. М. Зелінка-Хобзей, Ю. В.

Пасічник // XXV Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених (Тернопіль, 12-14 квітня 2021 р.): матеріали конгресу. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2021. – С. 102-103.

17. Зелінка-Хобзей М. М. Ефективність застосування лікувально-профілактичного комплексу направлено на профілактику виникнення преєклампсії у вагітних жінок із супутнім ожирінням / М. М. Зелінка-Хобзей, Ю. В. Пасічник // XVIII Міжнародна наукова конференція студентів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини», яка присвячена 25-річчю заснування кафедри загальної та клінічної патології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна (Харків, 22-23 квітня 2021 р.): тези доповідей. – Харків: ХНУ імені В. Н. Каразіна, 2021. – С. 73-75.
18. Зелінка-Хобзей М. М. Характеристика змін субпопуляцій макрофагів у жінок із преєклампсією та ожирінням/ К. В. Тарасенко, М. М. Зелінка-Хобзей // Проблеми екології та медицини (додаток). Матеріали всеукраїнської міждисциплінарної науково-практичної конференції з міжнародною участю «УМСА – століття інноваційних напрямів та наукових досягнень (до 100-річчя застосування УМСА)» (Полтава, 8 жовтня 2021 р.). 2021. Том 25. № 3-4. С.34-35.
19. Тарасенко К. В. «Акушерські та перинатальні ускладнення у вагітних із преєклампсією на фоні супутнього ожиріння» К. В. Тарасенко, М. М. Зелінка-Хобзей // Pain, anaesthesia & intensive care. – 2021. №3(96). – Р. 106.
20. Зелінка-Хобзей М. М. Морфологічні зміни плацент жінок із преєклампсією, що виникла на фоні супутнього ожиріння / М. М. Зелінка-Хобзей, Ю. В. Пасічник // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених , присвяченої 100-річчю Полтавського державного медичного університету «Медична наука – 2021» (Полтава, 3 грудня 2021 р.). 2021. – С. 27.

Нововведення

1. Тарасенко К.В., Громова А.М., Зелінка-Хобзей М.М. Спосіб діагностики ендотеліальної дисфункції у вагітних жінок з ожирінням // Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сфері охорони здоров'я (Випуск 6). – Київ, 2020. – Реєстровий №22/6/19. – С.23.

Патент

1. Мамонтова Т.В., Кайдашев І.П., Бережна В.А., Зелінка-Хобзей М.М.. Спосіб визначення локалізації та поляризації макрофагів та моноцитів у плаценті імуногістохімічним методом. Патент України на корисну модель №150482, МПК (2022.01) G01N 33/53 № u 2021 05062, заявл. 08.09.2021; опубл. 23.02.2022. Бюл. №8.

Свідоцтва про реєстрацію авторського права на твір:

1. Спосіб діагностики ендотеліальної дисфункції за допомогою показника концентрації фактору росту ендотелію судин (VEGF) в сироватці крові у вагітних жінок з ожирінням та прееклампсією (науковий твір). Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 105642 Державне підприємство «Український інститут інтелектуальної власності» / Зелінка-Хобзей Марта Миколаївна, Тарасенко Костянтин Володимирович; заявка від 21.05.2021 р. № с202103203; дата реєстрації 18.06.2021 р.
2. Метод діагностики ендотеліальної дисфункції, що базується на підрахунку кількості циркулюючих ендотеліальних мікрочастинок CD32⁺CD40⁺ в кров'яному руслі цитофлуориметричним методом у вагітних жінок з ожирінням та прееклампсією (науковий твір). Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 105645 Державне підприємство «Український інститут інтелектуальної власності» / Зелінка-Хобзей Марта Миколаївна, Тарасенко Костянтин

Володимирович; заявка від 21.05.2021 р. № с202103214; дата реєстрації 18.06.2021 р.

3. Метод прогнозування виникнення преекламписій за допомогою показника концентрації фактору росту ендотелію судин (VEGF) в сироватці крові у вагітних жінок з ожирінням в I триместрі вагітності (науковий твір). Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 105644 Державне підприємство «Український інститут інтелектуальної власності» / Зелінка-Хобзей Марта Миколаївна, Тарасенко Костянтин Володимирович, Мамонтова Тетяна Василівна; заявка від 21.05.2021 р. № с202103213; дата реєстрації 18.06.2021 р.
4. Спосіб профілактики преекламписії у вагітних жінок із ожирінням (науковий твір). Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 105641 Державне підприємство «Український інститут інтелектуальної власності» / Зелінка-Хобзей Марта Миколаївна, Тарасенко Костянтин Володимирович; заявка від 21.05.2021 р. № с202103202; дата реєстрації 18.06.2021 р.
5. Спосіб прогнозування виникнення преекламписій у вагітних жінок з ожирінням за рівнем циркулюючих ендотеліальних мікрочастинок (ЦЕМ) CD32⁺CD40⁺ в кров'яному руслі (науковий твір). Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 105643 Державне підприємство «Український інститут інтелектуальної власності» / Зелінка-Хобзей Марта Миколаївна, Тарасенко Костянтин Володимирович, Мамонтова Тетяна Василівна; заявка від 21.05.2021 р. № с202103212; дата реєстрації 18.06.2021 р.

Реєстраційна карта технологій:

1. Технологія № 0621U000077. Профілактика преекламписії у вагітних жінок із ожирінням / Зелінка-Хобзей ММ, Тарасенко К В. – 2021 р.

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень	19
ВСТУП	21
РОЗДІЛ 1. ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ ЯК ПАТОГЕНЕТИЧНА ОСНОВА РОЗВИТКУ ПРЕЕКЛАМПСІЇ ТА ІНШИХ АКУШЕРСЬКИХ УСКЛАДНЕНЬ У ВАГІТНИХ ЖІНОК ІЗ СУПУТНІМ ОЖИРІННЯМ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	28
1.1. Етіопатогенез прееклампсії у вагітних з ожирінням	28
1.2. Характеристика імунологічного статусу у жінок під час вагітності.....	35
1.3. Ожиріння у вагітних і його вплив на виникнення акушерських та перинатальних ускладнень	41
1.4. Ендотеліальна дисфункція і її роль у патогенезі прееклампсії.....	45
1.5. Шляхи профілактики прееклампсії.....	51
РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	56
2.1. Загальна характеристика обстежених груп вагітних жінок	56
2.2. Клінічні обстеження досліджуваних вагітних жінок.....	64
2.3. Імуноферментне дослідження	70
2.4. Цитофлуориметричне дослідження	70
2.5. Морфофункціональне дослідження тканини плацент	71
2.6. Імуногістохімічне дослідження плаценти.....	73
2.7. Обґрунтування призначення комплексу лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на запобігання виникнення прееклампсій у вагітних жінок із супутнім ожирінням.....	75
2.8. Методи статистичного аналізу одержаних результатів.....	82
РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУП ВАГІТНИХ ЖІНОК.....	84
3.1. Загальна характеристика груп вагітних жінок із фізіологічною масою тіла, прееклампсією та супутнім ожирінням	90
3.2. Особливості клінічного перебігу вагітності у жінок досліджуваних груп.....	89
3.3. Характеристика перебігу пологів та післяпологового періоду у дослі джуваних групах жінок	95
3.4. Характеристика стану новонароджених від жінок із прееклампсією, фізіологічною масою тіла та ожирінням різного ступеня тяжкості	102

РОЗДІЛ 4. ФАКТОР РОСТУ ЕНДОТЕЛІЮ СУДИН, ЯК МАРКЕР АКУШЕРСЬКИХ УСКЛАДНЕНЬ У ВАГІТНИХ ЖІНОК ІЗ СУПУТНІМ ОЖИРІННЯМ РІЗНОГО СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ.....	115
4.1. Зміни показників VEGF у сироватці крові у вагітних жінок із фізіологічною масою тіла та ожирінням різного ступеня тяжкості у I триместрі вагітності.....	115
4.2. Зміни показників VEGF у сироватці крові у вагітних жінок із фізіологічною масою тіла та ожирінням різного ступеня тяжкості у III триместрі вагітності.....	117
4.3. Співвідношення показників VEGF у сироватці крові вагітних у жінок із фізіологічною масою тіла та ожирінням різного ступеня тяжкості у I та III триместрах вагітності.....	119
4.4. Показники VEGF у сироватці крові вагітних із преєклампсією, фізіологічною масою тіла та ожирінням різного ступеня тяжкості.....	121
4.5. Зміни показників VEGF у сироватці крові вагітних жінок із фізіологічною масою тіла та ожирінням різного ступеня тяжкості у III триместрі вагітності та при виникненні преєклампсії у них.....	123
РОЗДІЛ 5. ОЦІНКА КІЛЬКОСТІ ЦИРКУЛЮЮЧИХ ЕНДОТЕЛІАЛЬНИХ МІКРОЧАСТИНОК CD32 ⁺ CD40 ⁺ У КРОВІ ДОСЛІДЖУВАНИХ ЖІНОК.....	126
5.1. Зміни кількості ЦЕМ CD32 ⁺ CD40 ⁺ у крові жінок із фізіологічною масою тіла та ожирінням різного ступеня тяжкості у I триместрі вагітності.....	126
5.2. Зміни кількості ЦЕМ CD32 ⁺ CD40 ⁺ у крові вагітних жінок із фізіологічною масою тіла та ожирінням різного ступеня тяжкості у III триместрі вагітності.....	128
5.3. Співвідношення кількості ЦЕМ CD32 ⁺ CD40 ⁺ у крові вагітних жінок із фізіологічною масою тіла та ожирінням різного ступеня тяжкості у I та III триместрах вагітності.....	129
5.4. Зміни кількості ЦЕМ CD32 ⁺ CD40 ⁺ у крові вагітних жінок із преєклампсією, фізіологічною масою тіла та ожирінням різного ступеня тяжкості.....	131
5.5. Зміни кількості ЦЕМ CD32 ⁺ CD40 ⁺ у крові вагітних жінок із фізіологічною масою тіла та ожирінням різного ступеня тяжкості у III триместрі вагітності та при преєклампсії.....	132
РОЗДІЛ 6. СТАН ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСУ У ДОСЛІДЖУВАНИХ ЖІНОК.....	137

6.1. Морфофункціональні особливості плацент жінок із преєклампсією, фізіологічною масою тіла та ожирінням	137
6.2. Морфометричні особливості плацент жінок із преєклампсією на фоні ожиріння та з фізіологічною масою тіла	152
6.3. Показники CD68 ⁺ та CD163 ⁺ субпопул яцій макрофагів у плацентах жінок із преєклампсією, фізіологічною масою тіла та ожирінням.....	157
РОЗДІЛ 7. ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОГО КОМПЛЕКСУ, СПРЯМОВАНОГО НА ЗАПОБІГАННЯ ВИНИКНЕННЯ ПРЕЄКЛАМПСІЙ У ВАГІТНИХ ЖІНОК ІЗ СУПУТНІМ ОЖИРІННЯМ	
7.1. Аналіз показників VEGF у сироватці крові вагітних із супутнім ожирінням під впливом застосування ЛПК та вагітних із фізіологічною масою тіла.....	179
7.2.1. Аналіз показників кількості ЦЕМ CD32 ⁺ CD40 ⁺ у крові вагітних жінок під впливом застосування ЛПК та вагітних із фізіологічною масою тіла.....	181
7.2.2. Аналіз показників кількості ЦЕМ CD32 ⁺ CD40 ⁺ у периферичній крові в групах вагітних жінок із супутнім ожирінням та ПЕ, що маніфестувала на фоні застосування ЛПК.....	183
7.3.1. Морфофункціональні особливості плацент жінок після застосування лікувально-профілактичного комплексу.....	186
7.3.2. Морфометричні особливості плацент жінок із супутнім ожирінням після застосування лікувально-профілактичного комплексу.....	191
7.3.3. Імуногістохімічна характеристика змін CD68 ⁺ та CD163 ⁺ субпопуляцій макрофагів у плацентах жінок із ожирінням II ступеня після застосування ЛПК	193
РОЗДІЛ 8. АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	
Висновки	239
Практичні рекомендації.....	242
Список використаних джерел	243
ДОДАТКИ.....	290

Перелік умовних скорочень

АДМА – асиметричний диметиларгінін
АлАТ – аланінамінотрансфераза
АсАТ – аспартатамінотрансфераза
АТ – артеріальний тиск
АФК – активні форми кисню
БПП – біофізичний профіль плода
ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
ВСК – ворсини середнього калібру
ВУІ – внутрішньоутробне інфікування
ДК – дендритні клітини
ЕД – ендотеліальна дисфункція
ЕКЗ – екстракорпоральне запліднення
ЕТ – ендотелін
ЗРП – затримка росту плода
ІМТ – індекс маси тіла
КР – кесарів розтин
ЛПК – лікувально профілактичний комплекс
ММП (ММР) – матриксні металопротеїнази
МПК – матково-плацентарний кровоток
МС – метаболічний синдром
ПЕ – прееклампсія
ПНЖК – поліненасичені жирні кислоти
СА – спіральні артерії
СВ – стовбурові ворсини
СРБ – С-реактивний білок
ССЗВ – синдром системної запальної відповіді
ССЗ – серцево-судинні захворювання
ССС – серцево-судинна система
СТФ – синцитіотрофобласт
ТВ – термінальні ворсини
цГМФ – циклічний гуанозинмонофосфат
ЦЕМ – циркулюючі ендотеліальні мікрочастинки
ЦНС – центральна нервова система
ACOG – American Congress of Obstetricians and Gynecologist
Arg – аргіназа
СІ – довірчий інтервал (confidence interval)

dNK – децидуальні клітини NK
DHA – докозагексаєнова кислота (Docosahexaenoic acid)
EGb – екстракт гінкго білоба
EMPs – ендотеліальні мікрочастинки
eNOS – ендотеліальна NO-синтаза
FGF – фактор росту фібробластів
IL – інтерлейкін
IOM – Institute of Medicine of the National Academics
MCP-1 – Monocyte Chemoattractant Protein-1
MPs – мікрочастинки плацентарного походження
NF-κB – ядерний фактор карпа В (nuclear factor kappa B)
NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence
NK – природні клітини кілери
NO – оксид азоту
NOS – NO-синтаза
OR – відношення шансів (odds ratio)
PDGF – тромбоцитарний фактор росту
PIGF – плацентарний фактор росту
RR – співвідношення ризиків (risk ratio)
sENG – розчинний ендоглін
sFlt-1 – розчинна fms-подібна тирозинкіназа
SOGK – Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada
sVCAM-1 – розчинна молекула адгезії судинних клітин-1
TGF-β1 – трансформуючий фактор росту β1
TNF-α – фактор некрозу пухлин альфа
VCAM-1 – молекула адгезії судинних клітин-1
VEGF – фактор росту ендотелію судин

ВСТУП

Актуальність теми. Незважаючи на значний об'єм проведених наукових досліджень, присвячених діагностиці, профілактиці та лікуванню пізніх гестозів, частота вагітностей і пологів, ускладнених цією патологією, в Україні та світі коливається від 7 до 16% і, на жаль, не має тенденції до зниження. В Україні існує різна термінологія стосовно даної патології, до цього часу акушери продовжують застосовувати термін – пізні гестози, однак його можна вважати застарілим, сучасними термінами є – преєклампсія (ПЕ) та гіпертензивні розлади при вагітності [1, 2]. Гіпертензивні розлади вагітності є вагомою причиною важкої захворюваності, тривалої інвалідності та смерті як матерів, так і їхніх немовлят [3].

ПЕ є симптомокомплексом поліорганної та полісистемної недостатності, що виникає під час вагітності, не є самостійним захворюванням, а являється клінічним проявом неспроможності адаптаційних механізмів материнського організму адекватно забезпечити потреби плода, що розвивається. Реалізується ця неспроможність через різноманітний ступінь вираженості перфузійно-дифузійної недостатності в системі мати-плацента-плід [4-6]. Пусковим механізмом виникнення патології вагітності є пошкодження ендотелію судин у прегравідарному періоді, що спричинюють такі фактори, як артеріальна гіпертензія, ожиріння, дисліпідемія, інсулінорезистентність, куріння, токсичний вплив тощо. Це, в свою чергу, індукує порушення процесів плацентації у вигляді сповільнення першої (у I триместрі вагітності) та другої (на початку II триместру вагітності) хвиль інвазії цитотрофобласту із обмеженням для приросту матково-плацентарного кровотоку (МПК) [7-9].

У пацієнок із ожирінням васкулярні порушення та гемодинамічні зміни розвиваються рано і тим самим підвищують ризик розвитку ПЕ. Уже в ранні терміни вагітності при ожирінні має місце гіперліпідемія, яка сприяє

перекисному окисленню ліпідів з порушенням балансу вазоактивних компонентів та провокуванням ендотеліальної дисфункції (ЕД) [10].

На сьогодні проблема ожиріння особливо актуальна, оскільки за оцінками Global Burden of Disease на ожиріння страждає понад 603,7 мільйонів дорослих людей, а наслідки ожиріння були причиною 4 мільйонів смертей у 2015 році, причому дві третини цієї кількості пов'язані з серцево-судинними захворюваннями (ССЗ), а вагітність на тлі цього захворювання асоційована з низкою материнських і перинатальних ризиків, ступінь і частота яких збільшуються залежно від ступеня ожиріння [11-15]. Одним із найчастіших ускладнень у вагітних жінок із супутнім ожирінням залишається ПЕ, провідною ланкою патогенезу якої є ЕД [16].

Тому вивчення особливостей плацентарних змін при ПЕ та вдосконалення розуміння механізмів розвитку даної акушерської патології саме у жінок із супутнім ожирінням, як групи високого ризику по розвитку ПЕ [17], являється актуальним, визначає потребу в розробці нових об'єктивних методик раннього формування груп вагітних високого ризику по виникненню ПЕ, адекватної профілактики, які б дали можливість впровадити ефективну тактику ведення вагітних, цілеспрямовано направлену на зниження проявів ЕД [17, 18].

Гострою проблемою сучасності є пошук способів знизити прояви ЕД шляхом впливу на окремі ланки її патогенезу, особливо актуальною ця проблема є для вагітних жінок із супутнім ожирінням. Існують дані про доцільність використання у жінок з ПЕ та дисфункцією плаценти препаратів напівсинтетичного діосміну, як потужного ангіопротектора, дезагреганта і венотоніка. Наявність ендотеліопротекторних властивостей L-аргініну також дозволяє використовувати його для профілактики розвитку ПЕ. Комбіноване використання цих препаратів доводить свою ефективність у профілактиці ПЕ, проте потребує детальнішого дослідження у вагітних жінок із ожирінням [19, 20].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Наукова робота виконана на кафедрі акушерства і гінекології №1 і є фрагментом науково-дослідної теми Полтавського державного медичного університету «Патогенетична роль ендотеліальної дисфункції та генетичні особливості при патології під час вагітності та гінекологічних захворюваннях» (ініціативна тема; номер державної реєстрації 0117U005253). Також робота є фрагментом планових науково-дослідних робіт Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Полтавського державного медичного університету за договором із МОЗ України «Комплексне дослідження патогенетичної ролі субпопуляцій M1 та M2 макрофагів в розвитку хронічного обструктивного захворювання легень для розробки та обґрунтування персоналізованої терапії з врахуванням маси тіла» (номер державної реєстрації 0117U005252). Дисертант є виконавцем фрагментів зазначених наукових робіт.

Мета дослідження: на підставі вивчення ролі ендотеліальної дисфункції в патогенезі преєклампсії у вагітних жінок із ожирінням, розробити лікувально-профілактичний комплекс для профілактики виникнення преєклампсії та зниження тяжкості її проявів.

Завдання дослідження:

1. Визначити особливості клінічного перебігу вагітності та пологів у жінок із преєклампсією та супутнім ожирінням.
2. Оцінити вираженість ендотеліальної дисфункції за показниками VEGF та CD32⁺CD40⁺ циркулюючих ендотеліальних мікрочастинок (ЦЕМ) у крові в залежності від ступеня ожиріння та розвитку преєклампсії у вагітних жінок у I та III триместрах гестації.
3. Проаналізувати баланс прозапальних M1 CD68⁺ та протизапальних M2 CD163⁺ типів макрофагів, результати морфометричного та гістологічного досліджень у плаценті жінок з ожирінням та преєклампсією.

4. На підставі отриманих даних щодо прогресування ендотеліальної дисфункції та її ролі у виникненні преєклампсії у жінок із ожирінням, розробити, впровадити та провести оцінку ефективності застосування у них патогенетично обґрунтованого лікувально-профілактичного комплексу та визначити його вплив на перебіг вагітності та пологів.

Об'єкт дослідження – преєклампсія у вагітних жінок з фізіологічною масою тіла та із супутнім ожирінням різного ступеня тяжкості, перебіг пологів та стан їх новонароджених.

Предмет дослідження: ускладнення вагітності, пологів і післяпологового періоду; показники ендотеліальної дисфункції; морфофункціональний стан плаценти у жінок з ожирінням та преєклампсією; ефективність застосування лікувально-профілактичного комплексу.

Методи дослідження – антропометричні, клініко-лабораторні, ехосонографічні (в тому числі доплерометричні), біохімічні, імуноферментні, морфологічні, імуногістохімічні, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Доповнено дані щодо зниження у сироватці крові рівня проангіогенного фактору VEGF у вагітних жінок із супутнім ожирінням (з урахуванням ступеня тяжкості ожиріння) у термінах вагітності до 12 тижнів, що дозволяє спрогнозувати виникнення ПЕ.

Уперше виконано підрахунок кількості ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ та виявлено їх збільшення в кров'яному руслі у вагітних жінок з ожирінням з урахуванням ступеня тяжкості ожиріння у I та III триместрах вагітності та проведено їх співставлення із показниками у жінок, вагітність у яких ускладнилась розвитком ПЕ.

Уперше розроблено та впроваджено у практику патогенетично обґрунтований комплекс лікувально-профілактичних заходів (L-аргінін аспартат, діосмін) направлених на запобігання виникнення ПЕ саме у вагітних із супутнім ожирінням.

Науковою новизною являється також визначення поляризації прозапальної та протизапальної M1 та M2 субпопуляцій макрофагів / мононуклеарів (CD68⁺ та CD163⁺) у різних тканинних компартментах плацент жінок із ПЕ, ПЕ на фоні ожиріння та для оцінки ефективності застосування ЛПК у терміні вагітності після 37 тижнів.

Доповнено наукові дані відносно морфологічної та морфометричної складової плацентарної тканини при ПЕ, що виникла у жінок на фоні супутнього ожиріння.

Практичне значення: Запропоновано використовувати виявлений факт зниження концентрації VEGF у сироватці крові та збільшення кількості ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ в кров'яному руслі для прогнозування ще в I триместрі вагітності високого ризику розвитку ПЕ на фоні ожиріння.

Виявлені зміни співвідношення M1 та M2 макрофагів / мононуклеарів у різних компартментах плаценти можуть слугувати вагомим фактором ризику виникнення ПЕ при наступних вагітностях.

Застосування запропонованого нами ЛПК демонструє такі позитивні зміни у стані ендотелію за даними таких маркерів ЕД, як зростання VEGF та зниження ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у крові досліджуваних нами жінок, дозволяє знизити частоту випадків ПЕ серед популяції жінок із супутнім ожирінням, які його використовували, зменшити частоту випадків дисфункції плаценти та пов'язаних з нею акушерських та перинатальних ускладнень.

Результати роботи використовуються у навчальному процесі кафедри акушерства і гінекології №1 та №2 Полтавського державного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота виконана на кафедрі акушерства і гінекології №1 Полтавського державного медичного університету.

Здобувачем самостійно, на основі аналізу літератури, були визначені науковий напрямок і методологія проведення досліджень, здійснений патентно-інформаційний пошук за темою дисертації. Автором, разом із

науковим керівником, сформульовані мета і завдання дослідження, особисто проведені загальноклінічні дослідження.

Усі розділи дисертації автором написані самостійно, проведений аналіз і статистична обробка отриманих результатів, спільно із науковим керівником сформульовані висновки і практичні рекомендації, підготовлені до публікації в журналах і висвітлені на наукових конференціях результати досліджень.

Автор висловлює вдячність співробітникам Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Полтавського державного медичного університету за допомогу в проведенні імуноферментного, цитофлуориметричного та імуногістохімічного досліджень; співробітникам кафедри патологічної анатомії з секційним курсом за допомогу в проведенні морфометричних досліджень; співробітникам Полтавського обласного патологоанатомічного бюро та Полтавського обласного бюро судово-медичної експертизи за допомогу в проведенні гістологічних досліджень зразків аутопсійного матеріалу; співробітникам КП «Міський клінічний пологовий будинок ПМР» та КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського ПОР» за допомогу в проведенні роботи з медичною документацією та забору клінічного матеріалу.

Апробація результатів дослідження. Результати дисертаційної роботи оприлюднені на всеукраїнських і міжнародних науково-практичних конгресах, симпозіумах і конференціях, а саме: на Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я» (22 листопада 2019 року, Полтава); на Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій Міжнародному дню передчасно народженої дитини «Полтавські перинатальні читання ім. Н. М. Максимовича-Амбодика», «Реалії надання перинатальної допомоги в умовах реформування галузі охорони здоров'я України» (29-30 листопада 2019 року, Полтава); на Всеукраїнській науково-практичній конференції

молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я» (27 листопада 2020 року, Полтава); доповідь на Всеукраїнській науково-практичній онлайн конференції з міжнародною участю «II Полтавські перинатальні читання ім. Н. М. Максимовича-Амбодика», присвяченій 100-річчю Української медичної стоматологічної академії «Перинатальна допомога в умовах реформування системи охорони здоров'я України: проблеми і перспективи» (27-28 листопада 2020 року, Полтава); на Всеукраїнській міждисциплінарній науково-практичній конференції з міжнародною участю «УМСА – століття інноваційних напрямів та наукових досягнень (до 100-річчя застосування УМСА)» (8 жовтня 2021 року, Полтава); доповідь на науково-практичній онлайн конференції з міжнародною участю III Полтавські перинатальні читання ім. Н. М. Максимовича-Амбодика: «Нові стратегії та підходи до організації медичної допомоги вагітним, роділлям, породіллям та новонародженим в умовах регіоналізації перинатальної служби» присвяченій 100-річчю Полтавського державного медичного університету (26-27 листопада 2021 року, Полтава).

Публікації. За темою дисертації надруковано 9 наукових праць, серед яких 5 статей в наукових фахових виданнях України, 3 статті в закордонних журналах, 3 статті включені до міжнародної наукометричної бази Scopus. За результатами виконання дисертації створено і зареєстровано у державному порядку медичну технологію «Профілактика прееклампсії у вагітних жінок із ожирінням», опубліковане 1 нововведення, 1 патент України на корисну модель та 5 свідоцтв про реєстрацію авторського права на твір та 11 публікацій надрукованих у збірниках матеріалів науково-практичних заходів.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена українською мовою на 335 сторінках друкованого тексту і складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, розділу, присвяченого аналізу і узагальненню отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, що включає 387 найменувань, з них 73 кирилицею, 314 – латиницею, додатків. Робота ілюстрована 55 рисунками та 41 таблицею.

РОЗДІЛ 1

ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ ЯК ПАТОГЕНЕТИЧНА ОСНОВА РОЗВИТКУ ПРЕЕКЛАМПСІЇ ТА ІНШИХ АКУШЕРСЬКИХ УСКЛАДНЕНЬ У ВАГІТНИХ ЖІНОК ІЗ СУПУТНІМ ОЖИРІННЯМ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Етіопатогенез преєклампсії у вагітних з ожирінням

Проблема виникнення ПЕ є однією із важливих проблем у сучасному акушерстві. Незважаючи на значні досягнення в діагностиці, профілактиці та лікуванні ПЕ, дана акушерська патологія залишається грізним захворюванням другої половини вагітності [21, 22].

Частота ПЕ в структурі ускладнень вагітності коливається від 6% до 12% у здорових вагітних та від 20% до 40% у вагітних з екстрагенітальною патологією. У світовій структурі материнської смертності впродовж останніх 10 років ПЕ стабільно посідає третє місце після кровотеч і сепсису [21, 23, 24]. ПЕ є важливою медико-соціальною проблемою сучасного акушерства внаслідок високого рівня поширеності захворюваності, розвитку обтяжуючих акушерських та перинатальних ускладнень [24, 25]. Крім материнської та перинатальної смертності, ПЕ та її ускладнення обумовлюють цілу низку медичних проблем, зокрема, індуковані передчасні пологи і майбутні захворювання матері та дитини. Значна кількість як медичних, так і соціальних ресурсів витрачаються безпосередньо на лікування жінок із ПЕ та їх новонароджених, а також віддалених наслідків для матерів і дітей [26].

ПЕ являється однією з провідних причин життєзагрозливих станів матері, яка у 5 разів підвищує ризик перинатальних втрат і зумовлює більше ніж 50000 випадків материнських смертей у світі щорічно [27-30]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), щонайменше одна жінка у світі помирає від ускладнень, пов'язаних із гіпертензивними розладами під час вагітності кожні 7 хвилин [31].

Несприятливий преморбідний фон жіночого населення, ожиріння, розширення вікових рамок репродуктивної активності як з тенденцією до омолодження (вагітність до 18 років), так і старіння (вагітність після 35-40 років), збільшення частоти індукованих та пов'язаних із застосуванням допоміжних репродуктивних технологій вагітностей – лише верхівка багатофакторної піраміди, що зумовлює високу частоту ПЕ та відсутність тенденції до зниження даного ускладнення [2, 17, 32].

До числа традиційних факторів ризику виникнення ПЕ відноситься ожиріння, яке є одним з найпоширеніших у всьому світі захворювань [33]. За даними ВООЗ 15% жінок планети старше 18 років, страждають на ожиріння (ВООЗ, 2020) [34, 35]. Згідно з результатами епідеміологічних досліджень за останні 10 років ожиріння, як ключовий фактор ризику ПЕ, у вагітних жінок реєструється у 15-38% випадків [36]. У вагітних жінок із супутнім ожирінням одним із найчастіших ускладнень вагітності являється саме ПЕ, центральною точкою патогенезу якої є ЕД [37].

Вивченню патогенезу ПЕ присвячено багато досліджень, які демонструють, що патогенетичними механізмами розвитку ПЕ є неповноцінна інвазія трофобласта, що призводить до порушення плацентації та ремоделювання спіральних артерій (СА) та, як наслідок, до гіпоксії тканин фетоплацентарного комплексу, відсутності компенсаторних механізмів, змін газообміну в плаценті. У такому стані зростає викид запальних факторів у материнський кровообіг: відбувається зростання фактору некрозу пухлин альфа (TNF- α), інтерлейкіну-6 (IL-6) та прозапальних адипокінів, які індукують дисфункцію ендотелію. Дисфункція ендотелію проявляється зменшенням вироблення ендотеліального оксиду азоту (NO) і, як наслідок, зменшує ендотелій-залежну вазодилатацію, та збільшенням оксидативного стресу (якому належить ключова роль в ініціації ушкодження ендотелію), та призводить до характерних симптомів ПЕ: гіпертонії, протеїнурії та набряків [2, 8, 14, 38-40].

Під час нормальної імплантації плаценти цитотрофобласти мігрують у СА матері, утворюючи судинні пазухи на межі плоду і матері, щоб забезпечити адекватне живлення плоду. При нормальній вагітності ця інвазія проникає глибоко в СА до рівня міометрію, що призводить до масштабної перебудови спіральних материнських артеріол у судини з високою ємністю та високим потоком. У плацентах жінок, в яких у подальшому запрограмований розвиток ПЕ, не спрацьовує механізм трансформування цитотрофобластів з проліферативного епітеліального підтипу в інвазивний ендотеліальний підтип, що спричиняє неповну реконструкцію СА. Неадекватне спіральне артеріолярне ремоделювання призводить до звуження материнських судин та відносної ішемії плаценти. Звужені СА схильні до атерозу за рахунок наявності у просвіті навантажених ліпідами макрофагів, фібриноїдного некрозу артеріальної стінки та мононуклеарних периваскулярних інфільтратів, що призводить у подальшому до порушення плацентарного кровотоку. Децидуальна васкулопатія, яка зумовлює розвиток ПЕ, виявляє ознаки набрякового ендотелію, гіпертрофії судинного середовища та втрату гладких м'язових модифікацій (як це спостерігається при атеросклерозі), асоціюється з погіршенням клінічного перебігу, проявляється підвищенням діастолічного артеріального тиску (АТ), погіршенням функції нирок та перинатальною смертю плода [41-45].

Інтенсивність МПК є основним фактором, який визначає надходження кисню до плаценти. У разі неускладненого перебігу вагітності плацентарні судини перебувають у стані дилатації і не реагують на скорочувальні стимули, що забезпечує рівномірне надходження кисню та поживних речовин до плода. Із взаємодії цитотрофобласту з децидуальною тканиною ендометрію бере початок процес плацентації. За даними морфологічних досліджень, процес інвазії інтерстиційного цитотрофобласту починається з 16-18-го дня після імплантації плідного яйця. На 5-6-му тижні перша хвиля інвазії цитотрофобласту сприяє розширенню і відкриттю СА у міжворсинчастий простір, що забезпечує початок і приріст МПК. На 16-18-

му тижні вагітності починається друга хвиля інвазії цитотрофобласту за рахунок міграції клітин внутрішньосудинного цитотрофобласту в глибину стінок міометральних сегментів СА, які трансформуються у матково-плацентарні судини. Це супроводжується руйнуванням еластом'язових компонентів судин і заміщенням їх фібриноїдом, внаслідок чого плацентарні судини стають неспроможними до скорочення [46].

Проведений дослідниками аналіз динаміки змін МПК у вагітних з гестозом другої половини вагітності дозволяє визначити наступні патофізіологічні моменти. Пусковим механізмом виникнення патології вагітності є пошкодження ендотелію судин у прегравідарному періоді, що спричинюють такі фактори, як артеріальна гіпертензія, ожиріння, дисліпідемія, інсулінорезистентність, куріння, токсичний вплив тощо. Це, в свою чергу, індукує порушення процесів плацентації у вигляді сповільнення першої (зниження МПК у I триместрі вагітності) та другої (обмеження приросту об'єму МПК наприкінці II та протягом III триместру вагітності) хвиль інвазії цитотрофобласту [46, 47].

Наслідком цього є збереження чутливості СА матки до вазоконстрикції. Локальна плацентарна ішемія, що розвивається, призводить до порушення ендотеліальної регуляції судинного тонуусу і розвитку артеріальної гіпертензії. Комплекс змін функціонального стану ендотелію, що є однією з основних ланок патогенезу ПЕ, перебуває в центрі уваги дослідників через те, що пошкодження судин та наступна ЕД зумовлюють розвиток основних проявів ПЕ: артеріальної гіпертензії, протеїнурії, набряків, матково-плацентарної недостатності, змін з боку згортальної системи крові. В результаті порушується мікроциркуляція життєво-важливих органів з розвитком поліорганної недостатності [48-51].

Періодична гіпоксія та реоксигенація, спричинені порушеною інвазією СА спричинюють окислювальний стрес. На молекулярному рівні плаценти жінок із ПЕ демонструють дисбаланс ферментів та антиоксидантів, що генерують активні форми кисню. У трофобласті експресія та активність

ферменту, що продукує активні форми кисню збільшуються і, як наслідок, інгібує сигнальний шлях Wnt/ β -катеніну, який сприяє інвазивності трофобластів. Оксидативний стрес також може сприяти транскрипції таких потужних антиангіогенних факторів, як sFlt-1 (розчинна fms-подібна тирозинкіназа). Підтверджено, що плацентарні антиоксидантні механізми порушені у пацієток з ПЕ, про що свідчить зниження експресії супероксиддисмутази та глутатіонпероксидази порівняно з жінками з фізіологічною вагітністю. Zsengellér та співавтори (2016) продемонстрували зниження активності ферменту цитохром С оксидази мітохондріального електронно-транспортного ланцюга у клітинах синцитіотрофобластів плацент при ПЕ, що корелювало із збільшенням експресії плацентарного sFlt-1, який є одним з найважливіших плацентарних факторів, що призводить до ЕД матері [52-57].

Зростання концентрації sFlt-1 прямо впливає на патогенез ПЕ, адже це розчинний білок, який чинить антиангіогенну дію, зв'язуючись та інгібуючи біологічну активність проангіогенів VEGF і PlGF (плацентарний фактор росту), що породжує дисбаланс антиангіогенних та проангіогенних білків. sFlt-1 та розчинний ендоглін (sENG) спричиняють ЕД, антагонізуючи VEGF та сигналізацію трансформуючого фактору росту β 1 (TGF- β 1). sENG підвищується у сироватці крові пацієток з ПЕ за 2 місяці до початку клінічних ознак, корелює з тяжкістю захворювання та знижується після пологів, подібні зміни спостерігаються при тромбоцитопенії та затримці росту плода (ЗРП) [58].

Існує все більше доказів того, що VEGF і TGF- β 1 необхідні для підтримки ендотеліального здоров'я в декількох тканинах, включаючи нирки і плаценту. Під час нормально протікаючої вагітності судинний гомеостаз підтримується за допомогою фізіологічних рівнів сигналізації VEGF та TGF- β 1 у судинній системі. При ПЕ надлишок плацентарної секреції ендогенних циркулюючих антиангіогенних білків – sFlt-1 та sENG інгібує передачу сигналів VEGF та TGF- β 1 відповідно до судин. Це призводить до дисфункції

ендотеліальних клітин, включаючи зниження простагліцину, вироблення NO та вивільнення білків прокоагулянта [59-62].

ПЕ є прозапальним станом та встановлено, що *in vitro* мікроезорикули синцитіотрофобластів активують культивовані мононуклеарні клітини периферичної крові, викликаючи вивільнення прозапальних цитокінів. Доведено, що в механізмі розвитку ПЕ важливу роль відіграє підвищений синтез цитокінів (IL-6, IL-10 та TNF- α), які пов'язані з дисфункцією ендотелію [63-66]. Посилення синтезу запальних цитокінів обумовлене ішемією плаценти, відразу після порушення плацентарної реперфузії відновлений кровотік вивільняє цитокіни та фактори запалення, такі як TNF- α та інтерлейкіни. TNF- α , який вивільняється при гіпоксії плаценти і є основним модифікатором імунної реакції, знижує регуляцію eNOS (ендотеліальна синтаза оксида азота) та біогенезу мітохондрій, що призводить до мітохондріальної дисфункції, окисного стресу, збільшує проникність судин, проліферацію фібробластів та активацію лімфоцитів, а також індукує вироблення IL-6 та IL-8 [67-69]. Дисфункція мітохондрій, що призводить до утворення активних форм кисню та окисного стресу, може сприяти виробленню sFlt-1 [56, 70].

Важливу роль у васкулогенезі та проникності судин плаценти відіграє маркер стану ендотелію – VEGF. Відомо, що VEGF стимулює продукцію потужного вазодилататору NO, пов'язаного із гестаційним розширенням судин, характерним для нормальної вагітності, стимулює проліферацію ендотеліальних клітин і підвищує їх життєздатність. Нещодавно показано, що поліморфізм алелі C rs3025039 гену VEGF-A асоційований з розвитком ПЕ у вагітних. Крім того, у нокаутуваних мишей по гену VEGF встановлено, що порушення сигнальних шляхів VEGF у нирках призводить до клінічних проявів ПЕ, таких як протеїнурія та гломерулярний ендотеліоз [71, 72].

Ще одним важливим фактором репродуктивних та акушерських порушень є гіпергомоцистеїнемія, яка призводить до пошкодження та активації ендотеліальних клітин, що значно підвищує ризик розвитку

тромбозів. З іншого боку, гіпергомоцистеїнемія може супроводжуватися розвитком вторинних аутоімунних реакцій і сьогодні розглядається як одна з причин антифосфоліпідного синдрому. Гомоцистеїн індукує апоптоз клітин трофобласта і значно знижує вироблення хоріонічного гонадотропіну, що може бути причиною розвитку акушерських ускладнень, пов'язаних із порушенням імплантації [73, 74].

У забезпеченні сприятливого перебігу вагітності основним є формування системної судинної адаптації материнського організму до даного стану. За сучасними уявленнями, ПЕ являє собою синдром, зумовлений невідповідністю можливостей адаптаційних систем материнського організму адекватно забезпечити потреби зростаючого плода, що пов'язане з порушенням структури, мікроциркуляції та функції плаценти [75], тобто це хвороба дезадаптації матері, плаценти і плода. ПЕ належить до найтяжчих і специфічних ускладнень при вагітності, характеризується множинними ураженнями, при яких виявляються порушення згортальної системи крові, ниркова недостатність, порушення функції печінки з набряком легень і головного мозку, візуальними симптомами [76].

ПЕ розглядають як синдром, при якому вперше, у терміні вагітності після 20 тижнів, у раніше нормотензивної жінки, виникає гіпертензія у поєднанні з протеїнурією, яка прогресує до поліорганної дисфункції. А у жінок з наявною (хронічною) гіпертензією відбувається прогресування гіпертензії з протеїнурією та поліорганною дисфункцією, що зветься поєднана ПЕ [77]. Виділяють також ранню або “плацентарну” ПЕ (яка виникає до 34 тижня) та пізню або “материнську” ПЕ (яка виникає після 34 тижнів). ПЕ з раннім початком асоціюється із значним ризиком внутрішньоутробного обмеження росту, тоді як дане ускладнення з пізнім початком часто асоціюється з ожирінням у матері та народженням дітей, великих для гестаційного віку [78, 79].

До сьогодні немає жодної ефективної лікувальної тактики цього небезпечного ускладнення вагітності, окрім розродження, яке у

достроковому терміні пов'язане з певними наслідками щодо здоров'я матері та новонародженого, тому на даний момент багато уваги приділяється саме можливостям своєчасної діагностики дисфункції ендотелію, тобто на ранніх термінах вагітності у жінок, які потрапляють у групу ризику [80].

До основних факторів ризику відносяться: ПЕ в анамнезі, хронічна гіпертензія, цукровий діабет перед вагітністю, антифосфоліпідний синдром, ожиріння, використання допоміжних репродуктивних технологій [17, 81, 82].

Однак, попри значні успіхи у дослідженні ПЕ та ожиріння, остаточні механізми патогенезу окремих захворювань та поєднаної коморбідної патології залишаються досі не з'ясованими.

Отже, на сьогодні ПЕ розглядають як клінічно маніфестовану форму гестаційної ендотеліопатії. Пошкодження ендотелію судин і порушення цілісності судинної стінки є наслідком некомпенсованої, надлишкової продукції певних субстанцій (ендотеліну, прозапальних цитокінів), та доведено, що ПЕ асоціюється з системною запальною відповіддю, ЕД, дисбалансом ангіогенних та антиангіогенних факторів і метаболічними порушеннями [83].

1.2. Характеристика імунологічного статусу у жінок під час вагітності

Довгий час вважалося, що значне ослаблення імунної системи у період вагітності зумовлено тим, щоб не відбувалося відторгнення ембріона. Ця думка базувалася на концепції, що плід виступає у ролі стороннього тіла, яке за нормального стану імунітету буде відторгнене. Існують численні дослідження, які описують фактори, що викликають пригнічення імунітету.

Доведено, що естрогени і прогестерон мають властивості фізіологічних імуносупресорів, причому прогестерон підтримує локальну імуносупресію в плаценті, вибірково блокуючи Т-лімфоцити. Під час вагітності в матці присутня велика кількість макрофагів, що розташовуються в ендометрії й

міометрії. Їхня кількість регулюється гормонами яєчників, тому що макрофаги містять рецептори до естрогенів [84].

Однак деякі медичні та еволюційні аспекти суперечать цій концепції. Так проведені дослідження показали, що за відсутності NK-клітин (клітини-кілери) трофобластні клітини не можуть досягти судин ендометрія, що веде до переривання вагітності. Подібним чином нестача дендритних клітин (ДК) була пов'язана з перериванням імплантації бластоцисти та порушенням утворення плаценти [85]. Саме тому, збільшення кількості імунних клітин у місці імплантації пов'язана не з реакцією відторгнення плода, а з необхідністю забезпечення настання вагітності та її захисту. Таким чином, імунна система під час вагітності не пригнічується, а трансформується. Однак, оскільки плацента являє собою активний імунологічний орган, вона здатна розпізнавати і реагувати на патогени, що може мати негативні наслідки для плода [86].

Імунологічні процеси в організмі матері визначають імплантацію, ступінь інвазії трофобласта і, як наслідок – нормальний розвиток вагітності [87]. Успішна вагітність вимагає чітко налаштованого та чітко регульованого балансу між імунною активацією та толерантністю до ембріональних антигенів. Оскільки плід є напівалогенним, імунна система матері повинна проявляти толерантність до плода, зберігаючи при цьому захист від інфекції. Децидуа, яка є межею взаємодії матері та плоду, являє собою слизову оболонку вагітної матки і характеризується імунологічною толерантністю до алогенного плоду та підтримкою захисту від можливих патогенів. Децидуа походить від диференційованих клітин ендометрію на ранніх термінах вагітності і охоплює плід, пуповину та плаценту. Відповідно до анатомічних відносин між децидуа і бластоцистою, децидуа можна розділити на різні частини: *decidua basalis*, *parietalis* та *capsularis*. Перший трансформується з ендометрію місця імплантації ембріона і покриває базальну пластинку плаценти, середні лінії плодових оболонок; остання охоплює інші частини порожнини матки. Маткова поверхня складається з децидуальних

стромальних клітин, децидуальних імунних клітин та клітин трофобласту. Ця поверхня добре переносить напіваллогенний плід, а також зберігає здатність локально захищати від інфекції, відіграє вирішальну роль у опосередкуванні O_2 , CO_2 та поживних речовин, забезпечуючи імунологічний захист та вироблення різних гормонів, ферментів та цитокінів для встановлення успішної вагітності [86, 88, 89].

Було показано, що 30-40% усіх децидуальних клітин на ранніх термінах вагітності становлять лейкоцити. Різні підмножини імунних клітин матері складають децидуальну імунну систему, такі як НК, макрофаги, Т-клітини, В-клітини та ДК. Попередні дослідження продемонстрували, що децидуальні клітини НК (dNK) беруть участь в інвазії трофобластів і ремоделюванні СА, тоді як децидуальні макрофаги, як клітини, що представляють антиген, проявляють фагоцитоз, секретують цитокіни та модулюють імунний баланс на межі взаємодії матері та плода. Т-клітини та ДК завжди вважалися критичними клітинами для регуляції імунного балансу. Дисбаланс між цими клітинами або функціональні зміни можуть сприяти патологічній вагітності, включаючи ПЕ, ЗРП, повторні спонтанні аборти, передчасні пологи та внутрішньоутробне інфікування (ВУІ) [86, 90-92]. Також dNK беруть участь в інвазії трофобластів і ремоделюванні СА протягом першого триместру. Клітини dNK регулюють інвазію трофобластів шляхом продукування хемокінів $IL-8$ та $IL-10$ та виступають основним джерелом VEGF-C, Arg1 (аргіназа 1), Arg2 та TGF- β 1, здійснюють підготовку судин до інфільтрації трофобластів та завершальні етапи ремоделювання СА. Інші дослідження продемонстрували, що цитотоксичність клітин dNK інгібується макрофагами за допомогою TGF β 1-залежного механізму, оскільки очищені та екзогенно стимульовані клітини dNK здатні вбивати клітинні мішені. Є припущення, що збільшення децидуального TGF- β 1 пригнічує цитотоксичну та ангіогенну функцію клітин dNK, що призводить до дефектного формування плаценти, пов'язаного з початком ПЕ. Дослідження *in vitro* вчені показали, що активовані макрофаги навколо судин

матки можуть інгібувати інвазію трофобластів і ремоделювання ПЕ, отже цей ефект може свідчити про важливість макрофагів у етіології ПЕ [93-97].

ПЕ – ускладнення вагітності, яке асоційоване з порушеннями плацентації і дисфункцією ендотеліальних клітин, з активацією Т-клітин, НК, нейтрофілів, з посиленням продукції цитокінів Th1- типу. Порушення імунорегуляції в організмі вагітної жінки передуює клінічними ознаками ПЕ: рівні IL-2 і TNF- α підвищені в першому триместрі в сироватці крові вагітних жінок, у яких через 28 тижнів розвивається ПЕ. У жінок з клінічними ознаками ПЕ рівень IL-4 в крові підвищений більшою мірою, ніж при фізіологічному перебігу вагітності [64, 98-100].

Основними функціями децидуальних макрофагів є секреція цитокінів та факторів росту для успішної плацентації, забезпечення імунної толерантності напівалогенного плоду та захист плода від інфекцій. Децидуальні макрофаги в основному походять від моноцитів, що циркулюють у крові та відіграють ключову роль у встановленні імунологічних аспектів взаємодії матері та плоду [101].

Макрофаги відносяться до клітин вродженої ланки імунного захисту та підтримують гомеостаз в плаценті, регулюючи процеси плацентації, ангиогенезу та ремоделювання тканини, забезпечують імунну толерантність у системі мати-плід. Виділяють дві основні субпопуляції макрофагів: класично активований, прозапальний M1 тип (CD68) та альтернативно активований, протизапальний M2 тип (CD163) [102, 103]. Ці фенотипи мають різні функції, стимули до переключення, профілі генної експресії і, як наслідок, по-різному відповідають на зовнішні впливи. При різних захворюваннях співвідношення M1/M2 може змінюватися, як і експресійний профіль цих клітин, який виконує патогенну роль [104]. Порушення поляризації M1/M2 макрофагів на сьогоднішній день розглядається як один з ключових чинників, що сприяє розвитку і прогресуванню ожиріння [105]. Показано, що дисбаланс співвідношення M1/M2 макрофагів в плаценті відмічається при вагітності, що супроводжується ЗРП, а також при ПЕ [103, 106, 107].

CD68 та CD163 використовуються для ідентифікації макрофагів у зрізах тканин. CD163 – це рецептор поглинача комплексу, що зв’язує гемоглобін-гаптоглобін, і один із декількох маркерів макрофагів, класифікованих як маркери альтернативно активованих макрофагів. Молекула CD68 є функціонально важливою для макрофагів M1 і використовується в якості маркера. Як рецептор для окислених ліпопротеїдів низької щільності, він може активувати фагоцитоз M1 та сприяти виробленню прозапальних цитокінів. CD68 сильно експресується на моноцитах людини та тканинних макрофагах [102].

Загальновідомо, що протягом всього розвитку вагітності відбуваються зміни у поляризації децидуальних макрофагів між M1 та M2 фенотипами. Наявні дані про переважання M1-макрофагів у періімплантаційному періоді [108,109]. На ранній фазі II триместру вагітності відбувається перетворення макрофагів до змішаного фенотипу M1/M2, що пояснюється зануренням у строму ендометрію трофобластичних клітини з подальшою їх локалізацією в ньому. Однак до початку пізньої фази III триместру вагітності домінує фенотип M2, який перешкоджає відторгаючому впливу на плід та забезпечує нормальний перебіг вагітності. Кінець III триместру вагітності характеризується накопиченням в тканинах матки макрофагів M1, що на думку науковців сприяє розвитку пологової діяльності, адекватному перебігу пологів та інволюції матки у післяпологовому періоді. Пологи можна розглядати як прозапальний процес внаслідок накопичення в тканинах матки макрофагів M1, що сприяє розвитку пологової діяльності, адекватному перебігу пологів та інволюції матки у післяпологовому періоді [108, 110-113]. Системні зміни при ПЕ також являють собою надмірний прояв таких же процесів, тобто «надмірне запалення», як ЕД, підвищення прозапальних цитокінів та антиангіогенних факторів у фетоплацентарному відділі, а також у ендотелії судин у вагітних, порушення згортаючої системи крові та ін. [114-118]. Наявність ожиріння у вагітних жінок призводить до загострення стану системного запалення, яке може вплинути на розвиток плаценти. Жирова

тканина є багатим джерелом прозапальних цитокінів та білків комплементу, які беруть участь у патогенезі ПЕ, сприяючи експресії антиангіогенних факторів у матері. Оскільки при ПЕ спостерігаються загострена запальна реакція, ангіогенний дисбаланс та аномальна плацентація, цілком закономірним є твердження, що ожиріння матері та білки комплементу, отримані з жирової тканини, відіграють важливу роль у розвитку ПЕ [38, 119, 120]. Порушення розвитку плаценти вагітних при ожирінні обумовлено накопиченням ліпідів у вигляді неестерифікованих жирних кислот та високим рівнем циркулюючих прозапальних медіаторів (TNF- α , IL-1 β , IL-6, СРБ (С-реактивний білок)) [7], які запускають дисрегуляцію інвазії трофобласта, ангіогенезу та транспортування поживних речовин, окисний стрес, посилення локального запалення та міграції активованих імунних клітин у децидуальну тканину. Ці пошкодження плаценти часто характеризують перебіг ПЕ, тому передбачається, що зв'язок між ожирінням матері та ПЕ включає імунні клітини в жировій тканині матері та в плаценті, що сприяє більш вираженому порушенню плацентації.

Численні дослідження демонструють, що моноцити жінок з ПЕ класично активуються, виробляючи більш високі рівні прозапальних цитокінів і експресують поверхневі рецептори, характерні для підмножини M1. Ці результати дають докази того, що системне запальне середовище при ПЕ може диференціювати та поляризувати ці клітини до фенотипа M1 [66, 121, 122].

Разом з тим, питання ролі M1 та M2 макрофагів і процес їх поляризації в плаценті при ПЕ на фоні ожиріння є не дослідженим і потребує подальшого вивчення, що сприятиме поглибленню знань про механізми патогенезу та пошуку нових мішеней при профілактиці та лікуванні під час вагітності.

1.3. Ожиріння у вагітних і його вплив на виникнення акушерських та перинатальних ускладнень

Ожиріння – одне з найпоширеніших у всьому світі захворювань. Згідно з даними ВООЗ, більше 23% чоловіків і 25% жінок мають надлишкову масу тіла. На сьогодні ожиріння є проблемою багатьох жителів не лише нашої держави, але і усієї планети. В Україні від зайвої маси страждає кожна четверта жінка і кожен шостий чоловік. В деяких пострадянських країнах ця цифра сягає до 45% населення, а у Сполучених Штатах Америки, за даними Американської медичної асоціації, надмірну масу тіла має кожен третій громадянин. Щороку приблизно 2,6 мільйона людей помирає в зв'язку з захворюваннями, пов'язаними з ожирінням. Експерти ВООЗ прогнозують, що до 2025 року число людей, що мають надлишкову масу тіла, досягне 300 мільйонів [123, 124]. Стан здоров'я населення Землі на 15% залежить від організації медичної служби і генетичних особливостей, а на 70% - від способу життя і повноцінності та збалансованості харчування. Темп розвитку ожиріння залежить від кількості надлишкового надходження в організм їжі, ступеня порушення саморегуляції енергетичного обміну, активності рухових функцій людини. Жінки більш схильні до ожиріння, ніж чоловіки, що пов'язано з особливостями жіночого організму [25, 125, 126].

Відмічається зростання частоти ожиріння та надлишкової маси тіла у вагітних. Кількість вагітних із ожирінням в економічно розвинених країнах досягає 16-38% і постійно збільшується [127]. Ожиріння впливає на формування несприятливої демографічної ситуації, оскільки комплекс гормонально-метаболічних порушень, притаманний цьому захворюванню, обумовлює патогенетичний зв'язок із зниженням дітородної функції у жінок та дозволяє віднести ці стани до факторів ризику материнської і неонатальної захворюваності і смертності [7, 33]. Ожиріння в період вагітності є суттєвим фактором ризику розвитку метаболічних порушень у нащадків в дорослому віці [128-130].

У жінок репродуктивного віку ожиріння асоційоване з низкою загальносоматичних і репродуктивних проблем, що призводить до зниження фертильності. Жирова тканина, як місце периферичного синтезу багатьох гормонів, також активно бере участь у роботі судинної системи і формуванні імунної відповіді, тому її надмірний вміст супроводжується метаболічними, гормональними, судинними і прозапальними порушеннями. У жінок з ожирінням, порівняно з жінками з нормальною масою тіла, знижена як частота настання спонтанних вагітностей, так і ефективність лікування безпліддя використовуючи допоміжні репродуктивні технології. Після настання вагітності у таких жінок підвищені ризики вроджених аномалій плода, макросомії, мертвонародження, гестаційної гіпертензії, гестаційного цукрового діабету, передчасних пологів і низки інших ускладнень частота яких збільшуються залежно від ступеня вираженості ожиріння [33, 129, 131, 132].

Проведений науковцями аналіз перебігу вагітності у жінок з ожирінням в I триместрі виявив високу частоту загрози переривання вагітності – 25% проти 10% в групі вагітних з нормальною масою тіла [133]. Найчастішими ускладненнями у II триместрі вагітності були: гіпертензія вагітних, яка зустрічалась у 22% жінок з ожирінням; ПЕ, яка спостерігалась у жінок з індексом маси тіла (ІМТ) $30 \leq < \text{IMT} < 35$ у 4 рази частіше, ніж у пацієток з $\text{IMT} < 25$. Гестаційна гіпертензія зустрічалась у 5 разів частіше у вагітних з ожирінням. При $\text{IMT} > 30$ дисфункція плаценти відмічалась в 3 рази частіше в порівнянні з жінками, які мали нормальну масу тіла. Встановлена відсоткова залежність передчасних пологів від ІМТ, які зустрічались в 2 рази частіше у жінок з ожирінням. Ризик індукованих пологів був у три рази вищий у вагітних з $\text{IMT} > 30$ порівнянно з жінками, які мали нормальну масу тіла. Відсоток кесаревого розтину підвищувався із збільшенням ІМТ і, відповідно, становив 22% у жінок з ожирінням проти 8% – без ожиріння [133].

Ожиріння сприяє підвищенню частоти виникнення цукрового діабету 2-го типу, а порушення вуглеводного обміну часто обтяжують перебіг

вагітності в жінок з ожирінням. Результати багатьох досліджень однозначно свідчать про підвищення поширеності гестаційного цукрового діабету у жінок з ожирінням, порівняно із загальною популяцією аналогічного віку. Ймовірність розвитку гестаційного цукрового діабету підвищується на 0,92% на кожний 1 кг/м² понад нормальну масу тіла [132, 134, 135].

Існують дані, що порушення ліпідного метаболізму на ранніх етапах вагітності, що асоціюються з високим ризиком розвитку ПЕ [136]. В III триместрі вагітності відсоток жінок з ПЕ подвоювався при підвищенні ІМТ на 5-7 кг/м². Залучення ліпідного обміну в патогенезі ПЕ виражається в накопиченні тригліцеридів клітинами ендотелію з формуванням системного ендотоксикозу, ЕД і, як наслідок – розвитком клінічної картини ПЕ різних ступенів тяжкості [137]. Ендотеліальні клітини, навантажені ліпідними комплексами, мають підвищену чутливість до ушкодження вільними радикалами [127]. Низький рівень ліпопротеїдів високої щільності у сироватці крові здатний стимулювати зниження рівня простагліцину [137].

Жирова тканина хворих на ожиріння збільшує продукцію прозапальних білків, які мають прямий вплив на метаболізм. Одним із пояснень зв'язку ожиріння і тяжкої ПЕ, що є одною із частих проявів ЕД при вагітності, являються відхилення в метаболізмі ліпідів. Уже в ранні терміни вагітності при ожирінні має місце гіперліпідемія, яка сприяє перекисному окисленню ліпідів з порушенням балансу вазоактивних компонентів та провокуванням дисфункції ендотелію і вазоконстрикції, які, як відомо, є основними ланками патогенезу ПЕ [138-141].

За даними багатьох авторів, правильне формування МПК відбувається за рахунок гестаційної перебудови СА, що полягає у заміщенні ендотелію ендометріальних і міометріальних відділів клітинами трофобласта таким чином, що СА втрачають свій м'язово-еластичний компонент і перетворюються в дилатовані судини з постійним кровотоком [8, 142]. З настанням вагітності у жінок із ожирінням спіральні артеріоли матки, по яких надходить кров до плоду, що розвивається, коротшають та

розширюються в міру підвищення метаболічних потреб плода. При вагітності, ускладненій ЕД, ці зміни судинного руслу матки не відповідають зростанню плода, інтенсивність кровотоку сповільнюється, плід відчуває ішемію і гіпоксію. До того ж ці зміни зберігаються протягом всієї вагітності і не залежать від терміну вагітності [143]. Інсулінорезистентність, як ще одна із складових ожиріння, також впливає на еластичність стінок артерій, розвиток ЕД та підвищення тромбоутворення [144, 145]. Отже, такі основні патогенетичні риси ожиріння, як глюкозотоксичність, ліпотоксичність та хронічний прозапальний статус відіграють важливу роль в розвитку ЕД.

Ожиріння характеризується наявністю системної запальної відповіді низької градації в жировій тканині, яка проявляється вираженою макрофагальною інфільтрацією жирової тканини. Головними механізми синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ) є ушкодження ендотелію, активація лейкоцитів, зовнішнього і внутрішнього шляхів коагуляції, порушення фібринолізу та гіперагрегація тромбоцитів [145, 146].

Отже, ожиріння у жінок репродуктивного віку асоційоване з низкою загальносоматичних і репродуктивних проблем, ЕД та системним запаленням, що призводить до зниження фертильності. Вагітність і пологи у жінок з ожирінням ускладнюються ПЕ, загрозою переривання вагітності, невиношуванням і внутрішньоутробним стражданням плоду. Все це зумовлює необхідність подальшого вдосконалення заходів, спрямованих на антенатальну охорону плода та зниження частоти ускладнень з боку матері й плода у даного контингенту вагітних, та необхідність раннього виявлення жінок з підвищеним ризиком розвитку плацентарних синдромів (ПЕ, плацентарна дисфункція, ЗРП тощо).

1.4. Ендотеліальна дисфункція і її роль у патогенезі прееклампсії

ЕД є універсальним патогенетичним механізмом більшості акушерських та екстрагенітальних захворювань. За сучасними уявленнями, ендотелій судин – це великий активний нейроендокринний орган, який дифузно розсіяний по всіх тканинах. Крім бар'єрної функції, ендотелій здійснює пряму підтримку гомеостазу шляхом збереження динамічної рівноваги серед низки різноспрямованих процесів регуляції тонусу судин (вазодилатація / вазоконстрикція), анатомічної будови і ремоделювання судин (синтез / інгібування факторів проліферації), місцевого запалення (синтезу протизапальних факторів, регуляції судинної проникливості, процесів адгезії лейкоцитів), процесів гемостазу та тромболізу (синтез та інгібування факторів агрегації тромбоцитів і фібринолізу). Цей цілеспрямований вплив реалізується за рахунок гормональної реакції ендотеліальних клітин на зміни швидкості кровотоку, тромбоцитарних медіаторів (серотонін, аденозиндифосфат, тромбін) та циркулюючих та / або тканинних нейрогормонів (катехоламіни, вазопресин, ацетилхолін, ендотелін, брадикінін, гістамін). Не лише ендотеліальні клітини материнських судин, але й ендотеліальноподібні клітини трофобласта беруть участь у підтримці внутрішньосудинного гомо- і гомеостазу, оскільки експресують цілу низку генів, що беруть участь як у регуляції згортання крові, так й у регуляції судинного тонусу, процесів запалення й взаємодії клітин – лейкоцитів і тромбоцитів як з ендотелієм, так і між собою [18, 147-150]. На стан судинного ендотелію впливає ціла низка тригерних чинників, а саме, імунокомплексних, інфекційних, механічних, обмінних, котрі сприяють підвищеній продукції вазоконстрикторів, ендотелінів та коагулянтів [151]. Ушкодженню ендотелію сприяють інсулінорезистентність, токсичні впливи, артеріальна гіпертензія, ожиріння, дисліпідемія, вазоактивні пептиди та інші. Ряд клінічних форм перинатальної патології пов'язують з ЕД, що є основою розвитку системних судинних порушень [152]. Зростання рівня

прозапальних, антиангіогенних і вазоконстрикторних речовин плацентарного походження призводить до дисліпідемії та оксидативного стресу, якому належить ключова роль в ініціації ушкодження ендотелію [153, 154], а підвищена активність протеаз обумовлює зростання фібринолітичної активності, що в сукупності сприяє виникненню низки акушерських та перинатальних ускладнень [155-157].

Ключовою ланкою ЕД вважають зниження синтезу NO, який є основним вазодилататором, а також бере участь у функціонуванні різноманітних систем організму людини, зокрема, серцево-судинної, імунної та ендокринної [158]. NO утворюється з L-аргініну під дією ферменту NO-синтази (NOS). Саме системі «L-аргінін – NO» сучасне акушерство відводить провідну вазорегуляторну роль у період гестації [159].

На сучасному науковому рівні не існує остаточної концепції щодо етіології і патогенезу ПЕ, необхідних для прогнозування ступеня її тяжкості та перебігу в динаміці. Проте сьогодні добре відомо, що в патогенезі ПЕ значна роль належить ЕД, що закладається на ранніх гестаційних етапах [160]. Зміни в ендотелії на ранніх стадіях цього захворювання призводять до виділення токсичних для ендотелію речовин, а також до зниження синтезу вазодилататорів, клітинних дезагрегантів (брадикініну, простагліцину). З іншого боку, за умов пошкодження ендотелію оголюється м'язово-еластична мембрана судин, що підвищує їхню чутливість до вазоактивних речовин. Виділяють дві стадії розвитку судинної дисфункції при ПЕ. На I етапі виникає недостатня перфузія плаценти та порушується розвиток плаценти, на II етапі розвивається пізня ЕД, що і призводить до клінічного синдрому ПЕ. До ранніх порушень локальної судинної адаптації при вагітності належать дефекти плацентациї і порушення диференціювання цитотрофобласту. Важлива роль у розвитку ПЕ також відводиться плацентарним антиангіогенним факторам, які, потрапляючи в материнський кровотік, спричиняють порушення функцій ендотелію, що зумовлює гіпертензію, протеїнурію та інші системні прояви розвитку ПЕ [18].

Однією із можливих причин, що призводить до порушення функції ендотелію є порушення ангіогенеза та апоптоза у плаценті. Проходить не повна інвазія цитотрофобласта в СА матері. Рівень зрілості самих СА при ПЕ не досягає рівня нормальної вагітності. В результаті СА зберігають ендотелій, еластичний шар і середній м'язовий шар. Збільшений простір між кровотоками у СА і ворсинами хоріона, а також збережена здатність самих СА до вазоконстрикції призводять до ішемії трофобласта і до підвищення проникності фетоплацентарного бар'єру [161, 162]. Гуморальні фактори, які утворились у відповідь на ішемію, а також, антигени плода, які пройшли через фетоплацентарний бар'єр з підвищеною проникністю, при потраплянні в організм матері провокують розвиток генералізованої ЕД, вторинних ішемічних проявів і оксидативного стресу [163]. Перераховані патологічні явища ведуть до зниження синтезу NO, який являється не тільки вазодилататором, але і опосередковує дію і утворення факторів росту ендотелія та подавляє апоптоз плаценти. Таким чином проходить замикання порочного кола: дисангіогенез провокує недостачу NO, недостача NO посилює дисангіогенез [162].

При ішемії плаценти відмічається підвищений вміст ендотеліну-1 (ET-1), TNF- α і інших прозапальних інтерлейкінів, які знижують вироблення NO [163, 164]. У якості антагоністів NO і простацикліну виступають: ендотелін, тромбоксан і ангіотензин; ці відомі вазоконстриктори викликають розвиток артеріальної гіпертензії і гіперкоагуляції [19].

У вагітних із ПЕ спостерігаються фазні порушення коагуляційного потенціалу крові, прогресивні розлади реологічних властивостей крові, що формуються на тлі виражених патоморфологічних змін судин мікроциркуляторного русла плаценти і низки внутрішніх органів, а також порушення регуляції базального судинного тону на фоні зниження продукції і екскреції NO, що, безумовно, є одним з найважливіших факторів гіпертензивного синдрому при ПЕ [165, 166].

Материнська ЕД погіршує інвазію екстравільозного трофобласту в СА, тому перешкоджає створенню МПК, судинна система якого характеризується високою текучістю, низькою резистентністю, щоб забезпечити адекватне кровопостачання плоду. Більш того, недавні дослідження свідчать, що ЕД відбувається набагато раніше за розвиток гіпертензивних ускладнень вагітності, а наслідки цієї дисфункції спричиняють у новонароджених від матерів із ПЕ схильність до раннього виникнення гіпертензії та ССЗ [167, 168].

У пацієток із ожирінням васкулярні порушення та гемодинамічні зміни можуть розвиватися дуже рано і тим самим підвищувати ризик розвитку ПЕ у пізні терміни вагітності [10]. Одним із пояснень зв'язку ожиріння і тяжкої ПЕ являються відхилення в метаболізмі ліпідів. Уже в ранні терміни вагітності при ожирінні має місце гіперліпідемія, яка сприяє перекисному окисленню ліпідів з порушенням балансу вазоактивних компонентів та провокуванням дисфункції ендотелію і вазоконстрикції, які, як відомо, є основними ланками патогенезу ПЕ [139, 140]. Інсулінорезистентність, як ще одна із складових ожиріння, також впливає на еластичність стінок артерій, розвиток ЕД та підвищення тромбоутворення [144].

Отже, наявність ЕД у вагітних із ПЕ зумовлена низьким рівнем вазодилатуючих речовин. Існує нітрит-редуктазна система регенерації NO, роль якої збільшується за умов дефіциту кисню. Середня тривалість життя NO становить всього декілька секунд, у зв'язку з чим він здійснює ауторегуляцію кровотоку локально [19]. Вазопресорні чинники, що виділяються ішемізованою плацентою, посилюють дисфункцію ендотелію, що призводить до прогресування артеріальної гіпертензії та розвитку ПЕ у вагітної, що і замикає хибне коло.

Наразі великого значення набуло вивчення продукції VEGF у зв'язку з його принциповим впливом у розвитку вагітності, адже сімейство VEGF відіграє важливу роль у фізіологічному рості плаценти і судинної системи

строми ворсин і базальної пластинки, а також регулює інвазію цитотрофобласта, що необхідно для нормальної трансформації СА і розвитку повноцінного МПК [169].

VEGF – сигнальний білок, що виробляється клітинами для стимулювання процесів васкулогенезу (утворення ембріональної судинної системи) і ангиогенезу (зростання нових судин у вже існуючій судинній системі). Фактор росту судинного ендотелію відомий також як білок, що індукується гіпоксією та виявляє властивості мітогена ендотеліоцитів та сприяє їх виживанню [170]. VEGF, який також називають фактором судинної проникності, є гомодимерним (34-42 кДа), гепаринзв'язуючим глікопротеїном, який проявляє свою потужну ангиогенну та мітогенну дію, збільшує судинну проникність. Експресія VEGF була виявлена в різних тканинах, включаючи активовані макрофаги, кератиноцити, клубочковий вісцеральний епітелій, гепатоцити, клітини гладкої мускулатури аорти та ембріональні фібробласти [171, 172].

У літературі наведені дані, що маса тіла може впливати на показники VEGF, а також отримані результати даного фактору росту у вагітних із ожирінням та метаболічним синдромом [173, 174], проте залишається актуальною оцінка VEGF у вагітних жінок із ожирінням з метою прогнозування ПЕ.

ЕД та системне запалення низької інтенсивності є основними патогенетичними механізмами перебігу як ПЕ, так і ожиріння [37]. Ендотеліальні клітини, навантажені ліпідними комплексами, мають підвищену чутливість до ушкодження вільними радикалами [137]. Дисфункція ендотелію проявляється зменшенням вироблення ендотеліального NO, що зменшує ендотелій-залежну вазодилатацію, збільшенням оксидативного стресу, ініціюючого фактору ушкодження ендотелію з розвитком характерних симптомів ПЕ [8, 14, 38]. Хронічне пошкодження судин відзначається ураженням ендотеліальних клітин уздовж судинної стінки, що виявляється наявністю у кровообігу ЦЕМ. Показано, що

CD32⁺CD40⁺ЦЕМ виступають маркером пошкодження ендотелію, а зміни рівня відображають посилення прогресування ЕД при патологічних станах або можливість його відновлення [175]. Визначено, що ЦЕМ стимулюють запальні процеси у стінці судин, активуючи синтез таких прозапальних маркерів, як IL-6, TNF- α , NF- κ B (ядерний фактор карра В) [176]. Дослідження показали збільшення кількості циркулюючих ендотеліальних клітин та інших маркерів пошкодження ендотелію, таких як розчинна молекула адгезії судинних клітин-1 (sVCAM-1), E-селектин та ендокан при ПЕ порівняно з жінками з фізіологічним перебігом вагітності (Adekola et al., 2015; Tuzcu et al., 2015; Sakmak et al., 2016) [67, 69, 177, 178].

Системна судинна дисфункція розглядається як останній етап у патофізіології ПЕ. Під час нормально протікаючої вагітності судинний опір матері знижується, що призводить до незначного зниження АТ. Вважається, що у жінок з ПЕ ці адаптаційні механізми відбуваються недостатньо через системні судинні порушення з генералізованою ЕД. Хоча точний механізм системних судинних розладів, викликаний ЕД, залишається повністю не з'ясованим, вважається, що порушення в матриксних металопротеїназах (ММП) та збільшення відкладення колагену у позаклітинному матриксі відіграють значну роль у неадекватному ремоделюванні судин, що призводить до системної судинної дисфункції [18, 179].

Системна судинна дисфункція матері, викликана генералізованою ЕД, спричиненою плацентарними антиангіогенними факторами, стала одним із найважливіших механізмів виникнення ПЕ, а клінічні стратегії діагностики, лікування та профілактики з точки зору ангіогенного дисбалансу матері все більше впроваджуються у клінічну практику [180].

За останнє десятиліття наше розуміння патофізіології ПЕ значно удосконалилося. ПЕ є складною проблемою сучасної медицини, вирішення якої потребує наявності чітких уявлень про патогенез цього захворювання. Подальший прогрес може бути досягнутий завдяки створенню комплексної системи прогнозування і профілактики ПЕ на підставі визначення

інформативних маркерів високого ризику виникнення цього важкого ускладнення вагітності.

1.5. Шляхи профілактики прееклампсії

Зниження частоти виникнення ПЕ є важливою проблемою сучасного акушерства, оскільки ПЕ відноситься до найбільш серйозних гіпертензивних порушень вагітності через її вплив на здоров'я матері та дитини. За статистичними даними, ПЕ розвивається у третини вагітних, які мають екстрагенітальну патологію [25]. Численні епідеміологічні дослідження продемонстрували, що ожиріння збільшує ризик розвитку ПЕ, а сучасні експериментальні дані підтверджують концепцію, що ожиріння та метаболічні фактори, такі як ліпіди, інсулін, глюкоза та лептин, впливають на функцію плаценти та збільшують ризик розвитку гіпертонії під час вагітності [181].

Сьогодні ПЕ розглядають як клінічно маніфестовану форму гестаційної ендотеліопатії [83]. Проте, незважаючи на досягнення сучасної медицини та значну кількість проведених досліджень, ефективного методу профілактики ПЕ дотепер не існує. Усе викладене визначає безсумнівну актуальність вибору адекватної та ефективної тактики по запобіганню виникнення ПЕ у жінок із супутнім ожирінням, як триггерного фактору.

Відсутність єдиного підходу до профілактики та лікування ПЕ обумовлена поліетіологічністю та мультисимптомністю даного патологічного стану [182]. Стратегія превентивного, раннього лікування ЕД у вагітних жінок вимагає залучення медикаментів з мінімальними побічними ефектами та найкращою переносимістю. Саме тому перевага надається рослинним препаратам. Стандартизованим рослинним препаратом являється екстракт гінкго білоба (EGb). Основні діючі речовини EGb – це флавоноглікозиди (кверцетин, кемферол, ізорафнетин) та терпенлактони (гінкголіди А, В, С і білобалід). Сприятливий вплив EGb при ЕД

реалізується, перш за все, за рахунок інгібування цАМФ- та цГМФ-фосфодіестераз в гладеньких міоцитах судин. Антиоксидантні властивості EGb, що є безумовно корисними в лікуванні ЕД, EGb гальмує реалізацію протромботичних ефектів, що превалюють при дисфункції та пошкодженні ендотеліоцитів. Застосування у комплексі не лише EGb, а й бджолиного пилок-обніжжя та вітамінів значно підсилюють протективну дію один одного за рахунок потенціювання антиоксидантних властивостей та усунення гіпергомоцистеїнемії, що також притаманна ПЕ [183].

Останнім часом особливе місце в складному ланцюгу взаємовідносин біохімічних і патофізіологічних реакцій при ПЕ посідає магній.

Магній – найважливіший мікроелемент, який, будучи кофактором різних ферментів і фізіологічним антагоністом кальцію, бере участь у здійсненні енергетичних процесів, активізації обміну речовин (включаючи гліколіз і синтез білка), забезпеченні процесів збудження в нервових клітинах і скорочення гладкої і поперечно-смугастої мускулатури, а також бере участь в стабілізації генома [184].

Патологічні зміни, які мають місце при ПЕ та дисфункції плаценти, сприяють зменшенню матково-плацентарного і фетоплацентарного кровотоку, зниженню артеріального кровопостачання плаценти і плода, обмеженню газообміну і метаболізму в фетоплацентарному комплексі, порушенню процесів дозрівання плаценти [185]. Всі ці порушення морфофункціонального стану плаценти знижують компенсаторно-приспосувальні можливості в фетоплацентарній системі, сповільнюють ріст і розвиток плода, обумовлюючи ускладнений перебіг вагітності та пологів (ПЕ, загрозою передчасних пологів, аномаліями пологової діяльності, передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти та ін.) [184].

Магній, маючи антиоксидантну дію, перешкоджає розвитку ЕД, тим самим діє патогенетично. Ендотеліопротекторна дія магнія полягає в активації вироблення NO та простацикліну, а також пригніченні тромбоксану A2. Магній є не тільки дезагрегантом, але й помірним антикоагулянтом, в

тому числі за рахунок перешкоди активації кальцієм зовнішнього і внутрішнього шляхів коагуляції [186]. Проведені дослідження доводять, що комплексна профілактика і терапія ПЕ з використанням магнію дозволяють значно знизити частоту і тяжкість ПЕ і дисфункції плаценти, відстрочити розвиток перших клінічних ознак ПЕ і дисфункції плаценти в середньому на 2-4 тижні, поліпшити результат вагітності і пологів, стан новонароджених [187]. Проте, напрацювання інших дослідників свідчать, що застосування магнію не зменшувало частоту виникнення ЗРП та ПЕ, однак пацієнтки, які приймали магній значно менше потребували госпіталізації під час вагітності [188].

При оцінці ефективності застосування омега-3 поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) в комплексній профілактиці ПЕ у вагітних з екстрагенітальною патологією виявлено, що довготривале застосування цього препарату, починаючи з першого триместру у вагітних групи ризику, сприяє нормалізації показників системи гемостазу і достовірно знижує частоту і важкість розвитку ПЕ [189, 190]. Суперечить таким висновкам останній мета-аналіз, проведений у 2015 році для оцінки впливу добавок риб'ячого жиру як джерела омега-3 ПНЖК на частоту виникнення гестаційного діабету та гіпертонічних ускладнень при вагітності. Дослідники в клінічних випробувань, що включали 2049 жінок, які приймали риб'ячий жир та 2081 жінок контрольної групи, виявили, що добавки риб'ячого жиру не пов'язані зі зниженим ризиком гіпертонії або ПЕ, спричиненого вагітністю, як при вагітності з високим ризиком, так і при низькому рівні ризику [191].

Взаємозв'язок між вживанням фолієвої кислоти та ризиком розвитку ПЕ досліджено кількома епідеміологічними дослідженнями, які показали, що споживання фолієвої кислоти під час вагітності сприяє зменшенню частоти виникнення ПЕ та гестаційної гіпертензії [192], зокрема у вагітних жінок із надмірною масою тіла та ожирінням [193].

Така закономірність полягає в тому, що фолієва кислота може впливати на рівень гіпергомоцистеїнемії, що передбачає пошкодження судинного ендотелію плаценти, який розвивається. Окрім цього, дефіцит фолатів може індукувати апоптоз клітин цитотрофобластів людини, таким чином впливаючи на інвазію трофобластів та розвиток плаценти. Отже, добавка фолієвої кислоти може покращити імплантацію трофобласту і згодом вплинути на частоту гіпертензивних розладів вагітності [194].

Однак, інші дослідження продемонстрували, що не існує зв'язку між виникненням ПЕ або гестаційної гіпертензії та споживанням лише фолієвої кислоти на ранніх термінах вагітності, більше того, знижений ризик ПЕ був пов'язаний з використанням не лише фолієвої кислоти, але із добавками полівітамінів [194, 195].

Існують дані про значне зниження рівня прогестерону в сироватці крові у жінок з ПЕ у порівнянні зі здоровими вагітними жінками з однаковим ІМТ та гестаційним віком [196]. Зниження рівня прогестерону в сироватці крові може бути пов'язане з порушенням функціонування плаценти, що відіграє вагомую роль у патогенезі ПЕ [197]. В експерименті на вагітних мишах з ПЕ науковцями було продемонстровано, що підшкірна ін'єкція прогестерону знижує АТ за рахунок судинно-розслаблюючої дії прогестерону, та підтверджує роль знижених показників прогестерону у розвитку ПЕ [198]. За даними дослідників профілактика гестаційної гіпертензії / ПЕ може бути здійснена за допомогою 30-40 мг/день перорально дидрогестерону з початку вагітності до 37-го тижня вагітності [199].

ЕД та запалення є ключовими компонентами ССЗ у дорослих та ПЕ. Оскільки інгібітори 3-гідрокси-3-метилглутарил коензим-А редуктази (тобто статини) ефективні для первинної та вторинної профілактики серцево-судинної смертності та захворюваності, було висунуто гіпотезу, що ці препарати також можуть зменшити ризик ПЕ. Ця гіпотеза підтверджується даними досліджень на тваринах та одиничним пілотним випробуванням у

людей, проте на теперішній час статини протипоказані при вагітності [200, 201].

Таким чином, на сьогоднішній день не існує досконалих методів профілактики такого важкого ускладнення вагітності, як ПЕ, тому пошук нових методів профілактики ПЕ, особливо серед жінок із супутнім ожирінням, є актуальною проблемою сучасного акушерства. Підсумовуючи результати проведеного нами огляду літератури можна стверджувати, що патогенетичною основою для виникнення ПЕ слугують судинні порушення, які можуть бути набутими як під час вагітності, так і в прегравідадному періоді. Саме тому необхідним є подальше вивчення ролі ендотеліальної дисфункції у патогенезі прееклампсії серед вагітних із ожирінням та створення лікувально-профілактичного комплексу, спрямованого на запобігання виникнення прееклампсії, що й обумовило мету нашої роботи.

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика обстежених груп вагітних жінок

Клінічні дослідження проводились на базі кафедри акушерства і гінекології №1 та кафедри патологічної анатомії з секційним курсом Полтавського державного медичного університету, Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики, на базі Комунального підприємства «Міський клінічний пологовий будинок Полтавської міської ради», біохімічних лабораторій Комунального підприємства «4-ї міської клінічної лікарні Полтавської міської ради» та Перинатального центру Комунального підприємства «Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М. В. Скліфосовського Полтавської обласної ради», Комунального підприємства «2-ї міської клінічної лікарні Полтавської міської ради», Обласного бюро судово-медичної експертизи ДООЗ Полтавської ОДА, Полтавського обласного патологоанатомічного бюро.

Дані дослідження були схвалені етичною комісією з біомедичних досліджень з участю людини при Українській медичній стоматологічній академії (протокол № 170 від 24.01.2019 р.). Всі вагітні були проінформовані про мету дослідження і підписали інформовану згоду.

Для досягнення поставленої мети нами проведено дослідження, яке складалось із *VI етапів* (рис. 2.1.):

I етап. Включення у дослідження вагітних жінок відповідно до показника ІМТ у I триместрі вагітності.

До дослідження загалом було залучено 277 вагітних жінок.

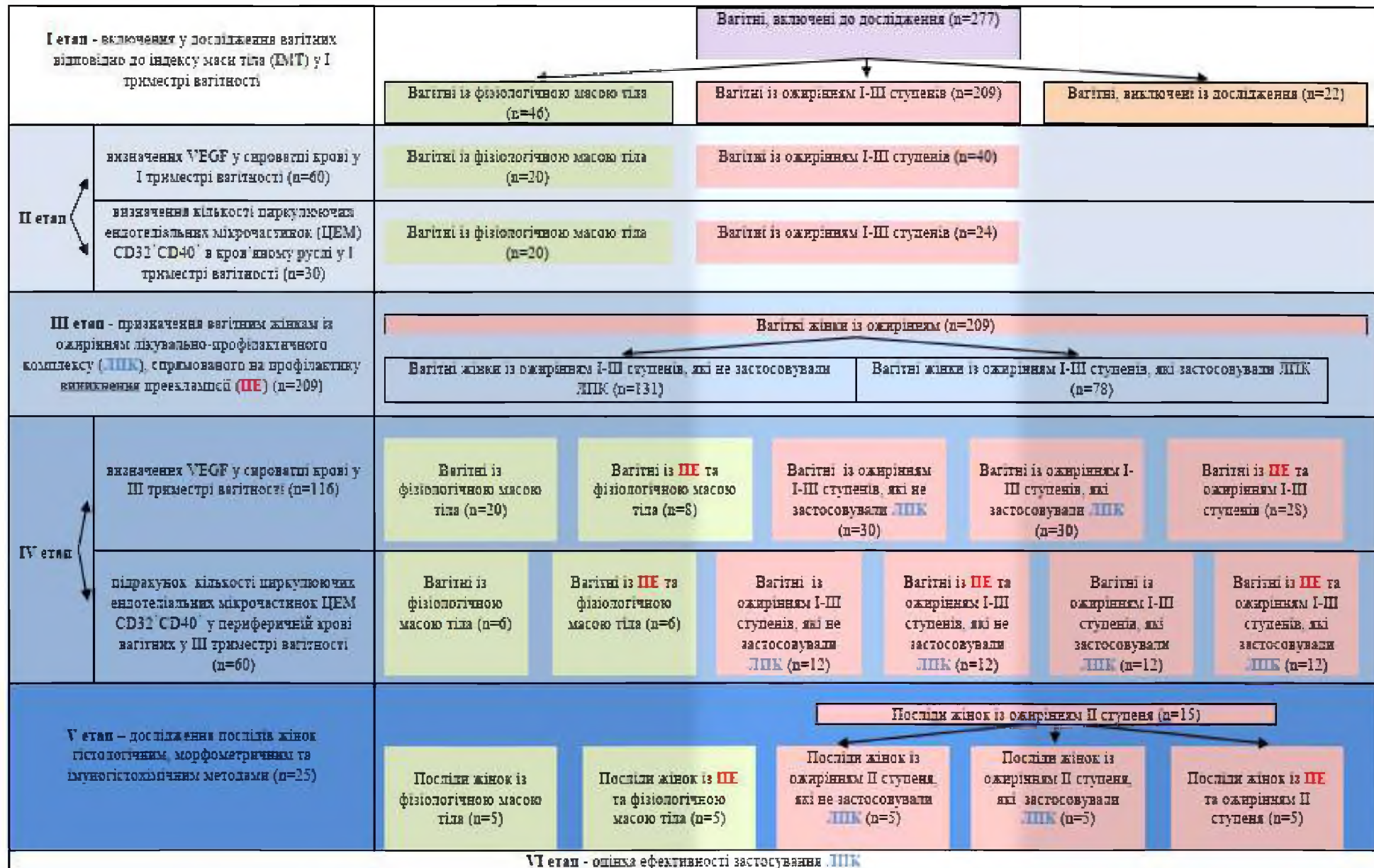


Рис. 2.1 Дизайн дослідження

Серед них 22 пацієнтки було виключено з подальшої роботи у зв'язку з невідповідністю обраним критеріям (у 9 вагітних із супутнім ожирінням відбулися ранні самовільні викидні, у 6 вагітних з ожирінням мав місце викидень, що не відбувся, у 4 пацієнок після проведеного I скринінгового УЗД було встановлено багатоплідну вагітність, у 2 вагітних із супутнім ожирінням у процесі спостереження було діагностовано гестаційний цукровий діабет, у 1 вагітної, яка була включена у контрольну групу мала місце патологічна прибавка маси тіла за час вагітності).

Нами обстежено 255 вагітних жінок та їх новонароджених, які були розділені на вагітних із фізіологічною масою тіла, що склали контрольну групу у кількості 46 жінок та вагітних із супутнім ожирінням – 209 жінок. Вагітні жінки з супутнім ожирінням були розподілені на дві дослідні групи: перша – 114 жінки з ожирінням I ступеня; друга – 95 жінок з ожирінням II-III ступенів.

II етап. Визначення концентрації VEGF у сироватці крові у I триместрі вагітності.

Імуноферментне дослідження проводилось 60 вагітним жінкам з терміном гестації до 12 тижнів вагітності: 20 жінкам контрольної групи та 40 жінкам із супутнім ожирінням (які були розділені на дві підгрупи у рівній кількості – вагітні з ожирінням I ступеня та вагітні з ожирінням II-III ступенів).

Підрахунок кількості ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ в кров'яному руслі у I триместрі вагітності.

Цитофлуориметричне дослідження проводилось 30 вагітним жінкам: 6 вагітним із фізіологічною масою тіла та 24 вагітним із супутнім ожирінням (які були розділені на дві підгрупи у рівній кількості – вагітні з ожирінням I ступеня та вагітні з ожирінням II-III ступенів).

III етап. Призначення вагітним із супутнім ожирінням лікувально-профілактичного комплексу (ЛПК) спрямованого на запобігання виникнення прееклампсії.

ЛПК застосовували 78 вагітних із супутнім ожирінням: 46 вагітних з ожирінням I ступеня та 32 вагітних з ожирінням II-III ступенів.

ЛПК включав у себе, окрім регламентованих профілактичних заходів наказом МОЗ України комбінацію препаратів L-аргініну та напівсинтетичного діосміну за схемою: з 12 по 16, з 22 по 26, та з 32 по 36 тижні вагітності. Доза діосміну, форма випуску якого таблетована, складала 600 мг на добу, спосіб введення пероральний. L-аргінін використовувався у вигляді сиропу для перорального застосування, по 5 мл (1 г) 3 рази на добу.

IV етап. Визначення концентрації VEGF у сироватці крові у III триместрі вагітності.

Імуноферментне дослідження проведене 116 вагітним жінкам у III триместрі вагітності із розподілом на групи:

- контрольна група – вагітні жінки із фізіологічною масою тіла та фізіологічним перебігом вагітності, n=20;
- вагітні жінки із ПЕ та фізіологічною масою тіла, n=8;
- вагітні жінки з ожирінням I-III ступенів, які не застосовували ЛПК, n=30:
 - вагітні жінки з ожирінням I ступеня, які не застосовували ЛПК, n=15;
 - вагітні жінки з ожирінням II-III ступенів, які не застосовували ЛПК, n=15;
- вагітні жінки з ожирінням I-III ступенів, які застосовували ЛПК, n=30:
 - вагітні жінки з ожирінням I ступеня, які застосовували ЛПК, n=15;
 - вагітні жінки з ожирінням II-III ступенів, які застосовували ЛПК, n=15;
- вагітні жінки з ПЕ та супутнім ожирінням I-III ступенів, n=28:
 - вагітні жінки з ПЕ та супутнім ожирінням I ступеня, n=14;
 - вагітні жінки з ПЕ та супутнім ожирінням II-III ступенів, n=14.

Підрахунок кількості ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ в кров'яному руслі у III триместрі вагітності.

Цитофлуориметричне дослідження проводилось 60 вагітним жінкам:

- контрольна група – вагітні жінки із фізіологічною масою тіла та фізіологічним перебігом вагітності, n=6;
- вагітні жінки із ПЕ та фізіологічною масою тіла, n=6;
- вагітні жінки з ожирінням I-III ступенів, які не застосовували ЛПК, n=12:
 - вагітні жінки з ожирінням I ступеня, які не застосовували ЛПК, n=6;
 - вагітні жінки з ожирінням II-III ступенів, які не застосовували ЛПК, n=6;
- вагітні жінки з ожирінням I-III ступенів, які застосовували ЛПК, n=12:
 - вагітні жінки з ожирінням I ступеня, які застосовували ЛПК, n=6;
 - вагітні жінки з ожирінням II-III ступенів, які застосовували ЛПК, n=6;
- вагітні жінки із ПЕ та супутнім ожирінням I-III ступенів, які не застосовували ЛПК, n=12:
 - вагітні жінки із ПЕ та ожирінням I ступеня, які не застосовували ЛПК, n=6;
 - вагітні жінки із ПЕ та ожирінням II-III ступенів, які не застосовували ЛПК, n=6;
- вагітні жінки з ПЕ, яка виникла на фоні застосування ЛПК та супутнім ожирінням I-III ступенів, n=12:
 - вагітні жінки з ПЕ, яка виникла на фоні застосування ЛПК та супутнім ожирінням I ступеня, n=6;
 - вагітні жінки з ПЕ, яка виникла на фоні застосування ЛПК та супутнім ожирінням II-III ступенів, n=6.

V етап. Дослідження послідів жінок гістоморфологічним, морфометричним та імуногістохімічним методами.

Гістоморфологічне, морфометричне та імуногістохімічне дослідження проведене на 25 послідах жінок із розподілом на групи:

- контрольна група – вагітні жінки із фізіологічною масою тіла та фізіологічним перебігом вагітності, n=5;
- вагітні жінки із ПЕ та фізіологічною масою тіла, n=5;
- вагітні жінки з ожирінням II ступеня, які не застосовували ЛПК, n=5;
- вагітні жінки з ожирінням II ступеня, які застосовували ЛПК, n=5;
- вагітні жінки з ПЕ та супутнім ожирінням II ступеня, n=5;

VI етап. Проведення оцінки ефективності застосування ЛПК.

Патогенетично обґрунтований комплекс лікувально-профілактичних заходів спрямованих на запобігання виникнення ПЕ, був застосований у 78 вагітних з ожирінням різного ступеня (у порівнянні з вагітними, що не отримували ЛПК), проведено:

- аналіз перебігу вагітності, пологів і післяпологового періоду в обстежених вагітних з ПЕ та супутнім ожирінням різного ступеня після запропонованого ЛПК;
- проаналізовані показники вираженості ЕД у вагітних жінок з ожирінням різного ступеня після застосування ЛПК;
- охарактеризовано стан новонароджених у обстежених вагітних з ожирінням різного ступеня після застосування ЛПК;
- досліджений морфофункціональний стан послідів у жінок з ожирінням після застосування ЛПК.

Група порівняння включала 131 вагітну з супутнім ожирінням різного ступеня, які не застосовували запропонований нами ЛПК, а отримували профілактику ПЕ згідно протоколу.

Критеріями включення вагітних в дослідження було: підписання інформованої згоди жінок на участь у дослідженні, наявність ожиріння I-III ступенів згідно індексу Кетле у I триместрі вагітності та індексу маси тіла відповідно до таблиці Луценко Н. С. у III триместрі вагітності, термін вагітності – 9-12 тижнів при включенні вагітних до дослідження.

У дослідження не включали вагітних з багатоплідною вагітністю та тяжкими проявами соматичної патології: вади серця, цукровий та гестаційний

цукровий діабет, гіпертонічна хвороба III ст., гострими та підгострими соматичними інфекційними захворюваннями на момент обстеження, а також із резус-ізоsensibilізацією.

Спостереження за вагітними розпочинали з моменту їх першого звернення в жіночу консультацію і продовжували протягом вагітності.

При першому відвідуванні у жінок діагностували термін вагітності, росто-вагові показники, ступінь ожиріння, наявність гінекологічних та екстрагенітальних захворювань. Всі вагітні з ожирінням були консультовані суміжними спеціалістами. Обстеження вагітних, інструментальні та лабораторні дослідження проводились відповідно наказу МОЗ України № 417 від 15.07.2011 р. «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні» [202].

Розподіл загальної кількості обстежених нами вагітних жінок за віком наведено в таблиці 2.1. Середній вік вагітних з ожирінням I ступеня становив $28,91 \pm 5,37$ років, жінок з ожирінням II-III ступенів – $29,46 \pm 5,16$ років, жінок контрольної групи – $27,15 \pm 4,69$ років. Більшість обстежених вагітних відносяться до вікової групи 21-35 років.

Переважає частина (більше 77%) обстежених вагітних жінок перебували в зареєстрованому шлюбі, меншу частину склали жінки, що перебували в незареєстрованому шлюбі (до 17%), одинокі жінки склали найменшу групу (до 7%). Мешканки міста склали переважну частину (більше 81%) обстежуваних нами вагітних жінок, меншу частину становили мешканки сіл (до 19%) (Табл. 2.2).

Таблиця 2.1

Розподіл за віком обстежених вагітних жінок з ожирінням різного ступеня та з фізіологічною масою тіла (абс. число, %)

Вік	Вагітні з фізіологічною масою тіла, (n=46)		Вагітні з ожирінням I ст., (n=114)		Вагітні з ожирінням II-III ст., (n=95)	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
До 20 років	2	4,34%	3	2,63%	1	1,05%
21-25 років	15	32,6%	33	28,95%	27	28,42%
26-30 років	16	34,78%	35	30,70%	25	26,32%
31-35 років	13	28,26%	26	22,81%	34	35,79%
36 років і старше	0	0%	17	14,91%	8	8,42%

Таблиця 2.2

Розподіл за сімейним та соціальним станом обстежених вагітних жінок з фізіологічною масою тіла та з ожирінням різного ступеня (абс. число, %)

	Вагітні з фізіологічною масою тіла, (n=46)		Вагітні з ожирінням I ст., (n=114)		Вагітні з ожирінням II-III ст., (n=95)	
	Абс. число	%	Абс. число	Абс. число	%	Абс. число
Сімейний стан:						
Шлюб зареєстрований	40	86,95%	88	77,19%	84	88,42%
Шлюб незареєстрований	5	10,86%	19	16,66%	8	8,42%
Одинока	1	2,17%	7	6,14%	3	3,16%
Місце проживання:						
Місто	40	86,95%	93	81,58%	78	82,11%
Село	6	13,04%	21	18,42%	17	17,89%

Отже, за основними показниками групи обстежених вагітних жінок були однорідними і можуть бути зіставлені, що об'єктивізує результати досліджень.

2.2 Клінічні обстеження досліджуваних вагітних жінок

Клінічне обстеження вагітних, роділь, породіль та новонароджених проводилось з використанням загальноприйнятих методів. При взятті на облік у вагітних збирали анамнез, проводили антропометричні, клінічні, біохімічні та функціональні обстеження. Результати досліджень реєстрували в картах обстеження вагітної, враховуючи паспортні та анамнестичні дані (гінекологічний, алергологічний анамнез), акушерський анамнез (результати попередніх вагітностей, пологів та післяпологового періоду).

Діагноз ожиріння та розподілення його на ступені тяжкості у I триместрі вагітності встановлювали на підставі даних клінічного огляду вагітної, антропометричних досліджень з визначенням маси тіла, росту, індексу маси тіла (ІМТ). Використана загальноприйнята класифікація ожиріння за ВООЗ [203]: норма ІМТ становить 18,5-24,9 кг/м², надмірна маса тіла – 25,0-29,9 кг/м², ожиріння I ступеня – 30,0-34,9 кг/м²; ожиріння II ступеня – 35,0-39,9 кг/м², ожиріння III ступеня – ІМТ більше 40,0- 44,9 кг/м², ожиріння III ступеня – ІМТ більше 45,0 кг/м².

Індекс маси тіла (індекс Кетле) розраховували за формулою:

$$\text{ІМТ} = \frac{\text{маса тіла (кг)}}{\text{зріст (м}^2\text{)}}$$

Ступінь ожиріння вагітних у III триместрі вагітності розраховували за росто-ваговими параметрами з урахуванням терміну вагітності та віку жінок, згідно таблиці, запропонованої Н. С. Луценко [204] (табл. 2.3).

Розрахункова таблиця визначення ступеня ожиріння в залежності від зросту, маси тіла і віку (А – 20-29 років, В – 30-39 років) жінок

Зріст, см	Ступінь ожиріння					
	А			В		
	І	ІІ	ІІІ	І	ІІ	ІІІ
	Фактична маса тіла					
150	53,8-63,0	63,6-72,9	73,3-97,8	69,3-69,5	70,3-80,3	80,8-107,8
152	56,0-65,8	66,3-76,0	76,5-102,0	60,5-70,9	71,5-81,9	82,5-110,0
154	58,3-68,4	68,9-79,0	79,5-106,0	65,0-76,2	76,8-88,0	88,6-118,2
156	61,4-72,0	72,5-83,1	83,7-111,6	67,6-79,3	79,9-91,6	92,2-123,0
158	63,9-74,9	75,5-86,6	87,1-116,1	70,5-82,7	83,3-95,5	96,1-128,2
160	65,8-77,1	77,7-89,1	89,7-119,6	72,4-84,9	85,5-98,0	98,7-131,6
162	67,8-79,5	80,0-91,8	92,4-123,2	75,4-88,4	89,0-102,0	102,7-137,0
164	70,0-82,0	82,7-94,8	95,4-127,1	77,9-91,3	92,0-105,5	106,2-141,6
166	71,7-84,1	84,8-97,1	97,8-130,4	79,0-92,6	93,3-107,0	107,7-143,6
168	75,3-88,4	89,0-102,0	102,7-137,0	81,0-95,0	95,8-109,8	110,5-147,4
170	76,1-89,3	90-103,1	103,8-138,4	83,4-97,8	98,5-112,9	113,7-151,6
172	80,0-93,9	94,6-108,5	109,2-145,6	84,7-99,3	100,1-114,7	115,5-154,0
174	81,7-95,8	96,6-110,7	111,4-148,6	86,9-101,6	102,7-117,7	118,5-158,0
176	84,5-99,0	99,8-114,4	115,2-153,6	87,9-103,0	103,9-119,0	119,8-159,8
178	86,0-100,9	101,6-116,5	117,3-156,4	90,6-106,3	107,1-122,8	123,6-164,8
180	89,0-104,4	105,2-120,5	121,3-161,8	92,3-108,2	109,0-125,0	125,8-167,8
182	91,6-107,4	108,3-124,1	124,9-166,6	96,5-113,1	114,0-130,7	131,5-175,9
184	94,0-110,	111,1-127,4	128,3-171,0	98,3-115,3	116,2-133,2	134,1-178,8

Примітка: значення фактичної маси тіла (кг) наведені після вирахування 0,4 кг за кожний тиждень при терміні вагітності, що перевищує 20 тижнів.

Наведені дані свідчать, що за росто-ваговими показниками досліджувані групи вагітних рандомізовані у відповідності з загальноприйнятими критеріями ступенів ожиріння та фізіологічної маси тіла (табл. 2.4; рис. 2.2).

Зміна ІМТ в I та III триместрі

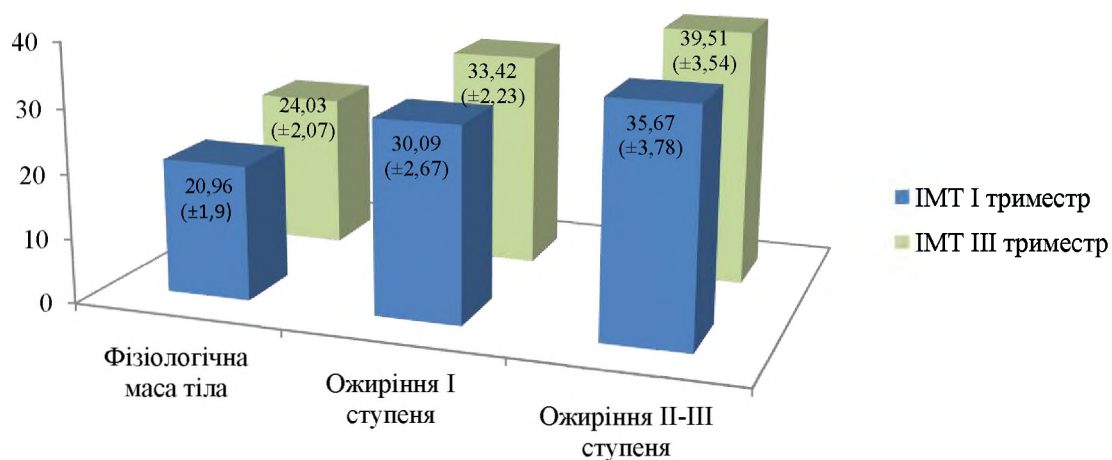


Рис. 2.2 – Динаміка індексу маси тіла протягом вагітності у жінок з ожирінням різного ступеня та з фізіологічною масою тіла (контрольна група)

Таблиця 2.4

Характеристика антропометричних показників обстежених вагітних жінок з фізіологічною масою тіла та з ожирінням різного ступеня в ранні та пізні терміни гестації (M±m)

Показники	Вагітні з фізіологічною масою тіла, (n=46)	Вагітні з ожирінням I ст., (n=114)	Вагітні з ожирінням II-III ст., (n=95)
Зріст (см)	166,17±5,23	166,16±6,18	165,83±6,66
Маса тіла у I триместрі вагітності (кг)	57,7±7,17	76,94±9,14	95,95±17,37
Маса тіла на момент пологів (кг)	69,38±7,2	89,92±8,57	106,64±12,17

Ускладнення вагітності оцінювали на підставі клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги. Діагностика порушень структурної будови та функції плаценти, а також дистреса плода включала ультразвукову біометрію плода, плацентометрію, доплерометрію в системі «мати-плацента-плід», оцінку стану плода за даними кардіотокографії та біофізичного профілю плода [205], а також інші дослідження, згідно наказу № 900 МОЗ України від 27.12.2006 р. «Дистрес плода під час вагітності та під час пологів» [206] та наказу № 782 МОЗ України від 29.12.2005 р. «Затримка росту плода» [207]. Враховували також кількість навколоплідних вод, яка відображає видільну функцію плаценти і навколоплідних оболонок. Наявність багатоводдя та маловоддя оцінювали ультразвуковим методом за загальноприйнятим чотириквadrантним індексом амніотичної рідини, який в нормі становить 5-18 см [208]. Анемію у вагітних діагностували згідно критеріям, регламентованим наказом № 782 МОЗ України від 29.12.2005 р. «Анемія у вагітних» [207]. Невиношування вагітності визначали за критеріями, зазначеними в наказі № 624 від 03.11.2008 «Невиношування вагітності» [209]. Діагностика порушень біоценозу пологових шляхів включала визначення видового та кількісного складу мікрофлори піхви та цервікального каналу. Безсимптомну бактеріурію виявляли за наявності в 1 мл середньої порції сечі мікробних збудників у кількості $>10^5$ (100 000) КУО за відсутності будь-яких клінічних проявів [210].

Для верифікації наявності діагноза ПЕ ми опирались на критерії наказу № 151 МОЗ України від 24.01.2022 р. «Гіпертензивні розлади під час вагітності, пологів та у післяпологовому періоді» [211], Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada (SOGC) 2014, Canada [212], Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. 2011 [213] та на Guideline for the Management of Hypertensive Disorders of Pregnancy. Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand. 2014 [214], які стверджують, що діагноз ПЕ може бути виставлений, коли виникає гіпертензія (стан, коли діастолічний тиск перевищує / дорівнює 110 мм рт. ст. при разовому вимірюванні або

перевищує / дорівнює 90 мм рт. ст. при дворазовому вимірюванні з інтервалом в 4 години) після 20 тижнів вагітності і супроводжується одним або декількома з таких ознак ураження органів: *ураження нирок*: протеїнурія (0,3 г / добу в повній порції сечі за 24 год), креатинін ≥ 30 мг / ммоль (у сечі), рівень креатиніну > 90 мкмоль / л (у сироватці або плазмі крові), олігурія (< 80 мл / 4 год); *гематологічні ураження*: тромбоцитопенія < 100000 / мкл, гемоліз: червоні клітинні фрагменти у мазку крові, зниження гаптоглобіну, дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові; *ураження печінки*: підвищення білірубіну, підвищення лактатдегідрогенази > 600 mIU / л, підвищення трансаміназ в сироватці крові, *ураження нервової системи*: судоми (еклампсія), гіперрефлексія зі стійким клонусом, стійкий головний біль, стійкі порушення зору, набряк легенів.

Тяжка прееклампсія визначається як тяжка гіпертензія (коли діастолічний тиск ≥ 110 мм рт.ст. при дворазовому вимірюванні з інтервалом не менше 30 хвилин або систолічний тиск ≥ 160 мм рт ст при дворазовому вимірюванні з інтервалом не менше 30 хвилин) + протеїнурія; гіпертензія будь-якого ступеня тяжкості + протеїнурія + один з наступних симптомів:

- сильний головний біль;
- порушення зору;
- набряк диска зорового нерва;
- біль в епігастральній ділянці та / або нудота, блювання;
- судомна готовність;
- генералізовані набряки;
- олігоурія (менше 30 мл / год або менше 500 мл сечі за 24 години);
- болючість при пальпації печінки;
- кількість тромбоцитів нижче 100×10^6 / л;
- підвищення рівня трансаміназ (АСТ або АЛТ вище 70 МО / л);
- HELLP-синдром.

Оновлена класифікація American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), робоча група з гіпертонії під час вагітності

Американського конгресу акушерів та гінекологів у 2013 році усунула протеїнурію як вимогу для діагностики при наявності інших пошкоджень кінцевих органів, таких як тромбоцитопенія, порушення функції печінки, нової ниркової недостатності, набряку легенів або нових церебральних або зорових порушень [75].

Для вирішення поставлених задач нами були використані методи дослідження, що дозволили отримати інформацію про вираженість ЕД: підрахунок кількості циркулюючих ендотеліальних мікрочастинок цитофлуориметричним методом шляхом виявлення специфічних поверхневих мембранних молекул за допомогою моноклональних антитіл проти антигенів CD32 та CD40, визначення концентрації фактора росту ендотелію судин у сироватці крові методом імуноферментного аналізу. Проведена оцінка фетоплацентарного комплексу ультразвуковим, гістоморфологічним, морфометричним та імуногістохімічним методами дослідження.

Для визначення терміну вагітності, проведення фетометрії, дослідження локалізації та структури плаценти, визначення особливостей матково-плацентарно-плодового кровообігу та оцінки стану плода проводили серію досліджень на ультразвукових апаратах РАДМИР ULTIMA RA EXPERT з конвексними датчиками з частотою від 3 до 5 МГц у режимах кольорового доплеру та MyLab Class C №2587, виробник Esaote Europe B. V.

Проведені дослідження включали фетометрію (вимірювання біпаріетального розміру голівки, обводу голови, обводу живота, довжини стегнової кістки) [215], плацентометрія (визначення ступеня зрілості плаценти), вимірювання індекса амніотичної рідини, визначення біофізичного профілю плода (Наказ МОЗ України №900 від 27.12.2006 року). Також за допомогою доплерографічного дослідження вимірювався кровоток судин плода (середньої мозкової артерії) та кровоток в артеріях пуповини з обчисленням індексів судинного опору (індекс резистентності і пульсаційний індекс).

2.3. Імуноферментне дослідження

Досліджуваним жінкам проводили забір 5 мл венозної крові з кубітальної вени натщесерце, відстоювали до утворення щільного згортка і центрифугували; отриману сироватку (об'ємом 1,5 мл) у стерильній пробірці типу «Еппендорф» зберігали при температурі -20°C та визначали рівні судинного ендотеліального фактору росту (VEGF) використовуючи набір реагентів для імуноферментного визначення концентрації VEGF людини в біологічних рідинах людини та культуральних рідинах VEGF-ІФА-БЕСТ, («Вектор-Бест» Росія, Новосибірськ). Метод визначення заснований на твердофазному «сэндвич» – варіанті імуноферментного аналізу. Стандартні розчини, контроль та зразки крові пацієнок інкубували у мікротитраційних лунках, що вкриті іммобілізованими антитілами. До лунок додавали антитіла до VEGF людини з біотином. Після додавання кон'югата – стрептавідину з пероксидазою хрому, що реагує з субстратом тетраметілбензидином, та зупинки реакції вимірювалася оптична щільність в лунках при довжині хвилі 450 нм, що пропорційна концентрації VEGF в біологічних зразках. Діапазон концентрацій, що вимірюються 0-2000 пг/мл, чутливість аналізу – 10 пг/мл. Середня концентрація у здорових осіб 20-50 років в середньому не перевищує 691 пг/мл.

2.4. Цитофлуориметричне дослідження

Підрахунок кількості циркулюючих ендотеліальних мікрочастинок у периферичній крові визначали шляхом виявлення експресії антигенів ендотеліоцитів CD32 та CD40 методом проточної цитофлуориметрії [216]. Досліджуваним жінкам проводили забір венозної крові з кубітальної вени натщесерце, використовуючи вакутайнери із 3,8 % трьохзаміщеним цитратом натрію дотримуючись співвідношення 1:9 та центрифугували при 1000 об./хв. протягом 10 хвилин. До отриманих 2 мл плазми додавали 0,4 мл 2 мМ

дінатрієвої солі аденозиндіфосфату, що необхідна для агрегації тромбоцитів, перемішуючи 10 хвилин з наступним центрифугуванням протягом 10 хвилин з метою осадження агрегатів.

У надосадовій рідині визначали CD32⁺CD40⁺-мікрочастинки на проточному цитофлуориметрі «EPIC LX-MCL» (Beckman Coulter, США) за допомогою програми «System II™ software». Флюоресценція була викликана за допомогою аргонного лазера з довжиною хвилі 488 нм. Ідентифікацію фенотипу ендотеліоцитів проводили за допомогою мишачих моноклональних антитіл (IgG) до поверхневих антигенів, мічених флюоресцентними барвниками (антитіл до CD32 – фікоеритрином, антитіл до CD40 – флюорисцеїнізотіоціонатом). Контролем були мічені флюорисцентними барвниками мишачі IgG. Дані підрахунку абсолютної кількості частинок, з урахуванням розведення у процесі визначення, були представлені у вигляді $A \times 10^7/\text{л}$.

2.5 Морфофункціональне дослідження тканини плацент

Морфофункціональне дослідження проводили в 25 біоптатах тканин плацент від жінок із фізіологічною масою тіла та із ожирінням II ступеня, перебіг вагітності яких був ускладнений розвитком ПЕ. Із них: 5 плацент від жінок з ожирінням II ступеня, вагітність яких ускладнилась ПЕ; 5 плацент від жінок з фізіологічною масою тіла, вагітність яких супроводжувалась розвитком ПЕ; 5 – від жінок з ожирінням II ступеня, які застосовували ЛПК; 5 – від жінок з ожирінням II ступеня, які не застосовували ЛПК та 5 плацент від жінок із фізіологічною масою тіла без акушерської та соматичної патології.

З метою оцінки стану фетоплацентарного комплексу матеріалом для морфологічного дослідження стали посліди, що включали пуповину, плодові оболонки і плаценту.

Морфологічне дослідження послідів проведено на підставі протоколу патолого-анатомічного дослідження посліду ф. №013-1/о, затвердженого

наказом МОЗ України №417 від 19.08.2004р. «Про удосконалення дитячої патолого-анатомічної служби».

Вивчення посліду проводилось одразу після його народження. Проводилася органометрія посліду із визначенням маси та лінійних розмірів плаценти – вимірювали максимальний та мінімальний діаметр, товщину плаценти.

Макроскопічний опис проводився за наступною схемою: а) огляд плодової поверхні (колір, судинний малюнок, наявність гематом, валику, обідку, кіст, вогнищевих ущільнень, пухлин, набряку,); б) плідних оболонок (товщина, колір, включення, набряк); в) пуповинного канатика (довжина, діаметр, прикріплення до плаценти – центральне, парацентральне, крайове, набряк, тромбоз судин, наявність справжніх та несправжніх вузлів, гематом, ушкоджень та варикозного розширення вен); г) материнської поверхні (цілісність, форма, наявність додаткових доль, стан борозн, згортки крові, наявність інфарктів, кіст та їх локалізація, кровонаповнення).

Для гістологічного, морфометричного та імуногістохімічного дослідження плацент відбирали не менше трьох біоптатів з материнської частини плаценти розміром $2,0 \times 1,5 \times 1,0$ см з центральної, парацентральної та крайової зон, включаючи візуально виявлені осередки патології та неуражені ділянки, що фіксувалися у 10% розчині забуференого нейтрального формаліну.

Ущільнення та зневоднення тканин, фіксованих у формаліні, досягалось проведенням через спирти зі зростаючою концентрацією, хлороформ і подальшою їх заливкою в парафін [217]. За загально прийнятою методикою, після підготовки парафінових зрізів товщиною 4-5 мкм, їх депарафінування та зневоднювали, проводили фарбування гематоксиліном та еозином, яке дозволяє отримати загальне уявлення про стан досліджуваних тканин. При гістологічному дослідженні додатково використовувалось забарвлення MSB (Martius-Scarlett-Blue) за модифікацією Зербіно-Лукаевич для виявлення фібрину і фібриноїдних сполук та забарвлення пікрофуксином за Ван-Гізоном

для виявлення компонентів сполучної тканини. Для отримання співставлених результатів всі гістохімічні реакції проведені з однаковим терміном фіксації та інкубації матеріалу.

Мікроскопічні дослідження отриманих препаратів проводили з використанням світлового мікроскопа «Olympus BX 41» (Японія) з цифровою фотокамерою та набором ліцензованих програм. У кожному гістологічному зрізі досліджувалось по 10 випадкових полів зору, проводилося фотографування мікропрепаратів при збільшенні $\times 10$, $\times 20$ та $\times 40$. Було отримано 150 зрізів та 1500 мікроскопічних полів зору. Для отримання стереометричних даних було використано планіметричний метод з підрахунком крапок шляхом накладання сітки з кроком ділення 3 мкм, при збільшенні $\times 40$. Всі вимірювання та розрахунки проводилися з утриманням принципів викладених Г.Г. Автанділовим [218].

При мікроскопічному дослідженні оцінювали стан ворсинкового хоріону (стовбурові, середнього калібру та термінальні ворсини, міжворсинчастий простір) та базального шару децидуальної оболонки з фіксацією гістологічних параметрів структури незміненої та патологічно зміненої тканини плацент. При морфометричному дослідженні вимірювали в термінальних ворсинах хоріона розміром до 80 мкм: діаметр термінальних ворсин; діаметр капілярів термінальних ворсин; товщину синцитіотрофобласта (СТФ); відносний об'єм основних компонентів плаценти: стовбурових ворсин, ворсин середнього калібру, термінальних ворсин, міжворсинчастого простору.

2.6. Імуногістохімічне дослідження плаценти

Визначення макрофагів M1 та M2 профілю, а також моноцитів проводили імуногістохімічним методом (тест система Mouse/Rabbit PolyVue Plus™ HRP/DAB Detection System; Diagnostic Biosystem, США) на парафінових зрізах товщиною 3-4 мкм. Далі проводили депарафінізацію,

регідратацію та блокування ендогенної клітинної пероксидази. Демаскування антигену (руйнування формальдегідних місточків, які утворюються в результаті фіксації формаліном) проводили із застосуванням технології мікрохвильової обробки - препарати занурювали у цитратний буфер (рН 6,0) і поміщали у мікрохвильову піч (Мрія МВ, Україна). Встановлювали потужність 650 – 750 Вт та час обробки – 3 рази по 5 хв з інтервалом між циклами 1-2 хв. Після закінчення обробки препарати охолоджували у цитратному буфері при кімнатній температурі 15-20 хв. Після цього препарати інкубували з первинними антитілами проти мембранного білка моноцитів/макрофагів CD163 (Mob460: клон 1006, субклас IgG1, kappa, Diagnostic BioSystem, США) і білка макрофагів CD68 (Mob167: клон KP1, субклас IgG1, kappa, Diagnostic BioSystem, США) у вологій камері протягом 24 годин при 4°C. Потім препарати обробляли відповідно до інструкції протоку виробника: інкубували з PolyVue Plus™ Enhancer, з вторинними PolyVue Plus™ HRP біотинільованими антитілами проти первинних антитіл, інкубували з стрептавідин-біотин-пероксидазним комплексом DAB/Plus™, який формує коричневе забарвлення на місці цільового антигену. Контрастували ядра клітин гематоксиліном Майєра, заключали під покривне скло у кедровий бальзам. Для негативного контролю використовували буфер розведення антитіл. Тканини лімфовузлів використовували як позитивний контроль визначення макрофагів.

Оцінку імуногістохімічного забарвлення проводили світлооптично з об'єктивом x40 шляхом підрахунку CD68+ M1-макрофагів/моноцитів і CD163+ M2-макрофагів під світловим мікроскопом AxioLab A.1 (Carl Zeiss, Німеччина). Підрахунок макрофагів кожної популяції проведено у полях зору інтенсивної імуногістохімічної реакції кожного зрізу, обчислюючи середньоарифметичне, в межах таких виділених компартментів тканини як: децидуальні макрофаги, клітини Кашенка-Гуфбауєра, моноцити в середині судин, макрофаги у фіброзній тканині. У підрахунок включали імунопозитивні

клітини з морфологією М макрофагів. Мікрофотографії отримували за допомогою мікроскопу AxioLab A.1 (Carl Zeiss, Німеччина) з об'єктивом $\times 40$.

2.7. Обґрунтування призначення комплексу лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на запобігання виникнення прееклампсій у вагітних жінок із супутнім ожирінням

Висока частота материнської та перинатальної захворюваності при ПЕ пояснюється відсутністю точних відомостей про патогенез захворювання, ранніх методів діагностики і, як наслідок, дієвих заходів профілактики. Важливим фактором у розв'язанні питання зменшення негативних наслідків при даній патології є проведення терапії на ранніх, доклінічних стадіях захворювання, коли мінімальні терапевтичні впливи дозволяють зупинити прогресування ПЕ. У зв'язку з цим, у даний час залишається актуальним пошук ранніх предикторів її розвитку та розробка на підставі отриманих результатів чітких профілактичних заходів. Ефективність таких заходів перебуває в прямій залежності від терміну гестації, часу виникнення симптомів, що передують ПЕ [219-221].

Не підлягає сумнівам твердження про доцільність здорового режиму харчування під час вагітності та його впливу на показники здоров'я матері та дитини, включаючи гестаційну гіпертензію та ПЕ. Систематичний огляд та мета-аналіз Schoenaker та його колег повідомляють про зв'язок між гестаційними гіпертонічними станами, включаючи ПЕ, та дієтичними факторами. Результати огляду показали, що у жінок з низьким споживанням кальцію в їжі частіше діагностують гестаційну гіпертензію, і хоча не було значних зв'язків між вмістом у їжі вітамінів С та Е, вітаміну D та омега-3 ПНЖК з ПЕ, існує думка про сприятливий вплив дієти, багаті фруктами та овочами, на ризик ПЕ [222]. Іншими дослідниками також доведено, що дієти, багаті овочами та фруктами, вітаміном D, кальцієм та цинком, пов'язані з нижчим рівнем окисного стресу та запалення, що являються визнаними

патогенними факторами ПЕ [223-226]. Зниженню артеріального тиску, ризику гестаційної гіпертензії та ПЕ сприяє режим харчування, багатий цільнозерновими продуктами, фруктами, овочами, нежирними молочними та рослинними білками з горіхів та бобових, але з низьким вмістом червоного м'яса, солодощів та підсолоджених напоїв [227-229]. Встановлено, що темний шоколад, багата флавоноїдами їжа та ПНЖК з довгими ланцюгами також можуть бути кандидатами для профілактики ПЕ [223, 230]. Рекомендовано надавати перевагу середземноморській (Критській) дієті, яка багата на продукти з високим вмістом ПНЖК, мікроелементів, білків, вітамінів. Факти свідчать, що дієта матері є важливим потенційним фактором, що впливає на частоту ПЕ [231, 232].

Водночас, застосування дієти в жодному разі не повинно бути направленим на зниження ваги під час вагітності, більш того, це може мати згубний вплив на перебіг вагітності [233, 234]. Національним інститутом охорони здоров'я і вдосконалення медичної допомоги Великобританії (National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)), Інститутом медицини національних академій (Institute of Medicine of the National Academies) (IOM)), Австралійським та Новозеландським королівським коледжем акушерів-гінекологів (The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists) [235-238] були розроблені ряд настанов щодо ведення та харчування вагітних із ожирінням та сформована думка, щодо величини прибавки маси тіла за час вагітності відповідно до ІМТ. Жінкам із фізіологічною масою тіла (ІМТ 18,5-24,9 кг/м²) рекомендована прибавка складає 11,5-16 кг за час вагітності, жінкам із надмірною масою тіла (ІМТ 25,0-29,9 кг/м²) рекомендовано набирати 7-11,5 кг, а жінкам з ожирінням слід обмежитись гестаційним приростом ваги до 5-9 кг.

Доведеним ефективним засобом профілактики ПЕ у вагітних високого ризику є ацетилсаліцилова кислота, застосування якої знижує як частоту ПЕ, так і деякі пов'язані ускладнення (передчасні пологи, ЗРП) та є абсолютно безпечною для матері і плоду [239-241]. У рандомізованих дослідженнях

продемонстровано, що розвитку ПЕ передуює збільшення рівня тромбоцитів і, відповідно, збільшення тромбоцитарного рівня тромбоксану, саме тому малі дози ацетилсаліцилової кислоти (від 60 до 150 мг/добу) є більш ефективними на відміну від високих доз, адже зменшують синтез тромбоцитів та тромбоксану при збереженні синтезу простагліцину у судинній стінці [242, 243]. SOGC та ACOG рекомендують розпочинати прийом ацетилсаліцилової кислоти між 12 та 13 тижнями вагітності, хоча несприятливі ефекти від більш раннього застосування не задокументовані [244, 245]. Такий ранній початок профілактики ПЕ є надзвичайно важливим, оскільки патофізіологічні особливості ПЕ розвиваються між 12 та 16 тижнями вагітності. Доцільним є завершення прийому до 36 тижня вагітності, щоб зменшити ризик кровотечі під час пологів [200]. Результати наведені в об'єднаних чотирьох рандомізованих дослідженнях 2014 та 2017 років [241, 246-248] наводять дані про зниження ризиків ПЕ, передчасних пологів та ЗРП на фоні застосування ацетилсаліцилової кислоти в середньому на 5-10% [200, 249].

Ще у 2013 році ВООЗ видала рекомендації, щодо регулярних добавок кальцію під час вагітності для запобігання ПЕ, видатні акушерські професійні організації (такі, як ACOG і SOGC) також опублікували повідомлення про ефективність добавок кальцію для профілактики ПЕ в популяціях з низьким споживанням кальцію з їжею та високим ризиком ПЕ [250].

В даний час доступні кілька рецептур солей кальцію: цитрат кальцію, карбонат кальцію та глюконат кальцію. Існують дискусійні думки, щодо біодоступності цих солей, проте вітчизняні фармацевтичні компанії пропонують препарати, які включають в себе як цитрат кальцію, так і карбонат кальцію. Не менш дискусійним питанням залишається підбір дози препарату. Доведено, що приблизно 30 г кальцію передається плоду під час гестації. Кістковий обмін та всмоктування кальцію в кишківнику вагітної помітно зростають на підтримку потреби в кальції плоду та відбуваються численні гормональні зміни для підтримки гомеостазу кальцію протягом вагітності [251, 252]. Дослідники інформують, що споживання кальцію (у дозі

> 1,5 г / добу) може зменшити ризик ПЕ у жінок з низьким вмістом кальцію у раціоні [223]. Виходячи з еталонних термінів, що використовуються в мета-аналізі, на якому ґрунтуються рекомендації ВООЗ та АСОГ прийом кальцію слід розпочинати у терміні 16 тижнів гестації.

Застосування ацетилсаліцилової у дозі 100-150 мг/добу починаючи з 12 тижнів вагітності; фолієвої кислоти у дозі 800 мкг/добу; препаратів кальцію (кальцію цитрат та кальцію карбонат в комбінації) 1,5 г/добу з 16-го до 36-го тижня вагітності та вітаміну D3 (холекальциферол) 2000 МЕ/добу з 16 тижнів вагітності – регламентовано наказом МОЗ України №151 від 24.01.2022 р. «Гіпертензивні розлади під час вагітності, пологів та у післяпологовому періоді»

Науковими дослідженнями доведена наявність ЕД при розвитку ПЕ, яка посилюється в результаті персистивної гіпоксемії, в умовах якої розвивається плацента і плід. Інтенсивність кровообміну між судинами матки і плаценти значною мірою підтримується NO. Основна роль NO пов'язана з вазодилатацією і гальмуванням процесу агрегації і адгезії тромбоцитів. Тим самим, NO виступає як речовина, яка покращує мікроциркуляцію за рахунок розслаблення гладком'язових тканин судин і покращення реологічних властивостей крові. Саме тому, нестача NO призводить до порушення мікроциркуляції і сприяє розвитку плацентарної недостатності, ПЕ, ЗРП [253]. Фізіологічна судинна адаптація до вагітності (збільшення об'єму крові, хвилинного обсягу серця і зниження судинної резистентності) супроводжується збільшенням ендогенної продукції NO і підвищенням чутливості до NO гладеньких м'язів судин. Експериментальні дослідження засвідчили роль посилення оксидативного стресу і зниження біодоступності таких вазодилататорів, як NO, у патогенезі судинної патології під час вагітності, оскільки саме вагітність часто стає пусковим фактором порушень з боку судин [254, 255].

Існуючі наукові дані підтверджують, що синтез NO залежить від циркулюючої концентрації L-аргініну, а адаптивний синтез NO в ендотелії

пов'язаний з вживанням цієї амінокислоти [256, 257]. Значне зниження середнього рівня L-аргініну в плазмі крові у пацієток з ПЕ відмічене порівняно із здоровими вагітними, зниження рівня аргініну спостерігалось також у децидуальній тканині та ворсинках плацент при порівнянні цих двох груп [258, 259].

Амінокислота L-аргінін (α -аміно- δ -гуанідіновалеріанова кислота) являється єдиним субстратом для синтезу NO. Аргінін є умовно незамінною амінокислотою, середній добовий рівень споживання якої становить 5,4 г. Він є необхідним попередником для синтезу білків і багатьох біологічно важливих молекул. Однак головна роль аргініну в організмі людини – бути субстратом для синтезу NO ендотеліальними клітинами судин. NO-синтаза - фермент, який каталізує синтез оксиду азоту в ендотеліоцитах, він активує гуанілатциклазу і підвищує рівень цГМФ (циклічний гуанозинмонофосфат) в ендотелії судин, знижує активацію і адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію судин, пригнічує синтез протеїнів адгезії VCAM-1 (молекула адгезії судинних клітин-1), MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1), проангіогенних молекул, таких як розчинний рецептор VEGF, тромбоцитарний фактор росту (PDGF або тимідинфосфорилази), фактор росту фібробластів (FGF-1, FGF-2); пригнічує синтез ендотеліну-1, який є потужним вазоконстриктором і стимулятором проліферації і міграції гладком'язових клітин судинної стінки [260, 261]. Аргінін пригнічує також синтез асиметричного диметиларгініна – потужного ендогенного стимулятора оксидативного стресу, за рахунок чого пригнічується окислення гомоцистеїну [19].

Враховуючи роль ендотеліальних змін в патогенезі розвитку ПЕ, використання препаратів донаторів NO є перспективним профілактичним та терапевтичним, а основне безпечним, напрямком. Застосування L-аргініну сприяє покращенню роботи фетоплацентарного комплексу, зниженню випадків ПЕ та покращенню її перебігу, зменшенню випадків ЗРП [19, 148, 262-266].

Включення L-аргініну до профілактичних заходів по запобіганню ПЕ рекомендоване Канадським гайдлайном [212], ефективність і доцільність його застосування доведена вітчизняними науковцями [20,140].

Для зниження ризику ПЕ шляхом впливу на окремі ланки її патогенезу використовуються спроби із застосуванням відомого ангіопротектора, дезагреганта і венотоніка, яким являється напівсинтетичний діосмін. Існують дані про доцільність його використання у жінок з ПЕ [20]. До того ж, діосмін здатний захищати мозок плода від медіаторів ССЗВ матері [267]. Це дає змогу сподіватися на можливість превентивного застосування діосміну у вагітних з високим ризиком ПЕ.

Діосмін відноситься до біофлавоноїдів, джерелом для отримання якого служить шкірка апельсина. Системний венотонічний ефект діосміна пов'язаний з норадреналінергічними механізмами підтримки венозного тону. Під впливом діосміна відзначається підвищення кількості та вивільнення синтезованого норадреналіну, інгібування активності катехол-0-метилтрансферази (ферменту, що руйнує норадреналін) і зниження активності фосфодіестерази [268]. Діосмін здійснює флебопротекторну дію завдяки підвищенню вмісту актину (скорочувального білка) в міоцитах вен, попереджаючи і зупиняючи процес дегенерації венозної стінки [269]. Діосмін володіє дозозалежним ефектом щодо підвищення тону венозної стінки, поліпшення мікроциркуляції за рахунок зниження проникності капілярів, зменшення адгезії лейкоцитів до ендотелію [270]. Встановлено, що біофлавоноїди з цитрусових демонструють протизапальну, антимуtagenну, антитромботичну, антиоксидантну, ендотеліопротекторну і вазорелаксуючу дію. Антиоксидантна дія виражається в гальмуванні окислення ліпопротеїнів низької щільності, сприяє корекції ЕД на тлі оксидативного стресу, а дезагрегантний ефект пов'язаний з пригніченням синтезу тромбоксану [271]. Тому препарати, що містять діосмін, відносяться до надійних ангіопротекторів. При пероральному прийомі діосмін метаболізується до

аглікона - діосметіна, всмоктування в кров якого реалізує основні біологічні ефекти препарату.

Проведені дослідження Фролова Н., Тезіков Ю. та Ліпатов І [272], продемонстрували, що застосування ангіопротектора діосміна для профілактики ПЕ у вагітних з високим ризиком дисфункції плаценти і венозною недостатністю (варикозна хвороба, геморої) сприяє зниженню реалізації ПЕ в 3,3 рази, дисфункції плаценти - в 1,6 рази, порушеного стану плода - в 5,5 рази, відсутності прогресування варикозного розширення вен нижніх кінцівок і проявів геморою у всіх вагітних жінок [273]. Позитивний вплив ангіопротектора діосміна, як природнього флавоноїда, у комплексі профілактичних заходів, спрямованих на запобігання виникнення ПЕ відмічено у наукових працях ряду інших науковців [20, 223, 267, 274-277].

Схема застосування діосміну у профілактичних цілях здебільшого зводиться до режиму вживання 600 мг на добу протягом 4 тижнів із наступною перервою [20, 267, 272].

Опираючись на вище наведені факти для жінок із ожирінням слід вважати патогенетично обґрунтованим застосування:

- рекомендацій згідно наказу МОЗ України №151 від 24.01.22 р. «Гіпертензивні розлади під час вагітності, пологів та у післяпологовому періоді»;
- комбінацію препаратів L-аргініну та напівсинтетичного діосміну (Комбінацію препаратів L-аргініну та напівсинтетичного діосміну досліджувані жінки вживали за схемою: з 12 по 16, з 22 по 26, та з 32 по 36 тижні вагітності. Доза діосміну, форма випуску якого таблетована, складала 600 мг на добу, спосіб введення пероральний. L-аргінін використовувався у вигляді сиропу для перорального застосування, по 5 мл (1 г) 3 рази на добу).

2.8. Методи статистичного аналізу одержаних результатів

Статистична обробка отриманих даних проведена з використанням пакету прикладних програм «Excel», «SPSS 13.0», «Statistica 6.0», методів описової статистики та статистичного аналізу.

Описова статистика представлена у вигляді середнього \pm стандартної помилки середнього ($M \pm m$), нижньої та верхньої межі 95% довірчого інтервалу (ДІ).

Якісні показники були представлені у вигляді абсолютних значень (n) та відсотків (%).

Для оцінки міжгрупових відмінностей розраховували значення t -критерію Ст'юдента, критерію Вілкоксона, використовували U -тест за методом Манна-Уїтні (Mann-Whitney U -test) для незалежних вибірок.

Для оцінки взаємозв'язків між кількісними показниками використовували ранговий коефіцієнт Спірмена (Spearman) та коефіцієнт кореляції Кендала (τ).

Для оцінки взаємозв'язків між якісними показниками використовували критерій χ^2 за Пірсоном (Pearson) та точний метод Фішера (ТМФ). Відмінності вважали статистично значимими при $p < 0,05$ [278].

Ймовірність виникнення ПЕ у групах вагітних за умов застосування ЛПК розраховували з допомогою співвідношення ризиків (RR).

З метою виявлення факторів ризику виникнення ПЕ у групах вагітних за умов застосування ЛПК проводили кількісну оцінку наслідків від впливу фактора ризику, шляхом розрахунків коефіцієнтів відносного співвідношення ризику і шансів. Відносний ризик виникнення ПЕ у групах вагітних розраховували з допомогою таблиці 2×2 :

	Присутній фактор ризику	Відсутній фактор ризику	Загальна кількість
	a	c	a+c
	b	d	b+d
Загальна кількість	a+b	c+d	

Відносний ризик або відношення ризиків (RR) використовували для порівняння ризику в групах, що зазнавали впливу фактора ризику з ризиком порівняно інших груп, що не піддавалися впливу такого фактора:

$$RR = \frac{\text{ризик у групі, що зазнала впливу фактора}}{\text{ризик у групі, що не піддавалася впливу фактора}} = \frac{\frac{a}{a+b}}{\frac{c}{c+d}}$$

Асоціацію взаємозв'язку оцінювали за наступними критеріями:

- якщо $RR=1$, то ризики визначали однаковими для порівнюваних груп;
- якщо $RR>1$, то підвищений ризик мали у групі, підданій впливу досліджуваного фактора;
- якщо $RR<1$, то ризик для групи, підданій впливу фактора, нижчий порівняно з групою, що не була піддана впливу даного фактора ризику.

Для оцінки відносного ризику у досліджуваних групах та визначення зв'язку між впливом фактора ризику та наслідком його впливу розраховували співвідношення шансів (OR):

$$OR = \frac{\text{шанси появи хвороби у групі, що зазнала впливу фактора}}{\text{шанси появи хвороби у групі, що не піддавалася впливу фактора}} = \frac{\frac{a}{c}}{\frac{b}{d}} = \frac{ad}{bc}$$

Розрахунок відношення ризиків і відношення шансів виконувався за допомогою пакету прикладних програм «Excel».

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУП ВАГІТНИХ ЖІНОК

3.1. Загальна характеристика груп вагітних жінок із фізіологічною масою тіла, преєклампсією та супутнім ожирінням

Проведений аналіз наявності екстрагенітальної патології у вагітних жінок із досліджуваних нами груп демонструє, що у жінок із супутнім ожирінням частіше зустрічаються захворювання ССС порівнюючи із жінками із фізіологічною масою тіла (32,90% проти 15,15% відповідно, OR 2,746; 95% CI [1,001-7,531], $p < 0,05$) (рис. 3.1, додаток А1). У жінок контрольної групи під час вагітності було діагностовано пролапс мітрального клапану, який за даними науковців можна розглядати, як компенсаторний механізм у відповідь на збільшення об'єму циркулюючої крові при вагітності і може бути транзиторним явищем [279]. В той же час у вагітних із супутнім ожирінням переважали такі захворювання ССС, як: артеріальна гіпертензія, кардіоміопатія, різноманітні порушення серцевого ритму та провідності серця. Також відмічалось переваження частоти випадків захворювань ССС у групах жінок із фізіологічною масою тіла, в яких вагітність ускладнилась розвитком ПЕ, в порівнянні із показниками груп жінок, вагітність яких перебігала без даного ускладнення – 30,76% проти 15,15%, відповідно (OR 2,489; 95% CI [0,548-11,314], $p < 0,05$) (рис. 3.1, додаток А1). У групах жінок із ожирінням, в яких вагітність ускладнилась розвитком ПЕ відмічалось переваження частоти випадків захворювань ССС, порівняно із показниками груп жінок, вагітність в яких перебігала без даного ускладнення – 37,04% проти 32,90% відповідно, ($p < 0,05$) (рис. 3.1, додаток А1). Найвищі показники захворюваності ССС спостерігались у групі вагітних із ПЕ та

ожирінням, та були вищими від показників групи вагітних жінок із ПЕ та фізіологічною масою тіла (37,04% проти 30,76% відповідно, $p < 0,05$) (рис. 3.1, додаток А1).

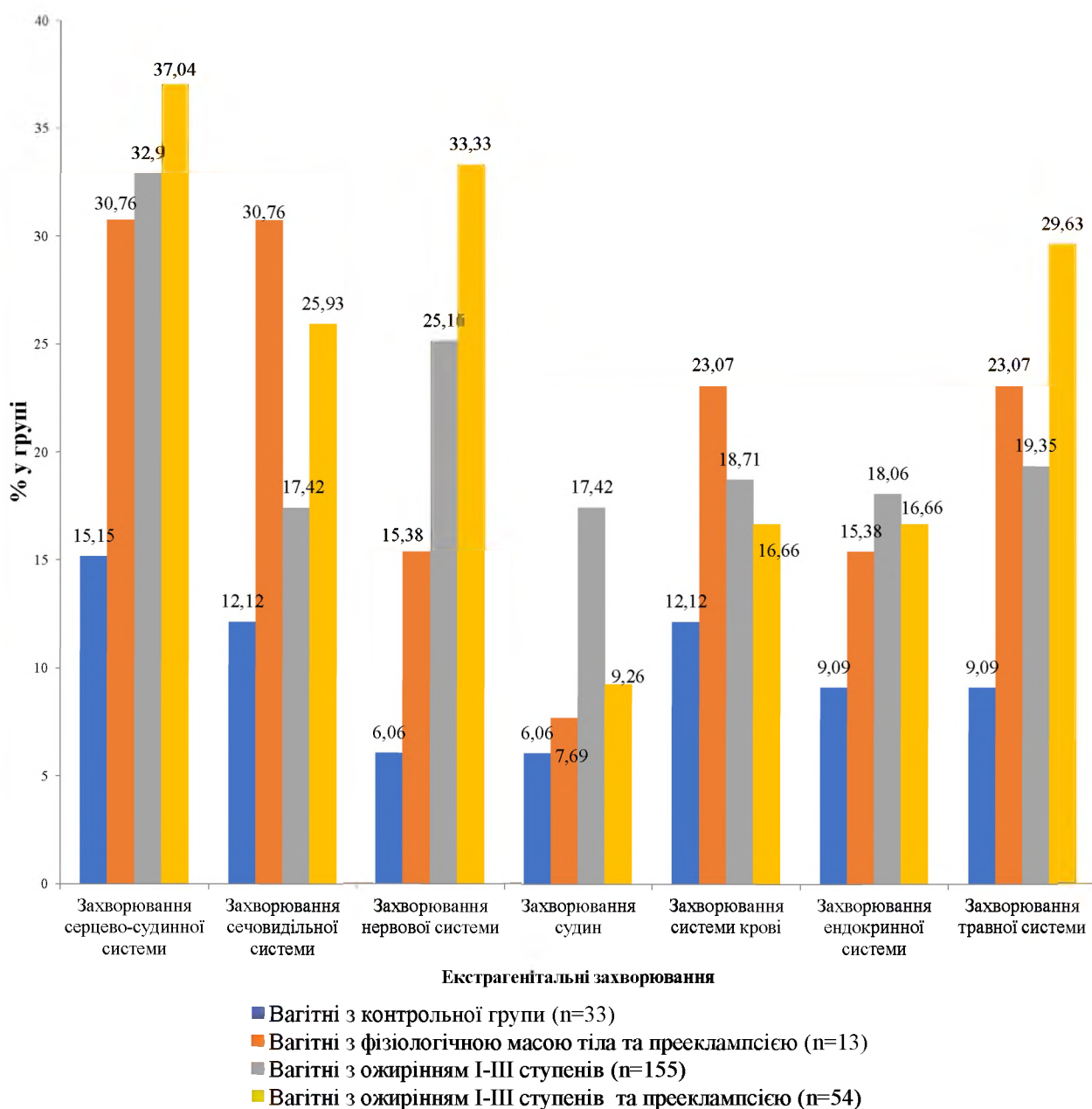


Рис. 3.1 – Наявність супутньої та екстрагенітальної патології у обстежених вагітних жінок з фізіологічною масою тіла та фізіологічним перебігом вагітності (контрольна група), з супутнім ожирінням та з прееклампсією (абс. число, %)

Примітка. Достовірні показники, що одержані за допомогою статистичного показника відношення шансів (OR, odds ratio), представлено у додатку А1.

Частота виникнення захворювань сечовидільної системи (хронічний піелонефрит в стадії ремісії, сечокам'яна хвороба, сечокислий діатез, цистит) коливалась від 12,12% до 17,42% випадків у жінок досліджуваних груп, вагітність яких не ускладнювалась розвитком ПЕ, та спостерігалась у 30,76% та 25,93% випадків у жінок із груп, вагітність яких була ускладнена ПЕ (рис. 3.1, додаток А1). Достовірно частіше захворювання сечовидільної системи спостерігались у групі вагітних з ПЕ та фізіологічною масою тіла у порівнянні з контрольною групою (30,76% випадків проти 12,12% випадків, відповідно, OR 3,222; 95% CI [0,667-15,563], $p < 0,05$) (рис. 3.1, додаток А1). А також при порівнянні частоти виникнення у групі вагітних із ПЕ та супутнім ожирінням I-III ступенів із частотою виникнення у групі вагітних супутнім ожирінням I-III ступенів, вагітність у яких не ускладнювалась розвитком ПЕ (25,93% випадків проти 17,42%, OR 1,659; 95% CI [0,794-3,466], $p < 0,05$) (рис. 3.1, додаток А1). Така закономірність доводить, що жінки з захворюваннями нирок, навіть із незначним зниженням швидкості клубочкової фільтрації, з порушенням цілісності глікокаліксу, змінами в комплементі та ренін-ангіотензин-альдостероновій системі мають підвищений ризик розвитку ПЕ [280, 281].

В структурі неврологічної патології у обстежених нами вагітних переважала вегето-судинна дистонія, виникнення якої пов'язане з порушенням функціонального стану вегетативної нервової системи, що суттєво впливає на розвиток ПЕ, як прояв дезадаптивних змін в системі мати-плацента-плід [282]. У кожній четвертій жінки із ожирінням діагностовано захворювання нервової системи, що значно вище показників жінок із фізіологічною масою тіла (25,16% проти 6,06%, відповідно $p < 0,05$) (рис. 3.1, додаток А1). Така закономірність спостерігається і в групах жінок із ПЕ – 33,33% випадків у групі жінок із ПЕ та ожирінням проти 15,38% випадків у групі жінок із ПЕ та фізіологічною масою тіла (рис. 3.1, додаток А1).

У вагітних із супутнім ожирінням була підвищена частота судинної патології (серед якої домінувала варикозна хвороба) порівняно із вагітними із

фізіологічною масою тіла – 17,42% випадків проти 6,06% випадків, відповідно, ($p < 0,05$) (рис. 3.1, додаток А1). Вважають, що варикозна хвороба у вагітних є проявом оксидативного стресу, патології стінки вен, що значно підвищує частоту акушерських ускладнень, тяжкість ПЕ та погіршує функціональний стан фетоплацентарної системи [283].

Захворювання системи крові достовірно частіше спостерігались при порівнянні групи вагітних із фізіологічною масою тіла та ПЕ із контрольною групою (23,07% проти 12,12%, відповідно $p < 0,05$), та частіше при порівнянні групи вагітних із ожирінням та групи контролю (23,07% проти 18,71%, відповідно $p < 0,05$) (рис. 3.1, додаток А1). Найчастіше захворювання системи крові включали в себе таку патологію як анемія, відмічені поодинокі випадки спадкової тромбофілії у групах жінок, вагітність яких була ускладненою ПЕ, та підтверджує той факт, що це захворювання підвищує ризик акушерських патологій, які пов'язані з плацентарними судинними ускладненнями [284]. Випадки іншого захворювання системи крові – спленомегалії, мали місце лише у двох вагітних жінок із супутнім ожирінням.

Захворювання ендокринної системи найчастіше були представлені патологією щитовидної залози, частота виникнення якої була в 1,9 рази вищою у групі жінок із ожирінням при порівнянні із контрольною групою (18,06% проти 9,09%, відповідно (OR 2,205; 95% CI [0,628-7,737], $p < 0,05$) (рис. 3.1, додаток 1) та коливалась у межах 15,38% – 16,66% випадків у групах вагітних із ПЕ (рис. 3.1).

При аналізі частоти виникнення захворювань травної системи у досліджуваних нами групах жінок, нами було встановлено, що у вагітних жінок із ПЕ частота випадків захворювань органів травної системи була вищою при порівнянні із жінками, в яких вагітність протікала без розвитку ПЕ – 23,07% проти 9,09% випадків у групах жінок із фізіологічною масою тіла ($p < 0,05$) та 29,63% проти 19,35% випадків у групах жінок із ожирінням ($p < 0,05$) (рис. 3.1, додаток 1). Захворювання травної системи найчастіше були представлені хронічними формами гастриту, гастродуоденіту, холециститу

та панкреатиту, дискінезією жовчовивідних шляхів та жовчнокам'яною хворобою. Поодинокі випадки стеатогепатозу, який причиннонаслідково пов'язаний з ожирінням та метаболічним синдромом [285], мали місце лише у групі вагітних жінок із вираженим ожирінням, тобто II-III ступенів тяжкості.

Отже, проведений аналіз частоти виникнення екстрагенітальної патології у вагітних жінок із досліджуваних нами груп дозволяє стверджувати, що у жінок, які страждають ожирінням переважає кількість випадків супутніх захворювань, та ще більш значущою така перевага є серед жінок, вагітність у яких ускладнювалась ПЕ. Найчастіше у групах жінок із ПЕ зустрічались захворювання ССС, вегето-судинна дистонія та захворювання нирок, тобто ті стани, які характеризуються дисфункцією ендотелію, що знову ж таки підтверджує роль ЕД у патогенезі ПЕ та є базовими факторами для їх виникнення.

Оцінюючи анамнестичні дані у жінок досліджуваних груп, було виявлено, що більший відсоток першовагітних жінок був зосереджений у групі вагітних із фізіологічною масою тіла (60,87%), та коливався у межах 46,49% та 48,42% серед досліджуваних груп жінок із ожирінням (рис. 3.2).

Частота проведених штучних абортів коливалась у межах 13,04% - 14,04% у жінок із фізіологічною масою тіла та у жінок із ожирінням I ступеня (рис. 3.2). Достовірно значнішою була частота переривань вагітності у жінок із ожирінням II-III ступенів, порівнюючи із показниками у жінок із фізіологічною масою тіла (18,94% проти 13,04% випадків, відповідно (OR 1,558; 95% CI [0,573-4,235], $p < 0,05$) (рис. 3.2, додаток А2). У міру зростання вираженості ступеня ожиріння зростала і частота випадків мимовільного викидня в анамнезі. У 3,2 рази частіше самостійно переривалась вагітність у жінок із ожирінням I ступеня, порівнюючи із частотою у жінок із фізіологічною масою тіла (14,04% проти 4,34% випадків, відповідно (OR 3,592; 95% CI [0,792-16,299], $p < 0,05$) та в 4,3 рази частіше зіставляючи показники групи жінок із ожирінням II-III ступенів та

контрольної групи (22,11% проти 4,34% випадків відповідно $p < 0,05$ (OR 6,243; 95% CI [1,396-27,915], $p < 0,05$) (рис. 3.2, додаток А2). Випадки позаматкової вагітності були поодинокими та спостерігались лише у групах вагітних із супутнім ожирінням (рис. 3.2).

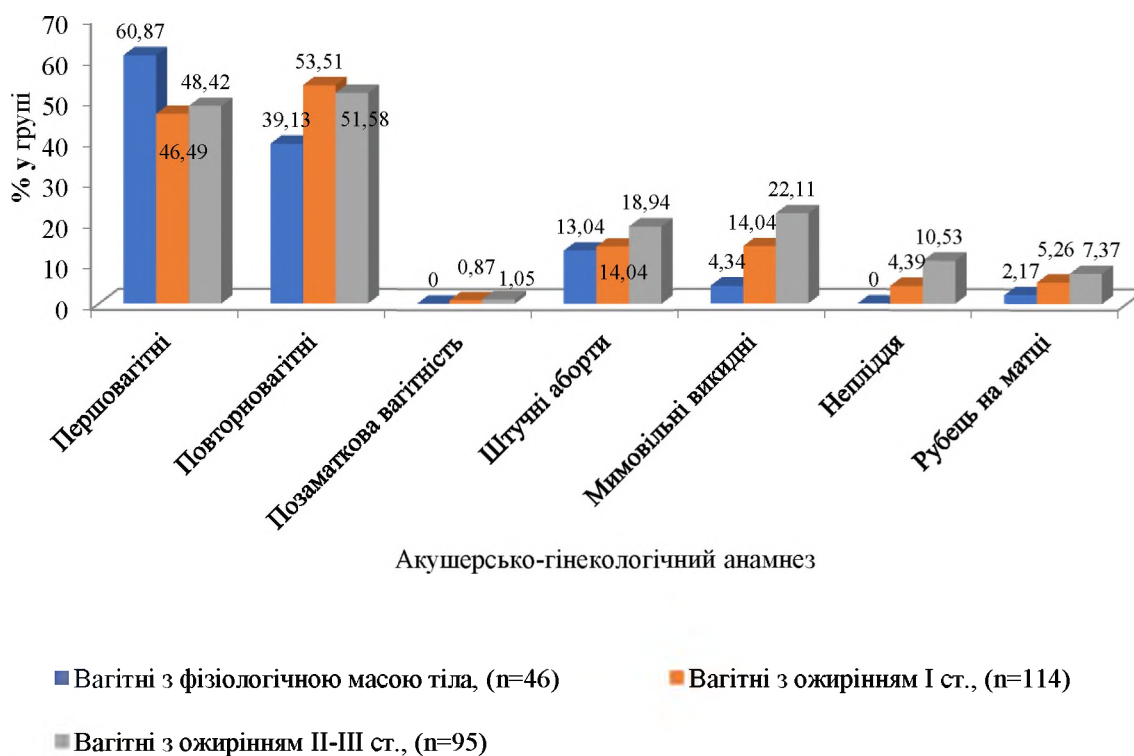


Рис. 3.2 – Акушерсько-гінекологічний анамнез у обстежених вагітних жінок з фізіологічною масою тіла та з ожирінням (абс. число, %)

Примітка. Достовірні показники, що одержані за допомогою статистичного показника відношення шансів (OR, odds ratio), представлено у додатку А2.

При проведенні аналізу акушерсько-гінекологічного анамнезу нами не було зафіксовано випадків непліддя серед жінок контрольної групи, однак даною патологією страждали в анамнезі 5 жінок (4,39% випадків) із ожирінням I ступеня, а у жінок із ожирінням II-III ступенів непліддя зустрічалось у кожної десятої жінки (10,53% випадків) (рис. 3.2).

Вплив ожиріння на репродуктивну функцію, особливо пов'язану з овуляторними порушеннями, головним чином обумовлено нейроендокринними механізмами, які перешкоджають фізіологічному

функціонуванню яєчників і здатні впливати на швидкість овуляції та сприйнятливість ендометрія до імплантації. Жінки з ожирінням, навіть із нормальним менструальним циклом та, очевидно, нормальною фертильністю, мають менший рівень циркуляції гонадотропінів, естрадіолу та інгібіну у фолікулярній фазі, що свідчить про гальмівний вплив стану ожиріння, як такого, на вироблення цих гормонів [286, 287].

Оскільки ожиріння патогенетично пов'язане із запаленням, усі механізми, що беруть участь у диференціації та дозріванні ооцитів, включаючи гормони, білки та розчинні фактори, що виділяються адипоцитами, у своїй фізіології дерегулюються та впливають на них. Таким чином, прямий вплив жирової тканини на зниження потенціалу фертильності у жінок ґрунтується на порушенні основних молекулярних механізмів, які регулюють нормальну біологічну активність клітинних компонентів репродуктивних органів жінки, які також контролюються за допомогою осі яєчники-гіпофіз-гіпоталамус, чим і пояснюється зростання випадків перинатальних втрат та непліддя пропорційно до зростання ІМТ [288, 289].

3.2. Особливості клінічного перебігу вагітності у жінок досліджуваних груп

У жінок із супутнім ожирінням I-III ступенів, вагітність у яких проходила на фоні застосування ЛПК, спостерігалось зниження випадків пізнього мимовільного викидня, порівнюючи із показниками із групами вагітних із супутнім ожирінням I-III ступенів, які не застосовували запропонований нами ЛПК: 14,29% проти 10,00% випадків відповідно, ($p < 0,05$) серед вагітних із ожирінням I ступеня; 19,51% проти 16,00% випадків відповідно, ($p < 0,05$) серед вагітних із ожирінням II-III ступенів (табл. 3.1, додаток А3).

Частота виникнення ускладнень під час вагітності у жінок із фізіологічною масою тіла, супутнім ожирінням без застосування ЛПК та на фоні застосування ЛПК (абс. число, %)

Ускладнення вагітності:	Вагітні із фізіологічною масою тіла, (n=33)		Вагітні із ожирінням I ступеня, (n=49)		Вагітні із ожирінням I ст., які використовували ЛПК, (n=40)		Вагітні із ожирінням II-III ст., (n=41)		Вагітні із ожирінням II-III ст., які використовували ЛПК, (n=25)	
	A	%	A	%	A	%	A	%	A	%
Загроза пізнього мимовільного викидня	0	0	7	14,29	4	10,00	8	19,51	4	16,00
Загроза передчасних пологів	0	0	8	16,33	5	12,50	8	19,51	3	12,00
Порушення структури та функції плаценти (за даними УЗД)	1	3,03	14	26,53	5	12,50	14	34,15	5	20,00
ЗРП	0	0	1	2,04	0	0	1	2,44	0	0
Сповільнений кровотік в артеріях пуповини	0	0	2	4,08	0	0	2	4,88	0	0
БПП (7 балів і нижче)	0	0	2	4,08	0	0	3	7,32	1	4,00
Дистрес плода	0	0	0	0	0	0	1	2,44	0	0
Багатоводдя	0	0	2	4,08	0	0	4	9,76	1	4,00
Маловоддя	0	0	7	14,29	3	7,50	8	19,51	3	12,00
Внутрішньоутробне інфікування	0	0	6	12,24	4	10,00	7	17,07	2	8,00
Анемія	0	0	12	24,49	5	12,50	13	31,71	5	20,00

Примітка. Достовірні показники, що одержані за допомогою статистичного показника відношення шансів (OR, odds ratio), представлено у додатку А3.

Загроза передчасних пологів з меншою частотою спостерігалась у вагітних із ожирінням I ступеня, які застосовували ЛПК порівнюючи із показниками вагітних із ожирінням I ступеня, які дотримувались загальноприйнятої схеми профілактики ПЕ (16,33% проти 12,50% випадків відповідно, $p > 0,05$), та достовірно з меншою частотою виникала у жінок із ожирінням II-III ступенів, які застосовували ЛПК порівнюючи із жінками із

ожирінням II-III ступенів, які утримались від його застосування (19,51% проти 12,00% випадків відповідно, $p < 0,05$) (табл. 3.1, додаток А3).

Оцінюючи перебіг вагітності у жінок із супутнім ожирінням, які застосовували розроблений нами ЛПК, можна відмітити покращення перебігу за рахунок поліпшення функціонування фетоплацентарного комплексу. Порушення структури та функції плаценти, за даними УЗД, достовірно рідше спостерігались у вагітних із супутнім ожирінням I-III ступенів, вагітність у яких проходила на фоні застосування ЛПК, порівнюючи із показниками вагітних із ожирінням I-III ступенів, які дотримувались загальноприйнятої схеми профілактики ПЕ: 26,53% проти 12,50% випадків відповідно, ($p < 0,05$) серед вагітних із ожирінням I ступеня; 34,15% проти 20,00% випадків, відповідно ($p < 0,05$), серед вагітних із ожирінням II-III ступенів (табл. 3.1, додаток А3).

Сповільнений кровотік в артеріях пуповини (опираючись на дані доплерометрії) мав місце лише у вагітних жінок із супутнім ожирінням, які не використовували запропонований нами ЛПК (табл. 3.1). У групах вагітних жінок із ПЕ, сповільнений кровотік в артеріях пуповини частіше виникав у вагітних із супутнім ожирінням, які не застосовували ЛПК, і не спостерігався у групах вагітних із ПЕ, яка виникла на фоні застосування ЛПК (табл. 3.2).

ЗРП (діагностована на підставі критеріїв Наказу МОЗ України № 782 від 29.12.2005 року) виникала лише у вагітних жінок з ожирінням, які не застосовували ЛПК і не спостерігалась у групі вагітних із фізіологічною масою тіла та у групах вагітних, які отримували ЛПК (табл. 3.1). ЗРП значно частіше виникала у групах вагітних із ПЕ, однак не була зафіксованою у групах вагітних із ПЕ, яка виникла на фоні застосування ЛПК (табл. 3.2). Зниження показників біофізичного профілю плода (БПП) до 7 балів та нижче, спостерігалось частіше у жінок із ожирінням II-III ступенів порівнюючи із вагітними з ожирінням I ступеня. В 1,9 разів рідше знижений показник БПП спостерігався у вагітних жінок із ожирінням II-III ступенів при застосуванні ЛПК зіставляючи із частотою виникнення у вагітних жінок із

ожирінням II-III ступенів без застосування ЛПК (7,32% проти 4,08% відповідно $p < 0,05$) (табл. 3.1, додаток А3), та не спостерігалось у вагітних жінок із фізіологічною масою (табл. 3.1). Дистрес плода під час вагітності, що був підтверджений за допомогою УЗД, за рахунок зниження показників БПП до 4 балів та нижче (на підставі критеріїв Наказу МОЗ України № 900 від 27.12.2006 року), виник лише у жінок із ожирінням II-III ступенів та вказує на те, що вагітні із більш вираженими ступенями ожиріння гірше піддаються медикаментозній корекції порівнюючи із вагітними з I ступенем ожиріння (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Аналіз перебігу вагітності у жінок із фізіологічною масою тіла, супутнім ожирінням та ПЕ без застосування ЛПК та на фоні застосування ЛПК

Ускладнення вагітності:	Вагітні із фізіологічною масою тіла, (n=33)		Вагітні із ожирінням I ступеня, (n=49)		Вагітні із ожирінням I ст., які використовували ЛПК, (n=40)		Вагітні із ожирінням II-III ст., (n=41)		Вагітні із ожирінням II-III ст, які використовували ЛПК, (n=25)	
	A	%	A	%	A	%	A	%	A	%
Загроза пізнього мимовільного викидня	0	0	7	14,29	4	10,00	8	19,51	4	16,00
Загроза передчасних пологів	0	0	8	16,33	5	12,50	8	19,51	3	12,00
Порушення структури та функції плаценти (за даними УЗД)	1	3,03	14	28,57	5	12,50	14	34,15	5	20,00
ЗРП	0	0	1	2,04	0	0	1	2,44	0	0
Сповільнений кровотік в артеріях пуповини	0	0	2	4,08	0	0	2	4,88	0	0
БПП (7 балів і нижче)	0	0	2	4,08	0	0	3	7,32	1	4,00
Дистрес плода	0	0	0	0	0	0	1	2,44	0	0
Багатоводдя	0	0	2	4,08	0	0	4	9,76	1	4,00
Маловоддя	0	0	7	14,29	3	7,50	8	19,51	3	12,00
Внутрішньоутробне інфікування	0	0	6	12,24	4	10,00	7	17,07	2	8,00
Анемія	0	0	12	24,49	5	12,50	13	31,71	5	20,00

Примітка. Достовірні показники, що одержані за допомогою статистичного показника відношення шансів (OR, odds ratio), представлено у додатку А4.

Аналізуючи перебіг вагітності у досліджуваних групах із ПЕ було виявлено, що випадки ранньої (до 34 тижнів вагітності) та тяжкої ПЕ мали місце лише у групах вагітних, які не застосовували ЛПК. ПЕ, яка все ж таки маніфестувала на фоні використання ЛПК, виникала після 35 тижнів вагітності та класифікувалась як помірна, що більш позитивно впливало на стан новонароджених та породіль. Маніфестація ранньої ПЕ вимагала проведення профілактики респіраторного дистрес синдрому плода, мала більш важкий перебіг та призводила до передчасного родорозрішення (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Перебіг прееклампсій у жінок досліджуваних груп

Ускладнення вагітності:	Вагітні із фізіологічною масою тіла та ПЕ, (n=13)		Вагітні із ожирінням I ст. та ПЕ, (n=19)		Вагітні із ожирінням I ст та ПЕ, яка маніфестувала на фоні застосування ЛПК, (n=6)		Вагітні із ожирінням II-III ст. та ПЕ, (n=22)		Вагітні із ожирінням II-III ст. та ПЕ, яка маніфестувала на фоні застосування ЛПК, (n=7)	
	A	%	A	%	A	%	A	%	A	%
Помірна прееклампсія	12	92,31	16	84,21	5	83,33	15	68,18	6	85,71
Тяжка прееклампсія	1	7,7	1	5,26	0	0	2	9,09	0	0
Поєднана прееклампсія	0	0	2	10,53	1	16,66	5	22,73	1	14,29
Рання прееклампсія	0	0	0	0	0	0	3	13,64	0	0
Пізня прееклампсія	13	100,0	19	100,0	6	100,0	19	86,36	7	100,0

Достовірні показники, що одержані за допомогою статистичного показника відношення шансів (OR, odds ratio), представлено у додатку А5.

Підсумовуючи отримані результати, зауважимо, що на основі оцінки показника співвідношення шансів (OR), ймовірність виникнення ранньої ПЕ та розвитку тяжкої ПЕ є вищою у групі вагітних із фактором ризику – ожирінням II-III ступенів (додаток А5). Достовірно частіше випадки тяжкої ПЕ спостерігались у групі вагітних із ожирінням II-III ступенів порівнюючи

із групою вагітних із ожирінням I ступеня (OR 1,800; 95% CI [0,150-21,570], $p < 0,05$) та при порівнянні із групою вагітних із фізіологічною масою тіла (OR 1,200; 95% CI [0,098-14,691], $p < 0,05$). Випадки ранньої ПЕ мали місце лише у групі вагітних із ожирінням II-III ступенів із частотою 13,64% (табл. 3.3)

Зниження випадків самовільного викидня у пізні терміни вагітності та загрози передчасних пологів при супутньому ожирінні у порівнянні із частотою їх виникнення у вагітних із фізіологічною масою тіла вдалося досягнути шляхом застосування, окрім зберігаючої терапії, ЛПК до складу якого входить донатор NO починаючи з 12 тижнів вагітності, що знаходить своє підтвердження і в інших дослідженнях [290].

Використання обраного нами ЛПК, складові якого підвищують рівень NO в клітинах ендотелію, нормалізують баланс вазопресорів та вазодилататорів, а також відновлюють регіональний кровотік, що є необхідним для задовільного функціонування фетоплацентарного комплексу доводить свою доцільність у роботах і інших дослідників. Оскільки L-аргінін має виражений вплив на стан судинного тонуусу як маткових артерій, так і артерій пуповини, що сприяє нормалізації гемодинаміки в системі мати-плацента-плід [19, 20, 140, 291].

Безпечність та висока ефективність комплексу лікувально-профілактичних заходів із застосуванням препарату L-аргініну для жінок із високим ризиком ПЕ доведена також іншими авторами та дозволяє: зменшити прояви ЕД, частоту ПЕ та частоту виникнення її тяжких форм; знизити частоту інших ускладнень вагітності (загроза передчасних пологів, плацентарна недостатність, дистрес та ЗРП); уникнути перинатальної смертності; покращити стан плода (підвищення БПП) та ототожнюється з нашими даними [26].

Застосування діосміну, у поєднанні із ацетилсаліциловою кислотою, враховуючи його ангіопротекторну та протизапальну дію, що особливо важливі як при ПЕ, так і при ожирінні (оскільки ці стани характеризуються ССЗВ) доведене і іншими науковцями [267, 272].

Комбіноване використання L-аргініну та діосміну демонструє свою ефективність у комплексній профілактиці ПЕ та терапії вагітних із ЗВУРП, а також позитивно впливає на акушерські та перинатальні наслідки у досліджуваних нами вагітних жінок із супутнім ожирінням та доведене іншими науковцями [20, 292].

3.3. Характеристика перебігу пологів та післяпологового періоду у досліджуваних групах жінок

Аналізуючи перебіг пологів у обстежених нами породіль було відмічено, що частота передчасних пологів значно переважала серед жінок у яких була діагностована ПЕ. Найчастіше передчасні пологи виникали у групі вагітних із ПЕ та супутнім ожирінням, які не використовували запропонований нами ЛПК, частота їх склала 17,07% випадків, тобто відбулись у 7 жінок, у двох з яких – до 34 тижнів гестації (на підставі критеріїв Наказу МОЗ України № 624 від 03.11.2008 року) (рис. 3.3).

У ході аналізу отриманих результатів нами відмічено, що достовірно частіше передчасні пологи виникали у групі вагітних із ПЕ та ожирінням I-III ступенів порівняно із групою жінок із фізіологічною масою тіла та ПЕ (OR 1,132; 95% CI [0,204-6,275], $p < 0,05$), також достовірно вищою була кількість передчасних пологів серед вагітних із ПЕ та супутнім ожирінням, порівняно із групою жінок із ожирінням, перебіг вагітності в яких не ускладнювався ПЕ (OR 4,426; 95% CI [1,217-16,098], $p < 0,05$) (рис. 3.3, додаток А6).

Дещо нижчою частота передчасних пологів була у групі жінок із ПЕ та фізіологічною масою тіла – 15,38% випадків, та складала 7,69% випадків у групі жінок із ожирінням та ПЕ, яка виникла на фоні застосування ЛПК, випадків передчасних пологів до 34 тижнів вагітності не відмічалось. Достовірно нижчою частота передчасних пологів була у групі жінок із ожирінням та ПЕ, що маніфестувала на фоні застосування ЛПК у порівнянні

з групою жінок із ожирінням, перебіг вагітності в яких не ускладнювався ПЕ (OR 1,792; 95% CI [0,185-17,395], $p < 0,05$) (рис. 3.3, додаток А6).

Цілком закономірно, що частота вчасних пологів була найвищою у жінок контрольної групи та складала 96,96% випадків, проте у групі жінок із ПЕ та фізіологічною масою тіла складала лише 69,23% випадків (рис. 3.3). Достовірно нижчою частота вчасних пологів була у групі жінок із супутнім ожирінням та ПЕ, порівнюючи із показниками групи жінок із супутнім ожирінням, вагітність у яких протікала без розвитку ПЕ (80,49% проти 91,11% відповідно, $p < 0,05$) (рис. 3.3, додаток А6).

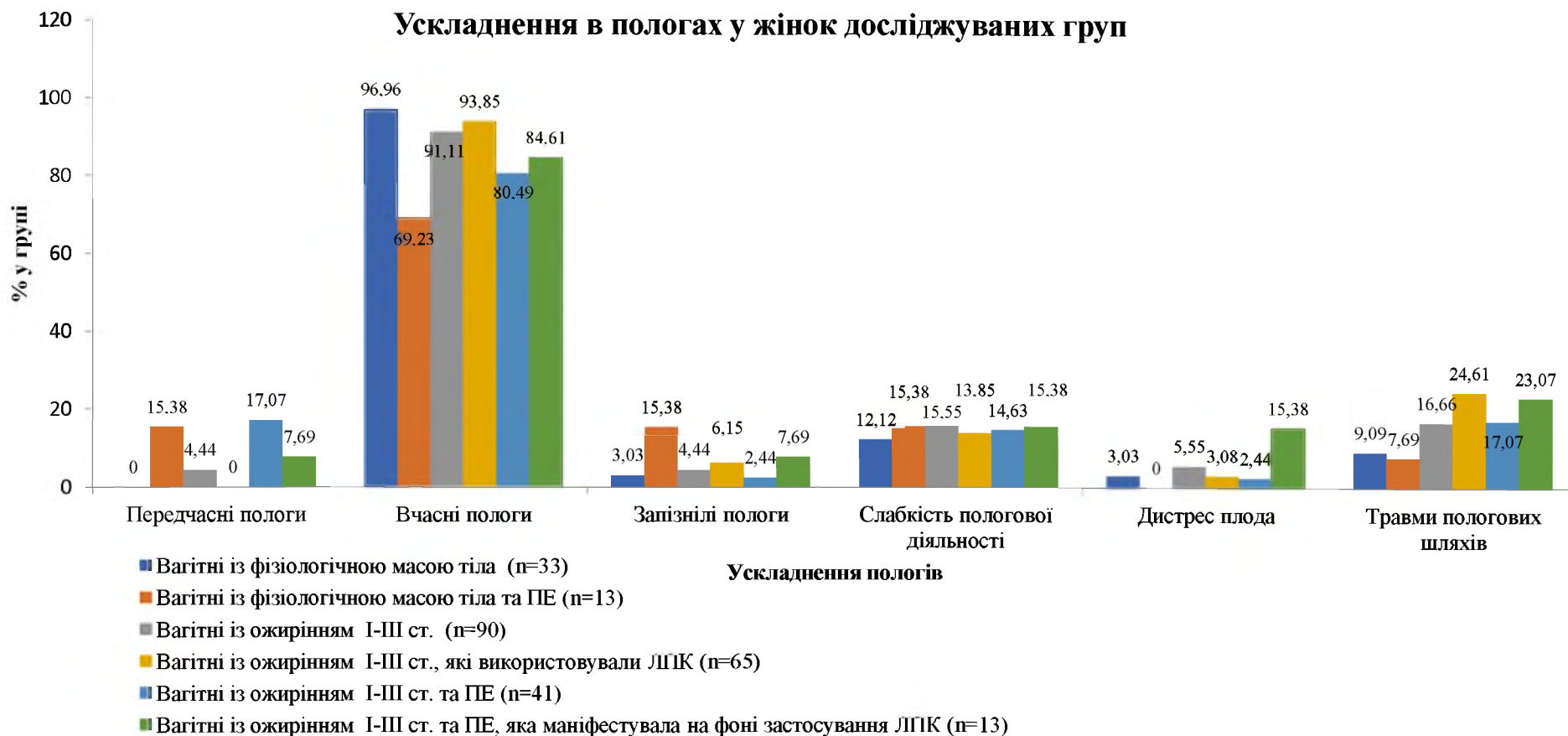


Рис. 3.3. – Ускладнення в пологах у жінок досліджуваних груп

Примітка. Достовірні показники, що одержані за допомогою статистичного показника відношення шансів (OR, odds ratio), представлено у додатку А6.

Таке ускладнення пологів, як слабкість пологової діяльності, з частотою від 12,12% до 15,38% коливалось серед всіх досліджуваних груп (рис. 3.3). Порівняння частоти таких видів травматизму як розрив промежини, піхви, шийки матки, слизової малих статевих губ у досліджуваних групах вагітних не виявляло чіткої залежності від маси тіла та наявності ПЕ (рис. 3.3).

Кровотеча у III періоді пологів ускладнювала пологи лише у 4 жінок із ожирінням (4,44%) та однієї жінки із ПЕ та супутнім ожирінням.

Аналізуючи частоту проведених оперативних втручань серед обстежених нами груп вагітних жінок встановлено, що найчастішим із них було проведення кесарського розтину (КР). Найвища частота КР спостерігалась у групі жінок із ПЕ та ожирінням (41,46%) (рис. 3.4). Дещо нижчий відсоток проведених КР спостерігався у групі вагітних із ПЕ, що маніфестувала на фоні застосування ЛПК та супутнього ожиріння і у групі вагітних із ПЕ та фізіологічною масою тіла (30,77% та 23,08% випадків, відповідно) (рис. 3.4). Значно нижчі показники проведення КР зафіксовані у групах вагітних із супутнім ожирінням, вагітність у яких не ускладнювалась розвитком ПЕ, порівнюючи із групою вагітних із ожирінням та ПЕ (OR 1,510; 95% CI [0,678-3,364], $p < 0,05$), однак все ж таки КР виконувався у кожній четвертій жінки із групи вагітних, які не застосовували ЛПК (у 23 жінок (25,25%), та у кожній п'ятій жінки із групи вагітних, які застосовували ЛПК (14 жінок (21,54%) групи вагітних, які застосовували ЛПК), та найнижчий показник застосування КР наявний у контрольній групі (1 жінка (3,03%)) (рис. 3.4).

У групі вагітних із ПЕ та супутнім ожирінням виконання КР вимагало розширення об'єму оперативного втручання за рахунок проведення резекції сальника та деваскуляризації матки у 5,88% випадків.

Оперативні втручання в пологах у жінок досліджуваних груп

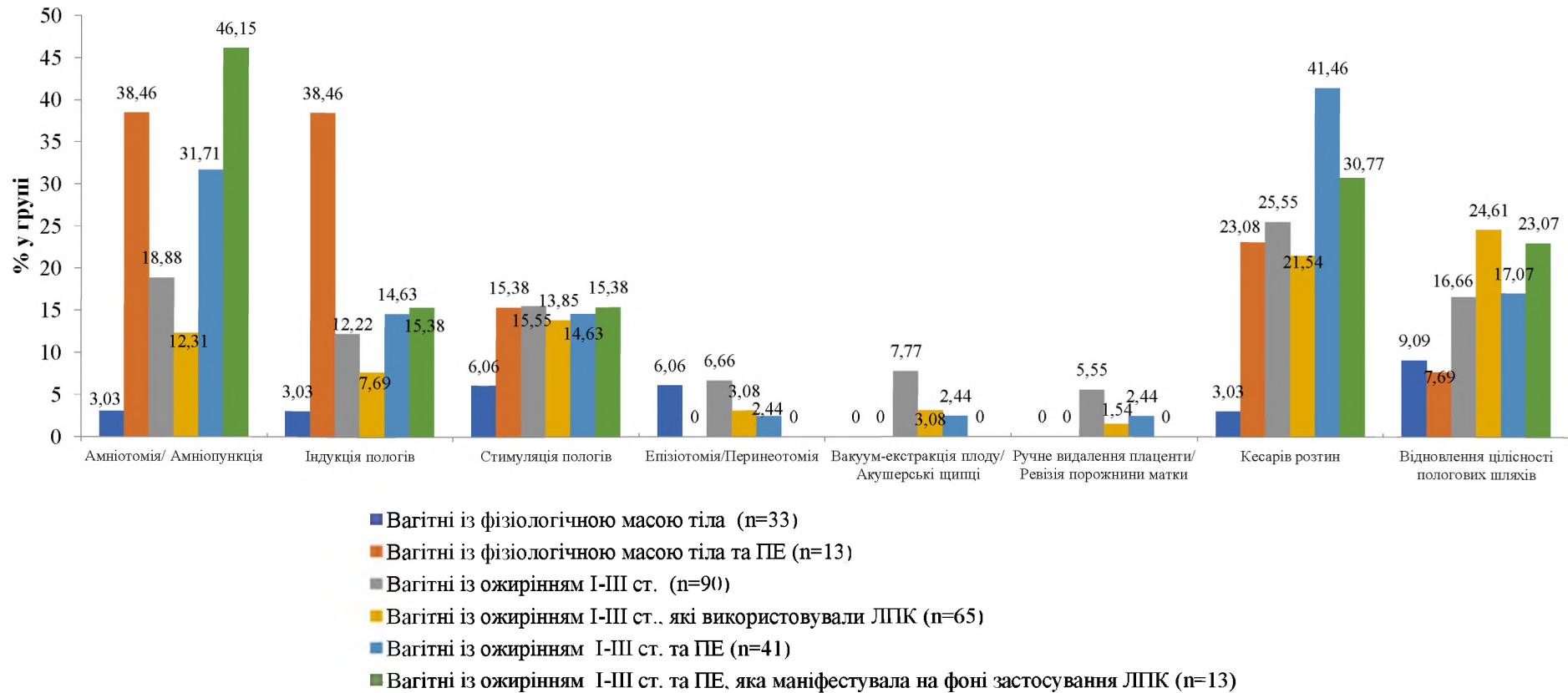


Рис. 3.4. – Оперативні втручання в пологах у жінок досліджуваних груп

Примітка. Достовірні показники, що одержані за допомогою розрахунків відношення шансів – OR (odds ratio), представлено у додатку А7.

Характеризуючи показання до проведення КР у групах вагітних жінок із ПЕ та ожирінням, встановлено, що основними причинами для родорозрішувалась шляхом операції КР були: тяжка ПЕ, наявність рубця на матці (відмова від спроби вагінальних пологів з рубцем на матці), відмова від індукції та родопосилення, родопосилення без ефекту, дистрес плода під час вагітності (за даними УЗД) та у I періоді пологів, тазове передлежання плода.

Найнижча частота проведених КР зафіксована у контрольній групі – 3,03% випадків (1 жінка), причиною КР став дистрес плода у I періоді пологів, який був обумовлений тугим обвиттям пуповиною навколо шиї плода.

Характеризуючи перебіг післяпологового періоду у жінок із досліджуваних нами груп було виявлено, що найчастіше післяпологовий період ускладнювався анемією, найвищий відсоток якої налічувався у групі породіль із ПЕ та супутнім ожирінням – 17,07% (7 жінок) та у 5,55% (5 жінок) породіль із ПЕ та фізіологічною масою тіла – 15,38% (2 жінки), також анемія виявлена у породіль із ожирінням, які не використовували ЛПК, поодинокі випадки анемії спостерігались і у породіль контрольної групи – 3,03% (1 жінка) та у породіль із ожирінням, які використовували ЛПК – 1,54% (1 жінка).

Із нижчою частотою анемія спостерігалась серед жінок, які під час вагітності використовували ЛПК, порівняно із групою жінок, що не застосовували ЛПК під час вагітності (3,08% проти 15,55% випадків відповідно $p < 0,05$), поясненням цьому може слугувати нижчий відсоток ускладнень, що виникали під час вагітності та пологів на фоні застосування ЛПК.

Випадки субінволюції матки у післяпологовому періоді мали місце лише у двох породіль із ожирінням, які не використовували ЛПК – 2,22% та у групі породіль із ПЕ та ожирінням – 2,44% (1 жінка). Таке ускладнення післяпологового періоду як лохіометра, було виявлене у однієї породіллі із ПЕ та фізіологічною масою тіла, що склало 7,69% та у трьох породіль

(4,62%) із ожирінням, які не використовували ЛПК. Одиноким випадком лактостазу мав місце у групі породіль із ПЕ та фізіологічною масою тіла (7,69%). Розходження швів на післяопераційних ранах ускладнювало післяпологовий період у 2 породіль із ожирінням, які не використовували ЛПК (2,22%), та з дещо меншою частотою 1,54% (1 жінка) у породіль із ожирінням, які використовували ЛПК.

Висока частота оперативного розродження серед жінок із ПЕ та ожирінням обумовлює зростання частоти ускладнень у післяпологовому періоді, наявність ожиріння негативно впливає на загоєння післяопераційних ран за рахунок вираженого підшкірно жирового шару та наявності системного запалення із уповільненим перебігом, що притаманне ожирінню та у сукупності факторів подовжує час перебування у родопомічному закладі.

3.4. Характеристика стану новонароджених від жінок із прееклампсією, фізіологічною масою тіла та ожирінням різного ступеня тяжкості

Характеризуючи стан новонароджених дітей у досліджуваних групах було відмічено, що діти народжені у задовільному стані (із оцінкою 7-10 балів, опираючись на шкалу Апгар) із 100,0% частотою (як на 1 так і на 5 хвилини) спостерігались у контрольній групі, у групі жінок із ПЕ та фізіологічною масою тіла та у групі жінок із ожирінням, які використовували ЛПК. Стан одного новонародженого у групі жінок із ожирінням та ПЕ, яка маніфестувала на фоні застосування ЛПК на 1 хвилині життя було оцінено у 6 балів, а на 5 хвилині життя його стан визначався як задовільний. Достовірно нижчими були показники шкали Апгар на 1 хвилині життя серед новонароджених від жінок з ПЕ та супутнім ожирінням I-III ступенів та новонароджених від жінок з ПЕ, що маніфестувала на фоні застосування ЛПК порівнюючи із показниками новонароджених від жінок з ожирінням, вагітність у яких не ускладнювалась ПЕ (табл. 3.4, додаток А8). З оцінкою у

4-6 балів на 1 хвилині життя народились двоє новонароджених дітей із групи жінок із ПЕ та супутнім ожирінням, що склало 4,88% випадків та вимагало проведення реанімаційних заходів у одного новонародженого (2,44%) та у одного новонародженого (2,44%) зберігались такі ж показники і на 5 хвилині життя (табл. 3.4). Відмічено достовірну відмінність при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням I-III ступенів із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ (OR 4,564; 95% CI [0,402-51,834], $p < 0,05$) (табл. 3.4, додаток А8).

У групі вагітних із ожирінням, які не застосовували ЛПК, на 1 хвилині життя у одного новонародженого (1,11% випадків) загальний стан був оцінений у межах 4-6 балів за шкалою Апгар, ще у одного немовляти (1,11% випадків) нижче 4 балів, що вимагало проведення реанімаційних заходів (1,11% випадків) та зафіксовано один випадок (1,11%) мертвонародження (антенатальна загибель плоду у терміні 38 тижнів вагітності). Достовірно частіше первинна реанімація застосовувалась групі вагітних із ожирінням I-III ступенів при порівнянні показників із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ (OR 2,225; 95% CI [0,136-36,474], $p < 0,05$) (табл. 3.4, додаток А8). Кількість новонароджених у задовільному стані становила відповідно 87 дітей (96,66 % випадків). На 5 хвилині життя лише в одного новонародженого (1,11%) стан був оцінений в мажах 4-6 балів (табл. 3.4).

Стан новонароджених досліджуваних груп жінок за шкалою Апгар

Шкала Апгар	Вагітні із фізіологічною масою тіла (n=33)		Вагітні із фізіологічною масою тіла та ПЕ (n=13)		Вагітні із ожирінням I-III ст. (n=90)		Вагітні із ожирінням I-III ст., які використовували ЛПК (n=65)		Вагітні із ожирінням I-III ст. та ПЕ (n=41)		Вагітні із ожирінням I-III ст. та ПЕ, яка маніфестувала на фоні застосування ЛПК (n=13)	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
1 хвилина:												
7-10 балів	33	100,0	13	100,0	87	96,66	65	100,0	39	95,12	13	100
4-6 балів	0	0	0	0	1	1,11	0	0	2	4,88	0	0
< 4 балів	0	0	0	0	1	1,11	0	0	0	0	0	0
Мертвонароджені	0	0	0	0	1	1,11	0	0	0	0	0	0
5 хвилина:												
7-10 балів	33	100,0	13	100,0	88	97,78	65	100,0	39	95,12	13	100
4-6 балів	0	0	0	0	1	1,11	0	0	1	2,44	0	0
< 4 балів	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Первинна реанімація	0	0	0	0	1	1,11	0	0	1	2,44	0	0

Примітка. Достовірні показники, що одержані за допомогою розрахунків відношення шансів – OR (odds ratio), представлено у додатку А8.

Оцінюючи показники маси тіла новонароджених від досліджуваних нами груп жінок було виявлено, що найвища кількість дітей народжених із масою нижче 2500 грам була зосереджена у групі жінок, вагітність яких ускладнювалась ПЕ – 6 немовлят (14,63% випадків) народжених від жінок з супутнім ожирінням та ПЕ та 2 немовлят (15,38% випадків) у групі жінок із ПЕ та фізіологічною масою тіла; 4 дітей (4,44% випадків) із таким ваговим показником народились у групі жінок із ожирінням, які не застосовували ЛПК; 1 дитина (1,54% випадків) народжена у групі жінок із ожирінням, які застосовували ЛПК; не зареєстровані такі показники у контрольній групі та у групі жінок із ожирінням та ПЕ, яка маніфестувала на фоні застосування ЛПК (рис. 3.5).

Достовірно нижчою була кількість новонароджених із масою тіла нижче 2500 грам у групі жінок із ожирінням, які використовували ЛПК, порівняно із показниками групи жінок із ожирінням, які не використовували ЛПК (OR 1,100; 95% CI [0,460-2,632], $p < 0,05$). Вірогідно вищою кількістю новонароджених із масою тіла менше 2500 грам спостерігалась у групі вагітних з ожирінням I-III ступенів та ПЕ порівняно з групою жінок із ожирінням I-III ступенів, вагітність у яких не ускладнювалась ПЕ (OR 10,971; 95% CI [1,269-94,828], $p < 0,05$) (рис. 3.5, додаток А9).

Найвища кількість новонароджених із нормальними ваговими показниками (2500-4000 грам) була зосереджена у контрольній групі, що склало 93,94% випадків (31 новонароджений), а найнижчий у групі жінок із ожирінням та ПЕ – 75,61% випадків (31 новонароджений) ($p < 0,05$) (рис. 3.5, додаток А9).

Достовірною була різниця цих показників між контрольною групою та групою вагітних із ПЕ та фізіологічною масою тіла ($p < 0,05$) та зіставляючи показники груп жінок із ожирінням I-III ступенів без ПЕ та групою жінок із ПЕ та ожирінням I-III ступенів ($p < 0,05$) (рис. 3.5, додаток А9).

Показники маси тіла новонароджених досліджуваних груп жінок

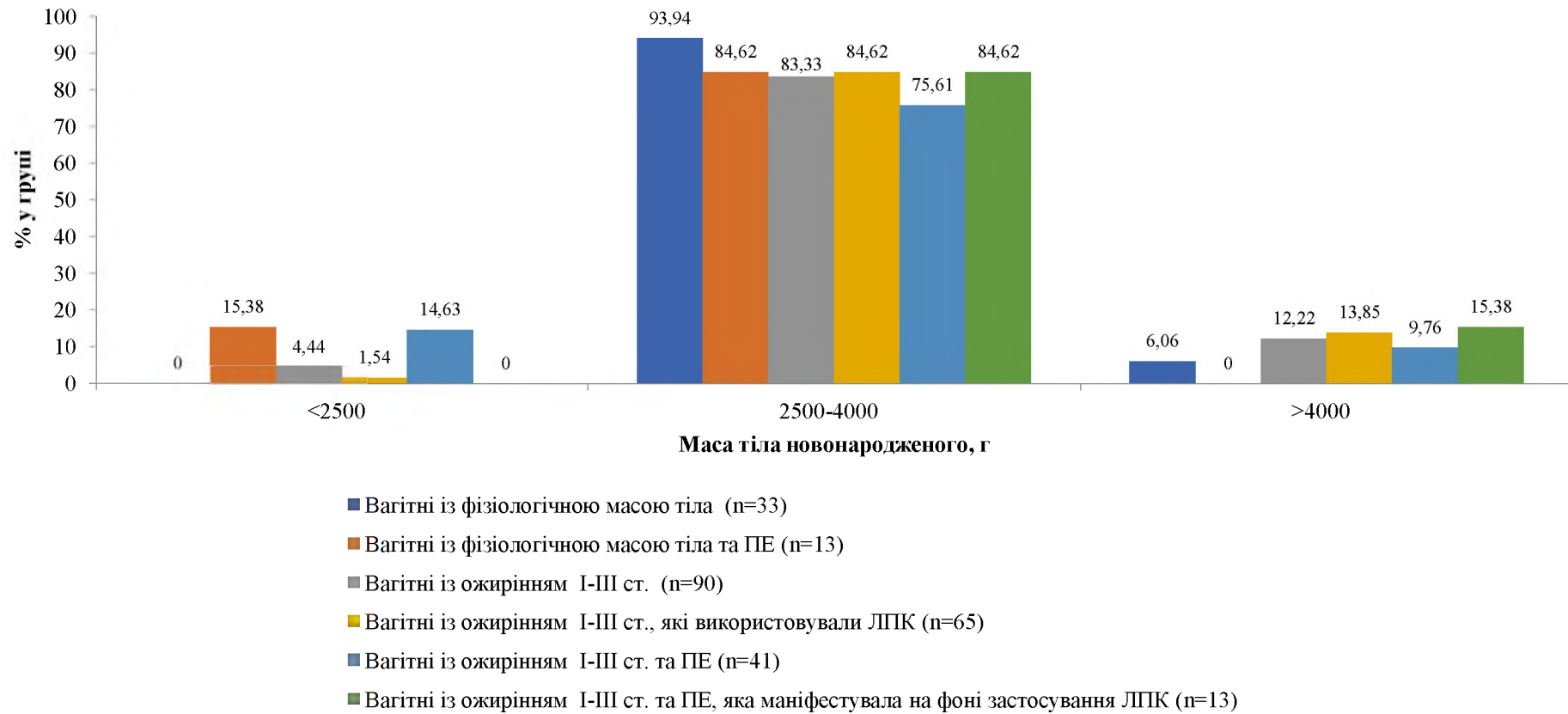


Рис. 3.5 – Показники маси тіла новонароджених досліджуваних груп жінок

Примітка. Достовірні показники, що одержані за допомогою розрахунків відношення шансів – OR (odds ratio), представлено у додатку А9.

Народження дітей із великою масою тіла (більше 4000 грам) із частотою 6,06% випадків (2 новонароджених) спостерігались у контрольній групі; із частотою 12,22% випадків (11 новонароджених) у групі жінок із ожирінням; у 13,85% випадків (9 новонароджених) у групі жінок із ожирінням, які застосовували ЛПК; у 9,76% випадків (4 новонароджених) у групі жінок із ПЕ та ожирінням; у 15,38% випадків (2 новонароджених) у групі жінок із ожирінням та ПЕ, яка маніфестувала на фоні застосування ЛПК (рис. 3.5, додаток А9).

Із діагнозом «здорова дитина» народились 29 немовлят (87,87% випадків) у контрольній групі; дещо нижчий показник виявлений у групі жінок із ожирінням, які застосовували ЛПК – 53 немовлят (81,54% випадків); 9 новонароджених (69,23% випадків) у групі жінок із ожирінням та ПЕ, яка маніфестувала на фоні застосування ЛПК; 57 немовлят (64,04% випадків) у групі жінок із ожирінням; найнижчий відсоток здорових дітей зафіксований у групах жінок із ПЕ: 22 дитини (53,66% випадків) у групі жінок із ПЕ та ожирінням; 8 дітей (61,54% випадків) у групі жінок із ПЕ та фізіологічною масою тіла (рис. 3.5).

Фізіологічна жовтяниця виникала у 6 новонароджених (6,74% випадків) у групі жінок із ожирінням; у 1 новонародженого (1,54% випадків) у групі жінок із ожирінням, які застосовували ЛПК; у 2 новонароджених (4,88% випадків) у групі жінок із ПЕ та ожирінням та у 2 новонароджених (15,39% випадків) у групі жінок із ожирінням та ПЕ, яка маніфестувала на фоні застосування ЛПК (рис. 3.5).

Асфіксія при народженні з найвищою частотою зустрічалась у групі вагітних із ПЕ та ожирінням, де виникала у 2 дітей, що становить 4,88% випадків, із меншою частотою у групі жінок із ожирінням – 2 дитини, що становить 2,25% випадків ($p < 0,05$), в інших групах випадків асфіксії при народженні не зафіксовано (табл. 3.5, додаток А10).

Таблиця 3.5

Характеристика стану новонароджених досліджуваних груп жінок

Показники	Вагітні із фізіологічною масою тіла (n=33)		Вагітні із фізіологічною масою тіла та ПЕ (n=13)		Вагітні із ожирінням I-III ст. (n=89)		Вагітні із ожирінням I-III ст., які використовували ЛПК (n=65)		Вагітні із ожирінням I-III ст. та ПЕ (n=41)		Вагітні із ожирінням I-III ст. та ПЕ, яка маніфестувала на фоні застосування ЛПК (n=13)	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Здорова дитина	29	87,87	8	61,54	57	64,04	53	81,54	22	53,66	9	69,23
Фізіологічна жовтяниця	0	0	2	15,38	6	6,74	1	1,54	2	4,88	2	15,39
Асфіксія при народженні	0	0	0	0	2	2,25	0	0	2	4,88	0	0
ВУІ	2	6,06	2	15,38	23	25,84	8	12,31	8	19,51	3	23,08
Гемолітична хвороба новонароджених	0	0	0	0	3	3,37	0	0	0	0	0	0
Жовтяниця недоношених	0	0	2	15,38	0	0	0	0	0	0	0	0
Передчасно народжена дитина	0	0	2	15,38	4	4,49	0	0	7	17,07	1	7,69
Маловагова дитина до гестаційного віку	0	0	1	7,69	2	2,25	0	0	3	7,32	0	0
Пологова травма	1	3,03	0	0	4	4,49	3	4,62	3	7,32	0	0
Вроджені вади розвитку	1	3,03	0	0	7	7,87	0	0	2	4,88	0	0
Ураження ЦНС	1	3,03	2	15,38	4	4,49	0	0	5	12,19	1	7,69
Ураження системи дихання	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2,44	0	0

Примітка. Достовірні показники, що одержані за допомогою розрахунків відношення шансів – OR (odds ratio), представлено у додатку А10.

Випадки внутрішньоутробного інфікування (ВУІ) плода за даними УЗД, та випадки, які проявлялися у новонароджених кон'юктивітом, пневмонією, піодермією, із більшою частотою зустрічались у групах жінок із ожирінням: 25,84% випадків (23 новонароджених) у групі жінок із ожирінням; 23,08% випадків (3 новонароджених) у групі жінок із ожирінням та ПЕ, яка маніфестувала на фоні застосування ЛПК та 19,51% випадків (8 новонароджених) у групі жінок із ожирінням та ПЕ. Нижча кількість випадків ВУІ плода зафіксована у групі жінок із ожирінням, які використовували ЛПК – 15,38% випадків (2 новонароджених), у групі жінок із ПЕ та фізіологічною масою тіла і 6,06% випадків (2 новонароджених) у контрольній групі (табл. 3.5, додаток А10).

Гемолітична хвороба новонароджених по системі АВ0/Rh виникала у 3,37% (3 новонароджених) у групі жінок із ожирінням та не зустрічалась серед немовлят інших досліджуваних нами груп. Жовтяниця недоношених із частотою 15,38% (2 новонароджених) зустрічалась лише у групі із ПЕ та фізіологічною масою тіла (табл. 3.5).

Частота дітей із діагнозом «передчасно народжена дитина» була найвищою серед груп жінок у яких виникала ПЕ. Майже кожна п'ята дитина у групі жінок із ПЕ та ожирінням народилась передчасно – 17,07% (7 дітей), дещо нижчий показник передчасно народжених дітей у групі жінок із ПЕ та фізіологічною масою тіла – 15,38% (2 дітей), а у групі жінок із ожирінням та ПЕ, що маніфестувала на фоні застосування ЛПК цей показник склав 7,69% (1 дитина). Достовірно частіше передчасно народжені діти спостерігалися у групі вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ у порівнянні із групою жінок із ожирінням I-III ступенів, вагітність у яких не ускладнювалась ПЕ (OR 4,426; 95% CI [1,217-16,098], $p < 0,05$) (табл. 3.5, додаток А10). Найнижчий показник передчасно народжених дітей спостерігався у групі жінок із ожирінням та склав 4,49% (4 дітей), не зафіксовано випадків народження дітей з гестаційним віком до 37 тижнів у контрольній групі та у групі жінок із ожирінням, які застосовували ЛПК (рис. 3.5).

Найвагоміший відсоток дітей, які з'явилися на світ з діагнозом «маловагова дитина до гестаційного віку» сконцентрований у групі жінок в яких ПЕ виникла на фоні супутнього ожиріння та складає 7,32% випадків (3 дитини) та у групі жінок із ПЕ та фізіологічною масою тіла – 7,69% (1 дитина), випадки народження маловагових дітей до гестаційного віку також зустрічались та у групі жінок із ожирінням (2 дитини), що склало 2,25% (табл. 3.5).

Пологовий травматизм не перевищував 7,32% випадків серед досліджуваних нами груп, та представляв собою перелом ключиці і кефалогематоми. Пологової травми зазнали 3,03% випадків (1 дитина) серед обстежених дітей контрольної групи; 4,49% випадків (4 дітей) від групи жінок із ожирінням; 4,62% випадків (3 дитини) від групи жінок із ожирінням, які застосовували ЛПК; 7,32% випадків (3 дитини) від групи жінок із ПЕ та ожирінням (табл. 3.5).

Відсоток випадків вроджених вад розвитку серед дітей досліджуваних нами груп коливався в межах 3-8%, найчастіше діагностувалась вроджена вада серця: дефект міжшлуночкової перетинки (у 4 дітей серед всього загалу) та поодинокі випадки таких патологій, як: гіпоспадія статевого члена, атрезія ануса, синдактилія II-III пальців правої стопи, вроджена деформація правої стопи, крипторхізм. Вроджені вади розвитку виявлені у 3,03% випадків (1 дитина) серед контрольної групи, у 7,87% випадків (7 дітей) серед групи жінок із ожирінням, у 4,88% випадків (2 дітей) серед групи жінок із ПЕ та ожирінням (табл. 3.5).

При аналізі випадків уражень центральної нервової системи (ЦНС) нами було відмічено, що їх частота була значно вищою серед дітей народжених від матерів із ПЕ: 12,19% випадків (5 дітей) зафіксовано у групі новонароджених від жінок із ПЕ та супутнім ожирінням, 15,38% випадків (2 дітей) – у групі новонароджених від жінок із ПЕ та фізіологічною масою тіла. Достовірно частіше випадки ураження ЦНС діагностувались серед новонароджених від матерів із ПЕ та фізіологічною масою тіла порівнюючи із групою контролю

(15,38% випадків проти 3,03% випадків, відповідно (OR 5,818; 95% CI [0,479-70,621], $p < 0,05$) (табл. 3.5, додаток А10), також достовірною була різниця при порівнянні новонароджених від матерів із ПЕ та ожирінням I-III ступенів порівнюючи із групою новонароджених від матерів із ожирінням I-III ступенів, що не страждали ПЕ (4,49% випадків проти 12,19% випадків відповідно, (OR 2,951; 95% CI [0,749-11,631], $p < 0,05$), (табл. 3.5, додаток А10), та при порівнянні показників групи контролю із групою новонароджених від матерів із ПЕ та ожирінням I-III ступенів (3,03% випадків проти 12,19% випадків відповідно, (OR 5,818; 95% CI [0,479-70,621], $p < 0,05$). Дещо нижчий відсоток випадків ураження ЦНС спостерігався у дітей народжених від групи жінок із ожирінням та ПЕ, яка маніфестувала на фоні застосування ЛПК – 7,69% випадків (1 дитина), та ще з більш нижчою частотою серед дітей народжених від групи жінок із ожирінням, вагітність у яких не ускладнювалась ПЕ – 4,49% випадків (4 дитини), а також у контрольній групі – 3,03% випадків (1 дитина) (табл. 3.5). Ураження ЦНС представлені у вигляді таких патологічних станів, як: неонатальна енцефалопатія, набряк головного мозку, гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС та внутрішньо-шлуночкові крововиливи.

Випадок ураження дихальної системи, що представлений респіраторним дистрес-синдром новонароджених та дихальною недостатністю виник у передчасно народженої дитини від жінки, що страждали ПЕ – 2,44% випадки (табл. 3.5).

Отже, проведений аналіз стану новонароджених у досліджуваних нами групах демонструє, що кількість передчасно народжених дітей та дітей, які страждали внутрішньоутробно, був значно вищим серед дітей, які народились від матерів вагітність яких ускладнювалась ПЕ та матерів, що страждають ожирінням, і, як наслідок, спричинило в подальшому збільшення частоти захворюваності серед даних дітей.

Заклучення:

1. Порівнюючи частоту випадків екстрагенітальної патології у вагітних із ожирінням та вагітних із прееклампсією, що виникла на фоні супутнього ожиріння із вагітними з фізіологічною масою тіла спостерігається зростання: серцево-судинних захворювань у 2,0 рази та у 2,4 рази, відповідно; захворювань сечовидільної системи у 2,5 рази та у 2,1 рази, відповідно; захворювань нервової системи у 2,5 рази та у 5,5 рази, відповідно, порівнюючи із вагітними із фізіологічною масою тіла.

2. Дані акушерсько-гінекологічного анамнезу вказують на негативний вплив ожиріння на репродуктивну функцію, за рахунок збільшення частоти випадків: мимовільного викидня у вагітних із ожирінням та вагітних із прееклампсією, що виникла на фоні супутнього ожиріння у 3,2 рази та у 5,1 рази, відповідно; кількості жінок із рубцем на матці, що спричинено ускладненим перебігом попередніх вагітностей та пологів у 2,4 рази та у 3,4 рази, відповідно, порівнюючи із вагітними із фізіологічною масою тіла.

3. Ускладнений перебіг вагітності за рахунок випадків загрози пізніх мимовільних викиднів та передчасних пологів, а також дисфункції плаценти і її наслідків (ЗРП, сповільнений кровоток в артеріях пуповини, маловоддя, дистрес плода) із вищою частотою зустрічався серед вагітних із ожирінням та серед вагітних із ПЕ та фізіологічною масою тіла, однак найвищий показник ускладнень зосереджений саме у групі вагітних жінок із ПЕ та супутнім ожирінням, що дозволяє розглядати ожиріння як обтяжуючий фактор перебігу вагітності.

4. Застосування запропонованого нами ЛПК для вагітних із супутнім ожирінням здійснює позитивний вплив на функціонування фетоплацентарного комплексу та допомагає знизити відсоток ускладнень вагітності пов'язаних із плацентарною дисфункцією (відсутність випадків ЗРП та сповільненого кровотоку в артеріях пуповини) у порівнянні із вагітними, що не застосовували ЛПК ($p < 0,05$).

5. Аналіз перебігу ПЕ серед досліджуваних нами груп вагітних із даним ускладненням вагітності демонструє, що у жінок із вираженим ожирінням, тобто II-III ступенів тяжкості у 1,7 раза частіше виникає тяжка та рання ПЕ порівнюючи із групами жінок, у яких ПЕ виникла на фоні фізіологічної маси тіла та супутнього ожиріння I ступеня, та здебільшого є поєднаною (22,73%) і може свідчити, що саме ожиріння являється тригерним фактором для ПЕ.

6. Застосування запропонованого нами ЛПК для вагітних із супутнім ожирінням дозволяє зменшити частоту виникнення ПЕ та її тяжких форм, а також ризик розвитку ранньої ПЕ.

7. Характеристика перебігу пологів у досліджуваних нами жінок вказує на збільшення частоти оперативного розродження (в основному за рахунок проведення кесарського розтину) серед вагітних із ПЕ та є найвищою серед жінок із ПЕ, що розвинулась на фоні супутнього ожиріння.

8. Тяжкий перебіг ПЕ та її рання маніфестація у жінок із супутнім ожирінням обумовлюють підвищений відсоток передчасно народжених дітей та ризик розвитку у новонароджених асфіксії, гіпоксично-ішемічних ураження ЦНС, порушень дихальної функції.

Основні положення цього розділу висвітлені в таких працях:

1. Зелінка-Хобзей М. М. Особливості перебігу вагітності у жінок із супутнім ожирінням на фоні застосування лікувально-профілактичного комплексу, спрямованого на запобігання виникнення прееклампсії / М. М. Зелінка-Хобзей // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. – 2021. – Т.21, №2(74). – С. 51-56.
2. Зелінка-Хобзей М. М. Характеристика стану новонароджених від жінок із прееклампсією, фізіологічною масою тіла та ожирінням / М. М. Зелінка-Хобзей, К. В. Тарасенко, Л. А. Нестеренко. //

Український журнал медицини, біології та спорту. – 2022 – Т. 7, № 2 (36). – С. 101-108.

3. Тарасенко К. В. Роль метаболічних порушень у вагітних жінок з ожирінням у виникненні акушерської патології / К. В. Тарасенко, М. М. Зелінка-Хобзей, Л. А. Нестеренко // Международный научно-практический журнал репродуктивное здоровье восточная европа. Контroversии в современном акушерстве: преэклампсия и преждевременные роды. Сборник материалов конференции 22-23 марта 2019 г., Киев, Украина. – С. 45-48.
4. Зелінка-Хобзей М. М. Оцінка функціонування фетоплацентарного комплексу у вагітних жінок із супутнім ожирінням, які отримували комплексну профілактику преєклампсії / М. М. Зелінка-Хобзей, Ю. В. Пасічник // XXV Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених (Тернопіль, 12-14 квітня 2021 р.): матеріали конгресу. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2021. – С. 102-103.
5. Зелінка-Хобзей М. М. Ожиріння як фактор виникнення акушерських та перинатальних ускладнень / М. М. Зелінка-Хобзей, К. В. Тарасенко // Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я» (Полтава, 22 листопада 2019 р.): матеріали конференції. – Полтава, 2019. – С. 33.
6. Тарасенко К. В. «Акушерські та перинатальні ускладнення у вагітних із преєклампсією на фоні супутнього ожиріння» К. В. Тарасенко, М. М. Зелінка-Хобзей // Pain, anaesthesia & intensive care. – 2021. №3(96). – P. 106.

РОЗДІЛ 4

ФАКТОР РОСТУ ЕНДОТЕЛІЮ СУДИН, ЯК МАРКЕР АКУШЕРСЬКИХ УСКЛАДНЕНЬ У ВАГІТНИХ ЖІНОК ІЗ СУПУТНІМ ОЖИРІННЯМ РІЗНОГО СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ

4.1. Зміни показників VEGF у сироватці крові у вагітних жінок із фізіологічною масою тіла та ожирінням різного ступеня тяжкості у I триместрі вагітності

Наразі великого значення набуло вивчення продукції VEGF у зв'язку з його принциповим впливом на розвиток вагітності, адже сімейство VEGF відіграє важливу роль у фізіологічному рості плаценти, судинної системи строми ворсин і базальної пластинки, а також регулює інвазію цитотрофобласта, що необхідно для нормальної трансформації спіральних артерій і розвитку повноцінного матково-плацентарного кровотоку, оскільки запорукою благоприємного перебігу вагітності є забезпечення адекватного кровопостачання фетоплацентарного комплексу [169].

Для підвищення точності прогнозу проявів та прогресування ЕД, окрім наявності у вагітної екстрагенітальної патології, є необхідною оцінка факторів, які б відображали ключові ланки патогенезу (хронічна матково-плацентарна ішемія, антиангіогенний та прозапальний дисбаланс), саме тому VEGF був обраним нами в якості критерія оцінки вираженості ЕД.

При проведенні аналізу одержаних нами показників концентрації VEGF у сироватці крові у вагітних із ожирінням I ступеня в I триместрі вагітності відмічається їх зниження в 1,5 разів порівнюючи із показниками концентрації VEGF у сироватці крові у вагітних із фізіологічною масою тіла, які склали контрольну групу ($379,07 \pm 41,32$ пг/мл проти $562,05 \pm 86,06$ пг/мл, відповідно, $p < 0,05$) (табл. 4.1).

Таблиця 4.1.

Показники концентрації VEGF (пг/мл) у сироватці крові вагітних жінок із фізіологічною масою тіла та при ожирінні різного ступеня тяжкості у I триместрі вагітності (M±m)

Показник	Вагітні із фізіологічною масою тіла (контрольна група), n=20	Вагітні із ожирінням I ступеня, n=20	Вагітні із ожирінням II-III ступенів, n=20
Концентрація VEGF (пг/мл) у сироватці крові	562,05±86,06	379,07±41,32*	205,66±17,66*#

Примітка: * – вірогідність відмінностей показників груп вагітних з ожирінням та контрольної групи, $p < 0,05$;

– вірогідність відмінностей між показниками вагітних з ожирінням II-III ступенів та показниками вагітних з ожирінням I ступеня, $p < 0,05$.

Значніше зниження концентрації VEGF у сироватці крові спостерігалось у вагітних із ожирінням II-III ступенів, порівнюючи із показниками контрольної групи. Середні показники вагітних із вираженим ожирінням були майже у 2,7 раза нижчими ніж у вагітних із фізіологічною масою тіла (205,66±17,66 пг/мл проти 562,05±86,06 пг/мл, $p < 0,001$) (табл. 4.1).

Зіставляючи між собою одержані результати у вагітних із ожирінням різних ступенів тяжкості нами було відмічене вірогідне зниження у 1,8 раза показників концентрації VEGF у сироватці крові в групі вагітних із ожирінням II-III ступенів порівнюючи із показниками вагітних із ожирінням I ступеня (205,66±17,66 пг/мл проти 379,07±41,32 пг/мл, $p < 0,05$) (табл. 4.1).

Таке значне зниження синтезу цього ангіогенного фактора росту у ранньому терміні вагітності може свідчити про початковий етап порушень у системі васкулогенезу та ангіогенезу, розвиток дисбалансу регуляторів ангіогенезу, тобто виникнення порушень співвідношення ангіогенних і

антиангіогенних факторів росту з переважанням останніх [293-295], що робить свій внесок у розвиток системної ЕД. Враховуючи, що ці зміни спостерігаються у вагітних жінок із ожирінням, це може свідчити про більшу схильність даних пацієнток до подальшого виникнення та прогресування патологічних станів, асоційованих з дисфункцією ендотелію.

Проведений аналіз одержаних показників VEGF у сироватці крові вагітних жінок із фізіологічною масою тіла та супутнім ожирінням підтверджує вплив ожиріння на прогресування дисбалансу проангіогенних і антиангіогенних факторів росту з переважанням останніх та прогресування ЕД у міру зростання ІМТ.

4.2. Зміни показників VEGF у сироватці крові у вагітних жінок із фізіологічною масою тіла та ожирінням різного ступеня тяжкості у III триместрі вагітності

На наступному етапі дослідження, а саме у III триместрі, оцінка показників рівня концентрації VEGF у сироватці крові вагітних виявила, що у групі вагітних з ожирінням I ступеню показники є достовірно нижчими на відміну від показників групи жінок з фізіологічним перебігом вагітності та фізіологічною масою тіла ($234,69 \pm 15,39$ пг/мл проти $876,10 \pm 101,99$ пг/мл, $p < 0,001$) (табл. 4.2).

Аналогічна закономірність спостерігалась і у вагітних жінок із ожирінням II-III ступенів, де рівень концентрації VEGF достовірно нижче у 6,2 рази, ніж у групі жінок із фізіологічною масою тіла ($141,09 \pm 10,83$ пг/мл проти $876,10 \pm 101,99$ пг/мл, $p < 0,001$). Також встановлено, що рівень концентрації VEGF у сироватці крові у групі вагітних із ожирінням II-III ступенів вірогідно у 1,7 разів нижче відповідних показників групи вагітних з ожирінням I ступеня ($p < 0,0001$) (табл. 4.2).

Показники концентрації VEGF (пг/мл) у сироватці крові вагітних жінок із фізіологічною масою тіла та при ожирінні різного ступеня тяжкості у III триместрі вагітності (M±m)

Показник	Вагітні із фізіологічною масою тіла (контрольна група), n=20	Вагітні із ожирінням I ступеня, n=15	Вагітні із ожирінням II-III ступенів, n=15
Концентрація VEGF (пг/мл) у сироватці крові	876,10±101,99	234,69±15,39*	141,09±10,83*#

Примітка: * – вірогідність відмінностей показників груп вагітних з ожирінням та контрольної групи, $p < 0,05$;

– вірогідність відмінностей між показниками вагітних з ожирінням II-III ступенів та показниками вагітних з ожирінням I ступеня, $p < 0,05$.

Зниження концентрації VEGF у сироватці крові у III триместрі вагітності спостерігається також і в результатах інших науковців [170], які виконували дослідження у групах вагітних із ожирінням різного ступеня тяжкості та метаболічним синдромом (МС). Відповідно до даних Диндар О. А. та ін. [170], зміни в продукції ангіогенних факторів мали найбільш інформативний характер у групах вагітних із ожирінням II-III ступенів і МС. Окрім визначення продукції VEGF-A цими науковцями були також досліджено PlGF (який за своєю структурою на 50% ідентичний VEGF-A, але має менш виражений мітогенний вплив на ендотелій) та їх основний рецептор VEGFR-1 [169]. Розчинний рецептор VEGF-A – sFlt-1, вважається основним регулятором активності циркулюючих VEGF та PlGF за рахунок його зв'язування у сироватці крові. Установлено, що збільшення кількості

sFlt-1 відповідає зниженню концентрації цих проангіогенних факторів у крові. Ендотеліальні клітини в стані спокою синтезують мінімальну кількість P1GF. Проте, при активації ендотелію його продукція різко зростає, що відіграє важливу роль у процесах VEGF-залежного ангіогенезу. Будучи конкурентом фактора росту судинного ендотелію по відношенню до VEGFR-1, P1GF модулює ангіогенез [296, 297]. Саме тому, закономірним являється прогресивне зростання продукції розчинного рецептора судинно-ендотеліального фактора росту у міру збільшення маси тіла і, як наслідок, зниження продукції VEGF та P1GF. На фоні ожиріння формування плацент проходить з порушеннями процесів ангіогенезу, що проявляється зменшенням розгалуження судин та зниженням васкуляризації ворсин. Ступінь вираженості цих змін корелює із ступенем ожиріння і частотою розвитку акушерських ускладнень (ПЕ, плацентарна недостатність, передчасні пологи), що може мати прогностичне значення [173].

4.3. Співвідношення показників VEGF у сироватці крові вагітних у жінок із фізіологічною масою тіла та ожирінням різного ступеня тяжкості у I та III триместрах вагітності

Нами проведений аналіз співвідношення показників VEGF у сироватці крові у жінок із фізіологічною масою тіла, які склали контрольну групу та ожирінням різного ступеня тяжкості у I та III триместрах вагітності, дані представлено на рисунку 4.1.

Порівнюючи показники концентрації VEGF у сироватці крові у I та III триместрах вагітності спостерігалось зниження даного показника по мірі прогресування ступеня ожиріння, на противагу від зростаючих показників при фізіологічному перебігу вагітності (табл. 4.1 та табл. 4.2), (рис. 4.1).

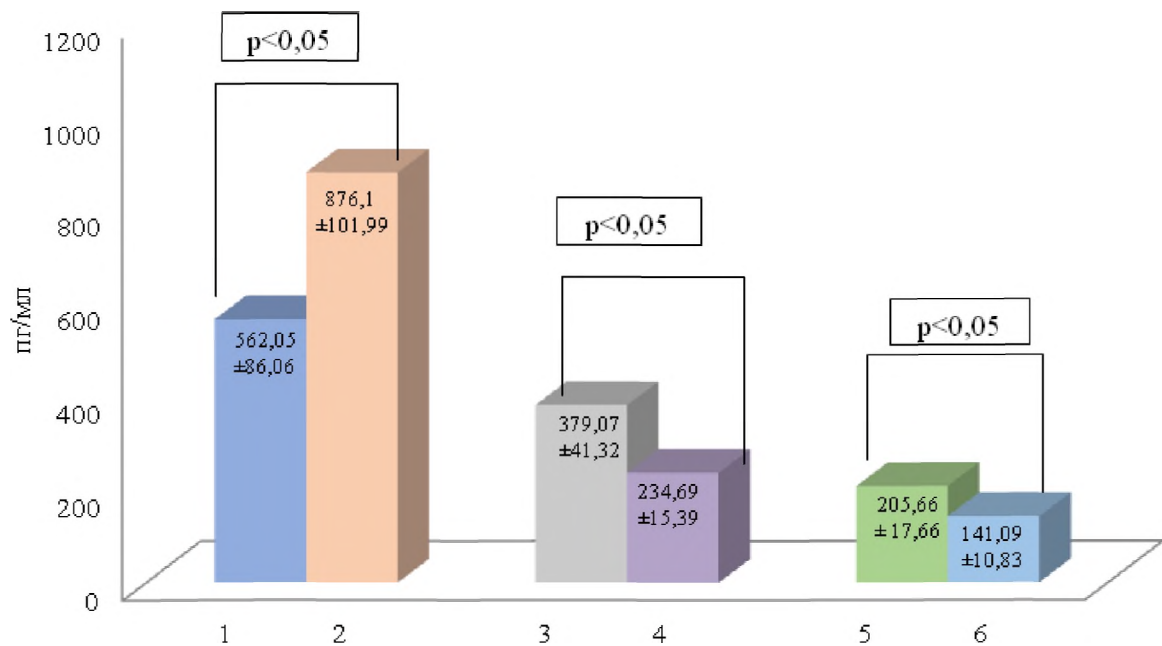


Рис. 4.1 – Співвідношення показників VEGF у сироватці крові вагітних у жінок із фізіологічною масою тіла (контрольної групи) та ожирінням різного ступеня тяжкості у I та III триместрах вагітності

- 1 - Вагітні із фізіологічною масою тіла у I триместрі вагітності (n=20)
- 2 - Вагітні із фізіологічною масою тіла у III триместрі вагітності (n=20)
- 3 - Вагітні з ожирінням I ступеню у I триместрі вагітності (n=20)
- 4 - Вагітні з ожирінням I ступеню у III триместрі вагітності (n=15)
- 5 - Вагітні з ожирінням II-III ступеню у I триместрі вагітності (n=20)
- 6 - Вагітні з ожирінням II-III ступеню у III триместрі вагітності (n=15)

У вагітних жінок із фізіологічною масою тіла відмічалось зростання в 1,5 раза показників VEGF у сироватці крові у III триместрі вагітності у порівнянні із ранніми термінами вагітності ($562,05 \pm 86,06$ пг/мл проти $876,10 \pm 101,99$ пг/мл, $p < 0,005$). Такі зміни можуть бути обумовленими посиленням розвитком ворсинчастого дерева плаценти, судинної системи матки і збільшеним об'ємом крові, яка протікає через матку в III триместрі вагітності за умови її нормального перебігу [298]. Основними тканинами, що експресують VEGF є поверхня плацентарних клітин синцитіотрофобластів та інвазивні клітини хоріонічних трофобластів під час вагітності, особливо виражена експресія в ділянці судинних бруньок на ранніх термінах

вагітності, коли багато клітин синцитіотрофобластів [299]. Експресія VEGF відповідає за проліферацію судинного ендотелію, що забезпечує нормальну плацентажію та повноцінний розвиток вагітності.

Нами виявлене зниження показників даного фактора росту при прогресуванні вагітності у жінок із наявним ожирінням. Досліджуваний показник у жінок із ожирінням I ступеня був нижчий в 1,6 раза, а у жінок із ожирінням II-III ступенів у 1,5 раза у пізніх термінах вагітності порівняно із ранніми термінами вагітності ($234,69 \pm 15,39$ пг/мл проти $379,07 \pm 41,32$ пг/мл, $p < 0,05$ та $141,09 \pm 10,83$ пг/мл проти $205,66 \pm 17,66$ пг/мл, $p < 0,05$ відповідно) (табл. 4.1 та табл. 4.2), (рис. 4.1).

Таким чином, при прогресуванні фізіологічної вагітності спостерігається зростання концентрації VEGF у сироватці крові, а при супутньому ожирінні відмічається зменшення даного показника в III триместрі вагітності порівняно із I триместром вагітності.

4.4. Показники VEGF у сироватці крові вагітних із прееклампсією, фізіологічною масою тіла та ожирінням різного ступеня тяжкості

VEGF – це багатофункціональний цитокін, що продукується судинними ендотеліальними клітинами та макрофагами і, як уже зазначалось, регулюється sFlt-1, який є ендогенним інгібітором VEGF та може нейтралізувати його, що відіграє важливу роль у прогресуванні ЕД, впливає на інфільтрацію клітин трофобластів, пригнічуючи їх синтез, що, у свою чергу, призводить до неглибокої імплантації ворсинок плаценти та розвитку ПЕ [300].

Під час оцінювання одержаних нами показників концентрації VEGF у сироватці крові вагітних із ПЕ, встановлено, що даний показник у 1,8 раза менший у вагітних із ПЕ та ожирінням I ступеня порівняно з групою жінок із ПЕ та фізіологічною масою тіла ($92,98 \pm 5,49$ пг/мл проти $167,60 \pm 10,32$ пг/мл, $p < 0,005$). Тоді як, рівень концентрації VEGF у вагітних з ПЕ обтяженою

ожирінням II-III ступенів достовірно у 2,2 раза нижче, ніж у групі вагітних з ПЕ та фізіологічною масою тіла ($73,59 \pm 11,14$ пг/мл проти $167,60 \pm 10,32$ пг/мл, $p < 0,0001$) (табл. 4.3).

Розглядаючи показники VEGF у сироватці крові вагітних жінок із ПЕ та ожирінням I ступеня і порівнюючи із показниками жінок із ПЕ та ожирінням II-III ступенів спостерігається зниження концентрації VEGF у сироватці крові у 1,3 рази ($73,59 \pm 11,14$ пг/мл проти $92,98 \pm 5,49$ пг/мл, $p < 0,05$) (табл. 4.3).

Таблиця 4.3.

Показники концентрації VEGF (пг/мл) у сироватці крові вагітних жінок із преєклампсією і фізіологічною масою тіла та преєклампсією при ожирінні різного ступеня тяжкості ($M \pm m$)

Показник	Вагітні із ПЕ та фізіологічною масою тіла, n=8	Вагітні із ПЕ та ожирінням I ступеня, n=14	Вагітні із ПЕ та ожирінням II-III ступенів, n=20
Концентрація VEGF (пг/мл) у сироватці крові	$167,60 \pm 10,32$	$92,98 \pm 5,49^*$	$73,59 \pm 11,14^{* \#}$

Примітка: * – вірогідність відмінностей показників груп вагітних з ожирінням та контрольної групи, $p < 0,05$;

– вірогідність відмінностей між показниками вагітних з ожирінням I та показниками вагітних з ожирінням II-III ступенів, $p < 0,05$.

Отже, отримані нами результати свідчать, що у жінок з ПЕ спостерігається зменшення показників концентрації VEGF у сироватці крові у міру прогресування супутнього ожиріння.

4.5. Зміни показників VEGF у сироватці крові вагітних жінок із фізіологічною масою тіла та ожирінням різного ступеня тяжкості у III триместрі вагітності та при виникненні преєклампсії у них

Співвідношення показників VEGF у сироватці крові вагітних жінок із фізіологічною масою тіла та ожирінням різного ступеня тяжкості у III триместрі вагітності та при ПЕ наведено у рисунку 4.2.

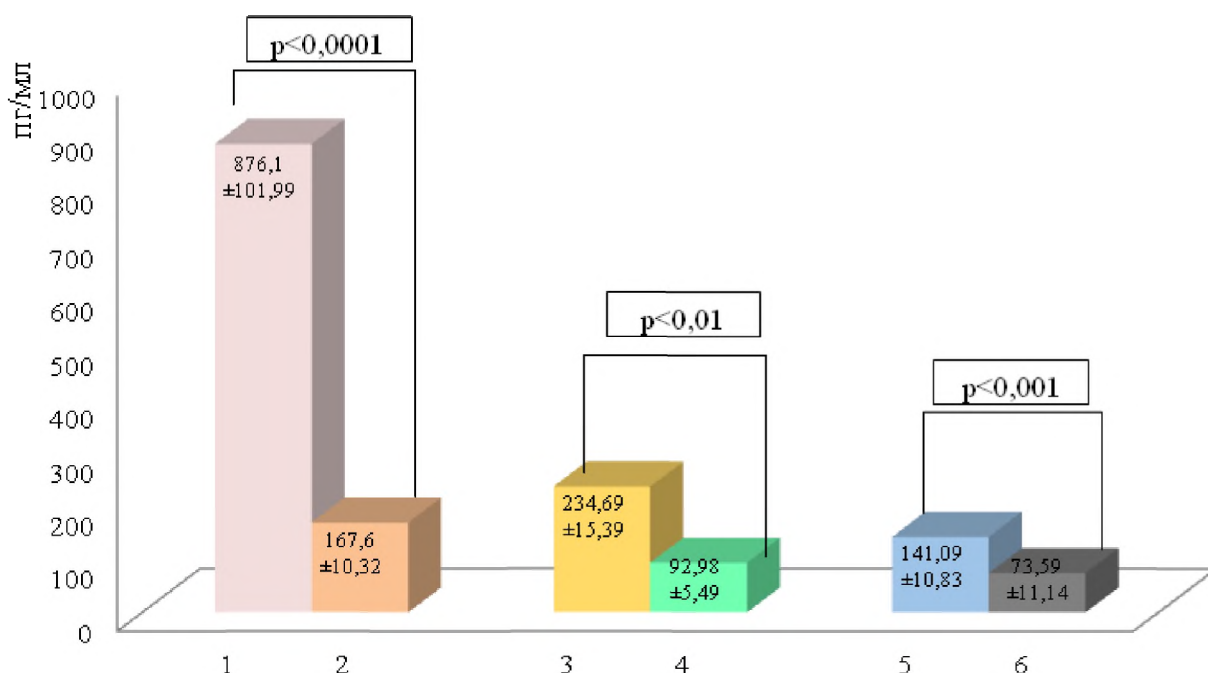


Рис. 4.2 – Співвідношення показників VEGF у жінок із фізіологічною масою тіла та ожирінням різного ступеня тяжкості у III триместрі вагітності та при виникненні преєклампсії у них

- 1 - Вагітні із фізіологічною масою тіла у III триместрі вагітності (n=20)
- 2 - Вагітні із преєклампсією та фізіологічною масою тіла (n=8)
- 3 - Вагітні з ожирінням I ступеня у III триместрі вагітності (n=15)
- 4 - Вагітні із преєклампсією та ожирінням I ступеня (n=14)
- 5 - Вагітні з ожирінням II-III ступенів у III триместрі вагітності (n=15)
- 6 - Вагітні із преєклампсією та ожирінням II-III ступенів (n=14)

Аналіз концентрації VEGF у сироватці крові жінок з ПЕ показав, що рівень даного маркера у вагітних з ожирінням I ступеня вірогідно вище, ніж у вагітних з ПЕ на тлі ожиріння I ступеню ($234,7 \pm 15,4$ пг/мл проти $92,9 \pm 5,5$ пг/мл, $p < 0,001$). Рівень концентрації VEGF у вагітних з ожирінням II-III

ступенів вірогідно вище, ніж у вагітних з ПЕ на тлі ожиріння II-III ступенів ($141,1 \pm 10,8$ пг/мл проти $73,6 \pm 11,1$ пг/мл, $p < 0,001$) (рис 4.2).

Значне зниження концентрації VEGF у сироватці крові було відмічене і у групі вагітних із ПЕ та фізіологічною масою тіла порівнюючи із контрольною групою ($167,60 \pm 10,32$ пг/мл проти $876,10 \pm 101,99$ пг/мл, $p < 0,001$) (рис 4.2).

Таким чином, отримані дані показали значне зниження рівня концентрації VEGF у сироватці крові вагітних на фоні зростання ступеня ожиріння у співставленні з жінками з фізіологічним перебігом вагітності та фізіологічною масою тіла. Аналогічно, при ПЕ у вагітних рівень концентрації VEGF у сироватці крові значно знижується по мірі зростання ступеню тяжкості ожиріння.

Отже, виявлене нами зниження рівня концентрації ангіогенного фактора VEGF у сироватці крові у вагітних з ПЕ на тлі ожиріння свідчить про більш виражений обтяжливий вплив саме ожиріння, як одного з факторів ризику, на перебіг вагітності. Разом з тим, відмічено посилення тенденції у зміні цього маркера по мірі підвищення ступеня тяжкості ожиріння.

Заключення:

1. Концентрація ангіогенного фактора росту ендотелію судин у сироватці крові вагітних з фізіологічною масою тіла та фізіологічним перебігом вагітності зростає у міру прогресування вагітності.
2. Концентрація фактору росту ендотелію судин у сироватці крові вагітних з наявним ожирінням у I та III триместрах вагітності закономірно знижується у міру зростання ІМТ.
3. У вагітних жінок із преєклампсією спостерігається достовірно зниження концентрації VEGF у сироватці крові у порівнянні із відповідними групами жінок, вагітність у яких протікала без преєклампсії та яке прогресує при поєднанні преєклампсії з ожирінням.

4. Показники VEGF у сироватці крові вагітних жінок із ожирінням в I триместрі можуть бути використаними для прогнозування виникнення преєклампсій.

Основні положення цього розділу висвітлені в таких працях:

1. Зелінка-Хобзей М. М. Ендотеліальний фактор росту судин як маркер ендотеліальної дисфункції у вагітних жінок із ожирінням / М. М. Зелінка-Хобзей // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. – 2020. – Т.20, №2(70). – С. 50-54.
2. Зелінка-Хобзей М. М. Оцінка фактора росту ендотелію судин у вагітних жінок із ожирінням / М. М. Зелінка-Хобзей // XVII Міжнародна наукова конференція студентів, молодих вчених та фахівців Актуальні питання сучасної медицини присвячена 215-річчю заснування Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна (Харків, 26-27 березня 2020 р.): тези доповідей. – Харків, 2021. – С. 106-107.
3. Тарасенко К. В. Патогенетичне значення ендотеліального фактора росту судин як маркера ендотеліальної дисфункції при преєклампсії у вагітних жінок із тяжким ступенем ожиріння / К. В. Тарасенко, М. М. Зелінка-Хобзей // Міжнародна наукова конференція «Медична наука та практика: виклики і сьогодення» (Львів, 21-22 серпня 2020 р.): збірник тез наукових робіт. – Львів: Львівська медична спільнота, 2020. – С. 45-47.
4. Assessment of endothelial dysfunction in pregnant women with obesity and preeclampsia / M. M. Zelinka-Khobzey, K. V. Tarasenko, T. V. Mamontova // Wiadomości Lekarskie. – 2021. - Volume 74, Issue 8. – С. 1905-1999.

РОЗДІЛ 5

ОЦІНКА КІЛЬКОСТІ ЦИРКУЛЮЮЧИХ ЕНДОТЕЛІАЛЬНИХ МІКРОЧАСТИНОК CD32⁺CD40⁺ У КРОВІ У ДОСЛІЖУВАНИХ ЖІНОК

5.1. Зміни кількості ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у крові жінок із фізіологічною масою тіла та ожирінням різного ступеня тяжкості у I триместрі вагітності

Останнім часом накопичено істотний науковий досвід щодо визначення ЕД за рівнем циркулюючих ендотеліальних мікрочастинок (ЦЕМ) в кров'яному руслі, оскільки загальноновизнано, що ЦЕМ відображають стан ендотелію, його травмування та / або можливості відновлення. ЦЕМ – це клітини, які відшаровуються від стінки судин при нормальних або патологічних станах, таких як гостре запалення або механічна травма [175, 301]. Підвищений рівень ЦЕМ був описаний при різних серцево-судинних станах, що говорить про їх потенційне використання в якості діагностичних біомаркерів для ЕД [302]. Також відомо, що ЦЕМ виступають маркером пошкодження ендотелію, а зміни їх рівня відображають посилення прогресування ЕД при патологічних станах або процес регенерації ендотелію [300].

Саме тому підрахунок кількості ЦЕМ у крові було обрано нами у якості маркера вираженості ЕД для оцінки стану ендотелію у вагітних із супутнім ожирінням.

Усім учасницям нашого дослідження було визначено у крові кількість ЦЕМ цитофлуориметричним методом шляхом виявлення специфічних поверхневих мембранних молекул за допомогою моноклональних антитіл проти антигенів CD32 та CD40.

Аналіз отриманих нами даних свідчить про зростання у 3,1 раза кількості ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у периферичній крові у вагітних жінок із ожирінням I ступеня порівнюючи із показниками вагітних із фізіологічною масою тіла ($10,04 \pm 1,32 \times 10^7/\text{л}$ проти $3,29 \pm 0,72 \times 10^7/\text{л}$, $p < 0,05$). Показники ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у крові вагітних жінок із ожирінням II-III ступеня ще значніше перевищували показники жінок із фізіологічною масою тіла ($12,18 \pm 0,60 \times 10^7/\text{л}$ проти $3,29 \pm 0,72 \times 10^7/\text{л}$, $p < 0,005$) (табл. 5.1).

Таблиця 5.1.

Показники кількості циркулюючих ендотеліальних мікрочастинок CD32⁺CD40⁺ ($\times 10^7/\text{л}$) у крові вагітних жінок із фізіологічною масою тіла та при ожирінні різного ступеня тяжкості у I триместрі вагітності (M \pm m)

Показник	Вагітні із фізіологічною масою тіла (контрольна група), n=6	Вагітні із ожирінням I ступеня, n=12	Вагітні із ожирінням II-III ступеня, n=12
Кількість ЦЕМ ($\times 10^7/\text{л}$) у крові	3,29 \pm 0,72	10,04 \pm 1,32*	12,18 \pm 0,60*#

Примітка (достовірність розбіжностей розрахована за методом Манна-Уїтні для малих вибірок):

* – достовірність відмінностей показників груп вагітних з ожирінням та контрольної групи, $p < 0,05$;

– достовірність відмінностей між показниками вагітних з ожирінням II-III та показниками вагітних з ожирінням I ступенів, $p < 0,05$.

Відмічене також достовірне зростання вмісту ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у периферичній крові у вагітних жінок із ожирінням II-III ступенів порівнюючи із показниками вагітних із супутнім ожирінням I ступеня ($12,18 \pm 0,60 \times 10^7/\text{л}$ проти $10,04 \pm 1,32 \times 10^7/\text{л}$, $p < 0,05$) (табл. 5.1).

Підвищення кількості ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ може свідчити про зростання запального компонента ендотелію серед вагітних жінок із ожирінням, яке

характеризується системною запальною відповіддю із уповільненим перебігом.

Резюмуючи отримані результати, можна стверджувати, що спостерігається закономірність збільшення рівня показників ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у крові у міру збільшення ступеня ожирінням у I триместрі вагітності. Отже, показники вмісту ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у крові у I триместрі, які характеризують ЕД, дають можливість прогнозування виникнення акушерських та перинатальних ускладнень у жінок із ожирінням.

5.2. Зміни кількості ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у крові вагітних жінок із фізіологічною масою тіла та ожирінням різного ступеня тяжкості у III триместрі вагітності

При оцінці вмісту ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у периферичній крові у вагітних жінок із супутнім ожирінням спостерігається зростання кількості ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у порівнянні із фізіологічною масою тіла та фізіологічним перебігом вагітності у III триместрі. Показник ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у вагітних із ожирінням I ступеня у 2,5 рази вищий порівнюючи із показником вмісту ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у вагітних жінок із фізіологічною масою тіла та фізіологічним перебігом вагітності у III триместрі ($3,29 \pm 0,83 \times 10^7/\text{л}$ проти $1,33 \pm 0,35 \times 10^7/\text{л}$, $p > 0,05$) (табл. 5.2).

Разом з тим, у вагітних із ожирінням II-III ступенів рівень CD32⁺CD40⁺ ЦЕМ був вірогідно вищим у 6,6 разів, ніж у групи жінок з фізіологічним перебігом вагітності та фізіологічною масою тіла ($8,86 \pm 1,48 \times 10^7/\text{л}$ проти $1,33 \pm 0,35 \times 10^7/\text{л}$, $p > 0,005$). Також нами встановлено, що рівень CD32⁺CD40⁺ ЦЕМ у групі вагітних з ожирінням II-III ступенів вірогідно у 2,7 разів перевищує показники групи вагітних з ожирінням I ступеня ($8,86 \pm 1,48 \times 10^7/\text{л}$ проти $3,29 \pm 0,83 \times 10^7/\text{л}$, $p < 0,005$) (табл. 5.2).

Отже, отримані нами результати підрахунку кількості ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у крові обстежених вагітних вказують на зростання

показників даного маркера вираженості ЕД у міру прогресування тяжкості ожиріння серед жінок із ожирінням у ІІІ триместрі вагітності.

Таблиця 5.2

Показники кількості ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ ($\times 10^7$ /л) у крові вагітних жінок із фізіологічною масою тіла та при ожирінні різного ступеня тяжкості у ІІІ триместрі вагітності (M \pm m)

Показник	Вагітні із фізіологічною масою тіла (контрольна група), n=6	Вагітні із ожирінням І ступеня, n=6	Вагітні із ожирінням ІІ-ІІІ ступеня, n=6
Кількість ЦЕМ ($\times 10^7$ /л) у крові	1,33 \pm 0,35	3,29 \pm 0,83*	8,86 \pm 1,48*#

Примітка (достовірність розбіжностей розрахована за методом Манна-Уїтні для малих вибірок):

* – достовірність відмінностей показників груп вагітних з ожирінням та контрольної групи, p<0,05;

– достовірність відмінностей між показниками вагітних з ожирінням І та показниками вагітних з ожирінням ІІ-ІІІ ступенів, p<0,05.

5.3. Співвідношення кількості ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у крові вагітних жінок із фізіологічною масою тіла та ожирінням різного ступеня тяжкості у І та ІІІ триместрах вагітності

Нами проведене співставлення одержаних показників кількості ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у крові вагітних жінок із фізіологічною масою тіла та ожирінням різного ступеня тяжкості у І та ІІІ триместрах вагітності, співвідношення цих даних представлено на рисунку 5.1.

Зіставляючи показники кількості ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ отриманих у І та ІІІ триместрах вагітності у жінок контрольної групи нами відмічене достовірне зниження даного показника у 2,5 раз (3,29 \pm 0,72 $\times 10^7$ /л проти 1,33 \pm 0,35 $\times 10^7$ /л, p<0,03) (табл. 5.1, табл. 5.2) (рис. 5.1).

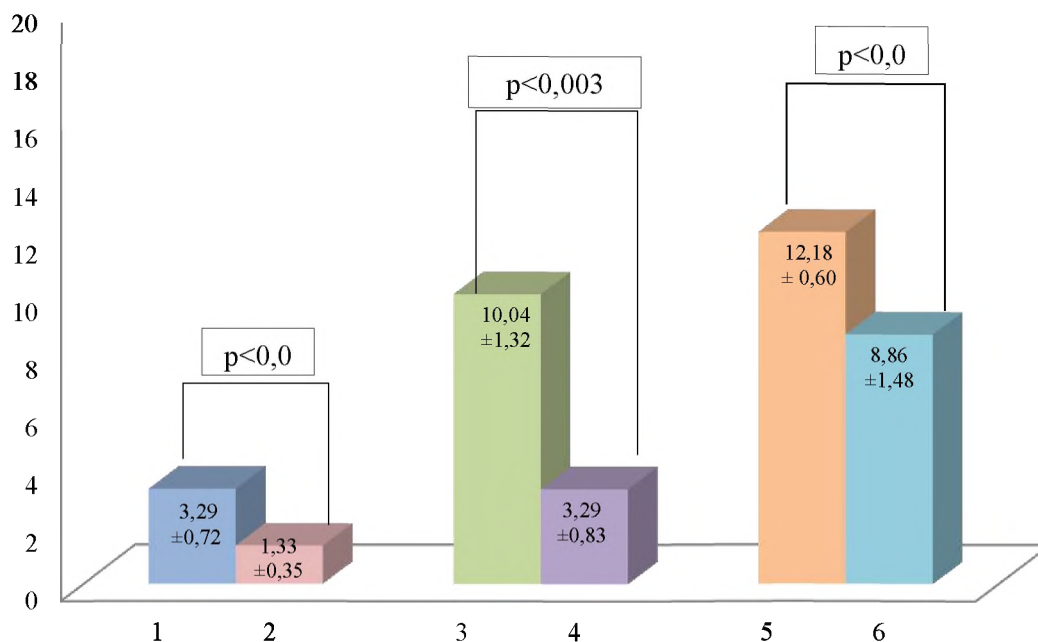


Рис. 5.1 – Співвідношення кількості ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у крові вагітних жінок із фізіологічною масою тіла та ожирінням різного ступеня тяжкості у I та III триместрах вагітності

- 1 - Вагітні із фізіологічною масою тіла у I триместрі вагітності (n=6)
- 2 - Вагітні із фізіологічною масою тіла у III триместрі вагітності (n=6)
- 3 - Вагітні з ожирінням I ступеню у I триместрі вагітності (n=12)
- 4 - Вагітні з ожирінням I ступеню у III триместрі вагітності (n=6)
- 5 - Вагітні з ожирінням II-III ступенів у I триместрі вагітності (n=12)
- 6 - Вагітні з ожирінням II-III ступенів у III триместрі вагітності (n=6)

Співставляючи показники одержані в I та III триместрах вагітності спостерігалось також зниження в 3,1 рази кількості ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ серед вагітних із ожирінням I ступеня ($10,04 \pm 1,32 \times 10^7/\text{л}$ проти $3,29 \pm 0,83 \times 10^7/\text{л}$, $p < 0,003$). Показники експресії ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у групі вагітних із супутнім ожирінням II-III ступенів у пізніх термінах гестації в 1,4 рази нижчі, порівнюючи з результатами, які одержані у ранні терміни гестації ($8,86 \pm 1,48 \times 10^7/\text{л}$ проти $12,18 \pm 0,60 \times 10^7/\text{л}$, $p < 0,02$) (рис. 5.1).

Отже, оцінюючи співвідношення кількості ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у жінок із фізіологічною масою тіла та ожирінням різного ступеня тяжкості у I та III

триместрах вагітності нами встановлені достовірні зниження цих показників у міру прогресування терміну вагітності.

5.4. Зміни кількості ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у крові вагітних жінок із прееклампсією, фізіологічною масою тіла та ожирінням різного ступеня тяжкості

При проведенні аналізу змін екскреції ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ серед досліджуваних нами груп у всіх вагітних жінок із ожирінням та ПЕ виявлено підвищення вмісту ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у периферичній крові порівняно із жінками із фізіологічною масою тіла та ПЕ: середній показник ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у групі жінок із ожирінням I ступеня та ПЕ склав $9,76 \pm 2,66 \times 10^7/\text{л}$ та був на 27,7% вищим порівнюючи з середнім показником ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ групи жінок із фізіологічною масою тіла та ПЕ, який дорівнює $7,64 \pm 1,26 \times 10^7/\text{л}$; середнє значення показника ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ вагітних жінок з ПЕ та із ожирінням II-III ступенів у 1,7 раза перевищує показник групи жінок із фізіологічною масою тіла та ПЕ ($13,13 \pm 0,55 \times 10^7/\text{л}$ та $7,64 \pm 1,26 \times 10^7/\text{л}$ відповідно, $p < 0,05$) (табл. 5.3).

Серед жінок із супутнім ожирінням та ПЕ відмічається зростання рівня ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у міру прогресування ступеня вираженості ожиріння: показник ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ вагітних жінок з ПЕ та із ожирінням II-III ступенів складає $13,13 \pm 0,55 \times 10^7/\text{л}$ і є вищим за показник жінок із ожирінням I ступеня та ПЕ, який складає $9,76 \pm 2,66 \times 10^7/\text{л}$. Однак, вірогідної відмінності між групою вагітних з ПЕ на тлі ожиріння I ступеню та групою вагітних з ПЕ на тлі ожиріння II-III ступенів не виявлено ($p > 0,05$) (табл. 5.3).

Показники кількості ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ ($\times 10^7$ /л) у крові вагітних жінок із ПЕ і фізіологічною масою тіла та ПЕ при ожирінні різного ступеня тяжкості ($M \pm m$)

Показник	Вагітні із ПЕ та фізіологічною масою тіла, n=6	Вагітні із ПЕ та ожирінням I ступеня, n=6	Вагітні із ПЕ та ожирінням II-III ступенів, n=6
Кількість ЦЕМ ($\times 10^7$ /л) у крові	7,64 \pm 1,26	9,76 \pm 2,65	13,13 \pm 0,55*

Примітка (достовірність розбіжностей розрахована за методом Манна-Уїтні для малих вибірок):

* – достовірність відмінностей показників груп вагітних з ожирінням та контрольної групи, $p < 0,05$.

Таким чином, отримані результати свідчать про тенденцію у підвищенні рівня експресії CD32⁺CD40⁺ ЦЕМ по мірі зростання ступеню тяжкості ожиріння серед вагітних із ПЕ.

5.5. Зміни кількості ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у крові вагітних жінок із фізіологічною масою тіла та ожирінням різного ступеня тяжкості у III триместрі вагітності та при пре еклампсії

Наступним етапом дослідження стало порівняння показників кількості ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у крові вагітних жінок із фізіологічною масою тіла та ожирінням різного ступеня тяжкості у III триместрі вагітності та при ПЕ, співвідношення одержаних нами показників представлено на рисунку 5.2.

При оцінці вмісту ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у периферичній крові у вагітних жінок із фізіологічною масою тіла у яких була діагностована ПЕ кількість ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ вірогідно вища за показники жінок із фізіологічною

масою тіла та фізіологічним перебігом вагітності ($7,64 \pm 1,26 \times 10^7/\text{л}$ проти $1,33 \pm 0,54 \times 10^7/\text{л}$ ($p < 0,05$) (рис 5.2).

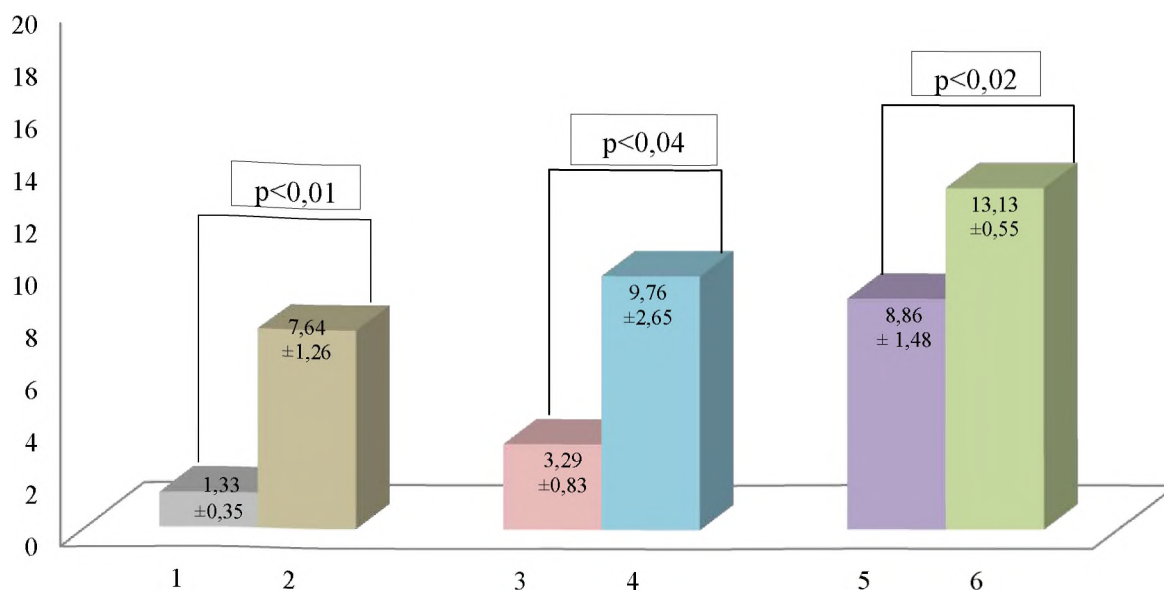


Рис. 5.2 – Співвідношення кількості ЦЕМ $CD32^+CD40^+$ у крові вагітних жінок із фізіологічною масою тіла та ожирінням різного ступеня тяжкості у III триместрі вагітності та при ПЕ

- 1 - Вагітні із фізіологічною масою тіла у III триместрі вагітності (n=6)
- 2 - Вагітні із преєклампсією та фізіологічною масою тіла (n=6)
- 3 - Вагітні із ожирінням I ступеню у III триместрі вагітності (n=6)
- 4 - Вагітні із преєклампсією та ожирінням I ступеня (n=6)
- 5 - Вагітні із ожирінням II-III ступенів у III триместрі вагітності (n=6)
- 6 - Вагітні із преєклампсією та ожирінням II-III ступенів (n=6)

Аналіз рівня експресії $CD32^+CD40^+$ ЦЕМ у плазмі крові обстежуваних груп жінок із супутнім ожирінням показав, що даний маркер у вагітних з ожирінням I ступеня вірогідно нижче, ніж у вагітних з ПЕ на тлі ожиріння I ступеню ($3,29 \pm 0,83 \times 10^7/\text{л}$ проти $9,76 \pm 2,66 \times 10^7/\text{л}$, $p < 0,05$). Рівень експресії $CD32^+CD40^+$ ЦЕМ у вагітних з ожирінням II-III ступенів майже в 1,5 рази нижче, ніж у вагітних з ПЕ на тлі ожиріння II-III ступенів ($8,86 \pm 1,48 \times 10^7/\text{л}$ проти $13,13 \pm 0,55 \times 10^7/\text{л}$, $p < 0,05$) (рис 5.2).

Таким чином, отримані результати свідчать, що рівень експресії CD32⁺CD40⁺ ЦЕМ поступово зростає у вагітних з ПЕ на фоні зростання ступеня ожиріння у співставленні з жінками з фізіологічним перебігом вагітності та фізіологічною масою тіла та відповідних груп жінок із супутнім ожирінням перебіг вагітності яких не ускладнювався ПЕ.

Таке зростання рівня експресії CD32⁺CD40⁺ ЦЕМ при ПЕ може бути обумовленим порушенням перетворення цитотрофобласта з епітеліального в ендотеліальний фенотип [303]. При цьому порушується процес перемикання секреції поверхневих інтегринів та молекул адгезії з одного типу на інший. Таке порушення диференціювання цитотрофобласта на ранніх стадіях веде до розвитку ішемії тканини плаценти та посилення в ній апоптозу. При фізіологічній вагітності апоптоз призводить до оновлення синцитіотрофобласту, асоціюється із запальною реакцією, що супроводжує вагітність, та ініціюється циркулюючими мікрочастинками трофобласту [304]. Клітини трофобласта та мікрочастинки мембрани цитотрофобласта спонтанно вивільнюються з плаценти в системний кровоток, утворюючи так звані мікрочастинки плацентарного походження (MPs) [305]. У вагітних з ПЕ відзначається значне підвищення рівня MPs у крові, оскільки при ПЕ рівень апоптоза в синцитіотрофобласті значно вище, що і може призводити до більш високого вивільнення мікрочастинок у кровоток [304]. При цьому збільшення вмісту циркулюючих мікрочастинок трофобласту, на думку ряду авторів, призводить до порушення функціонування ендотелію. Порушення функції ендотелію під впливом циркулюючих мікрочастинок при ПЕ підтверджується також підвищенням у крові вмісту фактора фон Віллебрандта, фібронектину, sVCAM-1 та sE-селектину. У відповідь на активацію чи апоптоз ендотелій судин вивільняє ендотеліальні мікрочастинки (EMPs) - дрібні везикули, які утворюються з мембрани ендотеліальних клітин. Вони також, як і MPs, грають важливу роль у формуванні тромбозу і запалення, є медіаторами міжклітинної взаємодії

[306]. V. H. Gonzalez-Quintero та ін. та І. Д. Медвінський вказують на більш ніж 3 кратне підвищення вмісту EMPs у крові при гестозі [307, 308].

Отже, одержані нами результати рівня експресії ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у крові обстежених вагітних підтверджують ступінь вираженості ЕД, а також наявність запального компонента при ПЕ, що особливо виражене за умови розвитку цього ускладнення вагітності на фоні супутнього ожиріння.

Заключення:

1. У крові пацієток з прееклампсією реєструється підвищений вміст циркулюючих ендотеліальних мікрочастинок CD32⁺CD40⁺, що вказує на виражене ушкодження ендотелію.
2. Ступінь вираженості ендотеліальної дисфункції, який проявляється підвищенням рівня циркулюючих ендотеліальних мікрочастинок CD32⁺CD40⁺, зростає прямо пропорційно ступеню тяжкості ожиріння та наявності прееклампсії.
3. Підрахунок кількості циркулюючих ендотеліальних мікрочастинок CD32⁺CD40⁺ та показники концентрації VEGF у крові можуть слугувати надійними маркерами визначення ступеня вираженості ендотеліальної дисфункції у вагітних жінок із супутнім ожирінням та прееклампсією.

Основні положення цього розділу висвітлені в таких працях:

1. Зелінка-Хобзей М. М. Діагностичне значення рівня циркулюючих ендотеліальних мікрочастинок у крові у вагітних жінок з ожирінням та прееклампсією / М. М. Зелінка-Хобзей, К. В. Тарасенко // Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я» (Полтава, 27 листопада 2020 р.): матеріали конференції. – Полтава, 2010. – С. 21-22.
2. Zelinka-Khobzey M. M. Assessment of endothelial dysfunction in pregnant women with obesity and preeclampsia / M. M. Zelinka-Khobzey, K. V.

Tarasenko, T. V. Mamontova // Wiadomości Lekarskie. – 2021. - Volume 74, Issue 8. – С. 1905-1999.

3. Зелінка-Хобзей М. М. Прогностичні можливості використання циркулюючих ендотеліальних мікрочастинок у плазмі крові у вагітних жінок із супутнім ожирінням / М. М. Зелінка-Хобзей, К. В. Тарасенко // Abstracts of V International Scientific and Practical Conference «Study of modern problems of civilization» (Oslo, 19-23 October, 2020): – Norway, 2020. – С. 229-231.

РОЗДІЛ 6

СТАН ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСУ У ДОСЛІДЖУВАНИХ ЖІНОК

Нами проведено органометричне, гістоморфологічне, морфометричне та імуногістохімічне дослідження плацент від жінок, які склали 5 досліджуваних груп (по 5 жінок у кожній групі). I групу склали жінки із ожирінням II ступеня, вагітність яких ускладнилась ПЕ. До II групи увійшли жінки з фізіологічною масою тіла, вагітність яких супроводжувалась розвитком ПЕ. III група – жінки з ожирінням II ступеня, які застосовували ЛПК. IV група – жінки з ожирінням II ступеня, які не застосовували ЛПК. Групу контролю (V група) склали жінки з фізіологічною масою тіла без акушерської та соматичної патології.

6.1. Морфофункціональні особливості плацент жінок із прееклампсією, фізіологічною масою тіла та ожирінням

При макроскопічному дослідженні плацент жінок із фізіологічною масою тіла (контрольна група) в терміні гестації $39,8 \pm 2,2$ тижнів, виявлено, що плаценти були переважно овальної та круглої форми, додаткові долі відсутні, середня маса плацент склала $484,0 \pm 17,8$ г, площа материнської поверхні плацент дорівнювала $281,2 \pm 9,1$ см² при лінійних розмірах $16,8 \times 14,3 \times 2,1$ см. Під час аналізу маси та площі материнської поверхні плацент жінок групи контролю можна стверджувати, що вони відповідали параметрам гестаційної норми (табл. 6.1).

**Органометричні параметри плацент жінок із преєклампсією,
фізіологічною масою тіла та ожирінням**

Органометричні параметри	Жінки з фізіологічною масою тіла, n=5	Жінки з ПЕ та фізіологічною масою тіла, n=5	Жінки з ожирінням II ст., n=5	Жінки з ПЕ та ожирінням II ст., n=5
Маса плацент, (г)	484,01±17,81	419,0±14,31 p ₁	457,6±11,01	390,0±12,75 p ₂ , p ₃ , p ₄
Площа материнської поверхні, (см ²)	281,20±9,09	242,60±8,29 p ₁	266,4±6,87	227,0±5,91 p ₂ , p ₃ , p ₄
Лінійні параметри, (см)	17,8×16,4×3,5	17,2×15,3×2,5	17,4×15,5×2,8	16,8×14,3×2,1

Примітка (достовірність розбіжностей розрахована за методом Манна-Уїтні для малих вибірок):

p₁ – достовірність відмінностей показників при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із ПЕ та фізіологічною масою тіла (p<0,05);

p₂ – достовірність відмінностей показників при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із ПЕ та ожирінням II ступеня (p<0,05);

p₃ – достовірність відмінностей показників при порівнянні показників групи вагітних із ПЕ та фізіологічною масою тіла із групою вагітних із ПЕ та ожирінням II ступеня (p<0,05);

p₄ – достовірність відмінностей показників при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням II ступеня із групою вагітних із ПЕ та ожирінням II ступеня (p<0,05);

Макроскопічна картина плацент жінок з фізіологічним перебігом вагітності відзначалась відсутністю видимих дефектів материнської поверхні, вираженою дольчастістю. Плодова поверхня плацент гладка, блискуча, сірувато-білого забарвлення з добре вираженим малюнком розгалужень судин. Плідні оболонки плаценти тонкі, блискучі рожевого кольору. У всіх досліджуваних нами випадках спостерігався магістральний тип розгалуження судин. Довжина пуповинного канатика склала 58,7±1,6 см, діаметр – 1,9±0,2 см. Судини пуповини представлені двома артеріями і однією веною. Прикріплення пуповинного канатика в 4 випадках було центральним і в 1

випадку – парацентральною. У всіх випадках були відсутні справжні та несправжні вузли пуповини. Материнська поверхня характерної структури, губчатої консистенції, середньодольчата, борозни різної глибини. Видимих дефектів при огляді материнської поверхні не виявлено. Додаткові долі відсутні. На поверхні дольок у 3 плацентах були невеликі за об'ємом згортки крові.

Ворсинчастий хоріон представлений стовбуровими, середнього калібру та термінальними ворсинами звичайної форми з центрально розташованими повнокровними судинами і пухкою строюю у вигляді червонуватих сполучних волокон, при дослідженні препаратів забарвлених за Ван-Гізоном. В стромі ворсин середнього калібру визначаються поодинокі клітини Кащенко-Гофбауера, які характеризуються овальною формою, круглими ядрами і наявністю гранул в цитоплазмі. Епітелій ворсин найчастіше одношаровий, не злушений. У всіх спостереженнях термінальні ворсини були переважно вкриті синцитіотрофобластом з еозинофільною цитоплазмою та гіперхромними ядрами.

Базальна пластинка представлена великими поліморфними децидуальними клітинами, елементами цитотрофобласту з еозинофільною цитоплазмою і міхурцевими ядрами. У місці контакту трофобласта з децидуальною тканиною виявляється зона, яка представлена рожевими еозинофільними масами (фібриноід Рора, фібриноід Нітабуха).

При гістологічному дослідженні препаратів плаценти контрольної групи спостерігалися відповідність ступеня дозрівання ворсинчастого дерева терміну гестації, а також помірно виражені компенсаторно-приспосувальні (наявність в 3 випадках виражених синцитіальних вузликів) та інволютивно-дистрофічні процеси (підвищене відкладення фібриноїда в міжворсинчастому просторі у 2 плацентах та в стромі ворсин середнього калібру в одному із випадків).

В групі жінок із ожирінням II ступеня та жінок з фізіологічною масою тіла, перебіг вагітності яких був ускладнений розвитком ПЕ переважали

плаценти округлої і овальної форм, додаткові долі відсутні. Середня маса плацент у жінок із ПЕ та супутнім ожирінням склала $390,0 \pm 12,75$ г з площею материнської поверхні $227,0 \pm 5,91$ см², жінок з ПЕ та фізіологічною масою тіла – $419,0 \pm 14,31$ г, площа материнської поверхні становила $242,6 \pm 8,29$ см², при лінійних розмірах $17,2 \times 15,3 \times 2,5$ см та $17,8 \times 15,9 \times 3,2$ см відповідно, що собою відображає значне зниження органометричних параметрів порівняно з показниками контрольної групи (табл. 6.1).

Термін гестації жінок із ПЕ та ожирінням II ступеня становив $37,2 \pm 0,4$ тижні, термін гестації жінок із ПЕ та з фізіологічною масою – $37,6 \pm 0,3$ тижнів. Макроскопічна картина плацент жінок, перебіг вагітності яких був ускладнений розвитком ПЕ, відзначалась відсутністю видимих дефектів материнської поверхні, вираженою дольчастістю. Плодова поверхня плацент у більшості випадків була шорсткою, сірувато-жовтуватого забарвлення, набрякла з помірно контурованим малюнком розгалужень судин. Плідні оболонки плаценти ущільнені, сірувато-жовтуватого забарвлення, набряклі. В 4 зразках плацент виявлено магістральний тип розгалуження судин, а в 6 – змішаний. Довжина пуповинного канатика склала у середньому – $58,2 \pm 1,1$ см, діаметр – $1,8 \pm 0,1$ см. Судини пуповини представлені двома артеріями і однією веною. Прикріплення пуповинного канатика – центральне по 2 і парацентральне по 3 випадки у групі жінок із ожирінням II ступеня та жінок з фізіологічною масою тіла, перебіг вагітності яких був ускладнений розвитком ПЕ, відповідно. У всіх випадках обох груп були відсутні справжні та несправжні вузли пуповини. Видимих дефектів при огляді материнської поверхні не виявлено. Додаткові долі відсутні. На поверхні дольок у переважній кількості плацент обох груп наявні різні за об'ємом згортки крові. Материнська поверхня характерної структури, губчатої консистенції, дрібно- та середньодольчата, з ділянками ішемізованої жовтувато-сірого забарвлення ущільненої тканини в краєвих відділах, борозни її нерівномірно виражені.

При дослідженні гістологічних препаратів плаценти групи жінок із ожирінням II ступеня, перебіг вагітності яких був ускладнений розвитком ПЕ, основні структурні зміни реєструвалися у ворсинчастому хоріоні. Визначалося переважання ознак розгалуженого ангиогенезу в термінальних ворсинах хоріона. В міжворсинчастому просторі 2 плацент жінок із ожирінням II ступеня та жінок з фізіологічною масою тіла, перебіг вагітності яких був ускладнений розвитком ПЕ, мало місце підвищене відкладення фібриноїдних мас різних за розмірами та формою (міжворсинчастий фібриноїд). Мав місце фіброз ворсин: стовбурових ворсин (СВ) – 1 (рис. 6.1), ворсин середнього калібру (ВСК) – 4, термінальних ворсинах (ТВ) – 2 плацент від жінок з ожирінням, перебіг вагітності яких був ускладнений розвитком ПЕ, з блакитним забарвленням сполучних волокон строми ворсин при забарвленні MSB (Martius-Scarlett-Blue) за модифікацією Зербіно-Лукаевич.

У 2 випадках плацент жінок з ПЕ та фізіологічною масою тіла відмічався фіброз ворсин середнього калібру (рис. 6.2) та в одній з плацент фіброз термінальних ворсин. В міжворсинчастому просвіті на межі з базальним шаром децидуальної оболонки однієї з плацент данної групи спостерігалось осередкове відкладення солів кальцію. Дані порушення плацентарного кровотоку ініціювали розвиток процесів адаптації і компенсації у плацентарній тканині.

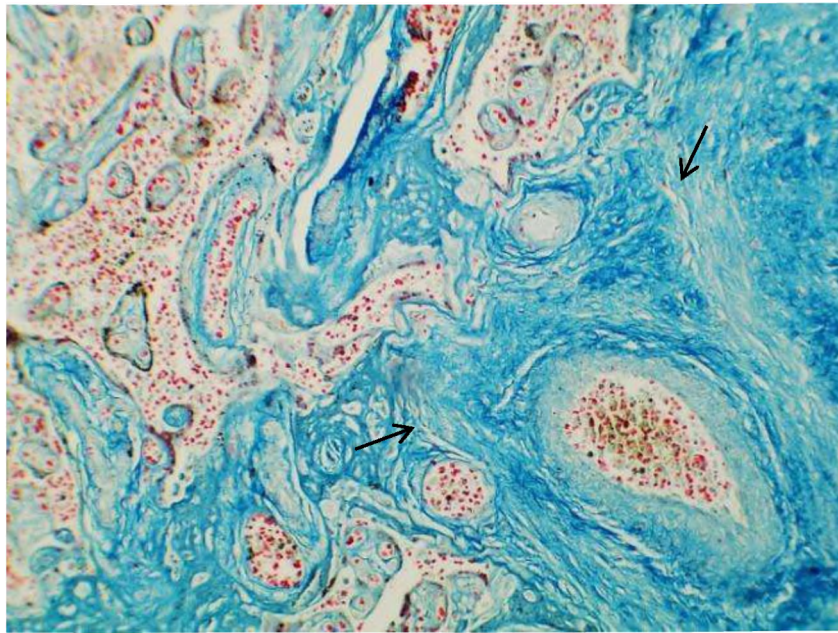


Рис. 6.1 – Плацента жінки з ПЕ та ожирінням II ст. Фіброз стовбурової ворсини. Забарвлення MSB (ОКГ). 3б. ×200

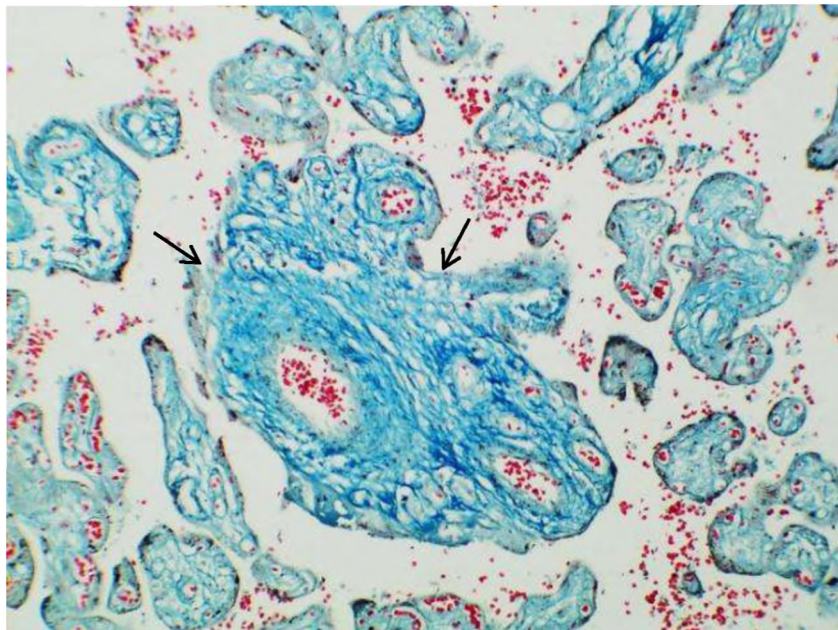


Рис. 6.2 – Плацента жінки з ПЕ та фізіологічною масою тіла. Фіброз ворсини середнього калібру. Забарвлення MSB (ОКГ). 3б. ×200

Проліферація термінальних ворсин і їх капілярів (рис. 6.3) діагностована в 3 плацентах жінок із ожирінням II ступеня та в 1 плаценті від жінки з фізіологічною масою тіла, перебіг вагітності яких був ускладнений розвитком ПЕ, визначалися осередки проліферації синцитія з утворенням виражених синцитіальних вузликів у всіх плацентах жінок даних груп (рис. 6.4). У той же час виявляли незрілі та «юні» ворсини без синцитіальних

вузликів в одному із випадків в групі жінок із ожирінням – явище дисоційованого дозрівання ворсин, як показник невідповідності ступеня дозрівання ворсинчастого дерева терміну гестації.

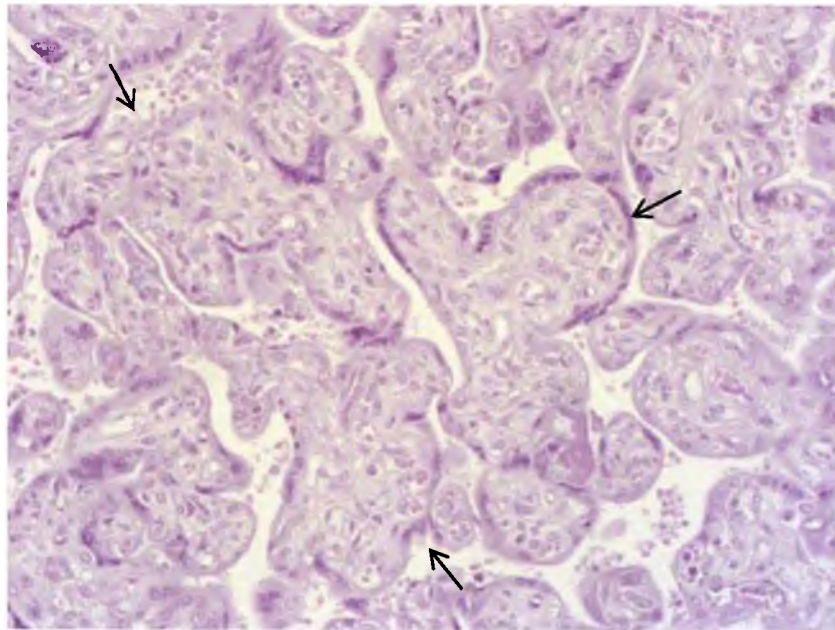


Рис. 6.3 – Плацента жінки з ПЕ та ожирінням II ст. Проліферація термінальних ворсин і їх капілярів. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. $\times 200$

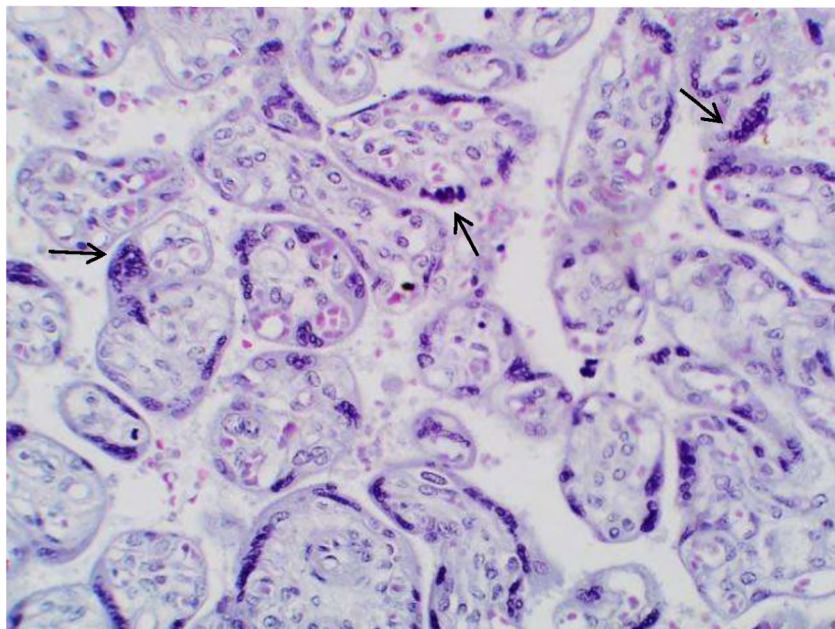


Рис. 6.4 – Плацента жінки з ПЕ та ожирінням II ст. Ворсини з вираженими синцитіальними вузликами. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. $\times 200$

У 80% плацент жінок із ожирінням II ступеня та жінок з ПЕ та фізіологічною масою тіла мали місце виражені синцитіокапілярні мембрани (рис. 6.5), що характеризують обмінні процеси у ворсинах хоріону. В одній з плацент від жінки із ожирінням II ступеня зустрічалися скупчення позаворсинчастого трофобласту – клітинні острівці.

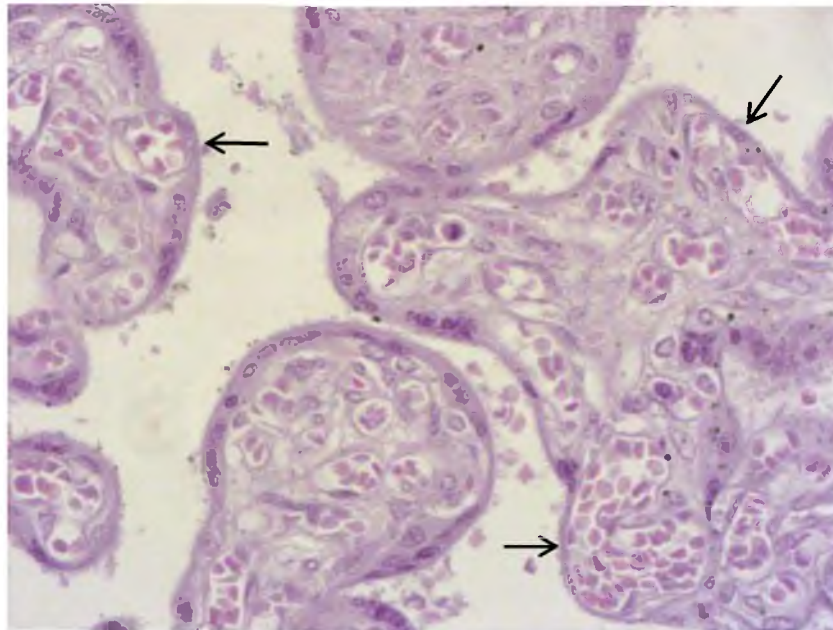


Рис. 6.5 – Плацента жінки з ПЕ та ожирінням II ст. Ворсини з вираженими синцитіокапілярними мембранами. Забарвлення гематоксилином і еозином. Зб. $\times 400$

Дисциркуляторні порушення у вигляді вогнищевих ішемічних інфарктів з некротизованими термінальними ворсинами хоріона в центрі та значним відкладенням фібриноїда по периферії (рис. 6.6) зустрічалися в одній з плацент від жінки із ожирінням II ступеня з вираженою компенсаторно-приспосувальною реакцією у вигляді ангіоматозу в стромі ворсин (рис. 6.7), котрий зустрічався у всіх випадках із групи жінок з фізіологічною масою тіла та у 4 плацентах жінок із ожирінням II ступеня, перебіг вагітності яких був ускладнений розвитком ПЕ. В одній з плацент від жінки з ПЕ та фізіологічною масою мав місце геморагічний інфаркт міжворсинчастого простору та вогнищевий ішемічний інфаркт термінальних ворсин з осередковим тромбозом капілярів в останніх (рис. 6.8).

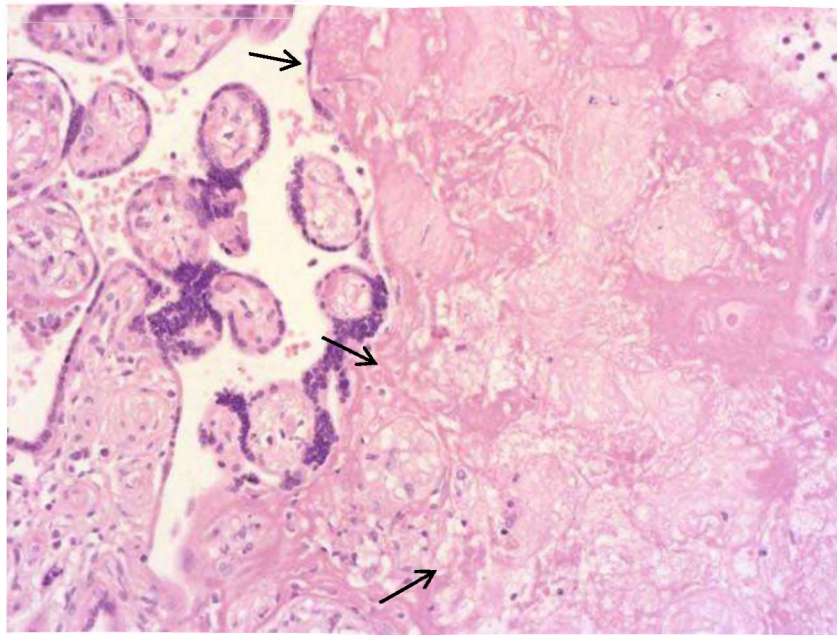


Рис. 6.6 – Плацента жінки з ПЕ та ожирінням II ст. Вогнищевий ішемічний інфаркт ворсин. Забарвлення гематоксиліном і еозином. 3б. $\times 200$

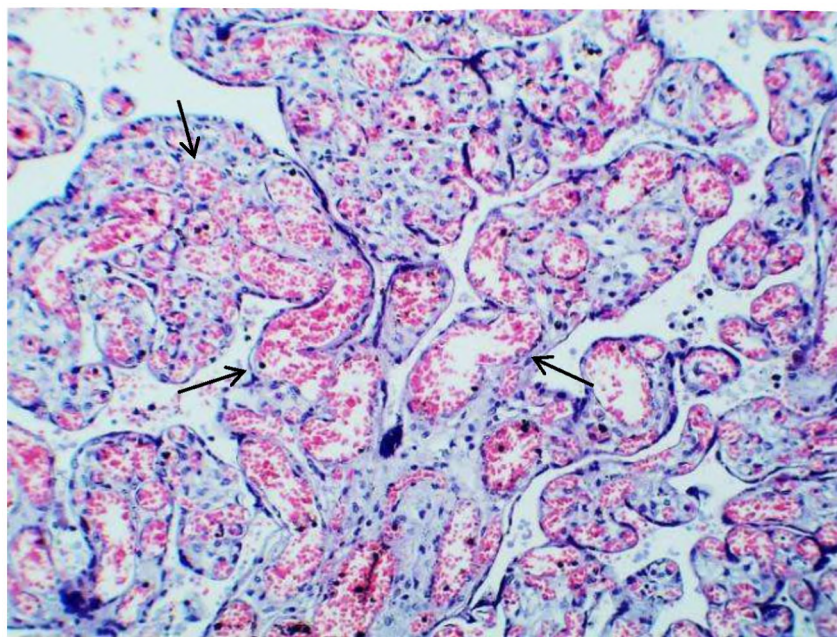


Рис. 6.7 – Плацента жінки з ПЕ та ожирінням II ст. Ангіоматоз строми термінальних ворсин. Забарвлення гематоксиліном і еозином. 3б. $\times 200$

В плацентах жінок з фізіологічною масою тіла та ожирінням, перебіг вагітності яких був ускладнений розвитком ПЕ в базальному шарі децидуальної оболонки знайдені дистрофічні та некробіотичні зміни

децидуальних клітин зі значним переважанням вказаних патологічних змін в спостерігалася в 3 випадках та некробіоз в одній із плацент.

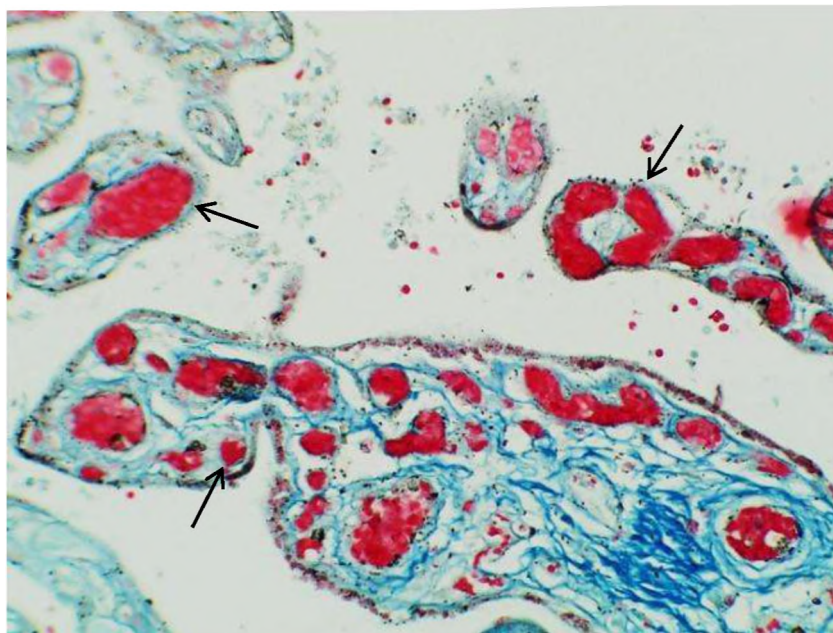


Рис. 6.8 – Плацента жінки з ПЕ та фізіологічною масою тіла. Тромбоз капілярів термінальних ворсин. Забарвлення MSB (ОКГ). 36. $\times 400$

При макроскопічному дослідженні плацент жінок з ожирінням II ступеня, перебіг вагітності яких не був ускладнений розвитком ПЕ, виявлено, що плаценти були округлої та овальної форми, додаткові долі відсутні. Середня маса плацент склала $457,60 \pm 11,01$ г, площа материнської поверхні становила $266,4 \pm 6,87$ см² при лінійних розмірах $17,4 \times 15,5 \times 2,8$ см. Термін гестації становив $37,8 \pm 0,3$ тижнів. У плацентах досліджуваних жінок відзначалося значне зниження органометричних параметрів порівняно з показниками групи контролю (табл. 6.1).

Макроскопічна картина плацент жінок з ожирінням II ступеня відзначалась відсутністю видимих дефектів материнської поверхні, вираженою дольчастістю. Плодова поверхня плацент була шорсткою, сірувато-жовтуватого забарвлення, набрякла з помірно контурованим малюнком розгалужень судин. Плідні оболонки плаценти ущільнені, сірувато-жовтуватого забарвлення, набрякли. В 4 зразках плацент виявлено магістральний тип розгалуження судин, а в 1 – змішаний. Довжина

пуповинного канатика склала у середньому – $58,5 \pm 1,2$ см, діаметр – $1,8 \pm 0,2$ см. Судини пуповини представлені двома артеріями і однією веною. Прикріплення пуповинного канатика в 4 випадках було центральним і в 1 випадку – парацентральною. У всіх випадках були відсутні справжні та несправжні вузли пуповини. Видимих дефектів при огляді материнської поверхні не виявлено. Додаткові долі відсутні. На поверхні дольок 3 плацент були виявлені різні за об'ємом згортки крові.

Материнська поверхня була характерної структури, губчатої консистенції, дрібно- та середньодольчата, як і в плацентах жінок із ПЕ та ожирінням II ступеня з ділянками ішемізованої жовтувато-сірого забарвлення ущільненої тканини в краєвих відділах, борозни її нерівномірно виражені.

При гістологічному дослідженні препаратів плаценти в міжворсинчастому просторі 3 плацент мало місце підвищене відкладення різного за розмірами та формою міжворсинчастого фібриноїда (рис. 6.9).

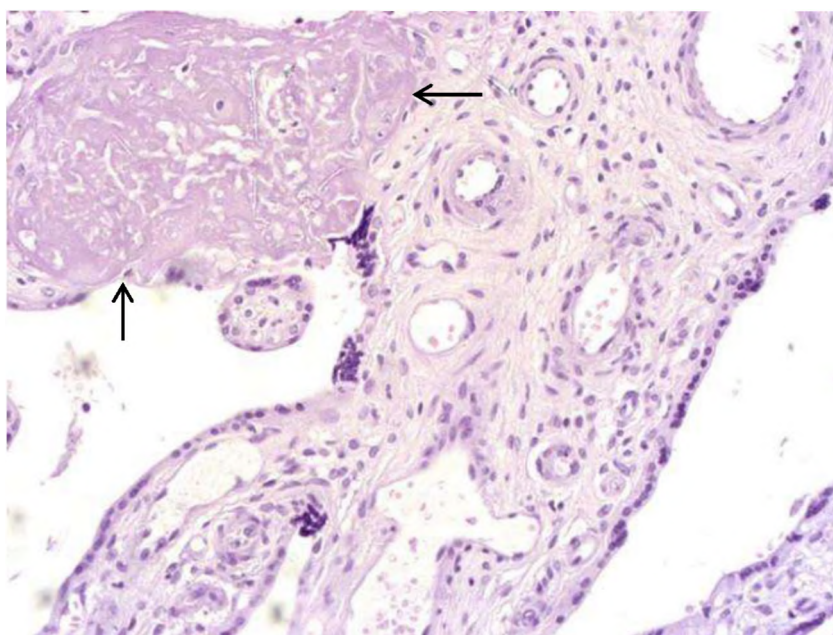


Рис. 6.9 – Плацента жінки з ожирінням II ст. Відкладення міжворсинчастого фібриноїда. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. $\times 200$.

Фіброз ворсин середнього калібру та термінальних ворсин (рис. 6.1.10) відмічався в 4 плацентах. В базальному шарі децидуальної оболонки однієї з плацент спостерігалось осередкове відкладення солів кальцію.

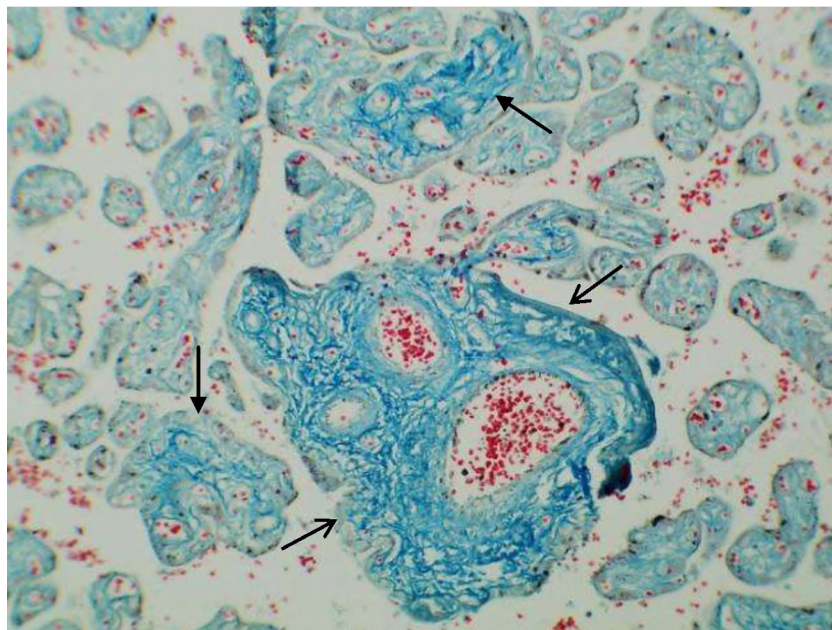


Рис. 6.10 – Плацента жінки з ожирінням II ст. Фіброз ворсини середнього калібру та термінальних ворсин. Забарвлення MSB (ОКГ). Зб. $\times 100$

Вище описані морфологічні зміни в тканині плацент з великою ймовірністю можна розглядати як прояви інволютивно-дистрофічних процесів. Компенсаторно-приспосувальні реакції у вигляді ангіоматозу в стромі термінальних ворсин та синцитіокапілярні мембрани, як показник обмінних процесів у ворсинах хоріона, зустрічалися в 4 випадках. Проліферація термінальних ворсин і їх капілярів діагностована в 1 плаценті. У всіх випадках визначалися осередки проліферації синцитія з утворенням виражених синцитіальних вузликів. В одній плаценті спостерігалось скупчення позаворсинчастого трофобласту – клітинні острівці. В одному із випадків було виявлено дилатацію та різко виражене повнокрів'я вен стовбурових ворсин, що являється одним з показників дисциркуляторного порушення плодового кровообігу. Вогнищевий ішемічний інфаркт з

некротизованими термінальними ворсинами хоріона в центрі та значним відкладенням фібриноїда по периферії зустрічався в плацентах від жінок із ПЕ та супутнім ожирінням II ступеня в одному із випадків. В плацентах жінок з ожирінням II ступеня в базальному шарі децидуальної оболонки в 2 випадках спостерігалися дистрофічні та некробіотичні зміни децидуальних клітин (рис. 6.11).

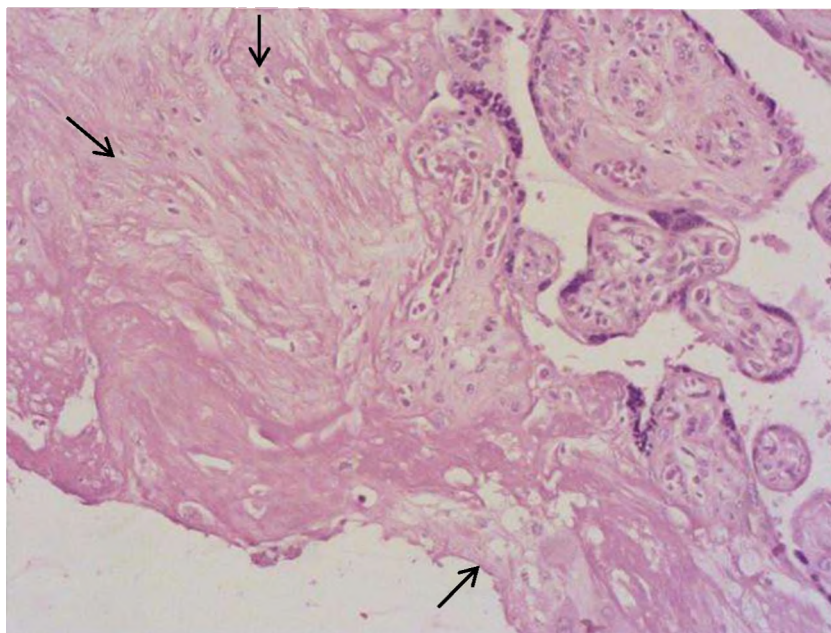


Рис. 6.11 – Плацента жінки з ожирінням II ст. Дистрофія та некробіоз децидуальних клітин базальної оболонки. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. $\times 200$

При проведенні оцінки стану плацент виконано співставлення гістологічної структури плацент контрольної та досліджуваних груп (табл. 6.2).

**Порівняльна характеристика гістологічних показників плацент жінок
досліджуваних груп**

Гістологічні показники	Контрольна група, (n=5)	Жінки з ПЕ та фізіологічною масою тіла, (n=5)	Жінки з ожирінням II ст., (n=5)	Жінки з ПЕ та ожирінням II ст., (n=5)
Підвищене випадіння фібриноїда в міжворсинчастому просторі	2	2	3	2
Патологія ворсин:				
• фіброз СВ	-	-	-	1
• фіброз ВСК	-	2	4	4
• фіброз ТВ	-	1	-	2
Ангіоматоз термінальних ворсин	-	5	4	4
Виражені синцитіокапілярні мембрани	-	4	4	4
Проліферація термінальних ворсин, їх капілярів	-	1	1	3
Дилатація та повнокрів'я вен стовбурових ворсин	-	-	1	-
Виражені синцитіальні вузлики	3	5	5	5
Клітинні острівці	-	-	1	1
Незрілі ворсини	-	-	-	1
Ішемічний інфаркт	-	1	1	1
Геморагічний інфаркт	-	1	-	-
Тромбоз капілярів термінальних ворсин	-	1	-	-
Відкладення солів кальцію	-	1	1	-
Патологія децидуальних клітин:				
• дистрофія	-	1	2	3
• некробіоз	-	-	-	1

Таким чином, в плацентах жінок з фізіологічною масою тіла та ожирінням II ступення, перебіг вагітності яких був ускладнений розвитком ПЕ, встановлені домінуючі та клінічно значущі гістологічні показники у вигляді вогнищевої проліферації термінальних ворсин і їх капілярів, тотальної проліферації синцитія з утворенням виражених синцитіальних вузликів з одночасною наявністю незрілих та «юних» ворсин, вираженого

ангіоматозу строми термінальних ворсин, великої кількості синцитіокапілярних мембран, фіброзу стовбурових ворсин, ворсин середнього калібру та термінальних ворсин, осередкового скупчення позаворсинчастого трофобласту, вогнищевих ішемічних інфарктів термінальних ворсин та геморагічного інфаркту міжворсинчастого простору з осередковим тромбозом капілярів ворсин, дистрофічних та некробіотичних змін децидуальних клітин базальної оболонки. Вище вказані морфологічні зміни у тканині досліджуваних плацент та ступінь їх вираженості свідчать про значне порушення плацентарного кровотоку, що ініціює розвиток процесів адаптації і компенсації. Проте, їхня різка вираженість дозволяє припустити факт недостатності компенсаторно-приспосувальних реакцій в плаценті при ПЕ.

Встановлення значного зниження органометричних параметрів у вигляді низьких значень маси та зменшених розмірів плацент жінок з фізіологічною масою тіла та ожирінням, перебіг вагітності яких був ускладнений ПЕ, найвірогідніше, свідчить про зниження обсягу ворсинчастого дерева з одночасною реєстрацією в ньому порушення функціонування мікроциркуляторного русла в поєднанні з компенсаторно-приспосувальними реакціями. Всі випадки ПЕ в незалежності від факту наявності у вагітних ожиріння чи фізіологічної маси тіла супроводжувались рядом гістологічних параметрів структури патологічно зміненої тканини плацент, що собою ініціювали розвиток процесів адаптації і компенсації з фактом недостатності компенсаторно-приспосувальних реакцій та реєструвалися переважно у ворсинчастому хоріоні. Вираженість та об'єм патологічних структурних змін і значне зменшення органометричних параметрів у плацентах від жінок з ожирінням, перебіг вагітності яких був ускладнений розвитком ПЕ, були на порядок вищими, ніж при ПЕ у жінок з фізіологічною масою тіла.

6.2. Морфометричні особливості плацент жінок із преєклампсією на фоні ожиріння та з фізіологічною масою тіла

В результаті морфометричного аналізу гістологічних препаратів плацент від жінок із фізіологічною масою тіла та із ожирінням II ступеня, перебіг вагітності яких був ускладнений розвитком ПЕ, встановлено відхилення досліджуваних показників від параметрів контрольної групи (табл. 6.3).

Таблиця 6.3

Порівняльна характеристика основних морфометричних параметрів термінальних ворсин плацент досліджуваних груп

Морфометричні показники, мкм	Контрольна група, n=5 (в 50 полях зору)	Жінки з ПЕ та фізіологічною масою тіла, n=5 (в 50 полях зору)	Жінки з ожирінням II ст., n=5 (в 50 полях зору)	Жінки з ПЕ та ожирінням II ст., n=5 (в 50 полях зору)
Середній d термінальних ворсин, (мкм)	53,75±2,39	36,52±1,16 p ₂	48,44±0,37 p ₁	32,66±1,22 p ₃ , p ₄ , p ₅
Середній d капілярів	11,94±0,35	14,44±0,21 p ₂	13,9±0,04 p ₁	15,43±0,21 p ₃ , p ₄ , p ₅
Товщина СТФ	5,96±0,76	5,53±0,41	6,37±1,0	5,06±0,25 p ₃ , p ₄

Примітка:

p₁ – достовірність відмінностей показників при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із ожирінням II ступеня (p<0,05);

p₂ – достовірність відмінностей показників при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із ПЕ та фізіологічною масою тіла (p<0,05);

p₃ – достовірність відмінностей показників при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із ПЕ та ожирінням II ступеня (p<0,05);

p₄ – достовірність відмінностей показників при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням II ступеня із групою вагітних із ПЕ та ожирінням II ступеня (p<0,05);

p₅ – достовірність відмінностей показників при порівнянні показників групи вагітних із ПЕ та фізіологічною масою тіла із групою вагітних із ПЕ та ожирінням II ступеня (p<0,05).

Середній діаметр (d) термінальних ворсин плацент від жінок із ПЕ та ожирінням II ступеня був нижчим порівнюючи із показниками групи жінок із ПЕ та фізіологічною масою тіла ($32,66 \pm 1,22$ мкм проти $36,52 \pm 1,16$ мкм відповідно, $p_5 < 0,01$). Достовірне зниження даного показника спостерігалось у групі плацент від жінок із ПЕ та фізіологічною масою тіла порівнюючи із групою плацент жінок з фізіологічною масою тіла та нормальним перебігом вагітності ($36,52 \pm 1,16$ мкм проти $53,75 \pm 2,39$ мкм, $p_2 < 0,01$). Така ж тенденція спостерігалась при порівнянні середнього діаметру термінальних ворсин в плацентах жінок із ПЕ та ожирінням II ступеня та групи жінок із ожирінням II ступеня, перебіг вагітності яких не був ускладнений розвитком ПЕ ($32,66 \pm 1,22$ мкм проти $48,44 \pm 0,37$ мкм, $p_4 < 0,01$). Відмічалось достовірне зниження середнього діаметру термінальних ворсин плацент від жінок із супутнім ожирінням II ступеня при співставленні із показниками контрольної групи ($48,44 \pm 0,37$ мкм проти $53,75 \pm 2,39$ мкм, $p_3 < 0,01$).

В той же час діаметр капілярів термінальних ворсин у плацентах від жінок із ПЕ та ожирінням II ступеня був вищим ніж у групі жінок із ПЕ та фізіологічною масою тіла ($15,43 \pm 0,21$ мкм проти $14,44 \pm 0,21$ мкм, $p_5 < 0,01$). Зростання показників діаметра капілярів термінальних ворсин спостерігалось також у плацентах від жінок із ПЕ та фізіологічною масою тіла, ніж в плацентах жінок групи контролю ($14,44 \pm 0,21$ мкм проти $11,94 \pm 0,35$ мкм, $p_2 < 0,01$). Аналогічна тенденція присутня також при порівнянні даних показників у групі жінок із ПЕ та ожирінням II ступеня порівнюючи із показниками групи жінок із ожирінням II ступеня перебіг вагітності яких не був ускладнений розвитком ПЕ ($15,43 \pm 0,21$ мкм проти $13,9 \pm 0,04$ мкм, $p_4 < 0,01$). Збільшення діаметра капілярів термінальних ворсин наявне у плацентах від жінок із ожирінням II ступеня у порівнянні із групою контролю ($13,9 \pm 0,04$ мкм проти $11,94 \pm 0,35$ мкм, $p_3 < 0,01$).

Середня товщина синцитіотрофобласта (СТФ) була дещо більшою в плацентах жінок із ПЕ та ожирінням II ступеня порівнюючи із показниками групи жінок із ПЕ та фізіологічною масою тіла ($5,06 \pm 0,25$ мкм проти

5,53±0,41 мкм відповідно, $p > 0,05$). Зіставляючи показники середньої товщини СТФ у групі жінок із ПЕ та фізіологічною масою тіла із показниками контрольної групи відмічалась тенденція до їх зниження, проте достовірної відмінності не визначалось (5,53±0,41 мкм проти 5,96±0,76 мкм, відповідно $p > 0,05$). Достовірне зниження даного показника встановлено у групі жінок із ПЕ та ожирінням II ступеня відносно показників групи жінок із ожирінням II ступеня (5,06±0,25 мкм проти 6,37±1,0 мкм, відповідно $p_4 < 0,01$). Менша товщина СТФ наявна у плацентах жінок контрольної групи, ніж у плацентах жінок з ожирінням II ступеня (5,96±0,76 мкм проти 6,37±1,0 мкм, відповідно $p_3 < 0,02$).

Параметри відносного об'єму основних компонентів плаценти (стовбурових ворсин, ворсин середнього калібру, термінальних ворсин, міжворсинчастого простору) в досліджуваних групах плацент представлений у таблиці 6.4 та має наступні морфометричні відмінності.

**Порівняльна характеристика відносного об'єму основних компонентів
плаценти досліджуваних груп**

Компоненти плаценти	Контрольна група, n=5 (в 50 полях зору)	Жінки з ПЕ та фізіологічною масою тіла, n=5 (в 50 полях зору)	Жінки з ожирінням II ст., n=5 (в 50 полях зору)	Жінки з ПЕ та ожирінням II ст., n=5 (в 50 полях зору)
Стовбурові ворсини, (%)	15,45±4,8	17,0±4,6	17,92±7,67	12,42±6,67
Ворсини середнього калібру, (%)	62,95±2,91	64,32±7,13 p ₃	59,72±8,4	71,32±5,94 p ₄
Термінальні ворсини, (%)	4,97±3,76	2,35±0,36 p ₁	2,62±0,29 p ₂	2,62±0,29 p ₄
Міжворсинчастий простір, (%)	17,12±4,84	16,32±3,45 p ₃	20,1±3,29	10,77±4,75 p ₄

Примітка:

p₁ – достовірність відмінностей показників при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із ПЕ та фізіологічною масою тіла (p<0,05);

p₂ – достовірність відмінностей показників при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із ожирінням II ступеня (p<0,05);

p₃ – достовірність відмінностей показників при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із ПЕ та ожирінням II ступеня (p<0,05);

p₄ – достовірність відмінностей показників при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням II ступеня із групою вагітних із ПЕ та ожирінням II ступеня (p<0,05).

При морфологічному дослідженні відносного об'єму основних компонентів плаценти встановлено: об'єм стовбурових ворсин у плацентах від жінок із ПЕ та ожирінням II ступеня становив 12,42±6,67%, від жінок із ПЕ та фізіологічною масою тіла – 17,0±4,6%, показник в групі жінок з ожирінням II ступеня становив 17,92±7,67%, в групі контролю дорівнював 15,45±4,8%. Ворсини середнього калібру у відсотковому співвідношенні становили: у плацентах жінок із ПЕ і ожирінням II ступеня та фізіологічною масою тіла, перебіг вагітності яких був ускладнений розвитком ПЕ,

71,32±5,94% та 64,32±7,13% відповідно, в плацентах групи жінок з ожирінням II ступеня – 59,72±8,4%, в плацентах жінок з фізіологічною масою тіла та нормальним перебігом вагітності – 62,95±2,91%. Об'єм термінальних ворсин у плацентах від жінок з ПЕ та супутнім ожирінням становив 2,62±0,29%, жінок з ПЕ та фізіологічною масою тіла – 2,35±0,36%, жінок з ожирінням II ступеня – 2,62±0,29%, показник групи контролю дорівнював 4,97±3,76%. Показники відносного об'єму міжворсинчастого простору були достовірно нижчими у плацентах досліджуваних груп жінок з ПЕ і супутнім ожирінням та фізіологічною масою тіла (10,77±4,75% та 16,32±3,45%, відповідно $p_3 < 0,05$), у плацентах жінок із ожирінням II ступеня даний показник був на рівні 20,1±3,29%, в плацентах контрольної групи дорівнював 17,12±4,84%.

Таким чином, в плацентах жінок із ожирінням II ступеня та фізіологічною масою тіла, перебіг вагітності яких був ускладнений розвитком ПЕ, термінальні ворсини відрізняються від ворсин жінок з фізіологічною масою тіла та нормальним перебігом вагітності рядом морфометричних показників, таких як: діаметр ворсин та їх капілярів, товщина синцитіотрофобласта, відносний об'єм основних компонентів плаценти (стовбурових ворсин, ворсин середнього калібру, термінальних ворсин, міжворсинчастого простору).

Зменшення діаметру термінальних ворсин та збільшення діаметру їх капілярів, збільшення об'єму синцитіотрофобласта, зменшення відносного об'єму стовбурових ворсин та термінальних ворсин, збільшення у відсотковому співвідношенні ворсин середнього калібру та зменшення відносного об'єму міжворсинчастого простору свідчать про порушення плацентарного кровотоку, що ініціює розвиток процесів адаптації і компенсації. Проте значне відхилення морфометричних параметрів термінальних ворсин від контрольного рівня, дозволяє припустити факт недостатності компенсаторно-приспосувальних реакцій в плаценті при ПЕ в умовах наростаючої гіпоксії.

6.3. Показники CD68⁺ та CD163⁺ субпопуляцій макрофагів у плацентах жінок із прееклампсією, фізіологічною масою тіла та ожирінням

Аналіз субпопуляційного складу макрофагів / мононуклеарних клітин M1 прозапального типу визначали за маркером CD68⁺ та M2 протизапального типу за маркером CD163⁺ у плацентах жінок досліджуваних груп імуногістохімічним методом. Нами проведена комплексна оцінка з урахуванням локалізації макрофагів / моноцитів та їх функціонального стану у різних відділах плаценти: децидуальній оболонці, стромі, фібротично змінених ділянках та кровоносних судинах термінальних ворсин ворсинкового хоріону. Експресію CD68⁺ реєстрували у цитоплазмі, експресію CD163⁺ на мембрані макрофагів / моноцитів.

У децидуальній оболонці плаценти (рис. 6.10 - 6.11) жінок з фізіологічною масою тіла середній рівень експресії CD68⁺ макрофагів складав $7,96 \pm 0,23\%$, а CD163⁺ макрофагів - $3,92 \pm 0,48\%$. Відмічено у даній групі достовірне переважання профілю CD68⁺ макрофагів над профілем CD163⁺ макрофагів ($p=0,0006$).

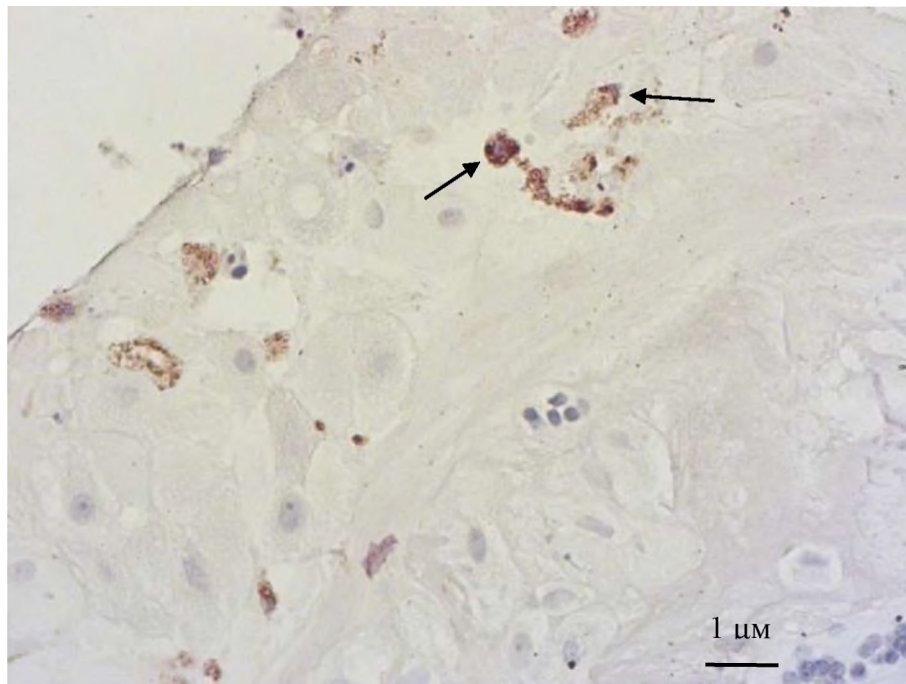


Рис. 6.12 – Експресія CD68⁺ в децидуальній оболонці плаценти жінок з фізіологічною масою тіла, забарвлення гематоксилін, зб. ×400

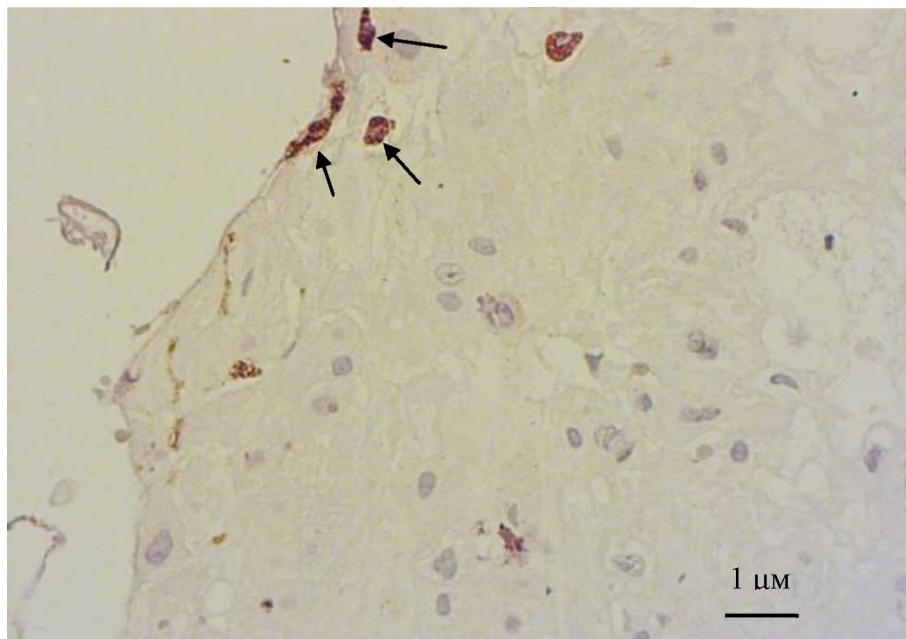


Рис. 6.13 – Експресія CD163⁺ в децидуальній оболонці плаценти жінок з фізіологічною масою тіла, забарвлення гематоксилін, зб. ×400

У децидуальній оболонці плаценти жінок з фізіологічною масою тіла та преєклампсією (рис. 6.12 - 6.13) середній рівень експресії CD68⁺ макрофагів становив $11,04 \pm 0,87\%$, а CD163⁺ макрофагів - $5,16 \pm 0,64\%$. Відмічено у даній

групі вірогідне переважання прозапального профілю CD68⁺ макрофагів над протизапальним профілем CD163⁺ макрофагів (p=0,0006).

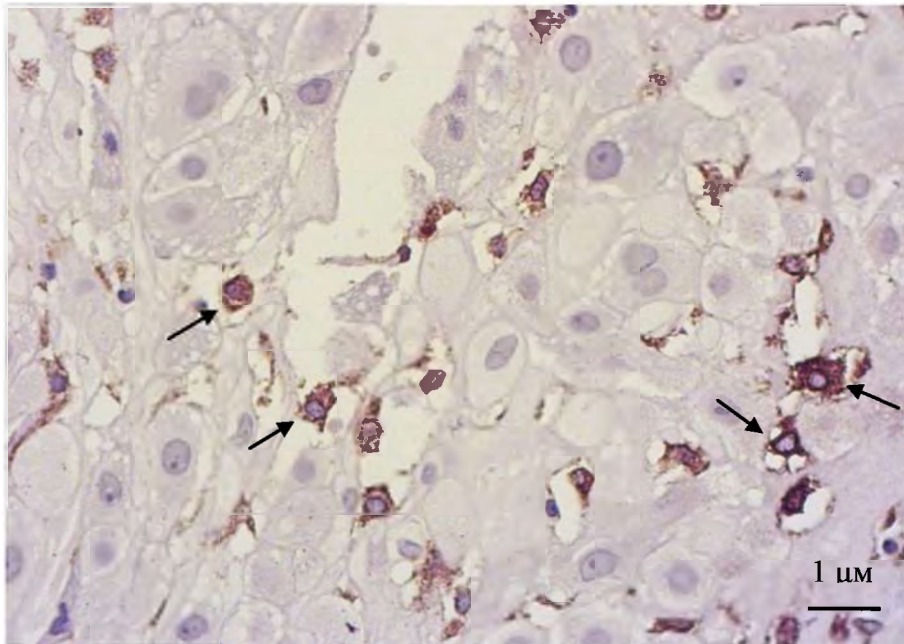


Рис. 6.14. Експресія CD68⁺ в децидуальній оболонці плаценти жінок з ПЕ та фізіологічною масою тіла, забарвлення гематоксилін, зб. ×400.

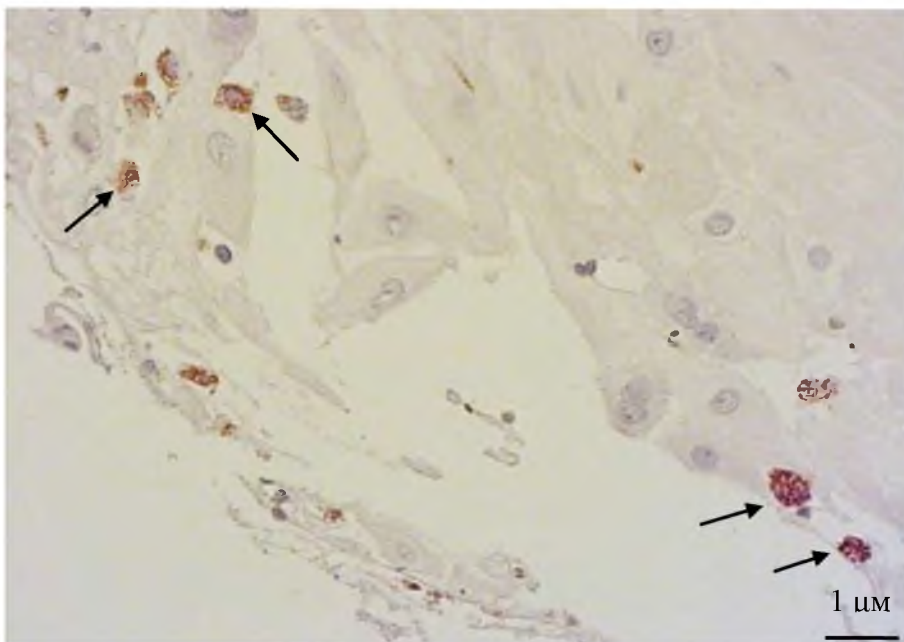


Рис. 6.15. Експресія CD163⁺ в децидуальній оболонці плаценти жінок з ПЕ та фізіологічною масою тіла, забарвлення гематоксилін, зб. ×400.

У децидуальній оболонці плаценти жінок з ПЕ та ожирінням II ступеня (рис. 6.14-6.15) середній рівень експресії CD68⁺ макрофагів складав

19,2±1,08%, а CD163⁺ макрофагів - 4,72±0,18%. Відзначено переважання профілю CD68⁺ макрофагів над протизапальним профілем CD163⁺ макрофагів (p=0,0006).

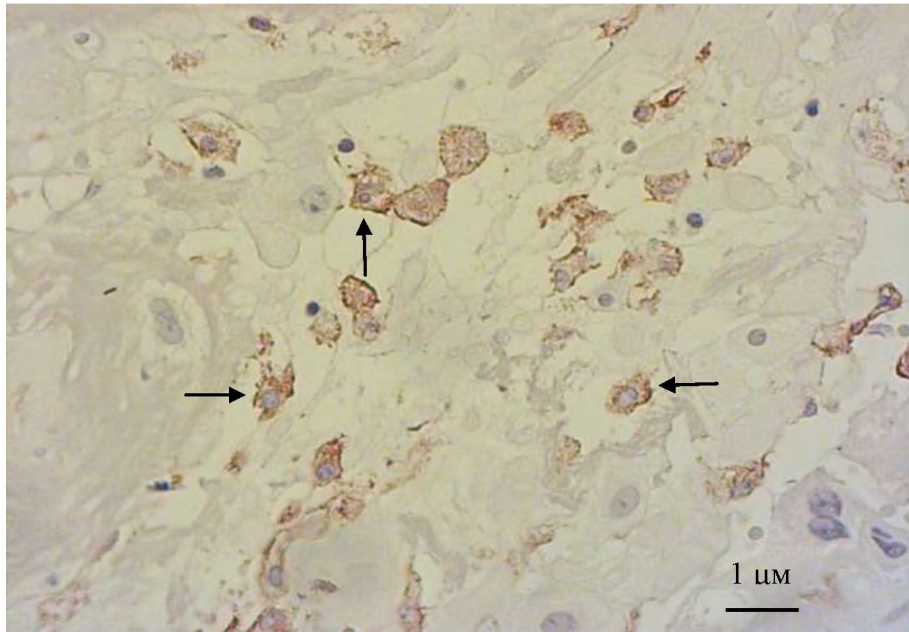


Рис. 6.16. – Експресія CD68⁺ в децидуальній оболонці плаценти жінок з ПЕ та ожирінням II ступеня, забарвлення гематоксилін, зб. ×400

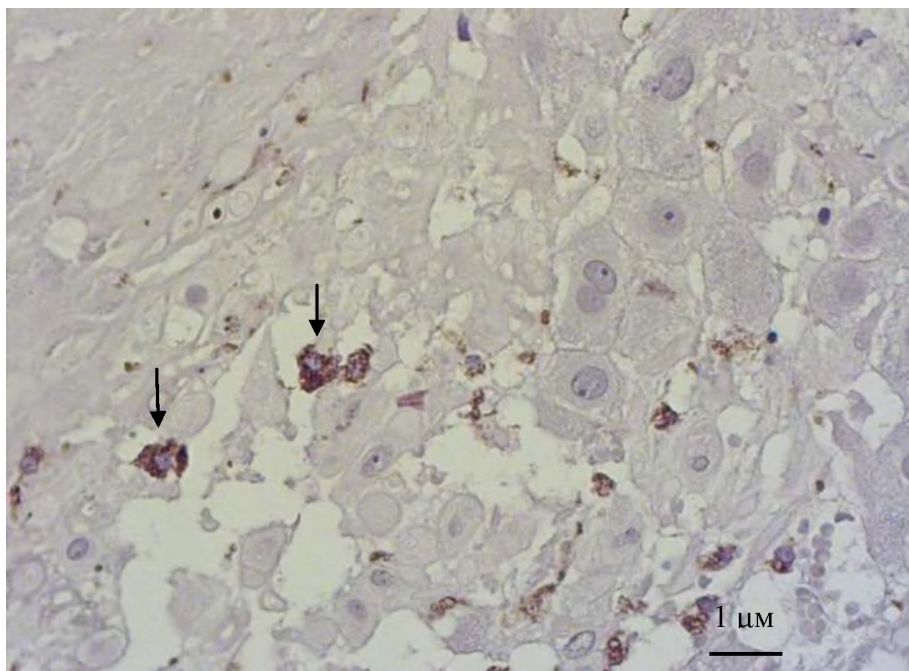


Рис. 6.17. – Експресія CD163⁺ в децидуальній оболонці плаценти жінок з ПЕ та ожирінням II ступеня, забарвлення гематоксилін, зб. ×400

Виявлено достовірно вищий рівень експресії CD68⁺ макрофагів у децидуальній оболонці плацент жінок з ПЕ та фізіологічною масою тіла, а також у жінок з ПЕ та ожирінням II ступеня, ніж у жінок контрольної групи ($p_1=0,009$; $p_2=0,0008$; відповідно) (табл. 6.5).

Таблиця 6.5

Експресія CD68⁺ макрофагів та CD163⁺ макрофагів в децидуальній оболонці плаценти у групах жінок з фізіологічною масою тіла, жінок з ПЕ та фізіологічною масою тіла, жінок з ПЕ та ожирінням II ступеня та жінок з ожирінням II ступеня.

Експресія маркера, %	Групи			
	Жінки з фізіологічною масою тіла, n=5 (в 50 полях зору)	Жінки з ПЕ та фізіологічною масою тіла, n=5 (в 50 полях зору)	Жінки з ожирінням II ступеня, n=5 (в 50 полях зору)	Жінки з ПЕ та ожирінням II ступеня, n=5 (в 50 полях зору)
Макрофаги CD68 ⁺	7,96±0,23	11,04±0,87* $p_1=0,009$	10,64±1,01 $p_1=0,03$	3,92±0,48* $p_1=0,000008$ $p_2=0,77$
Макрофаги CD163 ⁺	3,92±0,48	5,16±0,64 $p_1=0,16$	9,12±0,7 $p_1=0,0003^*$	4,72±0,18 $p_1=0,16$ $p_2=0,53$

Примітка

p_1 - достовірність відмінностей показників при порівнянні з групою жінок з фізіологічною масою тіла та фізіологічним перебігом вагітності;

p_2 - достовірність відмінностей показників при порівнянні груп жінок з ПЕ та фізіологічною масою тіла та жінок з ПЕ та ожирінням II ступеня

У децидуальній оболонці плаценти жінок з ожирінням II ступеню середній рівень експресії CD68⁺ макрофагів становив 10,64±1,01%, а CD163⁺ макрофагів - 9,12±0,7% (рис. 6.16-6.17).

Виявлено достовірно вищий рівень експресії CD68⁺ макрофагів у децидуальній оболонці плацент жінок з ожирінням II ступеню ніж у жінок з фізіологічною масою тіла та фізіологічним перебігом вагітності ($p=0,03$). Рівень експресії CD163⁺ макрофагів достовірно вище у плаценті жінок з ПЕ

та фізіологічною масою тіла, ніж у жінок з ожирінням II ступеня ($p_2=0,003$) (табл. 6.5).

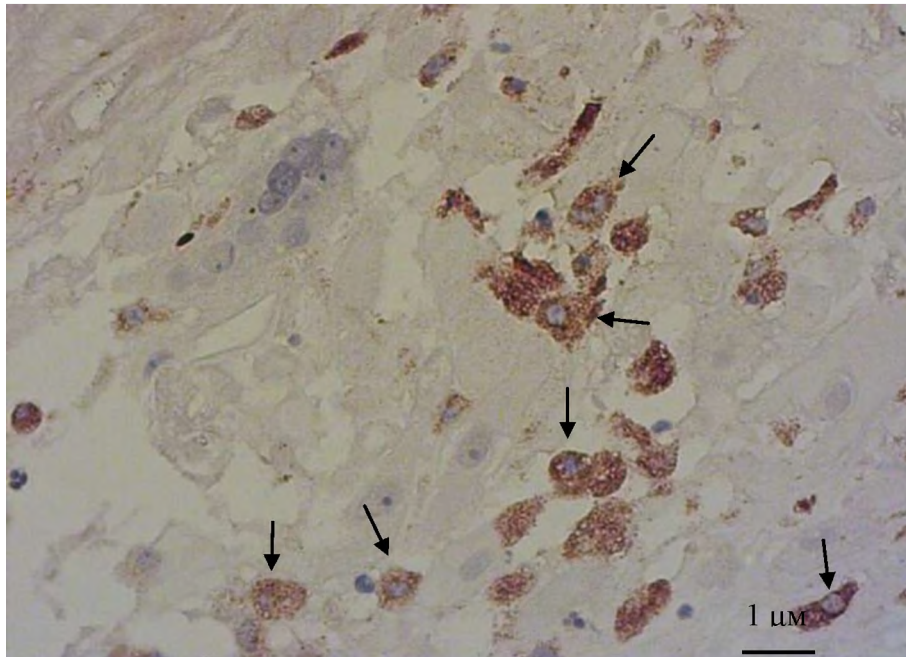


Рис. 6.18 – Експресія $CD68^+$ в децидуальній оболонці плаценти жінок з ожирінням II ступеню, забарвлення гематоксилін, зб. $\times 400$

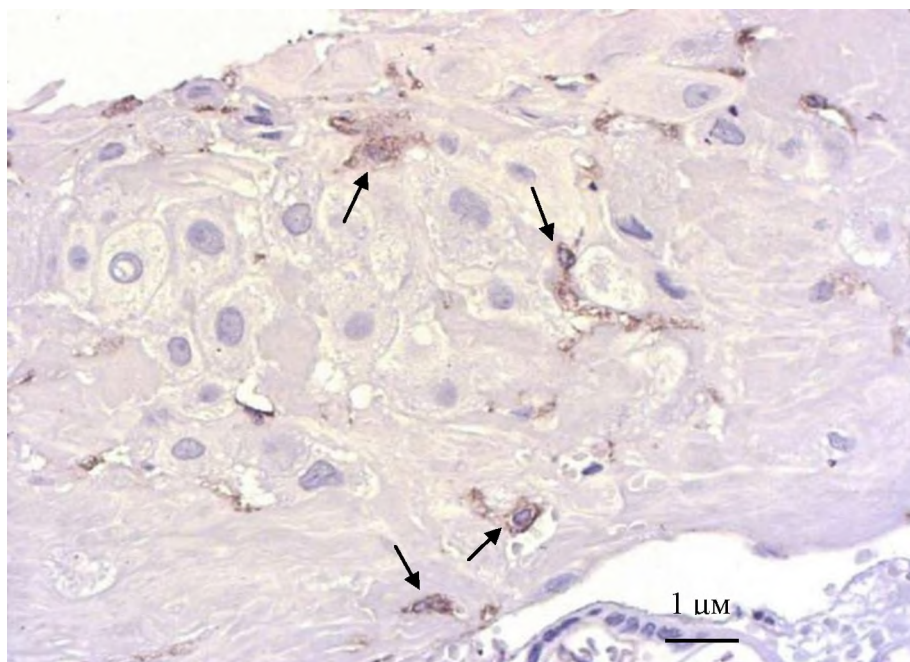


Рис. 6.19 – Експресія $CD163^+$ в децидуальній оболонці плаценти жінок з ожирінням II ступеню, забарвлення гематоксилін, зб. $\times 400$

На наступному етапі проведено оцінку даних маркерів у стромі термінальних ворсин ворсинкового хоріону плаценти (рис. 6.18-6.19).

Встановлено у жінок з фізіологічною масою тіла середній рівень експресії CD68⁺ макрофагів складав $7,96 \pm 0,41\%$, а CD163⁺ макрофагів – $16,24 \pm 0,67\%$; відмічено достовірне переважання протизапального профілю CD163⁺ над прозапальним профілем CD68⁺ макрофагів ($p=0,0006$).

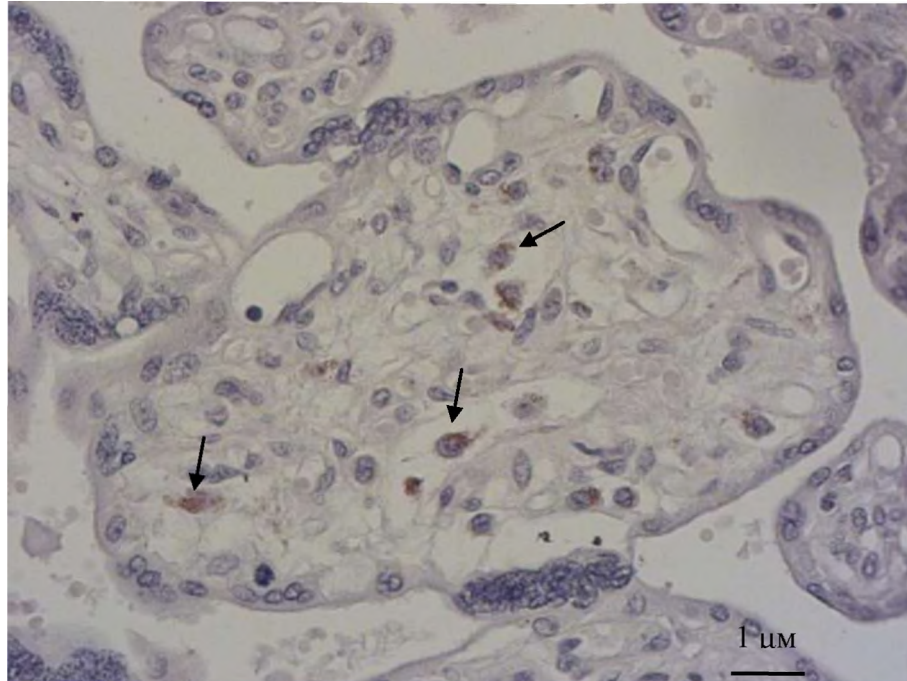


Рис. 6.20 – Експресія CD68⁺ в стромі термінальних ворсин плаценти жінок з фізіологічною масою тіла, забарвлення гематоксилін, зб. $\times 400$

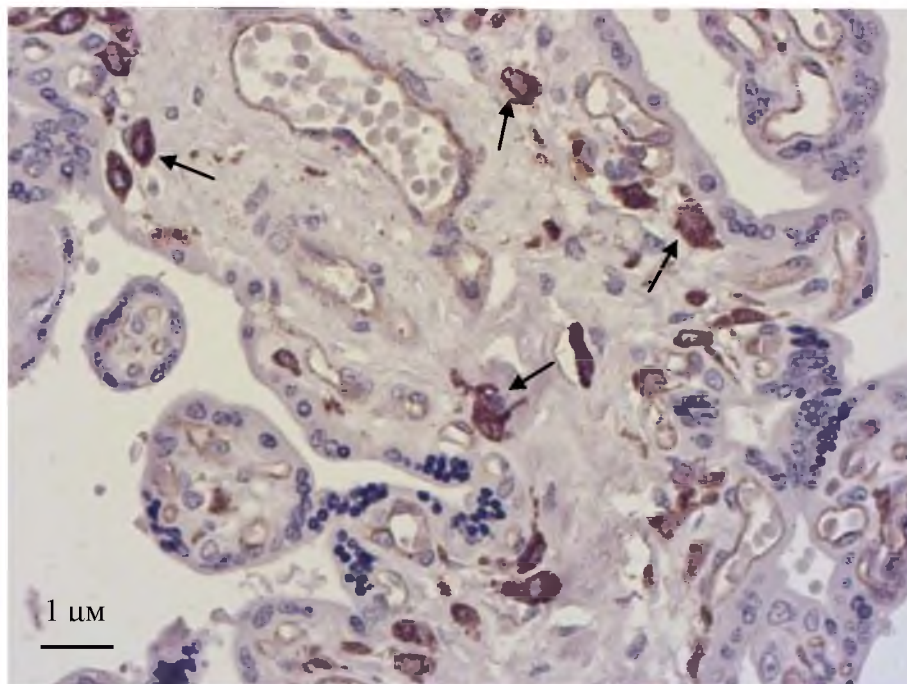


Рис. 6.21 Експресія CD163⁺ в стромі термінальних ворсин плаценти жінок з фізіологічною масою тіла, забарвлення гематоксилін, зб. $\times 400$

У стромі термінальних ворсин плаценти жінок з ПЕ та фізіологічною масою тіла (рис. 6.20-6.21) середній рівень експресії CD68⁺ макрофагів становив 10,08±0,53%, а CD163⁺ макрофагів – 16,0±0,51%. У даній групі виявлено вірогідне переважання протизапального профілю CD163⁺ макрофагів над прозапальним профілем CD68⁺ макрофагів (p=0,0004).

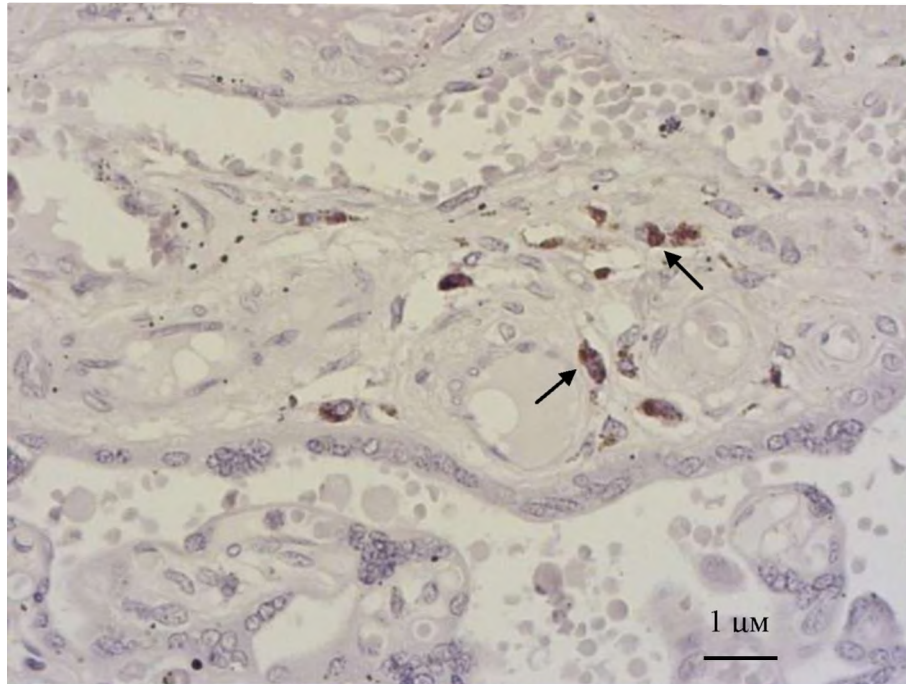


Рис. 6.22 – Експресія CD68⁺ в стромі термінальних ворсин плаценти жінок з ПЕ та фізіологічною масою тіла, забарвлення гематоксилін, зб. ×400

У стромі термінальних ворсин плаценти жінок з ПЕ та ожирінням II ступеня та (рис. 6.22-6.23) середній рівень експресії CD68⁺ макрофагів складав 11,4±0,42%, а CD163⁺ макрофагів – 19,0±0,85%. Відмічено у даній групі вірогідне переважання протизапального профілю CD163⁺ макрофагів над прозапальним профілем CD68⁺ макрофагів (p=0,0004).

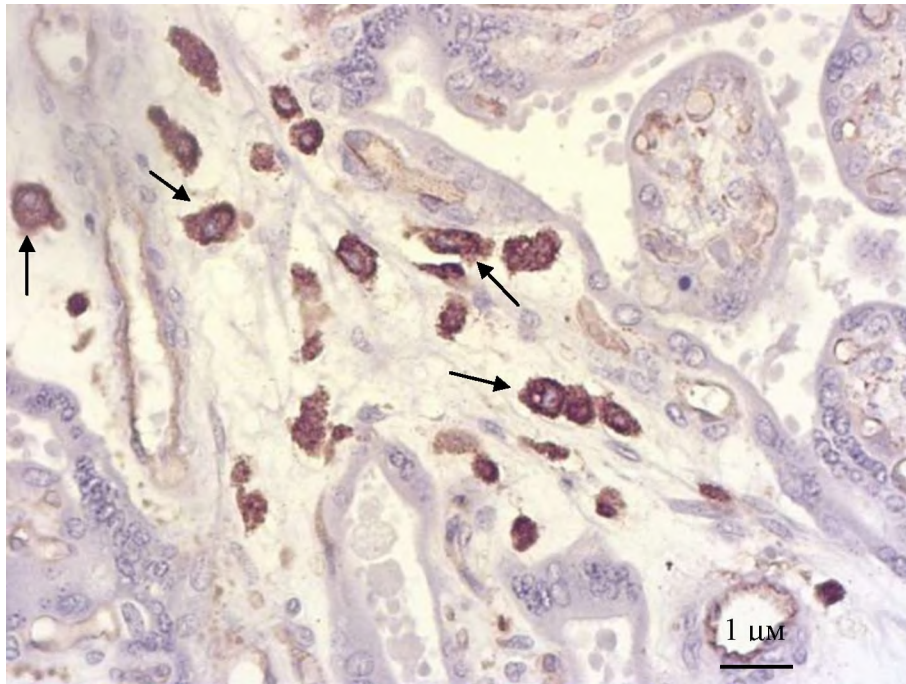


Рис. 6.23 – Експресія $CD163^+$ в стромі термінальних ворсин плаценти жінок з ПЕ та фізіологічною масою тіла, забарвлення гематоксилін, зб. $\times 400$

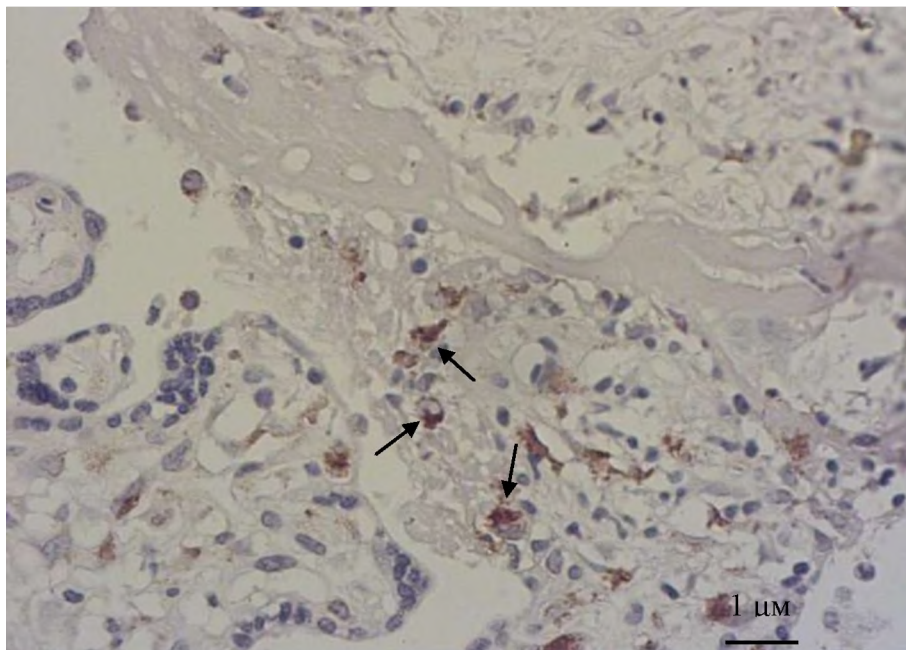


Рис. 6.24 – Експресія $CD68^+$ в стромі термінальних ворсин плаценти жінок з ПЕ та ожирінням II ступеня, забарвлення гематоксилін, зб. $\times 400$

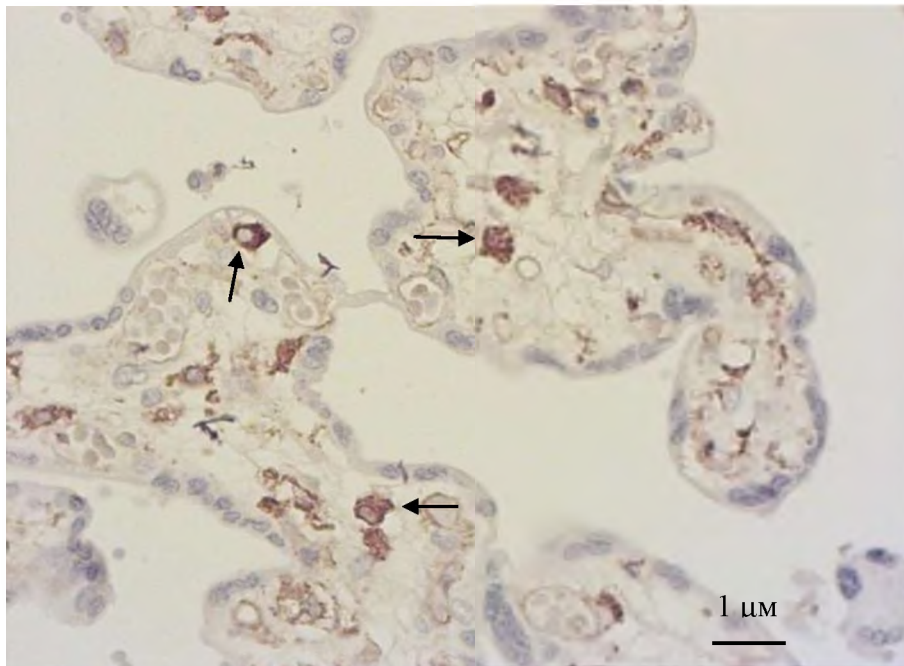


Рис. 6.25 – Експресія CD163⁺ в стромі термінальних ворсин плаценти жінок з ПЕ та ожирінням II ступеня, забарвлення гематоксилін, зб. ×400

Виявлено достовірно вищий рівень експресії CD68⁺ макрофагів у стромі термінальних ворсин плацент жінок з ПЕ та фізіологічною масою тіла, а також у жінок з ПЕ та ожирінням II ступеня, ніж у жінок з фізіологічною масою тіла ($p_1=0,01$; $p_2=0,0004$; відповідно) (табл. 6.6). Тоді як, достовірно вищий рівень експресії CD163⁺ макрофагів було визначено лише у стромі термінальних ворсин плацент жінок з ПЕ та ожирінням II ступеня при порівнянні з жінками із фізіологічною масою тіла ($p=0,03$).

У стромі термінальних ворсин плаценти жінок з ожирінням II ступеню (рис. 6.24-6.25) середній рівень експресії CD68⁺ макрофагів становив $8,60\pm 0,35\%$, а CD163⁺ макрофагів – $14,80\pm 1,18\%$. Виявлено у даній групі вірогідне переважання протизапального профілю CD163⁺ макрофагів над прозапальним профілем CD68⁺ макрофагів ($p=0,001$) (табл. 6.6).

**Експресія CD68⁺ макрофагів та CD163⁺ макрофагів у стромі
термінальних ворсин плацент у групах жінок з фізіологічною масою тіла,
жінок з ПЕ та фізіологічною масою тіла, жінок з ПЕ та ожирінням II
ступеня, жінок з ожирінням II ступеня.**

Експресія маркеру, %	Групи			
	Жінки з фізіологічною масою тіла, n=5 (в 50 полях зору)	Жінки з ПЕ та фізіологічною масою тіла, n=5 (в 50 полях зору)	Жінки з ожирінням II ступеня, n=5 (в 50 полях зору)	Жінки з ПЕ та ожирінням II ступеня, n=5 (в 50 полях зору)
Макрофаги CD68 ⁺	7,96±0,41	10,08±0,53 p ₁ =0,01	8,60±0,35 p ₁ =0,26	11,40±0,42 p ₁ =0,0004 p ₂ =0,08
Макрофаги CD163 ⁺	16,24±0,67	16,0±0,51 p ₁ =0,78	14,80±1,18 p ₁ =0,32	19,0±0,85 p ₁ =0,03 p ₂ =0,02

Примітка:

p₁ - достовірність відмінностей показників при порівнянні з групою жінок з фізіологічною масою тіла та фізіологічним перебігом вагітності;

p₂ - достовірність відмінностей показників при порівнянні груп жінок з ПЕ та фізіологічною масою тіла та жінок з ПЕ та ожирінням II ступеня

Рівень експресії CD68⁺ макрофагів у стромі термінальних ворсин достовірно вище у плаценті жінок з ПЕ та фізіологічною масою тіла, ніж у жінок з ожирінням II ступеня (p=0,047). Рівень експресії CD68⁺ та CD163⁺ макрофагів у стромі термінальних ворсин достовірно нижче у плаценті жінок з ожирінням II ступеня на відміну від жінок з ПЕ та ожирінням II ступеня (p=0,04; p=0,02; відповідно) (табл. 6.6).

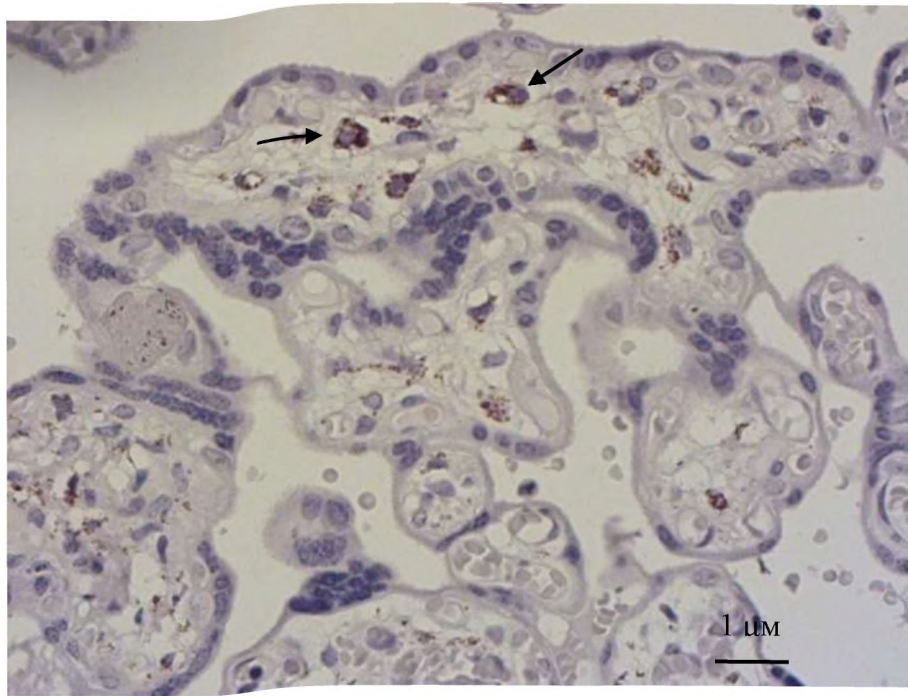


Рис. 6.26 – Експресія $CD68^+$ в стромі термінальних ворсин плаценти жінок з ожирінням II ступеня, забарвлення гематоксилін, зб. $\times 400$

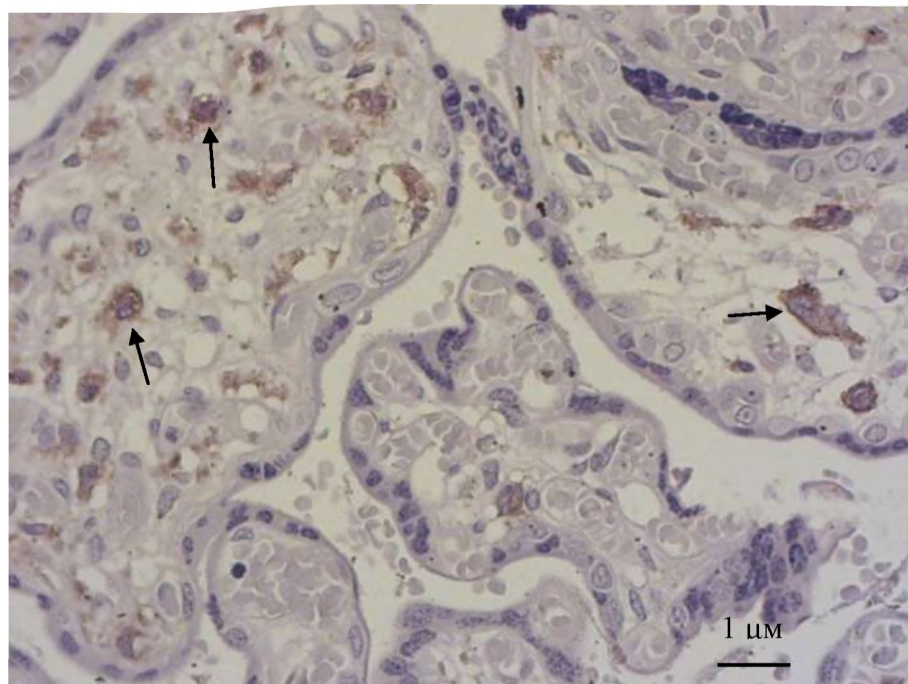


Рис. 6.27 – Експресія $CD163^+$ в стромі термінальних ворсин плаценти жінок з ожирінням II ступеня, забарвлення гематоксилін, зб. $\times 400$

На наступному етапі проаналізовані досліджувані маркери у фібротично змінених ділянках термінальних ворсин плаценти. Показано, у жінок з

фізіологічною масою тіла та фізіологічним перебігом вагітності середній рівень експресії CD68⁺ макрофагів складав 2,72±0,17%, а CD163⁺ макрофагів – 2,12±0,68%.

У фібротично змінених ділянках термінальних ворсин плаценти жінок з ПЕ та фізіологічною масою тіла середній рівень експресії CD68⁺ макрофагів становив 3,08±0,46%, а CD163⁺ макрофагів – 3,72±0,55%.

Тоді як, у фібротично змінених ділянках термінальних ворсин ворсинкового хоріону плаценти жінок з ПЕ та ожирінням II ступеня (рис. 6.26-6.27) середній рівень експресії CD68⁺ макрофагів складав 4,52±0,5%, а CD163⁺ макрофагів – 6,8±0,97%. У даних групах плацент жінок не відмічено вірогідного переважання протизапальних CD163⁺ над прозапальними CD68⁺ макрофагами.

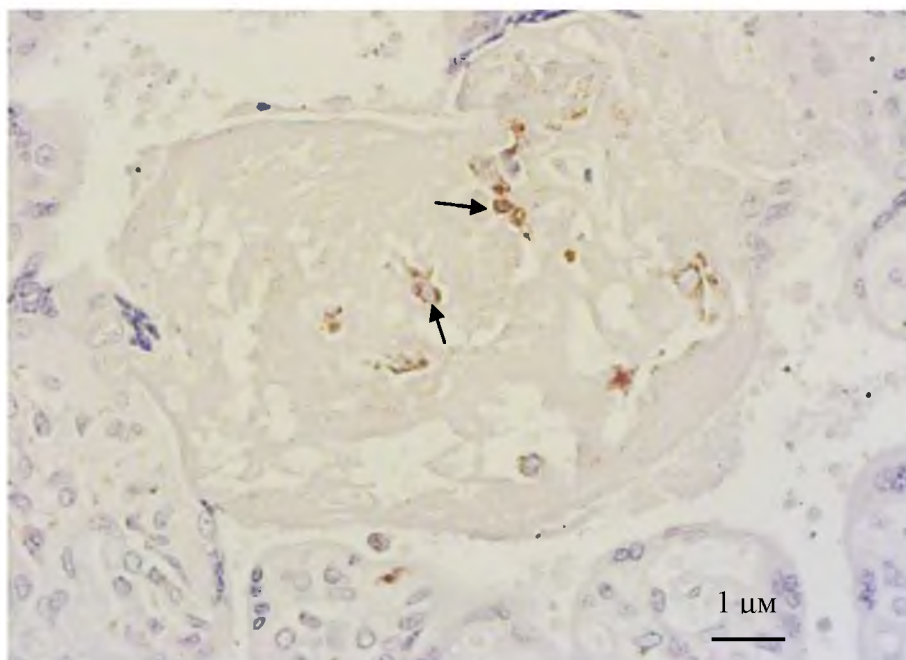


Рис. 6.28 – Експресія CD68⁺ у фібротично змінених ділянках термінальних ворсин плаценти жінок з ПЕ та ожирінням II ступеня, забарвлення гематоксилін, зб. ×400

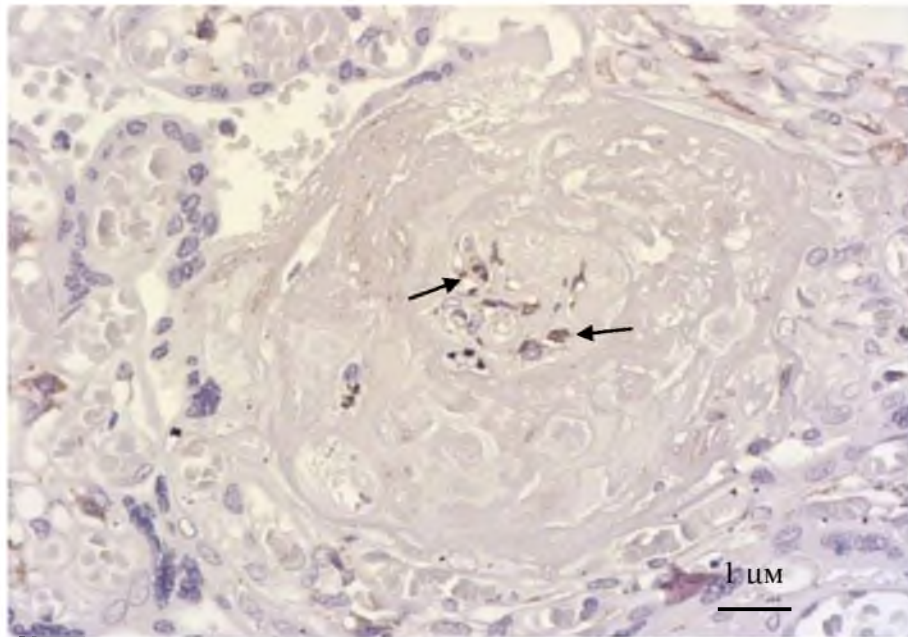


Рис. 6.29 – Експресія $CD163^+$ у фібротично змінених ділянках термінальних ворсин плаценти жінок з ПЕ та ожирінням II ступеня, забарвлення гематоксилін, зб. $\times 400$

Виявлено достовірно вищий рівень експресії $CD68^+$ та $CD163^+$ макрофагів у фібротично змінених ділянках термінальних ворсин плацент жінок з ПЕ та ожирінням II ступеня, ніж у жінок з фізіологічною масою тіла ($p_1=0,009$; $p_2=0,004$; відповідно). Встановлено достовірно нижчий рівень експресії $CD163^+$ макрофагів у фібротично змінених ділянках термінальних ворсин плацент жінок з ПЕ та фізіологічною масою тіла, ніж у жінок з ПЕ та ожирінням II ступеня ($p=0,008$). (табл. 6.7).

У фібротично змінених ділянках термінальних ворсин плаценти жінок з ожирінням II ступеня середній рівень експресії $CD68^+$ макрофагів становив $4,44\pm 0,48\%$, а $CD163^+$ макрофагів – $5,36\pm 0,67\%$, а у жінок з ожирінням II ступеню вагітність яких не ускладнювалась розвитком ПЕ середній рівень експресії $CD68^+$ макрофагів складав $2,68\pm 0,46\%$, а $CD163^+$ макрофагів – $2,0\pm 0,29\%$. Нами не відмічено у даних групах жінок вірогідного переважання протизапальних $CD163^+$ над прозапальними $CD68^+$ макрофагами.

Експресія CD68⁺ макрофагів та CD163⁺ макрофагів у фібротично змінених ділянках термінальних ворсин плацент у групах жінок з фізіологічною масою тіла, жінок з ПЕ та фізіологічною масою тіла, жінок з ПЕ та ожирінням II ступеня, жінок з ожирінням II ступеня

Експресія маркеру, %	Групи			
	Жінки з фізіологічною масою тіла, n=5 (в 50 полях зору)	Жінки з ПЕ та фізіологічною масою, n=5 (в 50 полях зору)	Жінки з ожирінням II ступеня, n=5 (в 50 полях зору)	Жінки з ПЕ та ожирінням II ступеня, n=5 (в 50 полях зору)
Макрофаги CD68 ⁺	2,74±0,17	3,08±0,46 p ₁ =0,5	4,44±0,48 p ₁ =0,01	4,52±0,5 p ₁ =0,009 p ₂ =0,06
Макрофаги CD163 ⁺	2,12±0,68	3,72±0,55 p ₁ =0,1	5,36±0,67 p ₁ =0,009	6,8±0,97 p ₁ =0,004 p ₂ =0,008

Примітка:

p₁ - достовірність відмінностей показників при порівнянні з групою жінок з фізіологічною масою тіла та фізіологічним перебігом вагітності;

p₂ - достовірність відмінностей показників при порівнянні груп жінок з ПЕ та фізіологічною масою тіла та жінок з ПЕ та ожирінням II ступеня.

Нами виявлено достовірно вищий рівень експресії CD68⁺ та CD163⁺ макрофагів у фібротично змінених ділянках термінальних ворсин жінок з ожирінням II ступеня, ніж у жінок з фізіологічною масою тіла (p₁=0,01; p₂=0,009; відповідно).

На наступному етапі проведено оцінку досліджуваних маркерів мононуклеарних клітин всередині кровоносних судин термінальних ворсин плаценти. Показано, що у жінок з фізіологічною масою тіла (рис. 6.28-6.29) середній рівень експресії CD68⁺ мононуклеарів складав 2,4±0,43%, а CD163⁺ мононуклеарів – 3,24±0,35%.

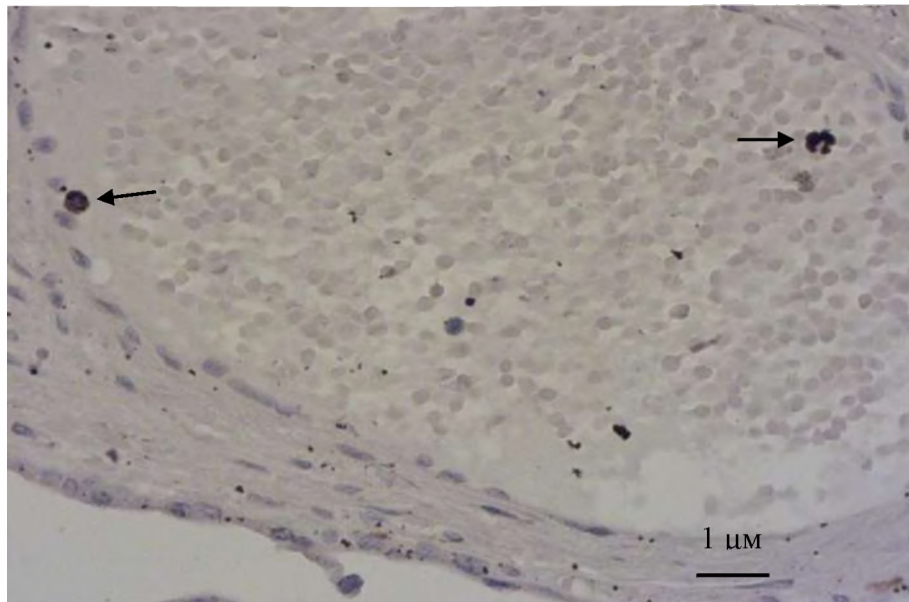


Рис. 6.30 – Експресія CD68⁺ мононуклеарів всередині кровоносних судин термінальних ворсин плаценти жінок з фізіологічною масою тіла, забарвлення гематоксилін, зб. ×400

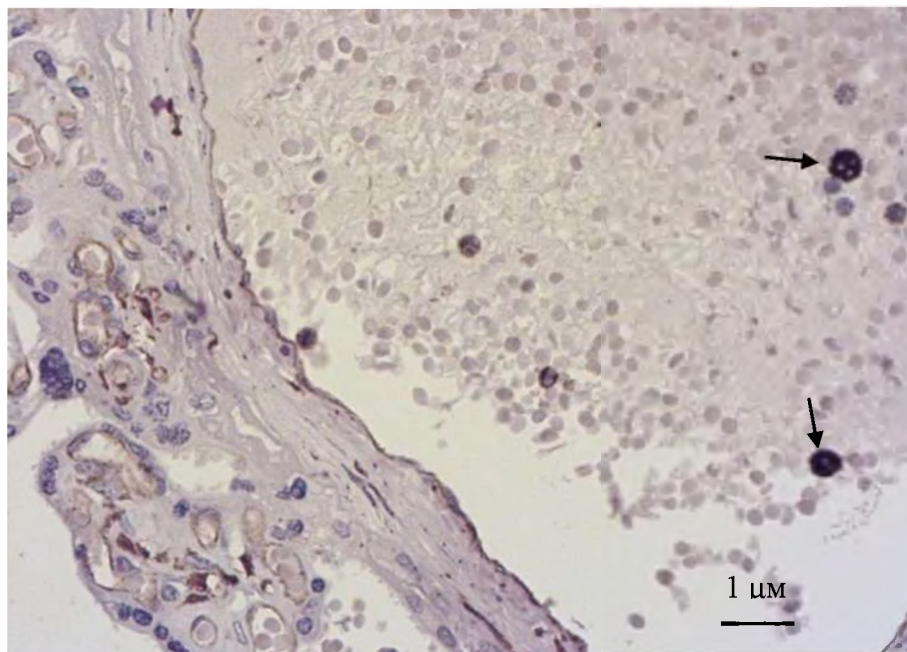


Рис. 6.31 – Експресія CD163⁺ мононуклеарів кровоносних судин термінальних ворсин плаценти жінок з фізіологічною масою тіла, забарвлення гематоксилін, зб. ×400

У жінок з ПЕ та фізіологічною масою тіла середній рівень експресії CD68⁺ мононуклеарів всередині кровоносних судин термінальних ворсин плаценти становив $3,36 \pm 0,47\%$, а CD163⁺ мононуклеарів – $4,52 \pm 0,57\%$.

У жінок з ПЕ та ожирінням II ступеня (рис. 6.30-6.31) середній рівень експресії CD68⁺ мононуклеарів всередині кровоносних судин термінальних ворсин плаценти складав 4,44±0,72%, а CD163⁺ мононуклеарів – 1,64±0,34%, що свідчить про вірогідне переважання прозапального профілю CD68⁺ мононуклеарів над протизапальним профілем CD163⁺ мононуклеарів (p=0,008).

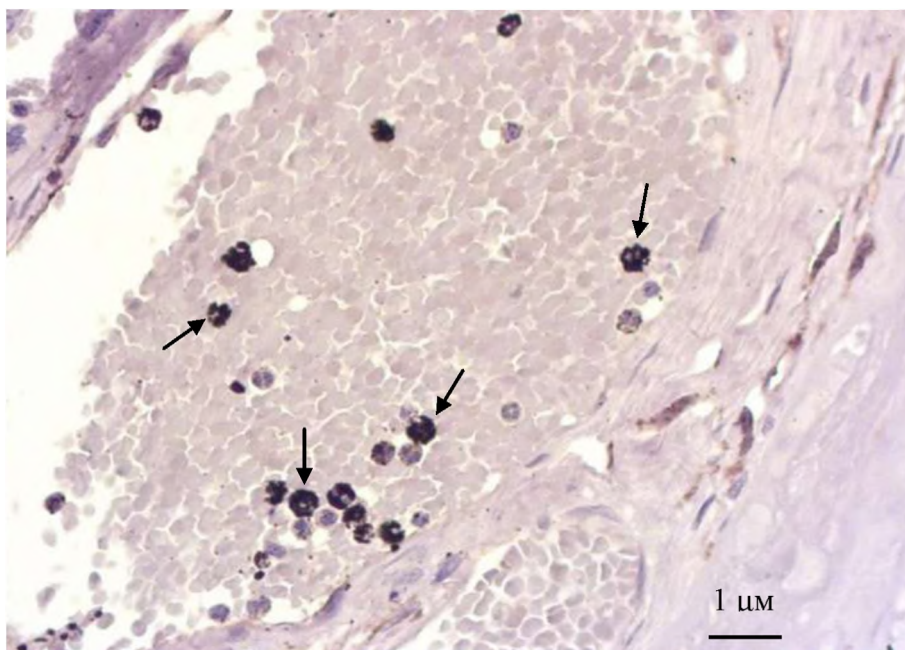


Рис. 6.32 – Експресія CD68⁺ мононуклеарів всередині кровоносних судин термінальних ворсин плаценти жінок з ПЕ та ожирінням II ступеня, забарвлення гематоксилін, зб. ×400

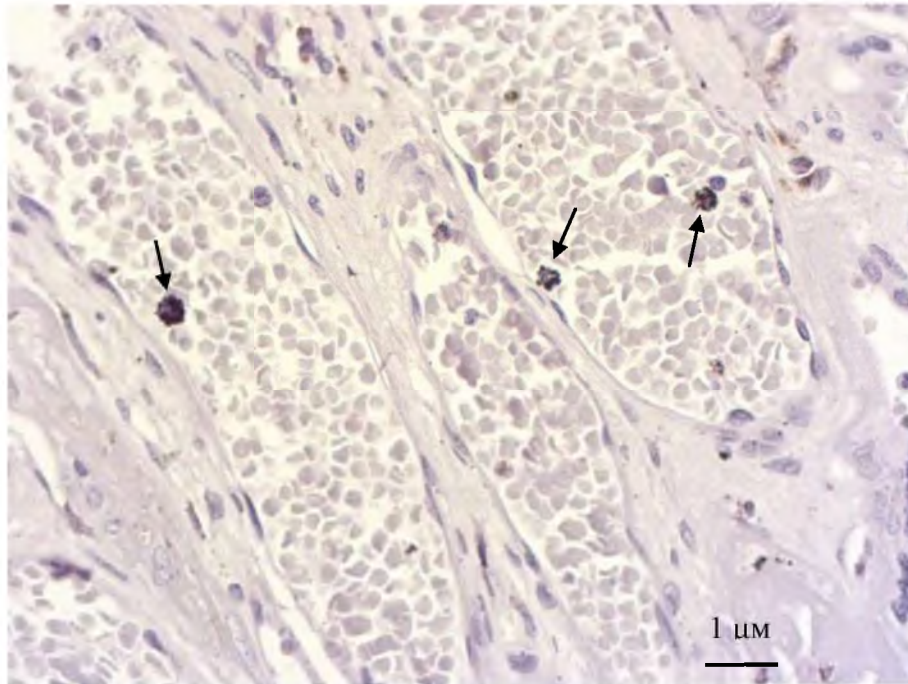


Рис. 6.33 – Експресія $CD163^+$ мононуклеарів всередині кровоносних судин термінальних ворсин плаценти жінок з ПЕ та ожирінням II ступеня, забарвлення гематоксилін, зб. $\times 400$

Нами виявлено достовірно вищий рівень експресії $CD68^+$ та $CD163^+$ мононуклеарів всередині кровоносних судин термінальних ворсин у жінок з ПЕ та ожирінням II ступеня, на відміну від жінок з фізіологічною масою тіла ($p_1=0,04$; $p_2=0,01$; відповідно). Тоді як, достовірно вищий рівень експресії $CD163^+$ мононуклеарів всередині кровоносних судин термінальних ворсин відмічено у жінок з ПЕ та ожирінням II ступеня при порівнянні з показниками жінок з ПЕ та фізіологічною масою тіла ($p=0,002$) (табл. 6.8).

Всередині кровоносних судин термінальних ворсин жінок з ожирінням II ступеня вагітність яких не ускладнювалась розвитком ПЕ середній рівень експресії $CD68^+$ мононуклеарів становив $3,96\pm 0,72\%$, а $CD163^+$ мононуклеарів - $2,08\pm 0,56\%$.

**Експресія CD68⁺ мононуклеарів та CD163⁺ мононуклеарів всередині
кровоносних судин термінальних ворсин плацент у жінок з
фізіологічною масою тіла, жінок з ПЕ та фізіологічною масою тіла, жінок
з ПЕ та ожирінням II ступеня, жінок з ожирінням II ступеня.**

Експресія маркера, %	Групи			
	Жінки з фізіологічною масою тіла, n=5 (в 50 полях зору)	Жінки з ПЕ та фізіологічною масою тіла, n=5 (в 50 полях зору)	Жінки з ожирінням II ступеня, n=5 (в 50 полях зору)	Жінки з ПЕ та ожирінням II ступеня, n=5 (в 50 полях зору)
Мононуклеари CD68 ⁺	7,96±0,41	10,08±0,53 p ₁ =0,01	3,96±0,72 p ₁ =0,1	11,40±0,42 p ₁ =0,0004 p ₂ =0,08
Мононуклеари CD163 ⁺	16,24±0,67	16,08±0,51 p ₁ =0,78	2,08±0,56 p ₁ =0,12	19,0±0,85 p ₁ =0,03* p ₂ =0,02

Примітка:

p₁ - достовірність відмінностей показників при порівнянні з групою жінок з фізіологічною масою тіла та фізіологічним перебігом вагітності;

p₂ - достовірність відмінностей показників при порівнянні груп жінок з ПЕ та фізіологічною масою тіла та жінок з ПЕ та ожирінням II ступеня.

Нами встановлено достовірно вищий рівень експресії протизапального профілю CD163⁺ мононуклеарів всередині кровоносних судин термінальних ворсин у жінок з ПЕ та фізіологічною масою тіла, ніж у жінок з ожирінням II ступеню вагітність у яких не ускладнювалась розвитком ПЕ (p=0,002) (табл. 6.8).

Таким чином, проведене нами імуногістохімічне дослідження визначення рівня експресії прозапальних та протизапальних CD68⁺ та CD163⁺ макрофагів / моноцитів у різних відділах плаценти дозволило виявити особливості дисбалансу популяції імунних клітин при наявності ПЕ на відміну від фізіологічного перебігу вагітності.

Показано, що у жінок з ПЕ та фізіологічною масою тіла на відміну від жінок з контрольної групи відзначається достовірне підвищення рівня

експресії прозапальних CD68⁺ макрофагів в децидуальній оболонці та стромі термінальних ворсин плаценти.

У жінок з ПЕ та ожирінням II ступеня на відміну від жінок з фізіологічною масою тіла встановлено достовірне підвищення рівня експресії CD68⁺ макрофагів / моноцитів в децидуальній оболонці, стромі, фібротично змінених ділянках та всередині кровоносних судин термінальних ворсин плаценти. Водночас, у даній групі на відміну від жінок з фізіологічною масою тіла рівень експресії протизапальних CD163⁺ макрофагів достовірно зростає у стромі та фібротично змінених ділянках термінальних ворсин, але вірогідно знижується рівень цього маркера на мононуклеарах всередині кровоносних судин термінальних ворсин плаценти. У жінок з ожирінням II ступеня на відміну від жінок з фізіологічною масою тіла зареєстровано достовірне підвищення рівня експресії прозапальних CD68⁺ макрофагів та протизапальних CD163⁺ макрофагів в децидуальній оболонці та у фібротично змінених ділянках термінальних ворсин плаценти.

Заклучення:

1. Гістоморфологічні зміни у тканинах досліджуваних плацент свідчать про порушення плацентарного кровотоку та вказують на недостатність компенсаторно-приспосувальних реакцій, порушення функціонування мікроциркуляторного русла в плацентах при прееклампсії, причиною яких можна вважати ендотеліальну дисфункцію.
2. У жінок із супутнім ожирінням на відміну від жінок з фізіологічною масою тіла відмічалось зростання прозапального підтипу макрофагів над протизапальним підтипом, що доводить наявність системного запалення з уповільненим перебігом при ожирінні.
3. Порушення балансу субпопуляцій макрофагів M1 і M2 у вагітних з прееклампсією з переважанням прозапального профілю вказує на ключову роль запального процесу та ендотеліальної дисфункції у патогенезі прееклампсій у вагітних із супутнім ожирінням.

Основні положення цього розділу висвітлені в таких працях:

1. Гістоморфологічні особливості плацент у жінок із ожирінням та преєклампсією / М. М. Зелінка-Хобзей, К. В. Тарасенко // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2021. – Т. 6, № 3 (31). – 85-95.
2. Characteristics of CD68+ and CD163+ expression in placenta of women with preeclampsia and obesity / M. M. Zelinka-Khobzey, K. V. Tarasenko, T. V. Mamontova, O. A. Shlykova // Wiadomości Lekarskie. – 2021. - Volume 74, Issue 9. – P. 2152-2158.
3. Зелінка-Хобзей М. М. Характеристика змін субпопуляцій макрофагів у жінок із преєклампсією та ожирінням/ К. В. Тарасенко, М. М. Зелінка-Хобзей // Проблеми екології та медицини. (додаток) Матеріали всеукраїнської міждисциплінарної науково-практичної конференції з міжнародною участю «УМСА – століття інноваційних напрямів та наукових досягнень (до 100-річчя застосування УМСА)» (Полтава, 8 жовтня 2021 р.). 2021. Том 25. № 3-4. С.34-35.
4. Зелінка-Хобзей М. М. Морфологічні зміни плацент жінок із преєклампсією, що виникла на фоні супутнього ожиріння / М. М. Зелінка-Хобзей, Ю. В. Пасічник // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених , присвяченої 100-річчю Полтавського державного медичного університету «Медична наука – 2021» (Полтава, 3 грудня 2021 р.). 2021. – С. 27.
5. Мамонтова Т.В., Кайдашев І.П., Бережна В.А., Зелінка-Хобзей М.М.. Спосіб визначення локалізації та поляризації макрофагів та моноцитів у плаценті імуногістохімічним методом. Патент України на корисну модель №150482, МПК (2022.01) G01N 33/53 № u 2021 05062, заявл. 08.09.2021; опубл. 23.02.2022. Бюл. №8.

РОЗДІЛ 7

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОГО КОМПЛЕКСУ, СПРЯМОВАНОГО НА ЗАПОБІГАННЯ ВИНИКНЕННЯ ПРЕЕКЛАМПСІЙ У ВАГІТНИХ ЖІНОК ІЗ СУПУТНІМ ОЖИРІННЯМ

Ми поставили перед собою мету досягнути зниження кількості випадків ПЕ серед вагітних жінок із супутнім ожирінням за рахунок покращення стану ендотелію і зменшення проявів ЕД, як ключової ланки патогенезу ПЕ. Результати проведених нами досліджень (що представлені в розділах 4, 5 та 6) підтверджують прогресування проявів ЕД (зниження концентрації VEGF у сироватці крові, підвищення кількості ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у периферичній крові, гістоморфологічні зміни та прояви макрофагального дисбалансу у тканинах плацент) в залежності від маси тіла вагітних та формують патогенетичну основу для виникнення акушерських та перинатальних ускладнень. Саме тому нами сформований та патогенетично обґрунтований ЛПК (основні положення якого викладені у розділі 2). ЛПК включав у себе застосування наступних лікарських засобів та рекомендацій: ацетилсаліцилової кислоти, препаратів кальцію, включення до раціону харчування морських продуктів із високим вмістом поліненасичених жирних кислот, комбінацію препаратів L-аргініну та напівсинтетичного діосміну.

Про ефективність використання запропонованого нами ЛПК можна судити на підставі зниження випадків виникнення ПЕ та інших акушерських і перинатальних ускладнень (результати представлені у розділі 3), зростання показників концентрації VEGF у сироватці крові, зниження кількості ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у периферичній крові та змін експресії CD68⁺ та CD163⁺ у плацентах жінок після застосування ЛПК, що наведені нижче.

7.1. Аналіз показників VEGF у сироватці крові вагітних із супутнім ожирінням під впливом застосування ЛПК та вагітних із фізіологічною масою тіла

Нами проведена оцінка ефективності застосування ЛПК у вагітних жінок, які протягом вагітності слідували нашим рекомендаціям. Виконано співставлення показників концентрації VEGF у сироватці крові вагітних жінок із супутнім ожирінням, які не застосовували запропонований нами ЛПК та вагітних жінок із супутнім ожирінням після застосування ЛПК, а також із показниками контрольної групи, одержані нами результати дослідження представлені на рисунку 7.1.

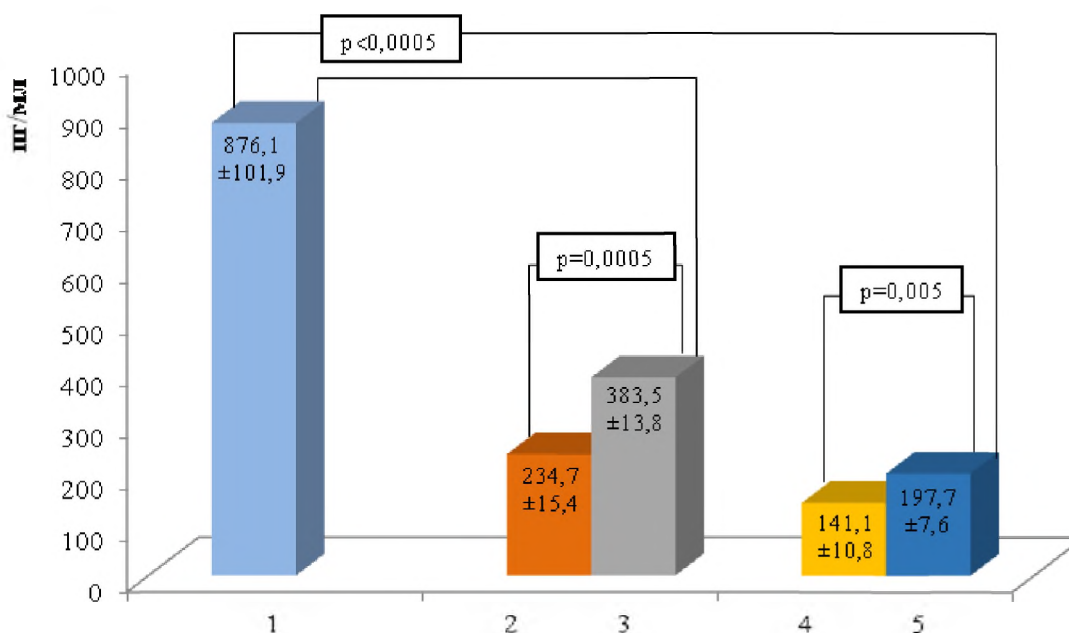


Рис. 7.1 – Показники концентрації VEGF у сироватці крові вагітних з фізіологічною масою тіла та ожирінням I і II-III ступенів без застосування ЛПК та після застосування ЛПК

- 1 - Вагітні із фізіологічною масою тіла (контрольна група) (n=20)
- 2 - Вагітні із ожиріння I ступеня, які не застосовували ЛПК (n=15)
- 3 - Вагітні із ожиріння I ступеня після застосування ЛПК (n=15)
- 4 - Вагітні із ожиріння II-III ступенів, які не застосовували ЛПК (n=15)
- 5 - Вагітні із ожиріння II-III ступенів після застосування ЛПК (n=15)

Аналізуючи одержані показники даного маркера ЕД після застосування ЛПК, відмічалось достовірне зростання в 1,6 раза концентрації VEGF у сироватці крові у вагітних жінок з ожирінням I ступеня, які отримували лікувально-профілактичний комплекс заходів, спрямованих на покращення стану ендотелію у порівнянні із показниками вагітних жінок із ожирінням I ступеня без застосування ЛПК ($234,7 \pm 15,4$ пг/мл проти $383,5 \pm 13,8$ пг/мл, $p < 0,0005$) (рис. 7.1).

Співставляючи показники концентрації VEGF у сироватці крові вагітних жінок із ожирінням I ступеня після застосування ЛПК та показники концентрації VEGF у вагітних жінок із фізіологічною масою тіла, спостерігалось їх покращення, проте середній показник концентрації VEGF вагітних жінок із ожирінням I ступеня після одержаного ЛПК був у 2,3 рази нижчим від середнього показника концентрації VEGF у вагітних жінок із фізіологічною масою тіла ($383,5 \pm 13,8$ пг/мл проти $876,1 \pm 101,9$ пг/мл, $p < 0,0005$) (рис. 7.1).

Вивчаючи динаміку змін показників концентрації VEGF у вагітних жінок із більш вираженим ожирінням (II та III ступенів тяжкості), які одержували ЛПК та показники концентрації VEGF у вагітних жінок із аналогічними ступенями ожиріння, які не отримували ЛПК виявилось, що у вагітних з ожирінням II-III ступенів після запропонованих нами профілактичних заходів спостерігалось достовірне зростання рівня концентрації VEGF у сироватці крові у 1,4 раза, порівнюючи із вагітними з ожирінням II-III ступенів, які не отримували ЛПК ($197,7 \pm 7,6$ пг/мл проти $141,1 \pm 10,8$ пг/мл, $p < 0,005$) (рис. 7.1).

Отже, проведена оцінка ефективності застосування запропонованого нами ЛПК, опираючись на показники такого маркера як концентрація VEGF у сироватці крові вагітних, підтверджує свій позитивний вплив на нормалізацію балансу проангіогенних факторів росту. Відмічене достовірне зростання концентрації даного фактора росту у групах вагітних із супутнім ожирінням, які застосовували запропонований нами ЛПК, порівнюючи із

групами вагітних із супутнім ожирінням, що утримались від його застосування та наближення їх показників до даних контрольної групи.

7.2.1. Аналіз показників кількості ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у крові вагітних жінок під впливом застосування ЛПК та вагітних із фізіологічною масою тіла

Для підтвердження ефективності застосування запропонованого нами ЛПК проведено співставлення показників кількості ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у периферичній крові вагітних жінок із фізіологічною масою тіла та вагітних із ожирінням I і II-III ступенів, які не застосовували запропонований нами ЛПК та після застосування ЛПК, одержані дані представлені на рис. 7.2.

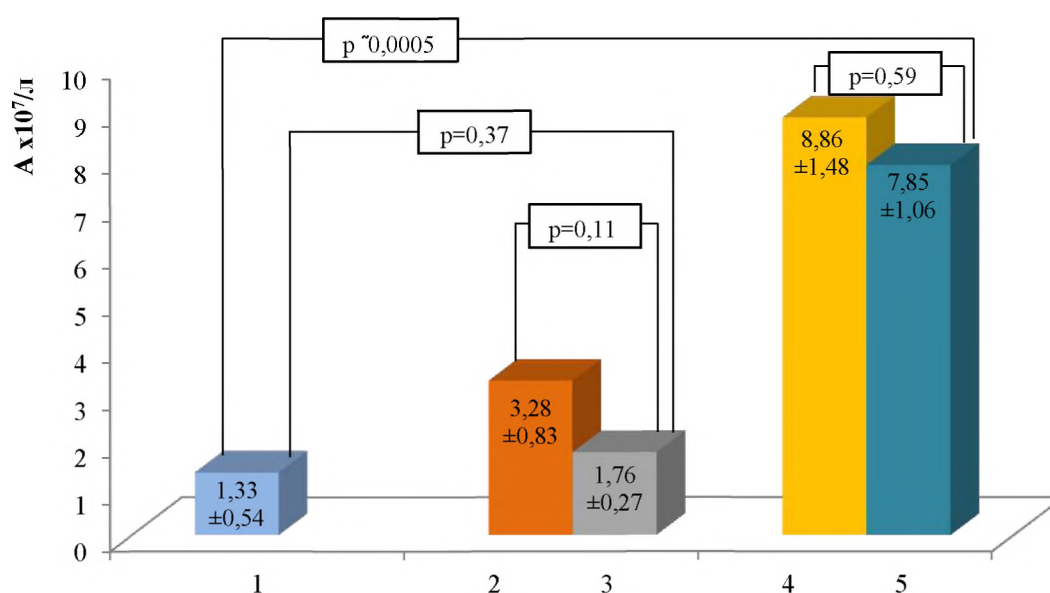


Рис.7.2 – Кількість ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у периферичній крові вагітних з фізіологічною масою тіла та ожирінням I і II-III ступенів без застосування ЛПК та після застосування ЛПК

- 1 - Вагітні із фізіологічною масою тіла (контрольна група) (n=6)
- 2 - Вагітні із ожиріння I ступеня, які не застосовували ЛПК (n=6)
- 3 - Вагітні із ожиріння I ступеня після застосування ЛПК (n=6)
- 4 - Вагітні із ожиріння II-III ступенів, які не застосовували ЛПК (n=6)
- 5 - Вагітні із ожиріння II-III ступенів після застосування ЛПК (n=6)

Зіставляючи середні показники кількості ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у периферичній крові вагітних жінок із ожирінням I ступеня, які не використовували ЛПК та середні показники вагітних жінок із ожирінням I ступеня після застосування ЛПК відмічається їх зниження у 1,9 раз ($3,28 \pm 0,83 \times 10^7/\text{л}$ проти $1,76 \pm 0,27 \times 10^7/\text{л}$) однак, достовірної відмінності не спостерігалися ($p > 0,05$) (рис. 7.2.).

Порівнюючи показники вмісту ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у периферичній крові вагітних жінок із ожирінням I ступеня після застосування ЛПК та вміст ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у вагітних жінок із фізіологічною масою тіла спостерігається їх максимальне наближення, що свідчить про ефективність застосування запропонованого нами комплексу профілактичних заходів, направлених на покращення стану ендотелію ($1,76 \pm 0,27 \times 10^7/\text{л}$ проти $1,33 \pm 0,54 \times 10^7/\text{л}$, $p > 0,05$) (рис. 7.2).

Оцінюючи показники вмісту ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у периферичній крові вагітних з ожирінням II-III ступенів відмічалось зниження відповідного показника на 12,8% у групі яка отримувала ЛПК порівняно з групою жінок які не отримували ЛПК ($7,85 \pm 1,06 \times 10^7/\text{л}$ проти $8,86 \pm 1,48 \times 10^7/\text{л}$), проте статистичної достовірності не спостерігається ($p = 0,59$). Суттєвою була і різниця показників експресії CD32⁺CD40⁺ ЦЕМ при зіставленні даних вагітних жінок з ожирінням II-III ступенів після застосування призначеного нами ЛПК та дані вагітних жінок контрольної групи ($7,85 \pm 1,06 \times 10^7/\text{л}$ проти $1,33 \pm 0,54 \times 10^7/\text{л}$, $p < 0,005$) (табл. 7.2.).

Тобто, достовірне покращення стану ендотелію після застосування призначеного нами ЛПК спостерігалось серед вагітних жінок із ожирінням I ступеня та мало лише тенденції до зниження серед вагітних жінок із більш вираженим ожирінням (II та III ступенів тяжкості), опираючись на дані підрахунку кількості CD32⁺CD40⁺ ЦЕМ у периферичній крові досліджуваних нами груп вагітних жінок.

7.2.2. Аналіз показників кількості ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у периферичній крові в групах вагітних жінок із супутнім ожирінням та ПЕ, що маніфестувала на фоні застосування ЛПК

Показники експресії CD32⁺CD40⁺ ЦЕМ у вагітних жінок із ожирінням та ПЕ, що маніфестувала на фоні застосування ЛПК та груп вагітних із ПЕ, які не застосовували ЛПК, групи вагітних із ПЕ та фізіологічною масою та контрольної групи представлені на рисунку 7.3.

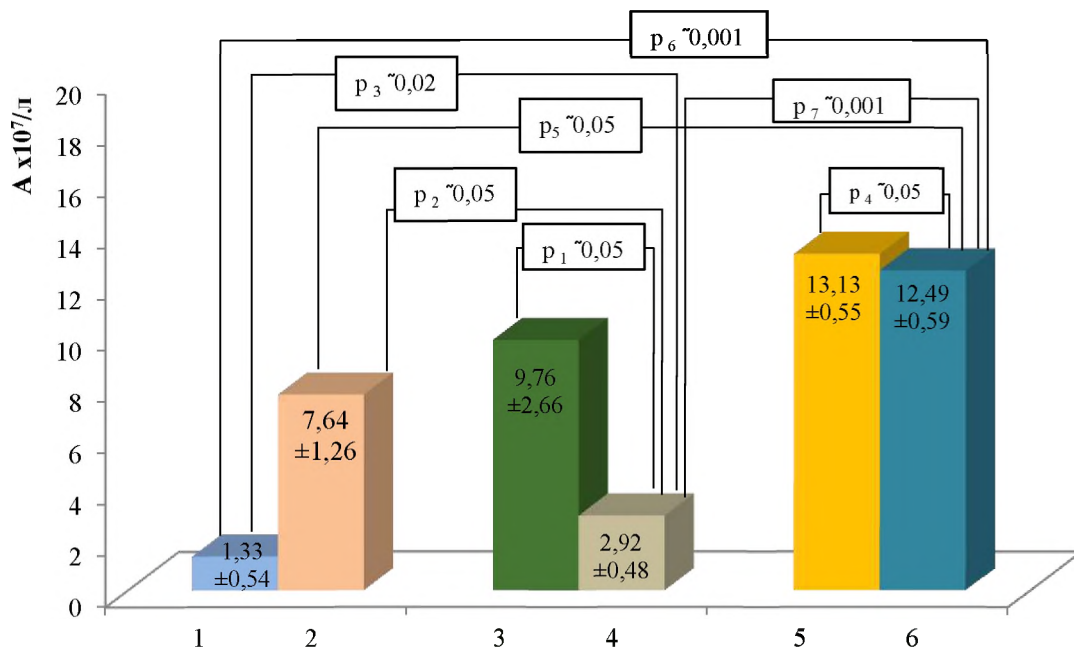


Рис.7.3 – Показники експресії CD32⁺CD40⁺ ЦЕМ у вагітних жінок із ожирінням та ПЕ, що маніфестувала на фоні застосування ЛПК та груп вагітних із ПЕ, які не застосовували ЛПК, групи вагітних із ПЕ та фізіологічною масою та контрольної групи

- 1 - Вагітні із фізіологічною масою тіла (контрольна група) (n=6)
- 2 - Вагітні із ПЕ та фізіологічною масою тіла (n=6)
- 3 - Вагітні із ПЕ та ожирінням I ступеню (n=6)
- 4 - Вагітні із ожирінням I ступеню та ПЕ, що маніфестувала на фоні застосування ЛПК (n=6)
- 5 - Вагітні із ПЕ та ожирінням II-III ступеню (n=6)
- 6 - Вагітні із ожирінням II-III ступеню та ПЕ, що маніфестувала на фоні застосування ЛПК (n=6)

Примітка (достовірність розбіжностей розрахована за методом Манна-Уїтні для малих вибірок):

P_1 – показник достовірності при порівнянні показників групи вагітних з ПЕ та ожирінням I ступеню із групою вагітних з ожирінням I ступеню та ПЕ, що маніфестувала на фоні застосування ЛПК;

P_2 – показник достовірності при порівнянні показників групи вагітних з ожирінням I ступеню та ПЕ, що маніфестувала на фоні застосування ЛПК із групою вагітних з ПЕ та фізіологічною масою тіла;

P_3 – показник достовірності при порівнянні показників групи вагітних з ожирінням I ступеню та ПЕ, що маніфестувала на фоні застосування ЛПК із групою вагітних з фізіологічною масою тіла

P_4 – показник достовірності при порівнянні показників групи вагітних з ожирінням II-III ступенів та ПЕ, що маніфестувала на фоні застосування лікувально-профілактичного комплексу із показниками групи вагітних з ПЕ та ожирінням II-III ступеню;

P_5 – показник достовірності при порівнянні показників групи вагітних з ожирінням II-III ступенів та ПЕ, що маніфестувала на фоні застосування ЛПК із показниками групи вагітних з ПЕ та фізіологічною масою тіла;

P_6 – показник достовірності при порівнянні показників групи вагітних з ожирінням II-III ступеню та ПЕ, що маніфестувала на фоні застосування ЛПК із показниками групи вагітних з фізіологічною масою тіла (контрольна група);

P_7 – показник достовірності при порівнянні показників групи вагітних з ожирінням II-III ступеню та ПЕ, що маніфестувала на фоні застосування ЛПК із показниками групи вагітних з ожирінням I ступеню та ПЕ, що маніфестувала на фоні застосування ЛПК.

Показники експресії $CD32^+CD40^+$ ЦЕМ у вагітних жінок із ожирінням I ступеня, у яких маніфестувала ПЕ на фоні застосування ЛПК, були у 4,3 раза нижчими за показники експресії $CD32^+CD40^+$ ЦЕМ у вагітних жінок із ПЕ та ожирінням I ступеня, які не використовували ЛПК ($2,92 \pm 0,48 \times 10^7$ /л проти $9,76 \pm 2,66 \times 10^7$ /л відповідно, $p_1=0,04$). Рівень $CD32^+CD40^+$ ЦЕМ у вагітних жінок із ожирінням I ступеня та ПЕ, що виникла на фоні застосування ЛПК, був також у 3,3 раза нижчим від показника $CD32^+CD40^+$ ЦЕМ у групі вагітних жінок із фізіологічною масою тіла, вагітність яких також ускладнилась ПЕ ($2,92 \pm 0,48 \times 10^7$ /л проти $7,64 \pm 1,26 \times 10^7$ /л відповідно,

$p_2=0,006$) та наближався до показника контрольної групи ($2,92\pm 0,48 \times 10^7/\text{л}$ проти $1,33\pm 0,54 \times 10^7/\text{л}$ відповідно, $p_3=0,02$) (рис. 7.3).

Зіставляючи показники $\text{CD32}^+\text{CD40}^+$ ЦЕМ у периферичній крові вагітних жінок із ожирінням II-III ступенів, в яких розвинулась ПЕ на фоні застосування ЛПК із показниками $\text{CD32}^+\text{CD40}^+$ ЦЕМ у групі із аналогічним ожирінням та ПЕ, які не використовували ЛПК відмічалась тенденція до їх зниження, проте достовірності не спостерігалось ($12,49\pm 0,59 \times 10^7/\text{л}$ проти $13,13\pm 0,55 \times 10^7/\text{л}$ відповідно, $p_4=0,44$). Середній рівень $\text{CD32}^+\text{CD40}^+$ ЦЕМ групи вагітних жінок із ожирінням II-III ступенів, в яких все ж таки маніфестувала ПЕ при використанні ЛПК був в 1,7 раза вищим від середнього рівня групи вагітних із фізіологічною масою тіла, вагітність яких також ускладнилась ПЕ ($12,49\pm 0,59 \times 10^7/\text{л}$ проти $7,64\pm 1,26 \times 10^7/\text{л}$ відповідно, $p_5=0,006$), та достовірно вищим зіставляючи із показниками контрольної групи ($12,49\pm 0,59 \times 10^7/\text{л}$ проти $1,33\pm 0,54 \times 10^7/\text{л}$ відповідно, $p_6=0,00001$) (рис. 7.3).

Співставляючи між собою показники груп вагітних жінок із ожирінням I ступеня та ПЕ, які застосовували ЛПК та показники групи вагітних жінок із ожирінням II-III ступенів та ПЕ, які також застосовували ЛПК, показники групи жінок із більш вираженим ожирінням перевищували у 5,4 раза показники групи вагітних із менш вираженим ожирінням ($12,49\pm 0,59 \times 10^7/\text{л}$ проти $2,92\pm 0,48 \times 10^7/\text{л}$ відповідно, $p_7<0,00001$), та може свідчити проте, що вагітні із більш вираженим ожирінням гірше піддаються медикаментозній корекції.

Таким чином, нижчі величини показників експресії $\text{CD32}^+\text{CD40}^+$ ЦЕМ були зареєстровані у групах вагітних жінок з супутнім ожирінням, які застосовували запропонований нами ЛПК, що свідчить про його позитивний вплив на стан ендотелію.

7.3.1. Морфофункціональні особливості плацент жінок після застосування лікувально-профілактичного комплексу

Нами проведено гістоморфологічне дослідження плацент жінок із ожирінням II ступеня після застосування ЛПК, спрямованого на запобігання виникнення ПЕ. Отримані дані співставляли з результатами досліджень плацент від жінок із ожирінням II ступеня, які дотримувалися загальноприйнятої профілактики ПЕ та жінок контрольної групи.

При макроскопічному дослідженні плацент жінок із ожирінням II ступеня після застосування лікувально-профілактичного комплексу виявлено, що плаценти були овальної та округлої форми, додаткові долі відсутні. Середня маса плацент склала $479,03 \pm 18,84$ грам, площа материнської поверхні становила $277,82 \pm 9,98$ см² при лінійних розмірах $17,8 \times 15,9 \times 3,2$ см. Термін гестації становив $39,6 \pm 2,3$ тижнів. Аналізуючи органометричні параметри плацент групи жінок з ожирінням, які приймали ЛПК, можна стверджувати, що вони були, як і в контрольній групі, близькими до параметрів гестаційної норми (табл. 7.1.).

Макроскопічна картина плацент відзначалась відсутністю видимих дефектів материнської поверхні, вираженою дольчастістю. Плодова поверхня плацент гладка, блискуча, сірувато-білого забарвлення з добре вираженим малюнком розгалужень судин. Плідні оболонки плаценти тонкі, блискучі рожевого кольору. У всіх досліджуваних нами випадках спостерігався магістральний тип розгалуження судин. Довжина пуповинного канатика склала у середньому $58,6 \pm 1,6$ см, діаметр – $1,9 \pm 0,1$ см. Судини пуповини представлені двома артеріями і однією веною. Прикріплення пуповинного канатика в 4 випадках було парацентральною і в одному випадку – центральною. У всіх випадках були відсутні справжні та несправжні вузли пуповини. Материнська поверхня характерної структури, губчатої консистенції, середньодольчаста, борозни різної глибини. Видимих дефектів при огляді материнської поверхні не виявлено. Додаткові долі

відсутні. На поверхні дольок у 4 плацентах наявні невеликі за об'ємом згортки крові.

Таблиця 7.1

Органометричні параметри плацент жінок з фізіологічною масою тіла, жінок з ожирінням II ступеню, які не отримували ЛПК та жінок з ожирінням II ступеню після застосування ЛПК

Органометричні параметри	Жінки з фізіологічною масою тіла, n=5	Жінки з ожирінням II ступеня після застосування ЛПК, n=5	Жінки з ожирінням II ступеня, які не застосовували ЛПК, n=5
Маса плацент, (г)	484,0±17,81	479,03±18,84	457,6±11,01
Площа материнської поверхні, (см ²)	281,2±9,09	277,82±9,98	266,4±6,87
Лінійні параметри, (см)	17,8×16,4×3,5	17,8×15,9×3,2	17,4×15,5×2,8

Ворсинчастий хоріон представлений стовбуровими, середнього калібру та термінальними ворсинами звичайної форми з центрально розташованими повнокровними судинами і пухкою строюю у вигляді червонуватих сполучних волокон, при дослідженні препаратів забарвлених за Ван-Гізоном. В стромі ворсин середнього калібру визначаються поодинокі клітини Кащенко-Гофбауера, які характеризуються овальною формою, круглими ядрами і наявністю гранул в цитоплазмі. Епітелій ворсин найчастіше одношаровий, не злушений. У всіх спостереженнях термінальні ворсини були переважно вкриті синцитіотрофобластом з еозинофільною цитоплазмою та гіперхромними ядрами.

Базальна пластинка представлена великими поліморфними децидуальними клітинами, елементами цитотрофобласту з еозинофільною цитоплазмою і міхурцевими ядрами. У місці контакту трофобласта з децидуальною тканиною виявляється зона, яка представлена рожевими еозинофільними масами (фібриноїд Рора, фібриноїд Нітабуха).

При гістологічному дослідженні препаратів плацент спостерігалися відповідність ступеня дозрівання ворсинчастого дерева терміну гестації. В міжворсинчастому просторі 3 плацент місце підвищене відкладення різного за розмірами та формою міжворсинчастого фібриноїда. Фіброз ворсин середнього калібру та термінальних ворсин відмічався в одній з плацент. В базальній оболонці 3 плацент даної групи жінок спостерігалось осередкове відкладення солів кальцію (рис. 7.3.). Вище описані морфологічні зміни в тканині плацент з великою ймовірністю можна розглядати як прояви інволютивно-дистрофічних процесів.

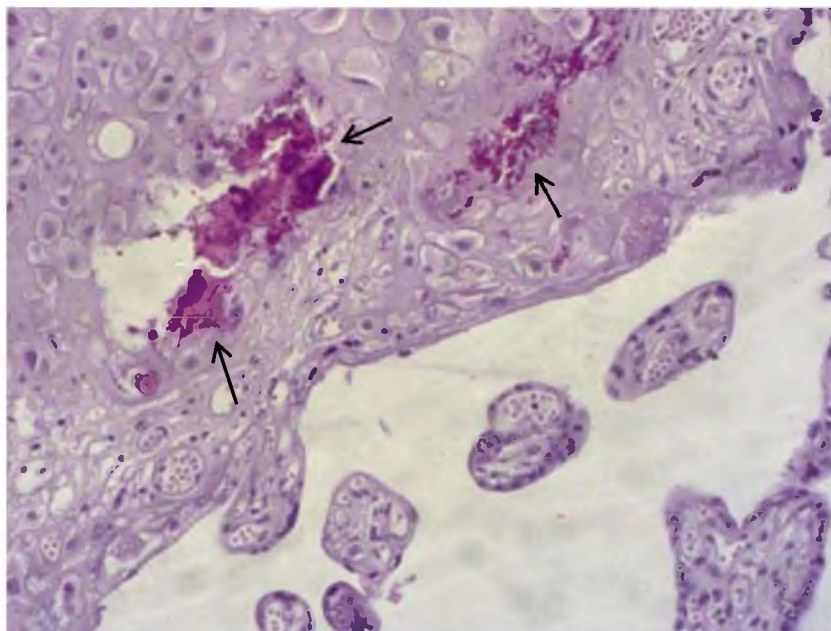


Рис. 7.4 – Плацента жінки з ожирінням після застосування ЛПК. Відкладення солів кальцію в базальній оболонці. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. $\times 200$

На відміну від жінок з ожирінням II ступеня, які не приймали ЛПК, у плацентах жінок з ожирінням, які використовували ЛПК лише в одному випадку спостерігалися компенсаторно-приспосувальні реакції у вигляді ангиоматозу в стромі термінальних ворсин з відсутністю синцитіокапілярних мембран. В усіх випадках визначалися осередки проліферації синцитія з утворенням виражених синцитіальних вузликів. В одній із плацент

спостерігалось скупчення позаворсинчастого трофобласту – клітинні островці. В плацентах жінок в базальному шарі децидуальної оболонки спостерігалися дистрофічні та некробіотичні зміни децидуальних клітин в одному випадку.

При проведенні оцінки стану плацент виконано співставлення гістологічної структури плацент від жінок контрольної та груп жінок із ожирінням II ступеня, які не застосовували ЛПК та після застосування ЛПК (табл. 7.2).

Таким чином, органометричні параметри та показники гістологічної структури плацент у жінок з ожирінням II ступеня, які приймали під час вагітності лікувально-профілактичний комплекс, були близькими до параметрів гестаційної норми та майже відповідали показникам жінок з фізіологічною масою тіла з наявністю в плацентарній тканині інволютивно-дистрофічних процесів та помірно виражених компенсаторно-приспосувальних реакцій.

Порівняльна характеристика гістологічних показників плацент жінок досліджуваних груп з фізіологічною масою тіла, жінок з ожирінням II ступеню, які не отримували ЛПК та жінок з ожирінням II ступеню після застосування ЛПК

Гістологічні показники	Жінки з фізіологічною масою тіла, n=5	Жінки з ожирінням II ступеня після застосування ЛПК, n=5	Жінки з ожирінням II ступеня, які не застосовували ЛПК, n=5
Підвищене випадіння фібриноїда в міжворсинчастому просторі	2	3	3
Патологія ворсин: • фіброз ВСК	-	1	4
Ангіоматоз термінальних ворсин	-	1	4
Виражені синцитіокапілярні мембрани	-	-	4
Проліферація термінальних ворсин, їх капілярів	-	-	1
Дилатація та повнокрів'я вен стовбурових ворсин	-	-	1
Виражені синцитіальні вузлики	3	5	5
Клітинні острівці	-	1	1
Шемічний інфаркт	-	-	1
Відкладення солів кальцію	-	3	1
Патологія децидуальних клітин:			
• дистрофія	-	1	2
• некробіоз	-	1	-

Отже, у плацентах від жінок з ожирінням, які приймали під час вагітності ЛПК, відмічалися інволютивно-дистрофічні процеси та помірно виражені компенсаторно-приспосувальні реакції, загалом, в межах гестаційної норми без фіксування патологічних морфологічних змін в плацентарній тканині. Вище вказаний факт доводить ефективність та

доцільність призначання ЛПК вагітним жінкам із супутнім ожирінням з метою профілактики ПЕ.

7.3.2. Морфометричні особливості плацент жінок із супутнім ожирінням після застосування лікувально-профілактичного комплексу

Аналізуючи результати морфометричного дослідження гістологічних препаратів плацент від жінок із ожирінням II ступеня, які застосували лікувально-профілактичний комплекс, можна стверджувати, що вони були, як і в контрольній групі, близькими до параметрів гестаційної норми (табл. 7.3).

Таблиця 7.3

Порівняльна характеристика основних морфометричних параметрів термінальних ворсин плацент досліджуваних груп з фізіологічною масою тіла, жінок з ожирінням II ступеню, які не отримували ЛПК та жінок з ожирінням II ступеню після застосування ЛПК

Морфометричні показники	Жінки з фізіологічною масою тіла, n=5 (в 50 полях зору)	Жінки з ожирінням II ступеня після застосування ЛПК, n=5 (в 50 полях зору)	Жінки з ожирінням II ступеня, які не застосовували ЛПК, n=5 (в 50 полях зору)
Середній d термінальних ворсин	53,75±2,39 мкм	53,66±0,11 мкм	48,44±0,37 мкм [#]
Середній d капілярів	11,94±0,35 мкм	12,42±0,15 мкм [*]	13,9±0,04 мкм [#]
Товщина СТФ	5,96±0,75 мкм	6,03±0,58 мкм	6,37±1,05 мкм

Примітки:

* - достовірні відмінності між групами жінок з фізіологічною масою тіла та жінок із ожирінням II ступеня, які застосовували ЛПК (p<0,05);

- достовірні відмінності між групами жінок з ожирінням II ступеня, які застосовували ЛПК і жінок з ожирінням II, які не використовували ЛПК (p<0,05).

Середній діаметр (d) термінальних ворсин плацент від жінок із ожирінням II ступеня, які застосували ЛПК становив $53,66 \pm 0,11$ мкм, показники якого були вищими, ніж в плацентах жінок, які не застосували ЛПК ($53,66 \pm 0,11$ мкм проти $48,44 \pm 0,37$ мкм, відповідно $p < 0,01$). Діаметр капілярів у плацентах жінок, котрим проводилася профілактика виникнення ПЕ, становив $12,42 \pm 0,15$ мкм, показники якого були близькими до показників в плацентах жінок групи контролю. Середня товщина синцитіотрофобласта (СТФ) була меншою в плацентах жінок, які застосували ЛПК у порівнянні з плацентами жінок, що не використовували під час вагітності ЛПК ($6,03 \pm 0,58$ мкм проти $6,37 \pm 1,05$ мкм, відповідно $p > 0,05$). Відносний об'єм основних компонентів плаценти (стовбурових ворсин, ворсин середнього калібру, термінальних ворсин, міжворсинчастого простору) в досліджуваних групах плацент має наступні морфометричні відмінності (табл. 7.4).

При морфологічному дослідженні відносного об'єму основних компонентів плаценти встановлено, що об'єм стовбурових ворсин у плацентах від жінок із ожирінням II ступеня, які застосували ЛПК становив $12,92 \pm 6,91\%$. Ворсини середнього калібру у відсотковому співвідношенні у плацентах жінок, котрим проводилася профілактика виникнення ПЕ становили $66,1 \pm 4,51\%$. Об'єм термінальних ворсин у плацентах жінок вище вказаної групи становив $2,8 \pm 0,83\%$. Показник відносного об'єму міжворсинчастого простору в плацентах жінок, які застосували ЛПК дорівнював $18,27 \pm 5,88\%$.

Таким чином, морфометричні показники плацент жінок з ожирінням II ступеня, які приймали під час вагітності ЛПК, були близькими до параметрів гестаційної норми та майже відповідали показникам жінок з фізіологічною масою тіла та нормальним перебігом вагітності.

У плацентах від жінок з ожирінням, які приймали під час вагітності ЛПК, відмічалися незначні відхилення морфометричних показників та помірно виражені компенсаторно-приспосувальні реакції, загалом, в межах

гестаційної норми, що доводить ефективність та доцільність призначання ЛПК вагітним жінкам із супутнім ожирінням з метою профілактики ПЕ.

Таблиця 7.4

Порівняльна характеристика відносного об'єму основних компонентів плаценти досліджуваних груп досліджуваних груп з фізіологічною масою тіла, жінок з ожирінням II ступеню, які не отримували ЛПК та жінок з ожирінням II ступеню після застосування ЛПК

Морфометричні показники	Жінки з фізіологічною масою тіла, n=5 (в 50 полях зору)	Жінки з ожирінням II ступеня після застосування ЛПК, n=5 (в 50 полях зору)	Жінки з ожирінням II ступеня, які не застосовували ЛПК, n=5 (в 50 полях зору)
Стовбурові ворсини	15,45±4,8 %	12,92±6,91 %	17,92±7,67 %
Ворсини середнього калібру	62,95±2,91 %	66,1±4,51 %	59,72±8,4 %
Термінальні ворсини	4,97±3,76 %	2,8±0,83 %	2,62±0,29 %
Міжворсинчастий простір	17,12±4,84 %	18,27±5,88 %	20,1±3,29 %

7.3.3. Імуногістохімічна характеристика змін CD68⁺ та CD163⁺ субпопуляцій макрофагів у плацентах жінок із ожирінням II ступеня після застосування ЛПК

Аналіз субпопуляційного складу макрофагів / мононуклеарних клітин M1 прозапального типу визначали за маркером CD68⁺ та M2 протизапального типу за маркером CD163⁺ у плацентах жінок досліджуваних груп імуногістохімічним методом.

У децидуальній оболонці плаценти жінок з ожирінням II ступеню після застосування ЛПК (рис. 7.5-7.6) середній рівень експресії CD68⁺ макрофагів склав 6,32±1,57%, а CD163⁺ макрофагів – 9,4±1,57%.

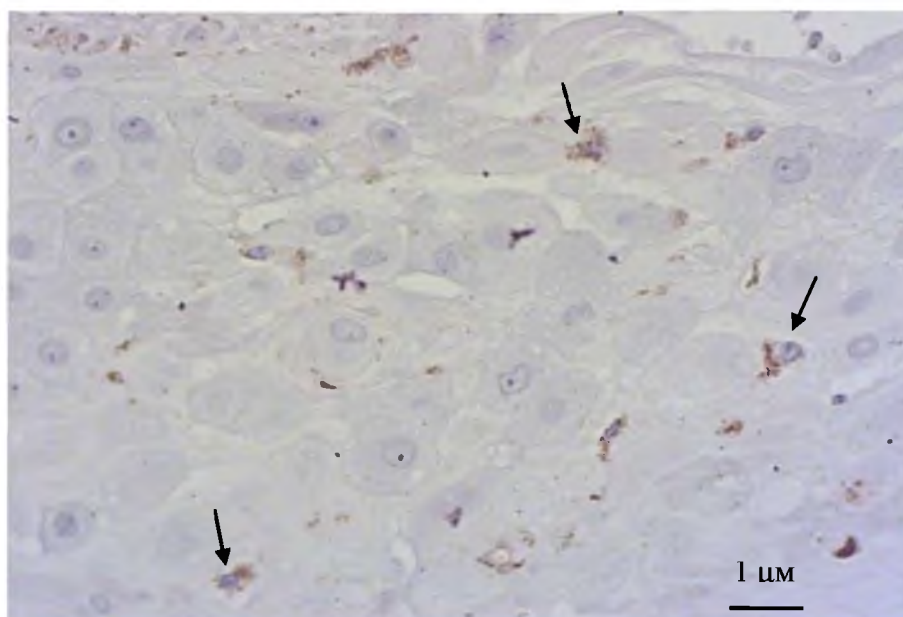


Рис. 7.5 – Експресія CD68⁺ в децидуальній оболонці плаценти жінок з ожирінням II ступеню після застосування ЛПК, забарвлення гематоксилін, зб. ×400.

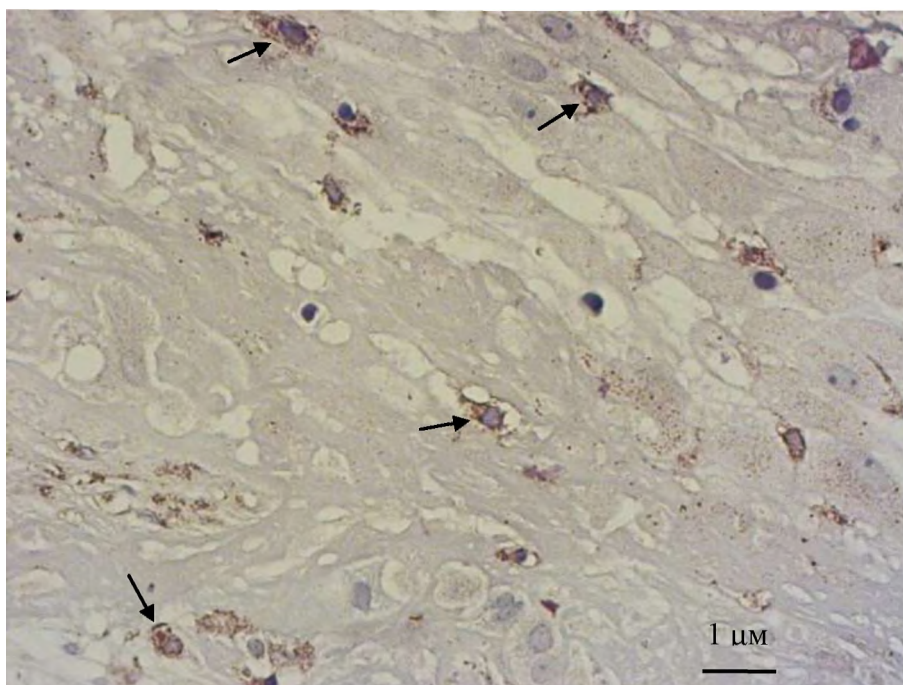


Рис. 7.6 – Експресія CD163⁺ в децидуальній оболонці плаценти жінок з ожирінням II ступеню після застосування ЛПК, забарвлення гематоксилін, зб. ×400

Нами відзначено достовірне зниження прозапального профілю CD68⁺ макрофагів у децидуальній оболонці плацент жінок з ожирінням II ступеню після застосування ЛПК у порівнянні з жінками з ожирінням II ступеню, які не отримували ЛПК (p=0,04) (табл. 7.5).

На наступному етапі проведено оцінку маркерів у стромі термінальних ворсин ворсинкового хоріону плаценти жінок з ожирінням II ступеню, після застосування ЛПК (рис. 7.7- 7.8) середній рівень експресії CD68⁺ макрофагів складав 7.44±0,33%, а CD163⁺ макрофагів – 21,6±1,35%. Виявлено у даній групі вірогідне переважання протизапального профілю CD163⁺ макрофагів над прозапальним профілем CD68⁺ макрофагів (p=0,0008).

Таблиця 7.5

Експресія CD68⁺ макрофагів та CD163⁺ макрофагів в децидуальній оболонці плаценти в групах жінок з фізіологічною масою тіла, жінок з ожирінням II ступеню, які не отримували ЛПК та жінок з ожирінням II ступеню після застосування ЛПК

Експресія маркеру, %	Групи		
	Жінки з фізіологічною масою тіла, n=5 (в 50 полях зору)	Жінки з ожирінням II ступеня після застосування ЛПК, n=5 (в 50 полях зору)	Жінки з ожирінням II ступеня, які не застосовували ЛПК, n=5 (в 50 полях зору)
Макрофаги CD68 ⁺	7,96±0,23	6,32±1,57 p ₁ =0,33 p ₂ =0,04	10,64±1,01 p ₁ =0,03
Макрофаги CD163 ⁺	3,92±0,48	9,4±1,57 p ₁ =0,01 p ₂ =0,87	9,12±0,7 p ₁ =0,0003*

Примітка:

p₁ - при порівнянні з групою жінок з фізіологічною масою тіла;

p₂ - при порівнянні груп жінок з ожирінням II ступеня, які не застосовували лікувально-профілактичний комплекс та жінок з ожирінням II ступеня після застосування лікувально-профілактичного комплексу

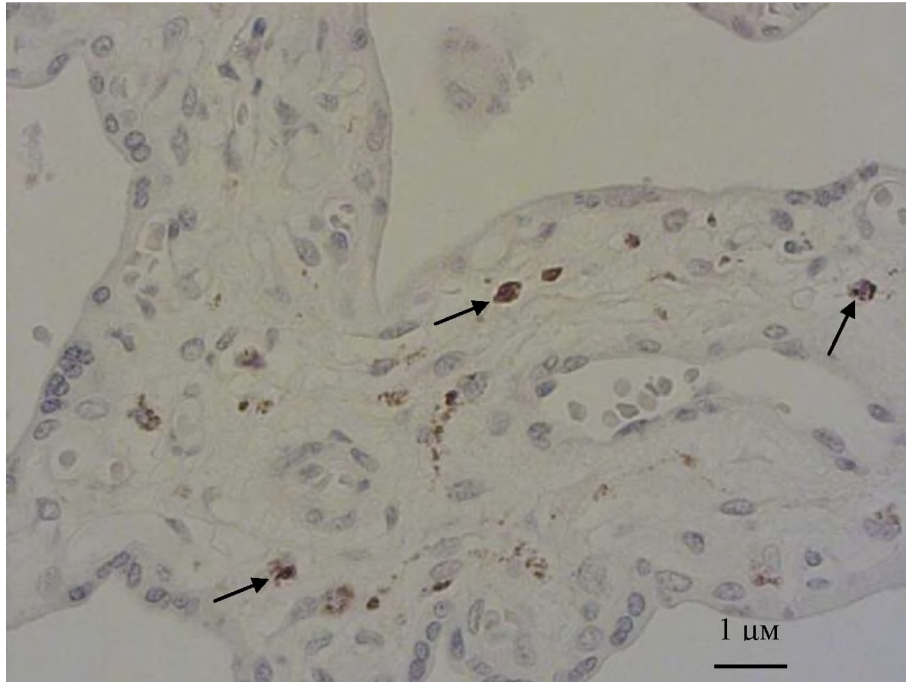


Рис. 7.7 – Експресія CD68⁺ в стромі термінальних ворсин плаценти жінок з ожирінням II ступеню після застосування ЛПК забарвлення гематоксилін, зб. $\times 400$

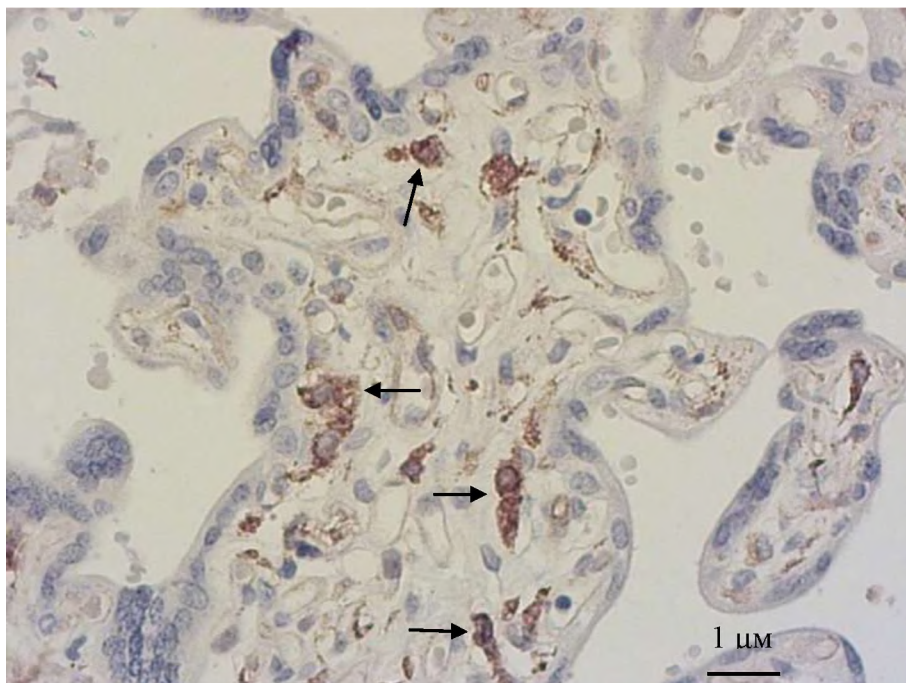


Рис. 7.8 – Експресія CD163⁺ в стромі термінальних ворсин плаценти жінок з ожирінням II ступеню після застосування ЛПК, забарвлення гематоксилін, зб. $\times 400$

Виявлено (табл. 7.6) достовірно вищий рівень експресії CD163⁺ макрофагів у стромі термінальних ворсин жінок з ожирінням II ступеню після застосування ЛПК, ніж у жінок з фізіологічною масою тіла (p=0,007).

Рівень експресії CD68⁺ макрофагів достовірно нижче, а рівень CD163⁺ макрофагів достовірно вище у стромі термінальних ворсин плаценти жінок з ожирінням II ступеню після застосування ЛПК, ніж відповідні маркери у плаценті жінок з ожирінням II ступеню, які не отримували ЛПК (p=0,04; p=0,005; відповідно).

Таблиця 7.6

Експресія прозапального типу CD68⁺ макрофагів та протизапального типу CD163⁺ макрофагів в стромі термінальних ворсин плаценти в групах жінок з фізіологічною масою тіла, жінок з ожирінням II ступеню, які не отримували ЛПК та жінок з ожирінням II ступеню після застосування ЛПК

Експресія маркера, %	Групи		
	Жінки з фізіологічною масою тіла, n=5 (в 50 полях зору)	Жінки з ожирінням II ступеня після застосування ЛПК, n=5 (в 50 полях зору)	Жінки з ожирінням II ступеня, які не застосовували ЛПК, n=5 (в 50 полях зору)
Макрофаги CD68 ⁺	7,96±0,41	7,44±0,33 p ₁ =0,3 p ₂ =0,04	8,6±0,35 p ₁ =0,26
Макрофаги CD163 ⁺	16,24±0,67	21,6±1,35 p ₁ =0,007 p ₂ =0,005	14,8±1,18 p ₁ =0,32

Примітка:

p₁ - при порівнянні з групою жінок з фізіологічною масою тіла;

p₂ - при порівнянні груп жінок з ожирінням II ступеня, які не застосовували лікувально-профілактичний комплекс та жінок з ожирінням II ступеня після застосування лікувально-профілактичного комплексу

На наступному етапі проаналізовані досліджувані маркери у фібротично змінених ділянках термінальних ворсин плаценти, одержані дані наведені в таблиці 7.7.

Відзначено вірогідне зниження рівня експресії обох популяцій CD68⁺ та CD163⁺ макрофагів у фібротично змінених ділянках ворсин плаценти у жінок з ожирінням II ступеню після застосування ЛПК при порівнянні з відповідними маркерами у жінок з ожирінням II ступеню, які не отримували ЛПК (p=0,03; p=0,002; відповідно).

Таблиця 7.7

Експресія прозапального типу CD68⁺ макрофагів та протизапального типу CD163⁺ макрофагів у фібротично змінених ділянках термінальних ворсин плаценти у жінок з фізіологічною масою тіла, жінок з ожирінням II ступеню, які не отримували ЛПК та у жінок з ожирінням II ступеню після застосування ЛПК

Експресія маркера, %	Групи		
	Жінки з фізіологічною масою тіла, n=5 (в 50 полях зору)	Жінки з ожирінням II ступеня після застосування ЛПК, n=5 (в 50 полях зору)	Жінки з ожирінням II ступеня, які не застосовували ЛПК, n=5 (в 50 полях зору)
Макрофаги CD68 ⁺	2,74±0,17	2,68±0,46 p ₁ =0,91 p ₂ =0,03	4,44±0,48 p ₁ =0,01
Макрофаги CD163 ⁺	2,12±0,68	2,01±0,29 p ₁ =0,88 p ₂ =0,002	5,36±0,67 p ₁ =0,009

Примітка:

p₁ - при порівнянні з групою жінок з фізіологічною масою тіла та фізіологічним перебігом вагітності;

p₂ - при порівнянні груп жінок з ожирінням II ступеня, які не застосовували лікувально-профілактичний комплекс та жінок з ожирінням II ступеня після застосування лікувально-профілактичного комплексу

На наступному етапі проведено оцінку досліджуваних маркерів мононуклеарних клітин всередині кровоносних судин термінальних ворсин плаценти.

Всередині кровоносних судин термінальних ворсин жінок з ожирінням II ступеню, які не отримували ЛПК середній рівень експресії CD68⁺ мононуклеарів становив 3,96±0,72%, а CD163⁺ мононуклеарів - 2,08±0,56%.

У кровоносних судинах термінальних ворсин жінок з ожирінням II ступеню після застосування ЛПК середній рівень експресії CD68⁺ мононуклеарів складав 1,88±0,51%, а CD163⁺ мононуклеарів – 4,72±0,83%. Виявлено у даній групі вірогідне переважання протизапального профілю CD163⁺ над прозапальним профілем CD68⁺ мононуклеарів (p=0,02).

Нами відзначено всередині кровоносних судин термінальних ворсин (табл. 7.8) достовірно нижчий рівень експресії прозапального профілю CD68⁺ мононуклеарів та навпаки, достовірно вищий рівень експресії протизапального профілю CD163⁺ мононуклеарів у жінок з ожирінням II ступеню після застосування ЛПК, ніж у жінок, які не отримували ЛПК (p=0,04; p=0,02; відповідно).

Таблиця 7.8

Експресія прозапального типу CD68⁺ мононуклеарів та протизапального типу CD163⁺ мононуклеарів всередині кровоносних судин термінальних ворсин плаценти у жінок з фізіологічною масою тіла, жінок з ожирінням II ступеню, які не отримували ЛПК та у жінок з ожирінням II ступеню після застосування ЛПК

Експресія маркера, %	Групи		
	Жінки з фізіологічною масою тіла, n=5 (в 50 полях зору)	Жінки з ожирінням II ступеня після застосування ЛПК, n=5 (в 50 полях зору)	Жінки з ожирінням II ступеня, які не застосовували ЛПК, n=5 (в 50 полях зору)
Мононуклеари CD68 ⁺	7,96±0,41	1,88±0,51 p ₁ =0,46 p ₂ =0,04	3,96±0,72 p ₁ =0,1
Мононуклеари CD163 ⁺	16,24±0,67	4,72±0,83 p ₁ =0,14 p ₂ =0,02	2,08±0,56 p ₁ =0,12

Примітка:

p₁ - при порівнянні з групою жінок з фізіологічною масою тіла та фізіологічним перебігом вагітності;

p₂ - при порівнянні груп жінок з ожирінням II ступеня, які не застосовували лікувально-профілактичний комплекс та жінок з ожирінням II ступеня після застосування лікувально-профілактичного комплексу

Таким чином, проведене нами імуногістохімічне дослідження визначення рівня експресії прозапальних та протизапальних CD68⁺ та CD163⁺ макрофагів / моноцитів у різних відділах плаценти дозволило виявити особливості дисбалансу популяції імунних клітин у плацентах жінок з фізіологічною масою тіла, жінок з ожирінням II ступеню, які не отримували ЛПК та у жінок з ожирінням II ступеню після застосування ЛПК.

У жінок з ожирінням II ступеня, які не застосовували ЛПК на відміну від жінок з фізіологічною масою тіла зареєстровано вірогідне підвищення рівня експресії прозапальних CD68⁺ макрофагів та протизапальних CD163⁺ макрофагів в децидуальній оболонці та у фібротично змінених ділянках термінальних ворсин плаценти. У жінок з ожирінням II ступеня, які застосовували лікувально-профілактичний комплекс на відміну від жінок з фізіологічною масою тіла встановлено вірогідне підвищення рівня експресії протизапальних CD163⁺ макрофагів у децидуальній оболонці, та навпаки зниження рівня експресії даного маркера на макрофагах у стромі термінальних ворсин плаценти.

У жінок з ожирінням II ступеня після застосування ЛПК на відміну від жінок, які не застосовували ЛПК, відзначено вірогідне зниження рівня експресії CD68⁺ макрофагів / моноцитів в децидуальній оболонці, стромі, фібротично змінених ділянках та всередині кровоносних судин термінальних ворсин плаценти, разом з тим встановлено вірогідне підвищення рівня експресії CD163⁺ макрофагів / моноцитів в стромі та всередині судин термінальних ворсин плаценти, але зниження рівня експресії CD163⁺ макрофагів у фібротично змінених ділянках термінальних ворсин плаценти.

Заключення:

1. Застосування розробленого нами ЛПК є цілком патогенетично обґрунтованим та доцільним, оскільки здійснює позитивний вплив на стан ендотелію, про що свідчить зростання показників VEGF у сироватці крові та зниження кількості ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у периферичній крові.

2. Зменшення патологічних морфологічних змін, при проведенні гістологічного та морфометричного досліджень, в плацентарній тканині та наближення показників до меж гестаційної норми у жінок з ожирінням, які приймали під час вагітності ЛПК доводить свою ефективність та доцільність для призначання ЛПК вагітним жінкам із супутнім ожирінням з метою профілактики ПЕ.
3. Використання запропонованого нами ЛПК під час вагітності у жінок із супутнім ожирінням дає змогу покращити співвідношення прозапального типу CD68⁺ мононуклеарів і протизапального типу CD163⁺ та наблизити ці показники до фізіологічних.
4. ЛПК – це сукупність вдало підібраних препаратів, здатних впливати на патогенетичні ланки, які задіяні у формуванні прееклампсії, знижувати прояви ендотеліальної дисфункції та при цьому залишатися безпечними для організму вагітних.

Основні положення цього розділу висвітлені в таких працях:

1. Prevention of preeclampsia in pregnant women with obesity / M. Zelinka-Khobzey, K. Tarasenko, T. Mamontova, O. Shlykova // Journal of Education, Health and Sport. – 2021. - Volume 11, Issue 3– P. 175-188.
2. Severity of endothelial dysfunction manifestations in response to therapeutic and prophylactic complex aimed at preventing preeclampsia in women with concomitant obesity / M. M. Zelinka, K. V. Tarasenko // *Medicini perspektivi*. – 2022. J Volume 27, Issue 2. – P. 125-130.
3. Спосіб профілактики прееклампсії у вагітних жінок із ожирінням (науковий твір). Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 105641 Державне підприємство «Український інститут інтелектуальної власності» / Зелінка-Хобзей Марта Миколаївна, Тарасенко Костянтин Володимирович; заявка від 21.05.2021 р. № с202103202; дата реєстрації 18.06.2021 р.
4. Технологія № 0621U000077. Профілактика прееклампсії у вагітних жінок із ожирінням / Зелінка-Хобзей ММ, Тарасенко К В. – 2021 р.

РОЗДІЛ 8

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

ПЕ розглядається як синдром поліорганної недостатності – це специфічне захворювання вагітної жінки, що характеризується гіпертензією, набряками кінцівок та протеїнурією, виникає після 20 тижнів гестації, має вплив на багато систем в організмі і призводить до високої материнської смертності та захворюваності у всьому світі (Lopez-Jaramillo et al., 2018) [38]. До факторів ризику виникнення цього захворювання належать вік матері, надмірна маса тіла та ожиріння, сидячий спосіб життя, інсулінорезистентність та цукровий діабет, субклінічні інфекції та запалення, низька норма споживання кальцію та незамінних жирних кислот [309, 310].

Початкова фаза розвитку ПЕ – це змінена інвазія клітин цитотрофобласта фетального походження в матці та спіральних артеріях, яка призводить до зменшення реконструкції цих судин з наслідком зниження припливу крові до плаценти. Плацента в умовах гіпоксії виділяє різні речовини в материнський кровообіг, які включають антиангіогенні розчинні фактори – sFlt-1 і асиметричний диметиларгінін (ADMA) (що призводить до зниження концентрації VEGF та PlGF) та такі прозапальні фактори, як TNF- α , інтерлейкіни та С-реактивний білок, які пов'язані з ЕД матері і підвищуються у плазмі крові жінок із ПЕ. Вивільнення плацентою розчинних антиангіогенних факторів та факторів запалення в кровообіг матері сприяє розвитку ЕД, що характеризується зниженням ендотеліальної продукції NO та збільшенням окисного стресу, що призводить до характерних симптомів ПЕ: гіпертонія, протеїнурія та набряки [141, 311].

Клінічні та експериментальні дані сучасних науковців свідчать, що ожиріння може вплинути на функцію плаценти та перфузію через деякі метаболічні зміни, що пов'язані саме з ожирінням – гіперліпідемія, гіперінсулінемія та інсулінорезистентність, гіперлептинемія. Відомо, що ці метаболічні маркери підвищені у плазмі вагітних жінок з ожирінням і ще

вищі у жінок з ПЕ. Крім того, зростання загального рівня холестерину в сироватці крові у першому та другому триместрах вагітності передбачає початок ПЕ, а також зміни ліпідного профілю, що складаються із підвищеного рівня ліпопротеїдів низької щільності та підвищеного рівня тригліцеридів у жінок з ПЕ. Системне запалення низької інтенсивності, що наявне як при ПЕ, так і при ожирінні є важливим пусковим механізмом у розвитку ЕД, яка являється основною ланкою у патогенезі, що передуює клінічному прояву хвороби. Ця послідовність змін є складовим механізмом, що пов'язує ожиріння з ризиком розвитку ПЕ [38, 312, 313].

Саме тому на сьогоднішній день більш пильної уваги заслуговує категорія жінок із супутнім ожирінням, як група високого ризику по виникненню ПЕ, оскільки у патогенезі цього захворювання залишається багато невирішених питань, а особливо за умови коморбідності цих станів. Особливу увагу привертає до себе питання оцінки вираженості ЕД у вагітних жінок із супутнім ожирінням, як основної патогенетичної ланки у розвитку ПЕ [148]. Залишається обмеженою кількість досліджень із вивченням змін субпопуляцій макрофагів у плацентах жінок, в яких виникла ПЕ на фоні супутнього ожиріння, адже активація плацентарних та децидуальних макрофагів може підвищувати продукцію різноманітних медіаторів, в тому числі таких, що сприяють формуванню ЕД та ПЕ [314]. Нечисленні існуючі дослідження варіативно припускають, що покращення стану ендотелію допоможе знизити частоту випадків ПЕ у групі ризику, оскільки до тепер не існує ефективних методів профілактики та лікування цієї складної патології [315, 316].

Однак, нині, є обмежена кількість робіт, які окремо оцінюють стан ендотелію судин, перебіг вагітності, пологів, післяпологового періоду та стан новонароджених у жінок із ПЕ та супутнім ожирінням. Також нез'ясованими залишаються особливості патогенезу при поєднанні цих двох патологій, висвітлення провідних пускових моментів та розробка комплексу

профілактичних заходів для запобігання виникнення ПЕ і наразі залишаються актуальними [317].

Саме тому ми поставили перед собою мету стандартизувати способи визначення ЕД та оцінити ступінь її вираженості серед жінок із ПЕ та супутнім ожирінням, що важливо для прогнозування виникнення ПЕ та оцінки ефективності застосування розробленого нами ЛПК, тобто з'ясувати роль ЕД у патогенезі ПЕ у жінок із супутнім ожирінням.

Для досягнення поставленої мети нами проведено порівняльний аналіз показників імуноферментного, цитофлуориметричного, гістоморфологічного, морфометричного та імуногістохімічного досліджень, а також клінічних, інструментальних та математико-статистичних показників на підставі інформації, отриманої з індивідуальних карт вагітних, історій вагітності, пологів та післяпологового періоду 209 вагітних жінок із супутнім ожирінням та 46 вагітних жінок із фізіологічною масою тіла. Вагітні жінки з супутнім ожирінням були розподілені на дві дослідні групи: перша – 114 жінок з ожирінням I ступеня; друга – 95 жінок з ожирінням II-III ступенів.

Критеріями включення вагітних в дослідження було: підписання інформованої згоди жінок на участь у дослідженні, відповідний для кожної групи індекс маси тіла та термін вагітності. У дослідження не включали вагітних з багатоплідною вагітністю та тяжкими проявами соматичної патології: вади серця, цукровий та гестаційний цукровий діабет, гіпертонічна хвороба III ст., гострими та підгострими соматичними інфекційними захворюваннями на момент обстеження, а також вагітних із резус-ізоsensibilізацією.

Спостереження за вагітними розпочинали з моменту їх першого звернення в жіночу консультацію і продовжували протягом вагітності, пологів та післяпологового періоду.

Імуноферментне дослідження із визначенням концентрації VEGF у сироватці крові проводилось 60 вагітним жінкам з терміном гестації до 12 тижнів вагітності: 20 жінкам контрольної групи та 40 жінкам із супутнім

ожирінням, які були розділені на дві підгрупи у рівній кількості (по 20 жінок) – вагітні з ожирінням I ступеня та вагітні з ожирінням II-III ступенів.

Проведення цитофлуориметричного дослідження з метою підрахунку кількості циркулюючих ендотеліальних мікрочастинок у периферичній крові шляхом виявлення експресії антигенів ендотеліоцитів CD32 та CD40 методом проточної цитофлуориметрії у I триместрі вагітності проводилось 30 вагітним жінкам: 6 вагітним із фізіологічною масою тіла та 24 вагітним із супутнім ожирінням, які були розділені на дві підгрупи у рівній кількості (по 12 жінок) – вагітні з ожирінням I ступеня та вагітні з ожирінням II-III ступенів.

На наступному етапі виконання нашої роботи починаючи із 12 тижнів вагітності нами проведене призначення вагітним із супутнім ожирінням лікувально-профілактичного комплексу (ЛПК) спрямованого на запобігання виникнення ПЕ. ЛПК включав у себе застосування:

- рекомендацій згідно наказу МОЗ України №151 від 24.01.22 р. «Гіпертензивні розлади під час вагітності, пологів та у післяпологовому періоді»;
- комбінацію препаратів L-аргініну та напівсинтетичного діосміну (Комбінацію препаратів L-аргініну та напівсинтетичного діосміну досліджувані жінки вживали за схемою: з 12 по 16, з 22 по 26, та з 32 по 36 тижні вагітності. Доза діосміну, форма випуску якого таблетована, складала 600 мг на добу, спосіб введення пероральний. L-аргінін використовувався у вигляді сиропу для перорального застосування, по 5 мл (1 г) 3 рази на добу).

Патогенетично обґрунтований та розроблений нами ЛПК застосовували 78 вагітних із супутнім ожирінням: 46 вагітних з ожирінням I ступеня та 32 вагітних з ожирінням II-III ступенів. Ефективність запропонованого нами методу комплексної профілактики виникнення ПЕ оцінювалась на підставі зниження випадків виникнення ПЕ та інших

акушерських та перинатальних ускладнень та показників концентрації VEGF у сироватці крові, підрахунку кількості ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у периферичній крові та експресії CD68⁺ та CD163⁺ у плацентах жінок після застосування ЛПК.

Саме тому нами проведена оцінка стану ендотелію у обстежуваних нами групах, використовуючи перелічені вище методи дослідження в динаміці, у III триместрі вагітності (а саме, після 36 тижнів вагітності).

Проведено імуноферментне дослідження у III триместрі вагітності 116 вагітним жінкам із розподілом на групи:

- контрольна група – вагітні жінки із фізіологічною масою тіла та фізіологічним перебігом вагітності, n=20;
- вагітні жінки із ПЕ та фізіологічною масою тіла, n=8;
- вагітні жінки з ожирінням I ступеня, n=15;
- вагітні жінки з ожирінням I ступеня, які застосовували ЛПК, n=15;
- вагітні жінки з ПЕ та супутнім ожирінням I ступеня, n=14;
- вагітні жінки з ожирінням II-III ступенів, n=15;
- вагітні жінки з ожирінням II-III ступенів, які застосовували ЛПК, n=15;
- вагітні жінки з ПЕ та супутнім ожирінням II-III ступенів, n=14.

Проведено цитофлуориметричне дослідження у III триместрі вагітності 60 вагітним жінкам:

- контрольна група, n=6;
- вагітні жінки із ПЕ та фізіологічною масою тіла, n=6;
- вагітні жінки з ожирінням I ступеня, n=6;
- вагітні жінки з ожирінням I ступеня, які застосовували ЛПК, n=6;
- вагітні жінки з ПЕ та супутнім ожирінням I ступеня, n=6;
- вагітні жінки з ПЕ, яка виникла на фоні застосування ЛПК та супутнім ожирінням I ступеня, n=6;
- вагітні жінки з ожирінням II-III ступенів, n=6;
- вагітні жінки з ожирінням II-III ступенів, які застосовували ЛПК, n=6;

- вагітні жінки з ПЕ та супутнім ожирінням II-III ступенів, n=6;
- вагітні жінки з ПЕ, яка виникла на фоні застосування ЛПК та супутнім ожирінням II-III ступенів, n=6.

Дослідження послідів жінок проводилось гістоморфологічним, морфометричним та імуногістохімічним методами на 25 послідах жінок із розподілом на групи:

- контрольна група, n=5;
- вагітні жінки із ПЕ та фізіологічною масою тіла, n=5;
- вагітні жінки з ожирінням II ступеня, n=5;
- вагітні жінки з ожирінням II ступеня, які застосовували ЛПК, n=5;
- вагітні жінки з ПЕ та супутнім ожирінням II ступеня, n=5.

Проведення оцінки ефективності застосування патогенетично обґрунтованого комплексу лікувально-профілактичних заходів спрямованих на запобігання виникнення ПЕ застосованій у 78 вагітних з ожирінням різного ступеня. Група порівняння включала 131 вагітну з супутнім ожирінням різного ступеня, які застосовували профілактику ПЕ згідно протоколу:

- проведено аналіз перебігу вагітності, пологів і післяпологового періоду у обстежених вагітних з ПЕ та супутнім ожирінням різного ступеня після запропонованого ЛПК;
- проаналізовані показники вираженості ЕД у вагітних жінок з ожирінням різного ступеня після застосування ЛПК;
- охарактеризовано стан новонароджених у обстежених вагітних з ожирінням різного ступеня після застосування ЛПК;
- досліджений морфофункціональний стан послідів у жінок з ожирінням після застосування ЛПК.

Проведений нами аналіз екстрагенітальної захворюваності у обстежених вагітних з ожирінням підтвердив, що у даних пацієнток значно частіше зустрічаються захворювання ССС порівнюючи із жінками із фізіологічною масою тіла (32,90% проти 15,15% відповідно, $p < 0,05$). у

вагітних із супутнім ожирінням переважали такі захворювання ССС, як: артеріальна гіпертензія, кардіоміопатія та різноманітні порушення серцевого ритму та провідності серця. Найвищі показники випадків захворюваності ССС спостерігались у групі вагітних із ПЕ та ожирінням та були вищими від показників групи вагітних жінок із ПЕ та фізіологічною масою тіла (37,04% проти 32,90% відповідно). Існує все більше доказів того, що ССС матері може мати значний внесок у розвиток ПЕ [318]. Не менш важливим залишається той факт, що у жінок, які перенесли ПЕ різко зростає ризик розвитку ССС захворювань в недалекому майбутньому [319-321].

В структурі неврологічної патології у обстежених нами вагітних переважала нейроциркуляторна дистонія, виникнення якої пов'язане з порушенням функціонального стану вегетативної нервової системи, що суттєво впливає на розвиток ПЕ як прояв дезадаптивних змін в системі мати-плацента-плід [282]. У кожній четвертій жінки із ожирінням діагностоване захворювання нервової системи, що значно переважає показники жінок із фізіологічною масою тіла (25,16% проти 6,06% відповідно $p < 0,05$). Захворювання ендокринної системи найчастіше були представлені патологією щитовидної залози, частота виникнення якої була в 1,9 рази вищою у групі жінок із ожирінням при порівнянні із контрольною групою (18,06% проти 9,09%, відповідно $p < 0,05$) та коливалась у межах 15,38%-16,66% випадків у групах вагітних із ПЕ. Доведено, що тиреопатії у вагітних пов'язані прямим кореляційним зв'язком з частотою ПЕ [322]. Не менш важливою є частота виникнення захворювань сечовидільної системи, що коливалась від 12,12% до 17,42% випадків у жінок досліджуваних груп, вагітність яких не ускладнювалась розвитком ПЕ, та спостерігалась у 30,76% та 25,93% випадків у жінок із груп, вагітність яких була ускладнена ПЕ. Достовірно частіше захворювання сечовидільної системи спостерігались у групі вагітних з ПЕ та фізіологічною масою тіла у порівнянні з контрольною групою (30,76% випадків проти 12,12% випадків, відповідно, $p < 0,05$). А також при порівнянні частоти виникнення у групі вагітних із ПЕ та супутнім

ожирінням I-III ступенів із частотою виникнення у групі вагітних супутнім ожирінням I-III ступенів, вагітність яких не ускладнювалась розвитком ПЕ (25,93% випадків проти 17,42%, $p < 0,05$). Зв'язок між наявністю таких екстрагенітальних захворювань як хронічна гіпертензія і хронічна хвороба нирок та розвитком ПЕ є очевидним, саме тому ці нозології віднесені Міжнародною федерацією гінекології та акушерства (The International Federation of Gynecology and Obstetrics) (FIGO) до груп ризику по виникненню ПЕ [323].

Отже, проведений аналіз частоти виникнення екстрагенітальної патології у вагітних жінок із досліджуваних нами груп дозволяє стверджувати, що у жінок, які страждають ожирінням переважає кількість випадків супутніх захворювань та ще більш значущою така перевага є серед жінок, вагітність у яких ускладнювалась ПЕ.

Вивчення гінекологічного анамнезу у жінок з ожирінням свідчить про більш високу захворюваність репродуктивної системи, що обумовлено порушеннями гормонального балансу та метаболічних процесів в організмі цих жінок.

У проведений нами роботі показано, що перебіг вагітності у жінок із супутнім ожирінням характеризувався зростанням частоти випадків загрози самовільного викидня у пізні терміни вагітності та загрози передчасних пологів у вагітних із супутнім ожирінням порівнюючи із контрольною групою (особливо у групі жінок із ожирінням II-III ступенів), а також відмічалась тенденція до зниження частоти випадків даних ускладнень у групах вагітних із ожирінням I та II-III ступенів, які застосовували ЛПК.

Порушення структури та функції плаценти, за даними УЗД, достовірно рідше спостерігались у вагітних із супутнім ожирінням I-III ступенів, вагітність у яких проходила на фоні застосування ЛПК, порівнюючи із показниками вагітних із ожирінням I-III ступенів, які дотримувались загальноприйнятої схеми профілактики ПЕ: 26,53% проти 12,50% випадків відповідно, $p < 0,05$ серед вагітних із ожирінням I ступеня; 34,15% проти

20,00% випадків відповідно, $p < 0,05$ серед вагітних із ожирінням II-III ступенів.

Сповільнений кровотік в артеріях пуповини (опираючись на дані доплерометрії) мав місце лише у вагітних жінок із супутнім ожирінням, які не використовували запропонований нами ЛПК. У групах вагітних жінок із ПЕ, сповільнений кровотік в артеріях пуповини частіше виникав у вагітних із супутнім ожирінням, які не застосовували ЛПК, і не спостерігався у групах вагітних із ПЕ, яка виникла на фоні застосування ЛПК. ЗРП значно частіше виникала у групах вагітних із ПЕ, однак не була зафіксованою у групах вагітних які застосували ЛПК. Аналізуючи перебіг вагітності у досліджуваних групах із ПЕ було виявлено, що випадки ранньої (до 34 тижнів вагітності) та тяжкої ПЕ мали місце лише у групах вагітних, які не застосовували ЛПК (у 13,64% випадків). ПЕ, яка все ж таки маніфестувала на фоні використання ЛПК, виникала після 35 тижнів вагітності та класифікувалась як помірна, що більш позитивно впливало на стан новонароджених та породіль.

У науковій літературі існують дані про доцільність використання препаратів напівсинтетичного діосміну у жінок з ПЕ та дисфункцією плаценти, як відомого ангіопротектора, дезагреганта і венотоніка. Наявність ендотеліопротекторних властивостей L-аргініну також дозволяє використовувати його для профілактики розвитку ПЕ. Комбіноване використання цих препаратів доводить свою ефективність у профілактиці ПЕ [18, 20]. Доцільність використання обраного нами ЛПК, складові якого підвищують рівень NO в клітинах ендотелію, нормалізують баланс вазопресорів та вазодилітаторів, а також відновлюють регіональний кровотік, знаходять своє підтвердження у роботах інших дослідників [18, 20, 291, 324]. Дефіцит NO, що впливає на ендотеліальну цілісність і функціонування, відіграє фундаментальну роль у адекватній реконструкції маткових артерій, і в гемодинамічних адаптаціях [3].

Аналізуючи перебіг пологів у обстежених нами породіль було відмічено, що частота передчасних пологів значно переважала серед жінок у яких була діагностована ПЕ. Найчастіше передчасні пологи виникали у групі вагітних із ПЕ та супутнім ожирінням, які не використовували запропонований нами ЛПК, частота їх склала 17,07% випадків, тобто відбулись у 7 жінок, у двох з яких – до 34 тижнів гестації. Таке ускладнення пологів, як слабкість пологової діяльності виникало у 14,63% роділлі із ПЕ та ожирінням, з частотою 15,55% випадків проявлялось у групі жінок із ожирінням, які не використовували ЛПК, та з однаковою частотою (15,38% випадків) у групах жінок із ПЕ та ожирінням та із ПЕ і фізіологічною масою тіла. Зниження частоти випадків даної патології відмічалось у групі жінок із ожирінням, які використовували ЛПК та становила 13,85% випадків [325].

Аналізуючи частоту проведених оперативних втручань серед обстежених нами груп вагітних жінок встановлено, що найчастішим із них було проведення КР. Найвища частота випадків абдомінального розродження спостерігалась у групі жінок із ПЕ та ожирінням (41,46%). Дещо нижчий відсоток проведених КР спостерігався у групі вагітних із ПЕ, що маніфестувала на фоні застосування ЛПК та супутнього ожиріння і у групі вагітних із ПЕ та фізіологічною масою тіла (30,77% та 23,08% випадків, відповідно). Значно нижчі показники проведення КР зафіксовані у групах вагітних із супутнім ожирінням, вагітність у яких не ускладнювалась розвитком ПЕ, однак все ж таки КР виконувався у кожній четвертій жінки із групи вагітних, які не застосовували ЛПК (у 23 жінок (25,25%), та у кожній п'ятій жінки із групи вагітних, які застосовували ЛПК (14 жінок (21,54%)), та найнижчий показник застосування КР наявний у контрольній групі (1 жінка (3,03%)).

Характеризуючи перебіг післяпологового періоду у жінок із досліджуваних нами груп було виявлено, що найчастіше післяпологовий період ускладнювався анемією, найвищий відсоток якої налічувався у групі породіль із ПЕ та супутнім ожирінням – 17,07% та у породіль із ПЕ та

фізіологічною масою тіла – 15,38%, що пов'язано із високою частотою оперативних втручань у цих групах породіль.

Отже, ПЕ у жінок із супутнім ожирінням призводить до збільшення акушерських ускладнень, що обумовлено прогресуванням ЕД.

Характеризуючи стан новонароджених дітей у досліджуваних групах було відмічено, що діти народжені у задовільному стані (із оцінкою 7-10 балів, опираючись на шкалу Апгар) із 100 % частотою зустрічались у контрольній групі, у групі вагітних із ПЕ та фізіологічною масою тіла та у групі вагітних із ожирінням I-III ст., які використовували ЛПК. Тобто, діти народжені із оцінками по шкалі Апгар 6 балів та нижче, ті що потребували проведення реанімаційних заходів та випадки мертвонародження застрічались лише у групах жінок із супутнім ожирінням та у групах жінок із ПЕ та супутнім ожирінням. Аналізуючи показники маси тіла новонароджених досліджуваних груп жінок було встановлено, що новонароджені із вагою тіла менше 2500 грам із найвищою частотою зустрічались у групі жінок із ПЕ та супутнім ожирінням (14,63% випадків) та у групі жінок із ПЕ та фізіологічною масою (15,38% випадків) та не зустрічались у контрольній групі, отже ПЕ займає основне місце серед ускладнень вагітності, які частіше призводять до плацентарної недостатності, викликаной порушенням матково-плацентарного кровообігу [326].

Кількість дітей із діагнозом «передчасно народжена дитина» була найвищою серед груп жінок, у яких виникала ПЕ. Майже кожна п'ята дитина у групі жінок із ПЕ та ожирінням народилась передчасно – 17,07%, дещо нижчий показник передчасно народжених дітей у групі жінок із ПЕ та фізіологічною масою тіла – 15,38 %, а у групі жінок із ожирінням та ПЕ, що маніфестувала на фоні застосування ЛПК цей показник склав лише 7,69%. Необхідність дострокового розродження часто обумовлена прогресуванням тяжкості ПЕ та відсутністю ефекту від лікування, у зв'язку з чим передчасно народжені діти страждають на функціональну незрілість, гіпорексфію, м'язову гіпотонію. У передчасно народжених дітей збільшується частота

випадків синдрому дихальних розладів, вегетативних дисфункцій, судомного синдрому, різних гастроінтестинальних, серцево-судинних, гемодинамічних розладів [327-329]. Проведений нами аналіз стану новонароджених дітей від матерів які перенесли ПЕ демонструє зростання частоти випадків ураження ЦНС з такими проявами, як: неонатальна енцефалопатія, набряк головного мозку, гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС та внутрішньо-шлуночкові крововиливи при порівнянні із новонародженими дітьми матері яких не страждали ПЕ.

Отже, тяжкий перебіг ПЕ та її рання маніфестація у жінок із супутнім ожирінням обумовлюють підвищений відсоток передчасно народжених дітей та ризик розвитку у новонароджених асфіксії, гіпоксично-ішемічних ураження ЦНС, порушень дихальної функції.

Для розкриття патогенетичних механізмів у розвитку ПЕ у вагітних жінок із ожирінням, які складають групу високого ризику по виникненню цього ускладнення [330] є необхідним аналіз маркерів ЕД в ранні і пізні терміни гестації серед вагітних з ожирінням різного ступеня у співставленні з показниками у жінок з нормальною масою тіла. Для вивчення прогнозу проявів та прогресування ЕД в якості критерія нами був обраний такий маркер, як VEGF. У літературі наведені дані, що маса тіла може впливати на показники VEGF, а також отримані результати даного фактору росту у вагітних із ожирінням та метаболічним синдромом, оскільки на фоні ожиріння формування плацент проходить з порушенням процесів ангіонеогенезу, що проявляються зменшенням розгалуження судин і зниженням васкуляризації ворсин. Ступінь вираженості цих змін корелює із ступенем ожиріння і частотою розвитку акушерських ускладнень, однак також доведено, що показники VEGF зростають у хворих на цукровий діабет та при ішемії нижніх кінцівок [173, 174]. Отже, все ж таки залишається актуальною оцінка VEGF у вагітних жінок із ожирінням з метою прогнозування акушерських ускладнень, пов'язаних з ЕД.

В ранні терміни вагітності в обстежених нами жінок з ожирінням I та II-III ступенів спостерігалось достовірне зниження концентрації VEGF у сироватці крові: в 1,5 раза у вагітних із ожирінням I ступеня, порівнюючи із показниками у вагітних із фізіологічною масою тіла ($379,07 \pm 41,32$ пг/мл проти $562,05 \pm 86,06$ пг/мл, відповідно, $p < 0,05$) та у 2,7 раза нижчими у вагітних із ожирінням II-III ступенів, ніж у вагітних із фізіологічною масою тіла ($205,66 \pm 17,66$ пг/мл проти $562,05 \pm 86,06$ пг/мл, $p < 0,001$). Одержані результати дослідження концентрації VEGF підтверджують зв'язок ожиріння та ЕД, а також вплив ожиріння на можливість виникнення ПЕ. Зниження концентрації VEGF у вагітних жінок із ожирінням та метаболічним синдромом знаходить своє підтвердження і у інших дослідників, що на думку авторів є стимулюючим фактором розвитку ЕД та запалення [169, 173, 174, 331].

У III триместрі вагітності, оцінка показників рівня концентрації VEGF у сироватці крові вагітних виявила, що у групі вагітних з ожирінням I ступеню показники є вірогідно нижчими на відміну від показників групи жінок з фізіологічним перебігом вагітності та фізіологічною масою тіла ($234,69 \pm 15,39$ пг/мл проти $876,10 \pm 101,99$ пг/мл, $p < 0,001$). Аналогічна закономірність спостерігалась і у вагітних жінок із ожирінням II-III ступенів, де рівень концентрації VEGF вірогідно нижче у 6,2 раза, ніж у групі жінок із фізіологічною масою тіла ($141,09 \pm 10,83$ пг/мл проти $876,10 \pm 101,99$ пг/мл, $p < 0,001$). Також встановлено, що рівень концентрації VEGF у групі вагітних із ожирінням II-III ступенів вірогідно у 1,7 раза нижче відповідних показників групи вагітних з ожирінням I ступеня ($p < 0,0001$). Однак, у вагітних жінок із фізіологічною масою тіла відмічалось зростання в 1,5 раза показників VEGF у сироватці крові у III триместрі вагітності у порівнянні із ранніми термінами вагітності ($562,05 \pm 86,06$ пг/мл проти $876,10 \pm 101,99$ пг/мл, $p < 0,005$). Поступове зростання продукції проангіогенних факторів росту (зіставляючи показники I та III триместрів вагітності) у міру прогресування фізіологічної вагітності у вагітних із фізіологічною масою тіла знаходить

своє підтвердження і в працях інших дослідників [173]. На противагу цьому нами виявлене зниження показників даного фактора росту при прогресуванні вагітності у жінок із наявним ожирінням. Досліджуваний показник у жінок із ожирінням I ступеня був нижчий в 1,6 разів, а у жінок із ожирінням II-III ступенів у 1,5 раза у пізніх термінах порівняно із ранніми термінами вагітності ($234,69 \pm 15,39$ пг/мл проти $379,07 \pm 41,32$ пг/мл, $p < 0,05$ та $141,09 \pm 10,83$ пг/мл проти $205,66 \pm 17,66$ пг/мл, $p < 0,05$, відповідно) [332]. Отже, проведений нами аналіз одержаних показників VEGF у сироватці крові вагітних жінок із фізіологічною масою тіла та супутнім ожирінням підтверджує вплив ожиріння на прогресування дисбалансу співвідношення проангіогенних і антиангіогенних факторів росту з переважанням останніх та прогресування ЕД у міру зростання ІМТ.

Адаптація маткового кровотоку до зростаючих потреб плода проходить за допомогою неоангіогенезу. VEGF збільшує область трофобласта і судин більше, ніж у 2 рази, що призводить до збільшення площі поверхні обміну плодової частини плаценти. Зважаючи на те, що VEGF являється сильним стимулятором росту судин, які беруть участь у формуванні нормального плацентарного кровообігу, за даними деяких дослідників, вміст VEGF у сироватці крові знижується не лише при ПЕ, але і при таких ускладненнях вагітності, як ЗРП та при фетоплацентарній недостатності. Ймовірність розвитку того чи іншого ускладнення вагітності залежить від швидкості розвитку дисбалансу і компенсаторно-приспосувальних можливостей плоду та материнського організму. Прогнозування ризику розвитку акушерських ускладнень, пов'язаних з ЕД найбільш важливе в ранні терміни вагітності, оскільки дає можливість для своєчасного початку проведення профілактичних заходів [241, 333, 334].

Зміни показників маркерів ангіогенезу, за даними сучасних дослідників, демонструють суттєве зниження концентрації VEGF у сироватці крові вагітних із ПЕ. Адже, ПЕ вважається антиангіогенним станом асоційованим із надлишковим потраплянням у кровотік білка sFlt-1, який

являється антагоністом VEGF. Надлишок sFlt-1 у материнській крові призводить до зменшення вільного рівня циркулюючого VEGF, що в подальшому знижує його сприятливі ефекти на ендотелії і проявляється гіпертензією та протеїнурією [335, 336]. Під час оцінювання одержаних нами показників концентрації VEGF у сироватці крові вагітних із ПЕ, встановлено, що даний показник у 1,8 разів менший у вагітних із ПЕ та ожирінням I ступеня порівняно з групою жінок із ПЕ та фізіологічною масою тіла ($92,98 \pm 5,49$ пг/мл проти $167,60 \pm 10,32$ пг/мл, $p < 0,005$). Тоді як, рівень концентрації VEGF у вагітних з ПЕ обтяженою ожирінням II та III ступенів вірогідно у 2,2 рази нижче, ніж у групі вагітних з ПЕ та фізіологічною масою тіла ($73,59 \pm 11,14$ пг/мл проти $167,60 \pm 10,32$ пг/мл, $p < 0,0001$). Отже, отримані нами результати свідчать, що у жінок з ПЕ спостерігається зменшення показників концентрації VEGF у сироватці крові у міру прогресування супутнього ожиріння.

Співставлення показників концентрації VEGF у сироватці крові жінок з ПЕ та показників серед жінок у III триместрі вагітності, вагітність яких не супроводжувалась розвитком ПЕ демонструє, що рівень даного маркера у вагітних з ожирінням I ступеня вірогідно вище, ніж у вагітних з ПЕ на тлі ожиріння I ступеню ($234,7 \pm 15,4$ пг/мл проти $92,9 \pm 5,5$ пг/мл, $p < 0,001$). Рівень концентрації VEGF у вагітних з ожирінням II-III ступенів вірогідно вище, ніж у вагітних з ПЕ на тлі ожиріння II-III ступенів ($141,1 \pm 10,8$ пг/мл проти $73,6 \pm 11,1$ пг/мл, $p < 0,001$). Значне зниження концентрації VEGF у сироватці крові було відмічене і у групі вагітних із ПЕ та фізіологічною масою тіла, порівнюючи із контрольною групою ($167,60 \pm 10,32$ пг/мл проти $876,10 \pm 101,99$ пг/мл, $p < 0,001$). Таким чином, отримані дані показали значне зниження рівня концентрації VEGF у вагітних на фоні зростання ступеня ожиріння у співставленні з жінками з фізіологічним перебігом вагітності та фізіологічною масою тіла. Аналогічно, при ПЕ у вагітних рівень концентрації VEGF значно знижується по мірі зростання ступеню тяжкості ожиріння.

Отже, виявлене нами зниження рівня концентрації ангіогенного фактора VEGF у вагітних з ПЕ на тлі ожиріння свідчить про більш виражений обтяжливий вплив саме ожиріння, як одного з факторів ризику, на перебіг вагітності. Разом з тим, відмічено посилення тенденції у зміні цього маркера по мірі підвищення ступеня тяжкості ожиріння.

З метою оцінки стану ендотелію судин вагітних жінок із ПЕ на фоні ожиріння та порівняння їх із показниками жінок із фізіологічною масою тіла нами проведено підрахунок у крові кількості ЦЕМ цитофлуориметричним методом шляхом виявлення специфічних поверхневих мембранних молекул за допомогою моноклональних антитіл проти антигенів CD32 та CD40.

Аналіз отриманих нами даних свідчить про зростання втрічі кількості ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у периферичній крові у вагітних жінок із ожирінням I ступеня, порівнюючи із показниками вагітних із фізіологічною масою тіла ($10,04 \pm 1,32 \times 10^7/\text{л}$ проти $3,29 \pm 0,72 \times 10^7/\text{л}$, $p < 0,05$) у I триместрі вагітності. Показники ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у крові вагітних жінок із ожирінням II-III ступенів ще значніше перевищували показники жінок із фізіологічною масою тіла ($12,18 \pm 0,60 \times 10^7/\text{л}$ проти $3,29 \pm 0,72 \times 10^7/\text{л}$, $p < 0,005$). Підвищення кількості ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ може свідчити про зростання запального компоненту ендотелію серед вагітних жінок із ожирінням, яке характеризується системною запальною відповіддю із уповільненим перебігом, а також про загрозу невиношування вагітності, оскільки існують дані про підвищення показників ЕД серед жінок із невиношуванням вагітності порівнюючи із жінками, в яких вагітність протікала фізіологічно [337]. Аналогічна закономірність змін показників кількості ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у периферичній крові відмічена і у III триместрі вагітності. Отже, отримані нами результати вказують на зростання показників даного маркера ЕД у міру прогресування її вираженості серед вагітних жінок із ожирінням. Зростання рівня CD31⁺/CD42b⁻ ЦЕМ у жінок із ожирінням у порівнянні із жінками в яких ІМТ відповідав нормі, описане в працях і інших дослідників, які вважають, що підвищення кількості

мікрочастинок відбувається за рахунок втрати ендотеліоцитів, як наслідок запальних процесів пов'язаних з пошкодженням судин. Це відіграє безпосередню роль в атерогенезі, може активувати та стимулювати клітини виробляти такі медіатори запалення, як цитокіни, та вкотре доводить, що ожиріння – це стан хронічного окисного стресу та запалення, що посилює утворення вільних радикалів, пригнічує і дезактивує NO, зменшуючи його доступність для клітин-мішеней [338].

При проведенні аналізу змін екскреції ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ серед досліджуваних нами груп у всіх вагітних жінок із ПЕ, що виникла на фоні супутнього ожиріння, виявлено підвищення вмісту ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у периферичній крові порівняно із жінками із ПЕ та фізіологічною масою тіла: середній показник ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у групі жінок із ПЕ та ожирінням I ступеня склав $9,76 \pm 2,66 \times 10^7/\text{л}$ та був на 27,7% вищим, порівнюючи з середнім показником ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ групи жінок із ПЕ та фізіологічною масою тіла, який дорівнює $7,64 \pm 1,26 \times 10^7/\text{л}$; середнє значення показника ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ вагітних жінок з ПЕ та із ожирінням II-III ступенів у 1,7 разів перевищував показник групи жінок із ПЕ та фізіологічною масою тіла ($13,13 \pm 0,55 \times 10^7/\text{л}$ та $7,64 \pm 1,26 \times 10^7/\text{л}$ відповідно, $p < 0,05$). При оцінці вмісту ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у периферичній крові у вагітних жінок із фізіологічною масою тіла, у яких була діагностована ПЕ кількість ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ вірогідно вища за показники жінок контрольної групи ($7,64 \pm 1,26 \times 10^7/\text{л}$ проти $1,33 \pm 0,54 \times 10^7/\text{л}$, $p < 0,05$). Рівень експресії CD32⁺CD40⁺ ЦЕМ у сироватці крові у вагітних з ожирінням I ступеня у III триместрі вагітності вірогідно нижче, ніж у вагітних з ПЕ на тлі ожиріння I ступеня ($3,29 \pm 0,83 \times 10^7/\text{л}$ проти $9,76 \pm 2,66 \times 10^7/\text{л}$, $p < 0,05$) та при порівнянні показників вагітних з ожирінням II-III ступенів у III триместрі вагітності та вагітних з ПЕ на тлі ожиріння II-III ступенів ($8,86 \pm 1,48 \times 10^7/\text{л}$ проти $13,13 \pm 0,55 \times 10^7/\text{л}$, $p < 0,05$) [339]. Одержані у нашому дослідженні дані про зростання кількості ЦЕМ при ПЕ ототожнюються із даними інших науковців, які показали, що рівень ЦЕМ прогресивно зростає з прогресуванням тяжкості

пошкодження ендотелію та стадією тяжкості ПЕ та доводять, що при ПЕ зростає не тільки кількість мікрочастинок отриманих з тромбоцитів, ендотелію та різних лейкоцитів, але також мікрочастинок, які походять із синцитіотрофобластів та взаємодіють як із імунними, так і із ендотеліальними клітинами і можуть сприяти системному запаленню, яке притаманне вагітності ускладненій ПЕ [340-342]. Раніше у роботі інших авторів також було показано, що рівень $CD31^+/42^-/CD62^+/CD105^+$ ЦЕМ вірогідно вище у жінок з ПЕ, проте ними не наведено даних стосовно рівня ЦЕМ у вагітних при ПЕ на тлі ожиріння [343, 344]. Вірогідне підвищення вмісту ЦЕМ у периферичній крові, ніж у здорових осіб також спостерігалось при оцінці показників ЕД у хворих на аутоімунний тиреоїдит у поєднанні з ішемічною хворобою серця, адже маркери запальної активації ендотелію $CD32^+$ та $CD40^+$ визначають роль аутоімунного запалення у порушенні стану ендотелію у хворих на ішемічну хворобу серця та мали прямий кореляційний зв'язок із показниками $TNF-\alpha$ [345, 346], тому вище надані дані про зростання рівня $TNF-\alpha$ при ПЕ обґрунтовують одержані нами результати, де відмічено зростання рівня ЦЕМ $CD32^+CD40^+$ у периферичній крові вагітних жінок при ПЕ. Тому виявлене нами підвищення рівня $CD32^+CD40^+$ ЦЕМ може свідчити не лише про посилення ЕД, але і про наростання системної запальної реакції за участю прозапальних цитокінів $IL-6$ та $TNF-\alpha$ [347-349].

Отже, отримані нами результати свідчать, що рівень експресії $CD32^+CD40^+$ ЦЕМ поступово зростає у вагітних при збільшенні ступеня ожиріння при порівнянні з жінками з фізіологічним перебігом вагітності та фізіологічною масою тіла, подібна тенденція відмічена і у вагітних з ПЕ. Тому визначення рівня експресії $CD32^+CD40^+$ ЦЕМ може сприяти ранній детекції ЕД при обтяженій ожирінням вагітності.

Відомо, що ПЕ характеризується порушенням розвитку плаценти, яке асоціюється з неадекватною інвазією трофобластів та моделюванням спіральних артерій в результаті ангіогенної, імунної та запальної дисрегуляції пограничної ділянки між материнською та плодовою частинами

плаценти. При розвитку ПЕ одним з основних факторів ризику для вагітних є ожиріння, а жирова тканина виступає потужним продуцентом медіаторів запалення, які можуть сприяти розвитку ПЕ [334].

ЕД має потенційний внесок у розвиток патогенетичних механізмів вагітності з ПЕ, що опосередковано впливом маркерів запальної активації ендотелію – $CD32^+CD40^+$ ЦЕМ та VEGF, а ожиріння виступає самостійним тригерним фактором виникнення ПЕ та системного запалення, що може сприяти розвитку метаболічного, фето-плацентарного дисбалансу та ССЗ як у матері, так і у плода. Як уже зазначалось, при ПЕ відзначено підвищення рівня sFlt-1 у сироватці крові та прозапальних цитокінів IL-6, TNF- α [181], рівень яких корелює з гіпертонічними розладами у матері та обмеженням росту плода [350]. При ПЕ відмічено посилений синтез медіатору ЕД цитокіну IL-1 β , рівень якого зростає при передчасних пологах [351]. Дослідження на гризунах вказують на те, що дієти з високим вмістом жиру можуть погіршити розвиток судин плаценти, тим самим сприяючи посиленню гіпоксії плода. Показано, рівень смертності плодів зростав втричі у жінок, що харчувалися продуктами з високим вмістом жиру, а новонароджені часто були малими до гестаційного віку [352]. Васкуляризація плаценти відіграє важливу роль у забезпеченні розвитку плода і має вирішальне значення для перебігу вагітності. В регуляції ангіогенезу бере участь ряд факторів, зокрема досліджені нами ЦЕМ, рівень яких відображає стан ендотелію та VEGF, який індукує синтез потужного вазодилатора NO, необхідного для підтримки низького судинного опору фетоплацентарного кровообігу [353].

Проведене нами гістоморфологічне дослідження плацент жінок із ожирінням II ступеня та фізіологічною масою тіла в яких розвинулась ПЕ – відображає зниження органометричних параметрів порівняно з показниками контрольної групи [354]. Встановлення зниження органометричних параметрів у вигляді низьких значень маси та зменшених розмірів плацент жінок з фізіологічною масою тіла та ожирінням, перебіг вагітності яких був

ускладнений ПЕ, найвірогідніше, свідчить про зниження обсягу ворсинчастого дерева з одночасною реєстрацією в ньому порушення функціонування мікроциркуляторного русла в поєднанні з компенсаторно-приспосувальними реакціями, співпадає з результатами, які одержані і в дослідженнях інших науковців [355-357]. В плацентах жінок з фізіологічною масою тіла та ожирінням II ступення, перебіг вагітності яких був ускладнений розвитком ПЕ, встановлені домінуючі та клінічно значущі гістологічні показники у вигляді вогнищевої проліферації термінальних ворсин і їх капілярів, тотальної проліферації синцитія з утворенням виражених синцитіальних вузликів з одночасною наявністю незрілих та «юних» ворсин, вираженого ангиоматозу строми термінальних ворсин, великої кількості синцитіокапілярних мембран, фіброзу стовбурових ворсин, ворсин середнього калібру та термінальних ворсин, осередкового скупчення позаворсинчастого трофобласту, вогнищевих ішемічних інфарктів термінальних ворсин та геморагічного інфаркту міжворсинчастого простору з осередковим тромбозом капілярів ворсин, дистрофічних та некробіотичних змін децидуальних клітин базальної оболонки, що ототожнюється з даними інших авторів [357-360]. Вище вказані морфологічні зміни у тканині досліджуваних плацент та ступінь їх вираженості свідчать про значне порушення плацентарного кровотоку, що ініціює розвиток процесів адаптації і компенсації. Проте, їхня різка вираженість дозволяє припустити факт недостатності компенсаторно-приспосувальних реакцій в плаценті при ПЕ, що знаходить своє відображення в дослідженнях інших авторів [357, 360, 361].

Прееклампсійна плацента знаходиться в гіперфузійному та гіпоксичному стані, головним чином через недостатню інвазію спіральної артерії трофобластами. В результаті не вдається перетворити кровоносні судини з низької ємності високого тиску на судини високої ємності низького тиску, тим самим ставлячи плаценту до підвищеного ризику розвитку гострого атерозу та гіпоксії з можливою кульмінацією в інфаркті та некрозі і,

нарешті, призводячи до аномальної плацентації та вивільнення цитокінів у материнському кровообігу, які пошкоджують ендотелій [362].

Зниження сироваткового показника фактору росту ендотелію судин може вказувати на недостатність розвитку судинного русла, яка у свою чергу посилює ефекти вазоконстрикції в судинах, як ворсинчатого хоріону плаценти, так і плоду. Переважання вазоконстрикторних ендотеліальних факторів зумовлює звуження судин, гіпоксію, порушення трофіки тканин. Встановлене нами зниження VEGF у вагітних з ожирінням може бути обумовлено як блокадою VEGF розчинною формою sVEGF [363], так і зниженням формування комплексних взаємодій VEGF – sFlt-1 у плаценті, яке спричиняє зменшення розгалуження плацентарного ангиогенезу при вагітності, ускладненій ожирінням, що на думку авторів викликає погіршення внутрішньо-плацентарної перфузії, з подальшою ішемією плаценти [364]. Деякі автори вважають, що посилення VEGF та eNOS в ендотелії плаценти у жінок із ожирінням свідчить про можливе існування компенсаторного механізму для змін у плацентарному кровотоці, пов'язаному з ожирінням [365].

Виявлене нами зниження рівня концентрації VEGF у вагітних з ПЕ на тлі ожиріння підтверджуються даними про зменшення рівня вільного циркулюючого VEGF [366, 367] та зниження біодоступності мембранно-зв'язаних рецепторів VEGF та PlGF при ПЕ, що, ймовірно, асоціюється із системним та плацентарним ангиогенним дисбалансом [366].

Макрофаги відносяться до клітин вродженої ланки імунного захисту та підтримують гомеостаз в плаценті, регулюючи процеси плацентації, ангиогенезу та ремоделювання тканини, забезпечують імунну толерантність у системі мати-плід. Виділяють дві основні субпопуляції макрофагів: класично активований, прозапальний M1 тип (CD68) та альтернативно активований, протизапальний M2 тип (CD163) [102, 103]. Ці фенотипи мають різні функції, стимули до переключення, профілі генної експресії і, як наслідок, по-різному відповідають на зовнішні впливи. Порушення поляризації M1/M2 макрофагів

на сьогоднішній день розглядається як один з ключових чинників, що сприяє розвитку і прогресуванню ожиріння [105]. Показано, що дисбаланс співвідношення M1/M2 макрофагів в плаценті відмічається при вагітності, що супроводжується ЗВУРП [103], а також при ПЕ [106, 107]. Разом з тим, питання ролі M1 та M2 макрофагів і процес їх поляризації в плаценті при ожирінні з ПЕ є не дослідженим і потребує подальшого вивчення, що сприятиме поглибленню знань про механізми патогенезу та пошуку нових мішеней для профілактики і лікування під час вагітності та формує наукову новизну нашої роботи.

Проведене нами імуногістохімічне дослідження з визначенням CD68⁺ та CD163⁺ макрофагів у плацентах жінок із фізіологічною масою тіла, жінок з ожирінням II ступеня, жінок із ПЕ та фізіологічною масою тіла, жінок з ПЕ та ожирінням II ступеня дає можливість вивчити особливості експресії M1 та M2 субпопуляцій макрофагів. Проведена оцінка є комплексною і виконувалася із урахуванням локалізації макрофагів/моноцитів та їх функціонального стану у різних відділах плаценти: децидуальній оболонці, стромі, фібротично змінених ділянках та кровоносних судинах термінальних ворсин ворсинкового хоріону. Експресію CD68⁺ реєстрували у цитоплазмі, експресію CD163⁺ на мембрані макрофагів / моноцитів.

Аналіз рівня експресії CD68⁺ та CD163⁺ децидуальних макрофагів плаценти свідчить про переважання CD68⁺ прозапального профілю над CD163⁺ протизапальним профілем у жінок усіх груп. Однак, не відмічено зміщення поляризації M1/M2 макрофагів у фібротично змінених ділянках плаценти в жодній з груп. Оцінка рівня експресії CD68⁺ та CD163⁺ клітин Кашенко-Гофбауера у стромі термінальних ворсин плаценти показала, що рівень експресії CD68⁺ макрофагів достовірно вище у жінок з ПЕ та ожирінням, ніж у жінок із контрольної групи або у жінок із ожирінням, або у жінок з ПЕ. Проте відмічено протилежну тенденцію зміщення поляризації клітин Кашенко-Гофбауера у стромі термінальних ворсин плаценти у сторону переважання CD163⁺ макрофагів над CD68⁺ макрофагами у групах

жінок з: фізіологічною масою тіла, фізіологічною масою тіла та ПЕ, з ожирінням та ожирінням з ПЕ [367].

Таким чином, нами виявлено диференційований імунофенотип макрофагів в плаценті, які виконують різну регіон-специфічну роль при вагітності на тлі ожиріння, вагітності на тлі ПЕ та вагітності з ожирінням та ПЕ.

При вагітності ожиріння виступає самостійним прегравідним тригером запуску каскадних процесів у плаценті, а саме посиленого запалення та ішемічно-індукованої судинної дисфункції. Припускають, що запальна реакція на плацентарну ішемію може мати більш потужне вираження у вагітних з ожирінням, що реалізується активацією імунних механізмів за участю макрофагів. Отримані нами дані виявили у жінок з ожирінням II ступеня високий рівень експресії як прозапальних CD68⁺ макрофагів, так і протизапальних CD163⁺ макрофагів в децидуальній оболонці та у фібротично змінених ділянках термінальних ворсин плаценти, але без вірогідного зміщення поляризації M1/M2 макрофагів у даних компартментах тканини. Визначене нами переважання прозапальних CD68⁺ макрофагів над протизапальним підтипом в децидуальній оболонці плацент підтверджене роботами і інших дослідників [106]. Переважання кількості M1 макрофагів над кількістю M2 макрофагів у жінок контрольної групи може свідчити про підготовку організму вагітної до пологів, оскільки під час пологів імунний профіль повертається до прозапального стану, який необхідний для скорочення матки та вигнання плода [368].

Проте, нами виявлено зміщення поляризації у бік переважання протизапального пулу CD163⁺ клітин Кащенко-Гофбауера у термінальних ворсинах хоріону у жінок з ожирінням II ступеня. Особливої уваги заслуговують децидуальні макрофаги, які підтримують реорганізацію судинної стінки матки, що має важливе значення для підтримки плацентації та вагітності, а також клітини Кащенко-Гофбауера, які регулюють плацентарний васкуло- та ангіогенез і проявляють про-ангіогенний фенотип

[113]. Раніше, у роботі Challier JC та ін (2008) [105] повідомляли про високий рівень CD14⁺, CD68⁺, CD11c⁺ резидентних децидуальних макрофагів, який корелював з рівнем прозапальних маркерів IL-6 та СРБ у вагітних з ожирінням, на відміну від вагітних із нормальною масою тіла. Згідно результатів інших авторів [369, 370], які виявили у вагітних з ожирінням високу частоту відкладень фібрину у ворсинках плаценти, який перешкоджає перфузії та обміну газами / поживними речовинами в міжворсинковому просторі, і викликає хронічну плацентарну недостатність, а також високий рівень M2 клітин Кащенко-Гофбауера у стромі ворсин та знижений рівень M1 макрофагів в децидуальній оболонці, що може свідчити про потребу у регулятивному, а не прозапальному фенотипі макрофагів для підтримання материнської толерантності до імунологічно напівалогенного плоду, регуляторних реакції та ремоделювання тканин. Така функціонально різноспрямована активність макрофагів, ймовірно, пояснюється тим, що в останньому триместрі вагітності існує успішний механізм компенсації підвищеного запального стану у вагітних із ожирінням.

Ключовою особливістю перебігу ПЕ вважається неадекватне ремоделювання трофобластів спіральних артерій, що є наслідком надмірної активації імунної відповіді матері та плацентарного ангиогенезу. Точні механізми, що спричиняють порушення плацентації при ПЕ, ще не з'ясовані. Отримані нами дані у жінок з фізіологічною масою тіла та ПЕ на відміну від жінок з контрольної групи показали високий рівень прозапального профілю CD68⁺ децидуальних макрофагів та клітин Кащенко-Гофбауера у термінальних ворсинах хоріону плаценти. При цьому, відзначено зміщення поляризації у бік переважання M1 прозапального пулу CD68⁺ децидуальних макрофагів, та навпаки M2 протизапального пулу CD163⁺ клітин Кащенко-Гофбауера в стромі термінальних ворсин плаценти жінок з фізіологічною масою тіла та ПЕ. Отримані нами дані узгоджуються з результатами роботи [371], автори якої також встановили високий рівень CD68⁺ децидуальних макрофагів у плаценті вагітних з ПЕ. Іншими авторами було показано, що

макрофаги фенотипово відрізняються у вагітних при ПЕ, оскільки співвідношення CD163⁺ / CD14⁺ та CD206⁺ / CD68⁺ зменшено у децидуальній оболонці плаценти [372]. Крім того, виявлено зменшення кількості макрофагів CD206⁺ у тканині матки в моделі ПЕ у щурів [373]. Тому припускають, що зсув поляризації до протизапального типу M1 має місце при ПЕ. Дослідження *in vitro* продемонстрували, що посилена продукція макрофагами TNF- α посилює експресію MMP: MMP-1, MMP-3 та MMP-9 у децидуальних клітинах, заважаючи нормальному поетапному процесу трофобластичної інвазії [374]. Оскільки M2-макрофаги виробляють протеази, необхідні для деградації позаклітинного матриксу, що оточує СА [375], зменшення кількості клітин M2 у децидуальній оболонці може також призводити до порушення ремоделювання судин.

На сьогоднішній день в основі запалення та ЕД при ожирінні на тлі ПЕ розглядається концепція порушення функціональної активності імунних клітин матері, що є критично важливим для встановлення внутрішньо-плацентарного кровообігу. Проте, механізми дисрегуляції імунних процесів залишаються і досі не розкритими. Виявлені нами дані показників імуногістохімічного дослідження у жінок з ожирінням II ступеня та ПЕ на відміну від жінок з фізіологічною масою тіла дозволили показати вірогідне підвищення рівня експресії CD68⁺ макрофагів/моноцитів в децидуальній оболонці, стромі, фібротично змінених ділянках та всередині кровоносних судин термінальних ворсин плаценти. Водночас, у даній групі вагітних на відміну від жінок з фізіологічною масою тіла рівень експресії протизапальних CD163⁺ макрофагів вірогідно зростає у стромі та фібротично змінених ділянках термінальних ворсин, але вірогідно знижується рівень цього маркера на моноцитах всередині кровоносних судин термінальних ворсин плаценти. Нами показано, зміщення поляризації у бік переважання M2 протизапального пулу CD163⁺ клітин Кащенко-Гофбауера у стромі ворсин хоріону, та навпаки зміщення поляризації макрофагів/моноцитів у бік M1 прозапального пулу CD68⁺ клітин в децидуальній оболонці та капілярах

строми ворсин хоріону. У роботах ряду авторів показано в плаценті при ожирінні високий рівень синтезу MCP-1, який запускає інфільтрацію та накопичення CD14⁺ і CD68⁺ макрофагів [105, 122, 376], а останні посилено продукують прозапальні цитокіни IL-1, TNF- α . Високий рівень прозапальних цитокінів TNF- α та IL-6 у циркуляторному руслі, як уже зазначалось, відзначено також при ПЕ [377].

У вагітних жінок із ожирінням відзначено фенотипову та генотипову подібність між CD14⁺ плацентарними та циркулюючими моноцитами. Саме циркулюючі моноцити можуть продукувати TNF- α та АФК, а також адгезуватись до клітин синцитіотрофобластів і пошкоджувати трофобластний бар'єр [378], тим самим, ймовірно, відкриваючи шлях до клітинної інфільтрації та сприяючи додатковому розповсюдженню запалення на межі матері та плоду. Отже, при ожирінні з ПЕ відмічається порушення компенсаторних механізмів за участю поляризаційних процесів M1/M2 макрофагів / моноцитів у плаценті, що визначає формування подальшої дисрегуляції МПК та виникнення перинатальних ускладнень [379].

Гострою проблемою сучасності є пошук способів знизити прояви ЕД шляхом впливу на окремі ланки її патогенезу, особливо актуальною ця проблема є для вагітних жінок із супутнім ожирінням та створює потребу використання патогенетично обґрунтованого лікувально-профілактичного комплексу.

Важливим завданням нашої роботи було дослідження впливу обраного нами ЛПК на провідні патогенетичні ланки розвитку ПЕ – проангіогенні фактори росту, системне запалення, вираженість ендотеліальної дисфункції, стан плацентарної тканини, зміну субпопуляцій плацентарних макрофагів та взаємозв'язок з ними акушерської та перинатальної патології у вагітних з ожирінням різного ступеня.

Аналізуючи одержані показники маркерів ЕД після застосування ЛПК відмічаються наступні зміни показників: відмічалось достовірне зростання в 1,6 рази концентрації VEGF у сироватці крові у вагітних жінок із ожирінням I

ступеня, які не використовували ЛПК у порівнянні із показниками вагітних жінок із ожирінням I ступеня, які застосовували ЛПК ($234 \pm 15,4$ пг/мл проти $383,5 \pm 13,8$ пг/мл, $p < 0,0005$). На протипагу зростанню рівня концентрації VEGF в обстежених вагітних, кількість ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ знижувалась у 1,9 рази порівнюючи ці групи ($3,28 \pm 0,83 \times 10^7$ /л проти $1,76 \pm 0,27 \times 10^7$ /л, $p > 0,05$), що свідчить про покращення стану ендотелію на фоні застосування ЛПК.

Співставляючи показники маркера ЕД – концентрації VEGF у сироватці крові вагітних жінок із ожирінням II-III ступенів, які застосовували ЛПК та показники концентрації VEGF у вагітних жінок із фізіологічною масою тіла спостерігалось їх покращення. Середній показник концентрації VEGF вагітних жінок із ожирінням I ступеня, які застосовували ЛПК був у 2,3 рази нижчим від середнього показника концентрації VEGF у вагітних жінок із фізіологічною масою тіла ($383,5 \pm 13,8$ пг/мл проти $876,1 \pm 101,9$ пг/мл, $p < 0,0005$). Однак порівнюючи показники іншого маркера оцінки ЕД, а саме вмісту ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у периферичній крові вагітних жінок із ожирінням I ступеня, які застосовували ЛПК та вміст ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у вагітних жінок із фізіологічною масою тіла спостерігається їх максимальне наближення ($1,33 \pm 0,54 \times 10^7$ /л порівнюючи з $1,76 \pm 0,27 \times 10^7$ /л, $p > 0,05$), що свідчить про ефективність застосування запропонованого нами комплексу профілактичних заходів направлених на покращення стану ендотелію.

Вивчаючи динаміку змін показників концентрації VEGF у вагітних жінок із більш вираженим ожирінням (II та III ступенів тяжкості), які одержували ЛПК та показники концентрації VEGF у вагітних жінок із аналогічними ступенями ожиріння, які не отримували ЛПК виявилось, що у вагітних з ожирінням II-III ступенів після запропонованих нами профілактичних заходів спостерігалось достовірне зростання рівня концентрації VEGF у сироватці крові у 1,4 рази порівнюючи із вагітними з ожирінням II-III ступенів, які не отримували ЛПК ($141,1 \pm 10,8$ пг/мл проти $197,7 \pm 7,6$ пг/мл, $p < 0,005$). Оцінюючи показники вмісту ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у периферичній крові вагітних з ожирінням II-III ступенів, які застосовували

ЛПК відмічалось зниження відповідного показника на 12,8 % у ожирінням II-III ступенів порівняно з ожирінням II-III ступенів, які не застосовували ЛПК, проте статистичної достовірності не спостерігалось ($8,86 \pm 1,48 \times 10^7/\text{л}$ проти $7,85 \pm 1,06 \times 10^7/\text{л}$, $p > 0,05$).

Зіставляючи показники зазначених вище маркерів ЕД (визначення концентрації VEGF у сироватці крові та підрахунок ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у периферичній крові) у вагітних із фізіологічною масою тіла та у вагітних, які приймали ЛПК на фоні супутнього ожиріння I-III ступенів тяжкості спостерігалось покращення показників, які характеризують функцію ендотелію. Проте, можна стверджувати що ЕД у вагітних на фоні більш вираженого ожиріння дещо гірше піддається медикаментозній корекції порівнюючи із вагітними із легким, тобто I ступенем ожиріння.

Одержані результати оцінки вираженості ЕД за допомогою таких маркерів як визначення концентрації VEGF у сироватці крові та підрахунок вмісту ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у периферичній крові у вагітних жінок із ожирінням різного ступеня тяжкості після застосування патогенетично обґрунтованого комплексу профілактичних заходів спрямованих на запобігання виникнення прееклампсії доводить їх ефективність та вказує на поліпшення функції ендотелію.

Раніше доведено, що під час вагітності транспорт аргініну у матері значно знижується, а антиангіогенні властивості sFlt-1 (концентрація якої переважає при ПЕ) пояснюються саме неспроможністю стимулювати транспорт аргініну і, отже, генерувати NO [380]. Тому патогенетично обґрунтованим є призначення L-аргініну, що знаходить своє підтвердження у власних результатах достовірним зростанням концентрації VEGF у групах, які застосовували запропонований нами ЛПК. Доцільність використання обраного нами ЛПК, складові якого підвищують рівень NO в клітинах ендотелію, нормалізують баланс вазопресорів та вазодилітаторів, а також відновлюють регіональний кровотік, знаходять своє підтвердження у роботах інших дослідників [19, 20, 291, 324]. Оскільки L-аргінін має виражений вплив

на стан судинного тонуусу як маткових артерій, так і артерій пуповини це сприяє нормалізації гемодинаміки в системі мати-плацента-плід [140].

Необхідність призначення напівсинтетичного діосміну у складі ЛПК за даною схемою з урахуванням його ангіопротекторної та протизапальної дій, що особливо важливі як при ПЕ, так і при ожирінні (оскільки ці стани характеризуються ССЗВ) доведена і іншими науковцями [20, 272] та підтверджується в нашій роботі наближенням показників вмісту ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у підгрупах вагітних із ожирінням при використанні ЛПК до показників контрольної групи.

Флебопротектор і венотонік діосмін може зменшити симптоми хронічної венозної недостатності, сприяє відновленню еластичності судин, знімає набряки та зменшує тромбоутворення. Потужний протизапальний ефект цього природного флавоноїда експериментально доведений на тваринах [381], а у вагітних жінок підтверджує свою ефективність у попередженні виникнення фетоплацентарної недостатності, нормалізації доплерометричних показників, що у свою чергу знижує частоту оперативного розродження та виникнення післяпологових ускладнень.

За даними інших науковців використання діосміну у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою та мікронізованого прогестерону з профілактичною метою (у жінок вагітних двійнями, вагітність яких наступила за допомогою допоміжної репродуктивної технології, використовуючи метод внутрішньоцитоплазматичної ін'єкції сперми та перенесення заморожених ембріонів) призвело до поліпшення акушерських та перинатальних результатів: достовірного зменшення частоти виникнення ПЕ, передчасних пологів, ЗРП та дистресу плода. Оцінка концентрації sFlt-1 та PlGF у другому триместрі вагітності, за даними цих дослідників, відображала ефективність даного методу оскільки рівень PlGF у досліджуваній групі був вищим (186,5±12 пг/мл проти 154,2±10,7 пг/мл; p<0,05), а рівень sFlt-1 був нижчим (1523,1±40,3 пг/мл проти 1835,3±33,6 пг/мл; p<0,05) [267]. Зростання концентрації VEGF, який за

даними різних авторів від 60 до 80% є ідентичним із PlGF, а також зниження відсотку випадків виникнення ПЕ та інших перинатальних ускладнень наявні також і у наших дослідженнях.

Комбіноване використання L-аргініну та напівсинтетичного діосміну демонструє свою ефективність у комплексній профілактиці та терапії вагітних із ЗРП і ПЕ, а також позитивно впливає на акушерські та перинатальні наслідки розродження у досліджуваних нами вагітних жінок із ожирінням, що узгоджується з дослідженнями проведеними іншими науковцями [20, 291]. NO – добре відомий вазодилататор, який виробляється ендотелієм судин за допомогою ферменту ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS). Неадекватна продукція NO поєднується з підвищенням АТ, що пов'язано із недоступністю субстрату та підтверджує доцільність у призначенні L-аргініну, як донатора NO [382].

В експерименті з тваринами доведено, що діосмін при експериментальній ADMA-подібній ПЕ призводить до значної корекції патологічних змін: відмічалось достовірне зниження систолічного і діастолічного тиску відповідно, покращення мікроциркуляції в плаценті, відновлення NO-синтезуючої функції ендотелія, зменшення протеїнурії [270]. Зниження показників АТ на фоні застосування L-аргініну та діосміну відмічались і у нашому дослідженні, що теж свідчить про їх ефективність.

Флавоноїд діосмін має виражений протизапальний ефект [383], а також сильні антиоксидантні властивості, що підтверджені покращенням показників печінкових трансаміназ в експериментальному дослідженні з пошкодженням печінки спричиненого кадмієм [384] та знаходить своє пояснення і у наших дослідженнях.

Ефективність застосування препаратів, які здатні зменшувати прояви ЕД та системного запалення пояснюються також можливістю відновлення правильної диференціації субпопуляцій децидуальних макрофагів, що досягається шляхом пригнічення вироблення фенотипу M1 та стимуляції фенотипу M2. Беручи до уваги той факт, що макрофаги плаценти здатні

продукувати VEGF та sFlt-1, слід наголосити на тому, що ці клітини беруть участь в патогенетичних змінах балансу ангіогенних факторів. Також відомим є модулюючий вплив гіпоксії плаценти на морфофункціональні властивості моноцитів та макрофагів, гіпоксичний стан стимулює продукцію моноцитами / макрофагами IL-1, IL-8, TNF- α та VEGF [385]. В подальшому гіпоксичний стан призводить до генералізованої ЕД і спазму судин та обумовлює необхідність застосування донатора NO і ангіопротектора. Достовірне зниження експресії прозапального типу CD68⁺ моноклеарів та зростання протизапального типу CD163⁺ у досліджених нами плацентах жінок із ожирінням II ступеня, які застосовували під час вагітності ЛПК у порівнянні із показниками групи жінок із ПЕ та ожирінням II ступеня, а також групи жінок із ожирінням II ступеня, які не використовували ЛПК доводить доцільність застосування ЛПК та дозволяє наблизити ці показники до фізіологічних.

ЛПК це сукупність вдало підібраних препаратів здатних впливати на патогенетичні ланки, які задіяні для формування ПЕ, знижувати прояви ЕД та при цьому залишатися безпечними для організму вагітних. Опираючись на наші дослідження, ми беззаперечно можемо стверджувати про можливість зниження випадків виникнення ПЕ серед вагітних жінок із супутнім ожирінням при умові використання розробленого нами ЛПК. Частота виникнення ПЕ серед обстежених нами вагітних жінок із ожирінням I ступеня склала 27,94% (19 жінок із 68 жінок, що були включені у дослідження), а серед вагітних жінок із ожирінням II-III ступенів – 34,92% (22 жінки із 41 обстеженої жінки) (рис.8.1); схожа закономірність відмічена і іншими дослідженнями [386]. Проведення запропонованих нами профілактичних заходів дозволило знизити відсоток випадків виникнення ПЕ серед вагітних жінок із I ступенем ожиріння, які застосовували ЛПК до 13,04% випадків, (тобто ПЕ маніфестувала лише у 6 жінок на фоні застосування ЛПК із 46 вагітних, що слідували рекомендаціям, поставленим завданнями даного дослідження; RR = 0,47), схожа тенденція відмічена і

серед жінок із ожирінням II-III ступенів, де частота випадків ПЕ склала 21,87% (ПЕ маніфестувала у 7 жінок на фоні застосування ЛПК із 32 вагітних; RR = 0,63) (рис.8.1).

Згідно проведеного нами статистичного підрахунку відносного ризику (RR) доведено, що ризик (шанси) виникнення ПЕ для групи вагітних жінок із ожирінням, які застосовували запропонований нами ЛПК, потенційно нижчий, ніж для групи вагітних жінок із ожирінням, які утримались від його використання. Отже, застосування створеного нами ЛПК дає можливість знизити частоту виникнення ПЕ у вагітних жінок із супутнім ожирінням I-III ступенів у середньому на 14,63%. Позитивний результат застосування L-аргініну та низьких доз ацетилсаліцилової кислоти для профілактики виникнення ПЕ серед вагітних із супутнім ожирінням отриманий і іншими дослідниками [387].

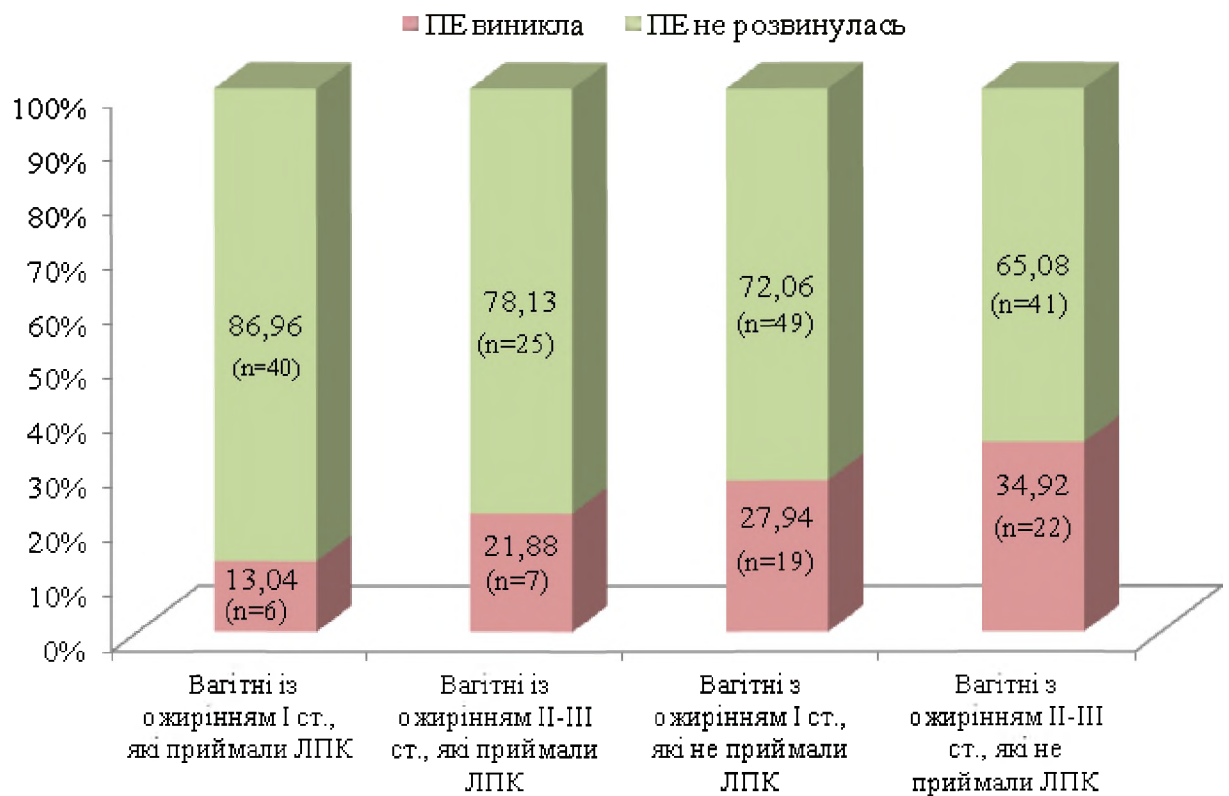


Рис. 8.1 – Частота виникнення прееклампсій у обстежуваних жінок

Таким чином, підсумовуючи результати проведених нами досліджень та літературні відомості, нами доведено, що провідними факторами розвитку ПЕ при ожирінні є запалення низької інтенсивності, ЕД і гіперактивація імунних процесів та пропонуємо узагальнену схему патогенезу ПЕ у вагітних жінок з ожирінням (рис. 8.2).

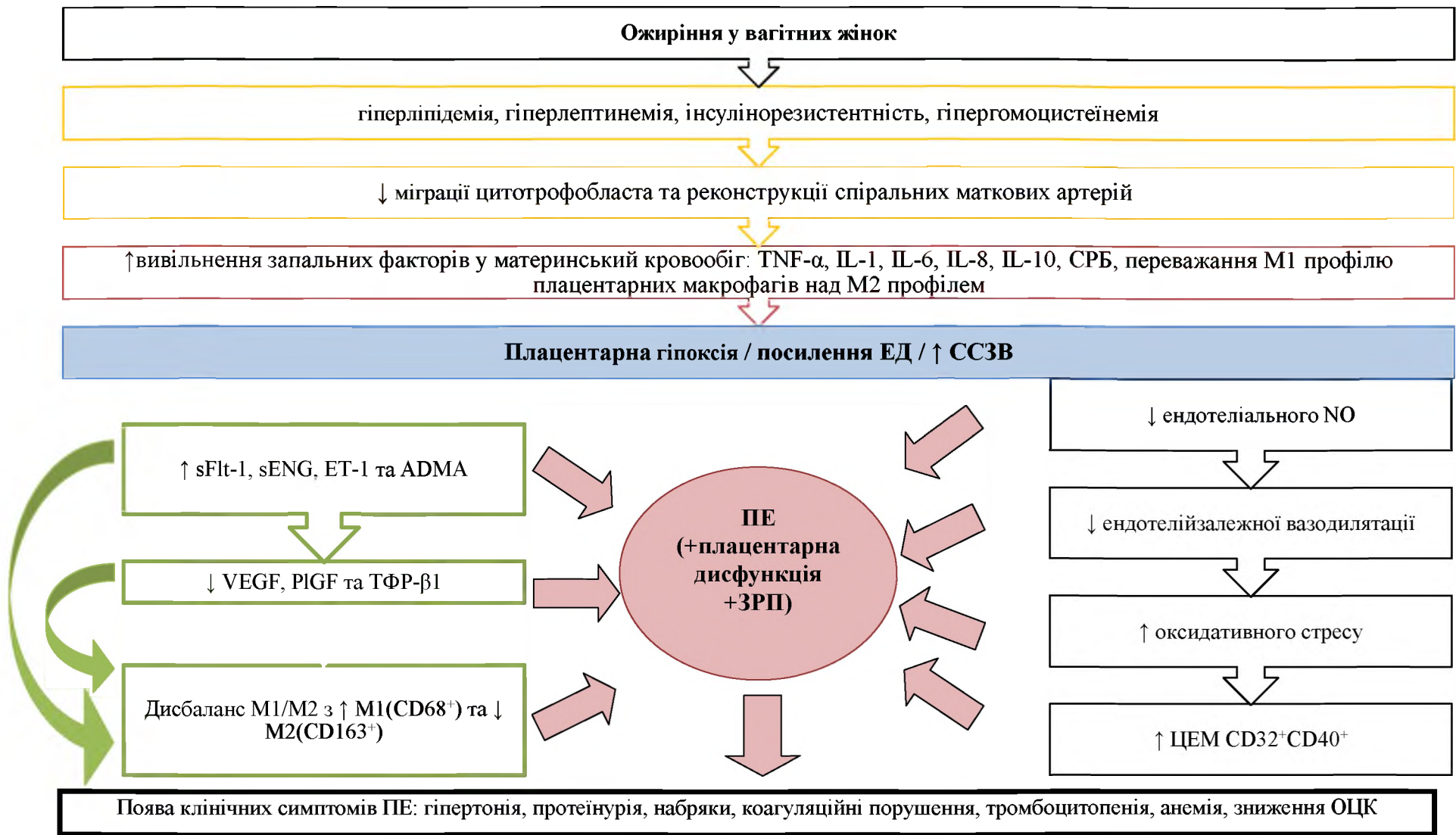


Рис. 8.2 – Схема ролі ожиріння та ендотеліальної дисфункції у патогенезі преєклампсій

Схема патогенезу ПЕ у вагітних жінок із супутнім ожирінням, узагальнює отримані нами та наукові відомості про роль ЕД у виникненні цього ускладнення.

Як показано на схемі, ожиріння у вагітних жінок характеризується такими біохімічними порушеннями, як: гіперліпідемія, гіперлептинемія, інсулінорезистентність та гіпергомоцистеїнемія. Сукупність цих патологічних станів у жінок із супутнім ожирінням посилює ризики виникнення ускладнень на етапі розвитку вагітності, особливо на ранніх термінах гестації, та може призводити до таких важких порушень, як зниження міграції цитотрофобластів та реконструкції спіральних маткових артерій. Порушення інвазії цитотрофобласту веде за собою до зростання вивільнення запальних факторів у материнський кровообіг. Такими факторами є: TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, СРБ, а також переважання М1 профілю плацентарних макрофагів над М2 профілем. Зростання запальних медіаторів у свою чергу призводить до плацентарної гіпоксії, посилення ЕД, активізації ССЗВ, що в сукупності веде до маніфестації ПЕ та може сполучатись із плацентарною дисфункцією та ЗРП, а також інших клінічних проявів, таких як: гіпертонія, протеїнурія, набряки, коагуляційні порушення, тромбоцитопенія, анемія, зниження ОЦК.

Розвиток плацентарної гіпоксії та посилення ЕД втягує в процес дисбаланс у відношенні проангіогенних та антиангіогенних факторів, тобто зростає рівень sFlt-1, sENG, ET-1 та ADMA, в той же час, цілком закономірно знижується рівень проангіогенних факторів росту: VEGF, PlGF та ТФР- β 1, а дисбаланс у відношенні проангіогенних та антиангіогенних факторів складає основу розвитку ПЕ та закриває порочне коло.

Посилення запального компонента та активізація ССЗВ з уповільненим перебігом, який сам по собі притаманний ожирінню, посилює шанси виникнення ПЕ та характеризується дисбалансом у співвідношенні М1/М2 макрофагів з переважання прозапального CD68⁺ профілю плацентарних макрофагів над протизапальним CD163⁺ профілем.

Зростання ЕД спричиняє зниженню вироблення ендотеліального NO і, як наслідок, зниженню ендотелійзалежної вазодилатації та зростання оксидативного стресу, якому відводять головну роль в пошкодженні ендотелію, що проявляється зростанням кількості ЦЕМ CD32⁺CD40⁺. Зростання кількості ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у периферичній крові окрім ураження ендотелію підтверджує зростання запального стану в організмі вагітної жінки.

На основі аналізу патогенезу ПЕ на фоні супутнього ожиріння витікає висновок, що для того, щоб послабити вираженість ЕД слід впливати на її патогенетичні ланки. Таке патогенетичне обґрунтування застосування ЛПК для вагітних жінок із ожирінням наведено на рисунку 8.3.

Отже, раннє формування груп ризику по виникненню ПЕ серед жінок із супутнім ожирінням дає можливість вчасної корекції ЕД та, як наслідок, можливості зниження частоти розвитку ПЕ та інших патологічних станів пов'язаних із ЕД. Застосування запропонованого нами ЛПК дозволяє запобігти ранній маніфестації ПЕ та уникнути таких проблем, як дострокове родорозрішення і проблем з якими зіштовхуються передчасно народжені діти; запобігає розвитку тяжких форм ПЕ та в подальшому інвалідизації матерів і їх дітей.

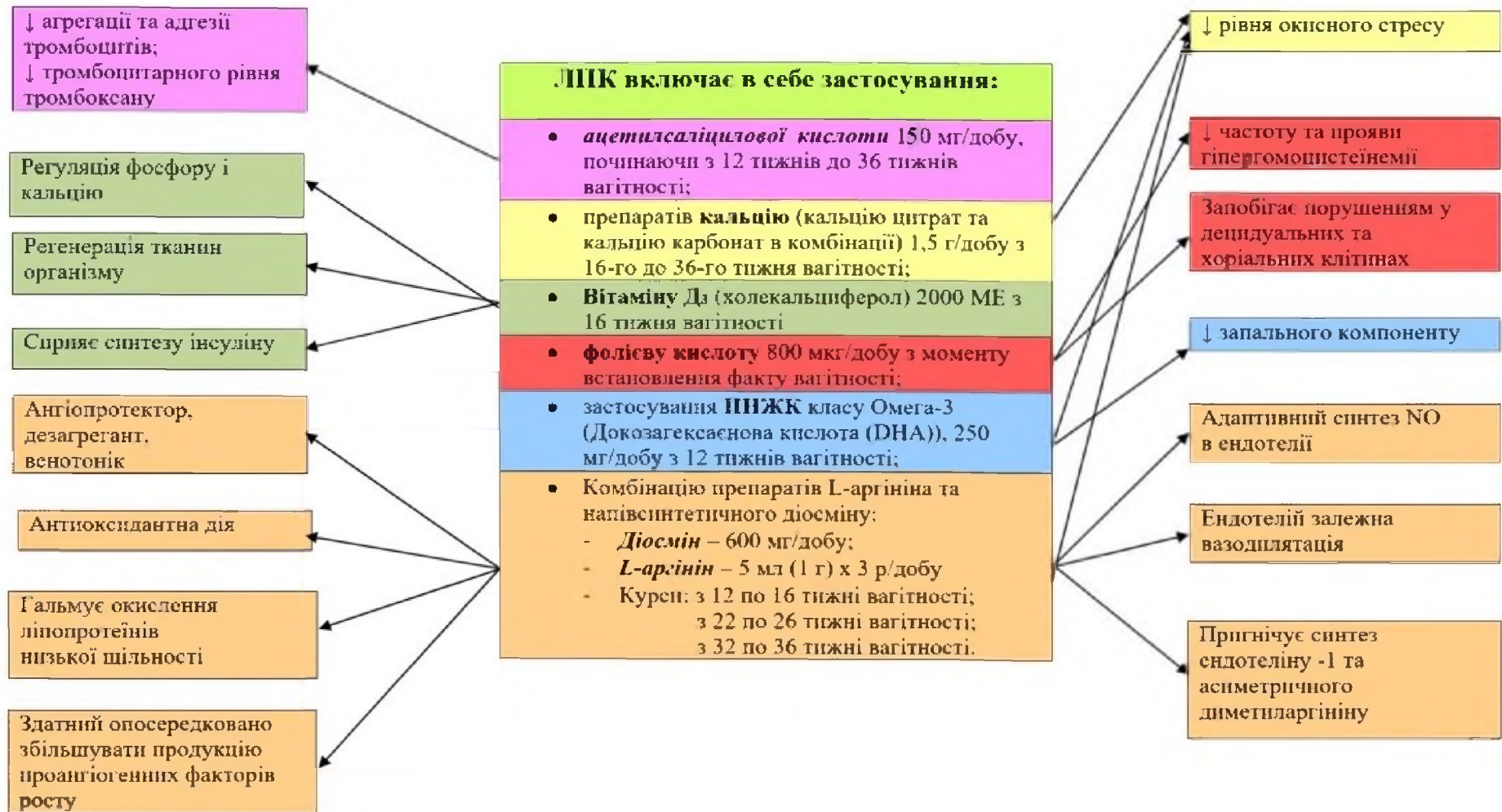


Рис. 8.3 – Схема впливу ЛПК на окремі ланки патогенезу ПЕ у вагітних жінок із супутнім ожирінням

Висновки

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і вирішення актуального наукового завдання сучасного акушерства, яке полягає у визначенні прогностичних критеріїв розвитку прееклампсії серед вагітних жінок із супутнім ожирінням на основі вивчення змін ангиогенного фактору росту, оцінки стану ендотелію та вивчення порушень балансу субпопуляцій плацентарних макрофагів M1 і M2 у вагітних жінок із прееклампсією та на фоні супутнього ожиріння для розробки і використання патогенетично обґрунтованого комплексу заходів, направлених на запобігання виникнення прееклампсій у вагітних із ожирінням.

1. Прееклампсія на фоні ожиріння у вагітних жінок характеризується збільшенням випадків акушерських та перинатальних ускладнень у порівнянні з вагітними із ожирінням, перебіг вагітності у яких не ускладнювався прееклампсією: частота загрози пізнього викидня зростала на 17,1% (OR = 2,370; 95% CI [1,870-13,044], $p < 0,05$), загроза передчасних пологів – на 9,7% (OR = 1,367; 95% CI [1,359-5,209], $p < 0,05$). Перебіг пологів у жінок із прееклампсією на фоні ожиріння характеризується збільшенням в 1,6 раза частоти проведення кесарських розтинів (OR = 1,510; 95% CI [1,678-3,364], $p < 0,05$); та в 3,8 раза частоти передчасних пологів порівнюючи із групою вагітних із ожирінням без прееклампсії (OR = 4,426; 95% CI [1,217-16,098], $p < 0,05$).
2. В I триместрі гестації у вагітних із супутнім ожирінням, у міру зростання ступеня вираженості ожиріння, встановлено прогресуюче зниження показників концентрації VEGF у сироватці крові порівнюючи із показниками вагітних із фізіологічною масою тіла (у 1,5 раза ($p < 0,05$) при ожирінні I ступеня та в 2,7 раза ($p < 0,05$) при ожирінні II-III ступенів) та зростання кількості ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у периферичній крові (у 3,1 раза ($p < 0,05$) та в 3,7 раза ($p < 0,05$),

відповідно). Зниження концентрації VEGF у сироватці крові нижче 379,1 пг/мл та підвищення кількості ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у периферичній крові вище $10,0 \times 10^7/\text{л}$ може слугувати прогностичним критерієм виникнення в подальшому преєклампсії у вагітних жінок із супутнім ожирінням.

У III триместрі гестації у вагітних з преєклампсією та супутнім ожирінням I та II-III ступенів, при порівнянні із показниками груп вагітних із ожирінням без преєклампсії, встановлено зниження концентрації VEGF ($92,9 \pm 5,5$ пг/мл проти $234,7 \pm 15,4$ пг/мл ($p < 0,05$), та $73,6 \pm 11,1$ пг/мл проти $141,1 \pm 10,8$ пг/мл ($p < 0,05$), відповідно) та зростання кількості ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у периферичній крові ($9,76 \pm 2,65 \times 10^7/\text{л}$ проти $3,29 \pm 0,83 \times 10^7/\text{л}$ ($p < 0,05$) та $13,13 \pm 0,55 \times 10^7/\text{л}$ проти $8,86 \pm 1,48 \times 10^7/\text{л}$ ($p < 0,05$), відповідно), що свідчить про прогресування ендотеліальної дисфункції внаслідок обтяжливого впливу ожиріння.

3. У жінок з преєклампсією та ожирінням II ступеня після 37 тижнів вагітності на відміну від жінок з фізіологічною масою тіла в децидуальній оболонці визначається підвищення M1 CD68⁺ макрофагів в 2,4 рази ($p < 0,05$), що свідчить про переважання прозапального компонента у жінок з преєклампсією та ожирінням.

При морфометричному та гістологічному дослідженнях плацент у групах жінок із преєклампсією та ожирінням II ступеня у порівнянні з вагітними із фізіологічною масою тіла виявлено зменшення в 1,5 рази ($p < 0,05$) середнього діаметру термінальних ворсин та зростання в 1,2 рази ($p < 0,05$) діаметру їх капілярів, виражений ангіоматоз строми термінальних ворсин, велику кількість синцитіокапілярних мембран, фіброз ворсин з вогнищами ішемічного інфаркту, що вказує на недостатність компенсаторно-приспосувальних реакцій в плаценті при преєклампсії та ожирінні.

4. Застосування з 12 тижнів вагітності у жінок з ожирінням запропонованого лікувально-профілактичного комплексу призводить до зменшення проявів ендотеліальної дисфункції (підвищення концентрації VEGF у сироватці крові в 1,6 раза ($p < 0,05$) та зниження кількості ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у периферичній крові в 1,9 раза ($p < 0,05$)) і нормалізує баланс M1 та M2 субпопуляцій плацентарних макрофагів у децидуальній оболонці. Це дозволило знизити частоту виникнення прееклампсій на 14,6% (RR=0,52), досягнути відсутності випадків ранньої маніфестації та тяжких форм прееклампсій, що покращило стан новонароджених за рахунок зниження випадків асфіксії, гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС, порушень дихальної функції.

Практичні рекомендації

1. В I триместрі гестації у жінок із ожирінням різного ступеня тяжкості, з метою оцінки ризиків розвитку преєклампсії, доцільно досліджувати в крові, концентрацію фактора росту ендотелію судин та кількість циркулюючих ендотеліальних мікрочастинок CD32⁺CD40⁺. Зниження показника VEGF у сироватці крові нижче 379,1 пг/мл та підвищення показника ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у периферичній крові вище $10,0 \times 10^7/\text{л}$ у жінок із ожирінням слід вважати прогностичним критерієм виникнення преєклампсії.

2. Для запобігання виникнення преєклампсії, зниження частоти акушерських ускладнень, зменшення проявів ендотеліальної дисфункції та прозапального впливу у вагітних жінок із ожирінням доцільним є застосування, окрім регламентованих наказами МОЗ України профілактичних заходів, комбінації препаратів L-аргініну аспартату та напівсинтетичного діосміну:

- L-аргінін аспартат по 1,0 г (5 мл) 3 рази на добу (у вигляді сиропу) перорально;
- напівсинтетичний діосмін у дозі 600 мг (1 таблетка) на добу, перорально.

Комбінацію препаратів L-аргініну аспартату та напівсинтетичного діосміну вагітним жінкам з ожирінням слід вживати за схемою: з 12 по 16, з 22 по 26, та з 32 по 36 тижні вагітності.

Список використаних джерел

1. Ramos JGL, Sass N, Costa SHM. Preeclampsia. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2017 Sep;39(9):496-512. doi: 10.1055/s-0037-1604471.
2. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ Res.* 2019 Mar 29;124(7):1094-1112.
3. Witcher PM. Preeclampsia: Acute Complications and Management Priorities. *AACN Adv Crit Care.* Fall 2018;29(3):316-326. doi: 10.4037/aacnacc2018710.
4. Méhats C, Miralles F, Vaiman D. Nouveaux regards sur la prééclampsie [New perspectives on preeclampsia]. *Med Sci (Paris).* 2017 Dec;33(12):1079-1088. French. doi: 10.1051/medsci/20173312015.
5. Redman CW, Staff AC. Preeclampsia, biomarkers, syncytiotrophoblast stress, and placental capacity. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Oct;213(4 Suppl):S9.e1, S9-11. doi: 10.1016/j.ajog.2015.08.003.
6. Erez O, Romero R, Jung E, Chaemsaitong P, Bosco M, Suksai M, et al. Preeclampsia and eclampsia: the conceptual evolution of a syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Feb;226(2S):S786-S803. doi: 10.1016/j.ajog.2021.12.001.
7. Tarasenko KV, Gromova M, Pikul KV, Lysenko RB, Nesterenko LA. Patogenesis of insulin resistance in pregnant women with obesity. *Wiad Lek.* 2018;LXXI (4):801-6.
8. Makarov OG, Likhachov VK, Taranovska OO, Dobrovolska LM, Vashchenko VL. Role of uterine blood flow disturbances in the development of late gestosi. *Wiad Lek.* 2018;71(9):1719-1721.
9. Tan L, Chen Z, Sun F, Zhou Z, Zhang B, Wang B, et al. Placental trophoblast-specific overexpression of chemerin induces preeclampsia-like symptoms. *Clin Sci (Lond).* 2022 Feb 25;136(4):257-272. doi: 10.1042/CS20210989.

10. Чабанова НБ, Матаев СИ, Василькова ТН, Шевлюкова ТП. Роль системного воспаления в развитии осложнений беременности у женщин с ожирением. *Акушерство и гинекология*. 2017;(10):12-17.
11. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15:288–298. doi: 10.1038/s41574-019-0176.
12. Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, Lee A, et al; GBD 2015 Obesity Collaborators. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med*. 2017;377:13-27. doi: 10.1056/NEJMoa1614362
13. Piché ME, Tchernof A, Després JP. Obesity Phenotypes, Diabetes, and Cardiovascular Diseases. *Circ Res*. 2020 May 22;126(11):1477-1500. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316101.
14. Липатов ИС, Тезиков ЮВ, Линева ОИ, Тютюнник ВЛ, Кан НЕ, Мартынова НВ, и др. Патогенетические механизмы формирования плацентарной недостаточности и преэклампсии. *Акушерство и Гинекология* 2017;9:64-71.
15. Johns EC, Hill EA, Williams S, Sabil A, Riha RL, Denison FC, et al. High prevalence of obstructive sleep apnea in pregnant women with class III obesity: a prospective cohort study. *J Clin Sleep Med*. 2022 Feb 1;18(2):423-432. doi: 10.5664/jcsm.9578.
16. Sidorova IS, Nikitina NA. Особенности патогенеза эндотелиоза при преэклампсии. *Акушерство и гинекология*. 2015;1:72-78.
17. Phipps EA, Thadhani R, Benzinger T, Karumanchi SA. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. *Nat Rev Nephrol*. 2019 May;15(5):275-89. doi: 10.1038/s41581-019-0119-6.
18. Tomimatsu T, Mimura K, Matsuzaki S, Endo M, Kumasawa K, Kimura T. Preeclampsia: Maternal systemic vascular disorder caused by generalized endothelial dysfunction due to placental antiangiogenic factors. *Int J Mol Sci*. 2019 Aug 30;20(17):4246. doi: 10.3390/ijms20174246.

19. Camarena PEE, García BL, Panduro BJG, Pascoe GS, Madrigal SAJ, Garcia PPE, et al. Efficacy of L-arginine for preventing preeclampsia in high-risk pregnancies: A double-blind, randomized, clinical trial. *Hypertens Pregnancy*. 2016 May;35(2):217-25. doi: 10.3109/10641955.2015.1137586.
20. Лахно И. Современные возможности прогнозирования и профилактики преэклампсии. *Health of woman*. 2016;7(113):44-8. doi 10.15574/HW.2016.113.44
21. Гуреев ВВ. Эндотелиальная дисфункция – центральное звено в патогенезе гестоза. *Научные ведомости. Серия: Медицина. Фармация*. 2012;4(123), Вып. 17/1:5-12.
22. Хміль СВ, Франчук УЯ, Корда ІВ. Ретроспективний аналіз перебігу вагітності та пологів у жінок із пізнім гестозом на тлі метаболічного синдрому. *Вісник наукових досліджень*. 2018;4:94-7.
23. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller A-B, Daniels J, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2014 Jun;2(6):e323- e333.
24. World Health Organization. Trends in maternal mortality 2000 to 2017: estimates by WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and the United Nations Population Division: executive summary [Internet]. World Health Organization; 2019. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/327596>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
25. Stevens W, Shih T, Incerti D, Ton TGN, Lee HC, Peneva D, et al. Short-term costs of preeclampsia to the United States health care system. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Sep;217(3):237-248. doi: 10.1016/j.ajog.2017.04.032.
26. Коломійченко ТВ, Яроцька ЮО. Оптимізований комплекс заходів профілактики преєклампсії, спрямований на корекцію ендотеліальної дисфункції. *Репродуктивна ендокринологія*. 2015;5(25):88-92.
27. Грищенко ОВ, Лахно ІВ, Пак СО, Шевченко ОІ, Сторчак ГВ, Дудко ВЛ. Вплив традиційного лікування на показники гемодинаміки у

- жінок з преєклампсією. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 2017;Вип. 1(39):31-36.
28. Block HS. Neurological complications of pregnancy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2016;16(7):67.
29. Imarengiaye CO, Isesele TO. Intensive care management and outcome of women with hypertensive diseases of pregnancy. *Niger Med J.* 2015 Sep-Oct; 56(5):333-337.
30. Triunfo S, Crovetto F, Crispi F, Rodriguez-Sureda V, Dominguez C, Nadal A, et al. Association of first-trimester angiogenic factors with placental histological findings in late-onset preeclampsia. *Placenta.* 2016;42:44-50.
31. Susan ZS, Bulbul S, Ferdows JA, Nayeem A. Perinatal findings in pregnancy induced hypertension: A study in a Tertiary Teaching Hospital in Dhaka City. *J NI Neurosci Bangladesh.* 2016 Jan;2(1):10-13.
32. Sutton ALM, Harper LM, Tita ATN. Hypertensive Disorders in Pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2018 Jun;45(2):333-347.
33. Жабченко ІА, Сюдмак ОР, Коваленко ТМ. Ожиріння у жінки як причина репродуктивних проблем. *Здоров'я жінки.* 2017;10(126):34-38.
34. World Health Organization. Maternal Mortality [Internet]. 2019 Sept 19. Available from: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/maternal-mortality>
35. CDC. Pregnancy Mortality Surveillance System [Internet]. 2020 Nov 25. Available from: <https://www.cdc.gov/reproductivehealth/maternalinfanthealth/pregnancy-mortality-surveillance-system.htm>
36. Тишко К, Гнатко О. Особливості перебігу пологів у вагітних з ожирінням. *Український науково-медичний молодіжний журнал.* 2020;115(1):9-17.
37. Christians JK, Huicochea Munoz MF. Pregnancy complications recur independently of maternal vascular malperfusion lesions. *PLoS One.* 2020 Feb 6;15(2):e0228664.

38. Lopez-Jaramillo P, Barajas J, Rueda-Quijano SM, Lopez-Lopez C, Felix C. Obesity and Preeclampsia: Common Pathophysiological Mechanisms. *Front Physiol*. 2018 Dec 19;9:1838. doi: 10.3389/fphys.2018.01838.
39. Romero R, Chaiworapongsa T. Preeclampsia: a link between trophoblast dysregulation and an antiangiogenic state. *J Clin Invest*. 2013;123:2775-2777.
40. Palei AC, Spradley FT, Warrington JP, George EM, Granger JP. Pathophysiology of hypertension in pre-eclampsia: a lesson in integrative physiology. *Acta Physiol (Oxf)*. 2013;208:224-233. doi: 10.1111/apha.12106
41. Hecht JL, Zsengeller ZK, Spiel M, Karumanchi SA, Rosen S. Revisiting decidual vasculopathy. *Placenta*. 2016;42:37-43. doi: 10.1016/j.placenta.2016.04.006
42. Stanek J. Histological features of shallow placental implantation unify early-onset and late-onset preeclampsia. *Pediatr Dev Pathol*. 2019 Mar-Apr;22(2):112-122.
43. Rabaglino MB, Uiterweer PED, Jeyabalan A, Hogge WA, Conrad KP. Bioinformatics approach reveals evidence for impaired endometrial maturation before and during early pregnancy in women who developed preeclampsia. *Hypertension*. 2015 Feb;65(2):421-429.
44. Garrido-Gomez T, Dominguez F, Quiñonero A, Diaz-Gimeno P, Kapidzic M, Gormley M, et al. Defective decidualization during and after severe preeclampsia reveals a possible maternal contribution to the etiology. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017 Oct 3;114(40):E8468-E8477.
45. Sinding M, Peters DA, Poulsen SS, Frøkjær JB, Christiansen OB, Petersen A, et al. Placental baseline conditions modulate the hyperoxic BOLD-MRI response. *Placenta*. 2018;61:1-23. doi: 10.1016/j.placenta.2017.11.002
46. Шатилович КЛ. Моніторинг системи мати–плацента–плід при преєклампсії. *Врачебное дело*. 2017;8:95-103.

47. Марущенко ЮЛ. Оцінка вазорегулюючої функції ендотелію у вагітних з ускладненим перебігом пре еклампсії. *Акушерство. Гінекологія. Генетика*. 2017;3(2):17-23.
48. Peraçoli JC, Borges VTM, Ramos JGL, Cavalli RC, Costa SHAM, Oliveira LG, et al. Pre-eclampsia/Eclampsia. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2019 May;41(5):318-332. doi: 10.1055/s-0039-1687859.
49. Rolnik DL, Nicolaides KH, Poon LC. Prevention of preeclampsia with aspirin. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Feb;226(2S):S1108-S1119. doi: 10.1016/j.ajog.2020.08.045.
50. Kelly DM, Rothwell PM. Blood pressure and the brain: the neurology of hypertension. *Pract Neurol*. 2020 Apr;20(2):100-108. doi: 10.1136/practneurol-2019-002269.
51. Moufarrej MN, Vorperian SK, Wong RJ, Campos AA, Quaintance CC, Sit RV, et al. Early prediction of preeclampsia in pregnancy with cell-free RNA. *Nature*. 2022 Feb;602(7898):689-694. doi: 10.1038/s41586-022-04410-z.
52. Zhuang B, Luo X, Rao H, Li Q, Shan N, Liu X, et al. Oxidative stress-induced C/EBP β inhibits β -catenin signaling molecule involving in the pathology of preeclampsia. *Placenta*. 2015 Aug;36(8):839-846. doi: 10.1016/j.placenta.2015.06.016
53. Huang QT, Wang SS, Zhang M, Huang LP, Tian JW, Yu YH, et al. Advanced oxidation protein products enhances soluble Fms-like tyrosine kinase 1 expression in trophoblasts: a possible link between oxidative stress and preeclampsia. *Placenta*. 2013 Oct;34(10):949-952. doi: 10.1016/j.placenta.2013.06.308
54. Zsengellér ZK, Rajakumar A, Hunter JT, Salahuddin S, Rana S, Stillman IE, et al. Trophoblast mitochondrial function is impaired in preeclampsia and correlates negatively with the expression of soluble fms-like tyrosine kinase 1. *Pregnancy Hypertens*. 2016 Oct;6(4):313-319. doi: 10.1016/j.preghy.2016.06.004.

55. Covarrubias AE, Lecarpentier E, Lo A, Salahuddin S, Gray KJ, Karumanchi SA, et al. AP39, a modulator of mitochondrial bioenergetics, reduces anti-angiogenic response and oxidative stress in hypoxia-exposed trophoblasts: relevance for preeclampsia pathogenesis. *Am J Pathol*. 2019 Jan;189(1):104-114. doi: 10.1016/j.ajpath.2018.09.007.
56. Vaka VR, McMaster KM, Cunningham MW, Ibrahim T, Hazlewood R, Usry N, et al. Role of mitochondrial dysfunction and reactive oxygen species in mediating hypertension in the reduced uterine perfusion pressure rat model of preeclampsia. *Hypertension*. 2018 Sep;72(3):703-711. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11290.
57. Tomimatsu T, Mimura K, Endo M, Kumasawa K, Kimura T. Pathophysiology of preeclampsia: An angiogenic imbalance and long-lasting systemic vascular dysfunction. *Hypertens Res*. 2017 Apr;40(4):305-310. doi: 10.1038/hr.2016.152.
58. Kleinrouweler CE, Wiegerinck MM, Ris-Stalpers C, Bossuyt PM, van der Post JA, von Dadelszen P, et al. Accuracy of circulating placental growth factor, vascular endothelial growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin in the prediction of pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2012 Jun;119(7):778-787. doi: 10.1111/j.1471-0528.2012.03311.
59. De Falco S. The discovery of placenta growth factor and its biological activity. *Exp Mol Med*. 2012 Jan 31;44(1):1-9. doi: 10.3858/emm.2012.44.1.025.
60. Vigneau C, Lorcy N, Dolley-Hitze T, Jouan F, Arlot-Bonnemains Y, Laguerre B, et al. All anti-vascular endothelial growth factor drugs can induce 'pre-eclampsia-like syndrome': a RARE study. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 Feb;29(2):325-332. doi: 10.1093/ndt/gft465.
61. Chang X, Yao J, He Q, Liu M, Duan T, Wang K. Exosomes from women with preeclampsia induced vascular dysfunction by delivering sFlt (Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase)-1 and sEng (Soluble Endoglin) to endothelial

- cells. *Hypertension*. 2018 Dec;72(6):1381-1390. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11706.
62. Rana S, Burke SD, Karumanchi SA. Imbalances in circulating angiogenic factors in the pathophysiology of preeclampsia and related disorders. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Feb;226(2S):S1019-S1034. doi: 10.1016/j.ajog.2020.10.022.
63. Weel IC, Baergen RN, Romão-Veiga M, Borges VT, Ribeiro VR, et al. Association between placental lesions, cytokines and angiogenic factors in pregnant women with preeclampsia. *PLoS One*. 2016 Jun 17;11(6):e0157584. doi: 10.1371/journal.pone.0157584.
64. Xu J, Gu Y, Sun J, Zhu H, Lewis DF, Wang Y. Reduced CD200 expression is associated with altered Th1/Th2 cytokine production in placental trophoblasts from preeclampsia. *Am J Reprod Immunol*. 2018 Jan;79(1):10.1111/aji.12763.
65. Peixoto AB, Araujo Júnior E, Ribeiro JU, Rodrigues DB, Castro EC, Caldas TM, et al. Evaluation of inflammatory mediators in the deciduas of pregnant women with pre-eclampsia/eclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016 2016;29(1):75-79. doi: 10.3109/14767058.2014.987117
66. Chen W, Qian L, Wu F, Li M, Wang H. Significance of toll-like receptor 4 signaling in peripheral blood monocytes of pre-eclamptic patients. *Hypertens Pregnancy*. 2015 Nov;34(4):486-494. doi: 10.3109/10641955.2015.1077860.
67. Cakmak M, Yilmaz H, Baglar E, Darcin T, Inan O, Aktas A, et al. Serum levels of endocan correlate with the presence and severity of pre-eclampsia. *Clin Exp Hypertens*. 2016;38(2):137-142. doi: 10.3109/10641963.2015.1060993.
68. Zarate A, Saucedo R, Valencia J, Manuel L, Hernandez M. Early disturbed placental ischemia and hypoxia creates immune alteration and vascular disorder causing preeclampsia. *Arch Med Res*. 2014 Oct;45(7):519-524. doi: 10.1016/j.arcmed.2014.10.003.

69. Possomato-Vieira JS, Khalil RA. Mechanisms of Endothelial Dysfunction in Hypertensive Pregnancy and Preeclampsia. *Adv Pharmacol.* 2016;77:361-431. doi:10.1016/bs.apha.2016.04.008
70. Geifman-Holtzman O, Xiong Y, Holtzman EJ. Gadd45 in Preeclampsia. *Adv Exp Med Biol.* 2022;1360:101-108. doi: 10.1007/978-3-030-94804-7_7.
71. Amosco MD, Villar VA, Naniong JM, David-Bustamante LM, Jose PA, Palmes-Saloma CP. VEGF-A and VEGFR1 SNPs associate with preeclampsia in a Philippine population. *Clin Exp Hypertens.* 2016;38(7):578-585. doi:10.3109/10641963.2016.1174252
72. Gray KJ, Saxena R, Karumanchi SA. Genetic predisposition to preeclampsia is conferred by fetal DNA variants near FLT1, a gene involved in the regulation of angiogenesis. *Am J Obstet Gynecol.* 2018 Feb;218(2):211-218. doi: 10.1016/j.ajog.2017.11.562.
73. Oluwole AA, Nwogu CM, Sekumade A, Ajepe A, Okunade KS. Association between Serum Homocysteine Levels in Preeclampsia and its Severity among Women in Lagos, South-West Nigeria. *West Afr J Med.* 2020 Jan-Mar;37(1):246-252.
74. Gaiday AN, Tussupkaliyev AB, Bermagambetova SK, Zhumagulova SS, Sarsembayeva LK, Dossimbetova MB, et al. Effect of homocysteine on pregnancy: A systematic review. *Chem Biol Interact.* 2018 Sep 25;293:70-76. doi: 10.1016/j.cbi.2018.07.021.
75. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013 Nov;122(5):1122-1131. doi: 10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88.
76. Лоскутова ТО. Тактика ведення вагітних групи ризику розвитку преєклампсії. *Медичні перспективи.* 2015;XX(1):62-69.

77. ACOG Practice Bulletin No. 202 Summary: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2019 Jan;133(1):1. doi: 10.1097/AOG.0000000000003019.
78. Robillard PY, Dekker G, Iacobelli S, Chaouat G. An essay of reflection: why does preeclampsia exist in humans, and why are there such huge geographical differences in epidemiology? *J Reprod Immunol.* 2016 Apr;114:44-47. doi: 10.1016/j.jri.2015.07.001.
79. Rasmussen S, Irgens LM, Espinoza J. Maternal obesity and excess of fetal growth in pre-eclampsia. *BJOG.* 2014 Oct;121(11):1351-1357. doi: 10.1111/1471-0528.12677.
80. O'Brien M, Baczyk D, Kingdom JC. Endothelial dysfunction in severe preeclampsia is mediated by soluble factors, rather than extracellular vesicles. *Sci Rep.* 2017 Jul 19;7(1):5887. doi: 10.1038/s41598-017-06178-z.
81. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG, High Risk of Pre-eclampsia Identification Group. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ.* 2016 Apr 19;353:i1753. doi: 10.1136/bmj.i1753.
82. Magee LA, Nicolaides KH, von Dadelszen P. Preeclampsia. *N Engl J Med.* 2022 May 12;386(19):1817-1832. doi: 10.1056/NEJMra2109523.
83. Лоскутова ТО. Поліморфізм генів системи гемостазу, ендотеліальної дисфункції та регуляції артеріального тиску у вагітних із преєклампсією та затримкою розвитку плода. *Патологія.* 2018;15(1):29-33. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2018.1.127709>
84. Racicot K, Kwon JY, Aldo P, Silasi M, Mor G. Understanding the complexity of the immune system during pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 2014 Aug;72(2):107-116. doi: 10.1111/aji.12289.
85. Ibrahim T, Przybyl L, Harmon AC, Amaral LM, Faulkner JL, Cornelius DC, et al. Proliferation of endogenous regulatory T cells improve the pathophysiology associated with placental ischaemia of pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 2017 Nov;78(5):10.1111/aji.12724.

86. Yang F, Zheng Q, Jin L. Dynamic function and composition changes of immune cells during normal and pathological pregnancy at the maternal-fetal interface. *Front Immunol.* 2019 Oct 18;10:2317. doi: 10.3389/fimmu.2019.02317.
87. Zhang M, Xu J, Bao X, Niu W, Wang L, Du L, et al. Association between Genetic Polymorphisms in Interleukin Genes and Recurrent Pregnancy Loss - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2017 Jan 19;12(1):e0169891. doi: 10.1371/journal.pone.0169891.
88. Hsu P, Nanan RK. Innate and adaptive immune interactions at the fetal-maternal interface in healthy human pregnancy and pre-eclampsia. *Front Immunol.* 2014 Mar 28;5:125. doi: 10.3389/fimmu.2014.00125.
89. Glover LE, Crosby D, Thiruchelvam U, Harmon C, Chorcora CN, Wingfield MB, et al. Uterine natural killer cell progenitor populations predict successful implantation in women with endometriosis-associated infertility. *Am J Reprod Immunol.* 2018 Mar;79(3). doi: 10.1111/aji.12817.
90. Le Bouteiller P, Bensussan A. Up-and-down immunity of pregnancy in humans. *F1000Res.* 2017 Jul 25;6:1216. doi: 10.12688/f1000research.11690.1.
91. Schumacher A, Sharkey DJ, Robertson SA, Zenclussen AC. Immune cells at the fetomaternal interface: how the microenvironment modulates immune cells to foster fetal development. *J Immunol.* 2018 Jul 15;201(2):325-334. doi: 10.4049/jimmunol.1800058.
92. Faas MM, de Vos P. Uterine NK cells and macrophages in pregnancy. *Placenta.* 2017 Aug;56:44-52. doi: 10.1016/j.placenta.2017.03.001.
93. Co EC, Gormley M, Kapidzic M, Rosen DB, Scott MA, Stolp HA, et al. Maternal decidual macrophages inhibit NK cell killing of invasive cytotrophoblasts during human pregnancy. *Biol Reprod.* 2013 Jun 20;88(6):155. doi: 10.1095/biolreprod.112.099465.
94. Ivarsson MA, Stiglund N, Marquardt N, Westgren M, Gidlöf S, Björkström NK. Composition and dynamics of the uterine NK cell KIR

- repertoire in menstrual blood. *Mucosal Immunol*. 2017 Mar;10(2):322-331. doi: 10.1038/mi.2016.50.
95. Vento-Tormo R, Efremova M, Botting RA, Turco MY, Vento-Tormo M, Meyer KB, et al. Single-cell reconstruction of the early maternal-fetal interface in humans. *Nature*. 2018 Nov;563(7731):347-353. doi: 10.1038/s41586-018-0698-6.
96. Zhang J, Dunk CE, Shynlova O, Caniggia I, Lye SJ. TGFb1 suppresses the activation of distinct dNK subpopulations in preeclampsia. *EBioMedicine*. 2019 Jan;39:531-539. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.12.015.
97. Lash GE, Pitman H, Morgan HL, Innes BA, Agwu CN, Bulmer JN. Decidual macrophages: Key regulators of vascular remodeling in human pregnancy. *J Leukoc Biol*. 2016 Aug;100(2):315-325. doi: 10.1189/jlb.1A0815-351R.
98. Ferguson KK, Meeker JD, McElrath TF, Mukherjee B, Cantonwine DE. Repeated measures of inflammation and oxidative stress biomarkers in preeclamptic and normotensive pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 May;216(5):527.e1-527.e9. doi: 10.1016/j.ajog.2016.12.174.
99. Salazar Garcia MD, Mobley Y, Henson J, Davies M, Skariah A, Dambaeva S, et al. Early pregnancy immune biomarkers in peripheral blood may predict preeclampsia. *J Reprod Immunol*. 2018 Feb;125:25-31. doi: 10.1016/j.jri.2017.10.048.
100. Wang A, Liu Q, Zhang J, Zheng R. Berberine alleviates preeclampsia possibly by regulating the expression of interleukin-2/interleukin-10 and Bcl-2/Bax. *Int J Clin Exp Med*. 2015 Sep 15;8(9):16301-7.
101. PrabhuDas M, Bonney E, Caron K, Dey S, Erlebacher A, Fazleabas A, et al. Immune mechanisms at the maternal-fetal interface: Perspectives and challenges. *Nat Immunol*. 2015 Apr;16(4):328-334. doi: 10.1038/ni.3131.
102. Yemchenko YaO, Shynkevych VI, Ishcheikin KYe, Kaidashev IP. PPAR-Gamma Agonist Pioglitazone Reduced CD68+ but Not CD163+

- Macrophage Dermal Infiltration in Obese Psoriatic Patients. *PPAR Res.* 2020 May 1;2020:4548012. doi: 10.1155/2020/4548012.
103. Berezna VA, Mamontova TV, Gromova AM. CD68+ M1 macrophages is associated with placental insufficiency under fetal growth restriction. *Wiad Lek.* 2021;74(2):213-219.
104. Tedesco S, Bolego C, Toniolo A, Nassi A, Fadini GP, Locati M, et al. Phenotypic activation and pharmacological outcomes of spontaneously differentiated human monocyte-derived macrophages. *Immunobiology.* 2015 May;220(5):545-554. doi: 10.1016/j.imbio.2014.12.008.
105. Challier JC, Basu S, Bintein T, Minium J, Hotmire K, Catalano PM, et al. Obesity in pregnancy stimulates macrophage accumulation and inflammation in the placenta. *Placenta.* 2008 Mar;29(3):274-281. doi: 10.1016/j.placenta.2007.12.010.
106. Ващенко ВЛ, Ліхачов ВК, Акімов ОЄ, Тарановська ОО. Фактори диференціації децидуальних макрофагальних субпопуляцій М1 та М2 у вагітних з преєклампсією, порушення їх співвідношення та пошуки шляхів корекції. *Актуальні проблеми сучасної медицини.* 2020;Т.20, Вип. 3(71):14-19.
107. Ma Y, Ye Y, Zhang J, Ruan CC, Gao PJ. Immune imbalance is associated with the development of preeclampsia. *Medicine (Baltimore).* 2019 Apr;98(14):e15080. doi: 10.1097/MD.00000000000015080.
108. Young OM, Tang Z, Niven-Fairchild T, Tadesse S, Krikun G, Norwitz ER, et al. Toll-like receptor-mediated responses by placental Hofbauer cells (HBCs): a potential pro-inflammatory role for fetal M2 macrophages. *Am J Reprod Immunol.* 2015 Jan;73(1):22-35. doi: 10.1111/aji.12336.
109. Керкешко ГО, Кореневский АВ, Соколов ДИ, Сельков СА. Роль взаимодействия экстраклеточных микровезикул трофобласта с клетками иммунной системы и эндотелия в патогенезе преэклампсии. *Медицинская иммунология.* 2018;20(4):485-514.

110. Brown MB, von Chamier M, Allam AB, Reyes L. M1/M2 macrophage polarity in normal and complicated pregnancy. *Front Immunol.* 2014 Nov 24;5:606. doi: 10.3389/fimmu.2014.00606
111. Italiani P, Boraschi D. From monocytes to M1/M2 macrophages: phenotypical vs. functional differentiation. *Front Immunol.* 2014 Oct 17;5:514. doi: 10.3389/fimmu.2014.00514.
112. Jetten N, Verbruggen S, Gijbels MJ, Post MJ, De Winther MPJ, Donners MMPC. Anti-inflammatory M2, but not pro-inflammatory M1 macrophages promote angiogenesis in vivo. *Angiogenesis.* 2014 Jan;17(1):109-118. doi: 10.1007/s10456-013-9381-6.
113. Loegl J, Hiden U, Nussbaumer E, Schliefssteiner C, Cvitic S, Lang I, et al. Hofbauer cells of M2a, M2b and M2c polarization may regulate fetoplacental angiogenesis. *Reproduction.* 2016 Nov;152(5):447-455. doi: 10.1530/REP-16-0159.
114. Michalczyk M, Celewicz A, Celewicz M, Woźniakowska-Gondek P, Rzepka R. The Role of Inflammation in the Pathogenesis of Preeclampsia. *Mediators Inflamm.* 2020 Oct 5;2020:3864941. doi: 10.1155/2020/3864941.
115. Гуменна ІЄ. Перспективи клінічної діагностики і лікування ендотеліальної дисфункції у вагітних з артеріальною гіпертензією. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології.* 2018;(1):66-71.
116. Коньков ДГ, Булашенко ОВ, Дудник ВМ, Буран ВВ. Сучасні аспекти патогенетично обумовленої профілактики преєклампсії. *Перинатология и педиатрия.* 2016;1:46-50.
117. Нурмагомедова ПМ. Роль системной воспалительной реакции и эндотелиальная дисфункция в патогенезе преєклампсии. *Вестн. неотлож. и восстановит. медицины.* 2016;3:478-482.
118. Aneman I, Pienaar D, Suvakov S, Simic TP, Garovic VD, McClements L. Mechanisms of Key Innate Immune Cells in Early- and Late-Onset Preeclampsia. *Front Immunol.* 2020 Aug 18;11:1864. doi: 10.3389/fimmu.2020.01864.

119. Olson KN, Redman LM, Sones JL. Obesity "complements" preeclampsia. *Physiol Genomics*. 2019 Mar 1;51(3):73-76. doi: 10.1152/physiolgenomics.00102.2018.
120. Han VX, Patel S, Jones HF, Nielsen TC, Mohammad SS, Hofer MJ, et al. Maternal acute and chronic inflammation in pregnancy is associated with common neurodevelopmental disorders: a systematic review. *Transl Psychiatry*. 2021 Jan 21;11(1):71. doi: 10.1038/s41398-021-01198-w.
121. Medeiros LT, Peracoli JC, Bannwart-Castro CF, Romao M, Weel IC, Golim MA, et al. Monocytes from pregnant women with pre-eclampsia are polarized to a M₁ phenotype. *Am J Reprod Immunol*. 2014 Jul;72(1):5-13. doi: 10.1111/aji.12222.
122. Yang SW, Kwon HS, Sohn IS, Hwang HS, Kim YH, Cho KJ, et al. DC-SIGN expression in Hofbauer cells may play an important role in immune tolerance in fetal chorionic villi during the development of preeclampsia. *J Reprod Immunol*. 2017 Nov;124:30-37. doi: 10.1016/j.jri.2017.09.012.
123. Ogienko VP. Statisticheskiye dannyye po vyzhivaniyu v Ukraine i za rubezhom [Elektronnyy resurs]. Dostupno: <http://medstat.gov.u/ukr>
124. Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism*. 2019 Mar;92:6-10. doi: 10.1016/j.metabol.2018.09.005.
125. Єрмоленко НО, Зарудна ОІ, Голик ІВ. Ожиріння – проблема сучасності. *Медсестринство*. 2016;(1):52-56.
126. Дука ЮМ. Патогенетичне обґрунтування діагностики, лікувальної тактики та профілактики виникнення системних порушень у вагітних жінок з надмірною масою тіла [дисертація]. Київ: Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України; 2016.
127. Bray GA, Kim KK, Wilding JPH; World Obesity Federation. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the

- World Obesity Federation. *Obes Rev.* 2017Jul;18(7):715-723. doi: 10.1111/obr.12551.
128. Tan HC, Roberts J, Catov J, Krishnamurthy R, Shypailo R, Bacha F. Mother's pre-pregnancy BMI is an important determinant of adverse cardiometabolic risk in childhood. *Pediatr Diabetes.* 2015 Sep;16(6):419-426. doi: 10.1111/pedi.12273.
129. Коритко ОО. Вплив надмірної маси тіла та ожиріння на фертильність і виношування вагітності. *Міжнародний ендокринологічний журнал.* 2016;(7):22-26.
130. Eto E, Tani K, Maki J, Hayata K, Masuyama H. Obesity's Influence on Insulin Resistance in Pregnant Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Acta Med Okayama.* 2022 Feb;76(1):51-56. doi: 10.18926/AMO/63209.
131. Dalfra MG, Pacini G, Parretti E, Ragazzi E, Mello G, Lapolla A. Elevated insulin sensitivity and β -cell function during pregnancy in mothers of growth-restricted newborns. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2011 Jul;301(1):E25- E30. doi: 10.1152/ajpendo.00024.2011.
132. Гнатко ОП, Тишко КМ. Акушерські та перинатальні наслідки вагітності у жінок з ожирінням. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології.* 2017;(1):56-61.
133. Рожковська НМ, Ситнікова ВО. Особливості фетоплацентарного комплексу при ожирінні у жінок. В: *Актуальні проблеми сучасної патоморфології та патофізіології: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 50-річчю кафедри патологічної анатомії та кафедри патофізіології ЗДМУ; Запоріжжя; 2015 Трав. 28-29; Запоріжжя. 2015. с. 24-26.*
134. Wang C, Wei Y, Zhang X, Zhang Y, Xu Q, Sun Y, et al. A randomized clinical trial of exercise during pregnancy to prevent gestational diabetes mellitus and improve pregnancy outcome in overweight and obese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 2017 Apr;216(4):340-351. doi: 10.1016/j.ajog.2017.01.037.

135. Sales WB, Nascimento IBD, Dienstmann G, Souza MLR, Silva GDD, Silva JC. Effectiveness of Metformin in the Prevention of Gestational Diabetes Mellitus in Obese Pregnant Women. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2018 Apr;40(4):180-187. doi: 10.1055/s-0038-1642632.
136. Mittal M, Kulkarni CV, Panchonia, Mittal RK. Evaluation of serum lipid profile in cases of preeclampsia and eclampsia. *IJRCOG.* 2014;3(3):732-734.
137. Венцківська ІБ, Аксьонова АВ, Юзвенко ТЮ. Роль показників ліпідограми протягом вагітності в прогнозуванні ризику розвитку пре-еклампсії. *Міжнародний ендокринологічний журнал.* 2016;5(77):51-55.
138. Медведев БИ, Сюдюкова ЕГ, Сашенков СЛ. Клинико-биохимические предикторы развития преэклампсии. *Акушерство и Гинекология.* 2013;5:30-35.
139. Сюдюкова ЕГ, Медведев БИ, Сашенков СЛ, Зайнетдинова ЛФ, Канайкина АЮ, Помаскин ИН, и др. Показатели системы гемостаза и липидного профиля у беременных с преэклампсией [Интернет]. *Журнал экспериментальной, клинической и профилактической медицины* [цит. 2021 Окт 20]. Доступно: <https://vrach-aspirant.ru/articles/hemostasiology/15035/>
140. Гопчук ОМ. Можливості використання L-аргініну в акушерстві та гінекології для лікування патологій, спричинених ендотеліальною дисфункцією. *Здоровье женщины.* 2017;2(118):50-54. doi 10.15574/hw.2017.118.50
141. Tenório MB, Ferreira RC, Moura FA, Bueno NB, de Oliveira ACM, Goulart MOF. Cross-Talk between Oxidative Stress and Inflammation in Preeclampsia. *Oxid Med Cell Longev.* 2019 Nov 4;2019:8238727. doi: 10.1155/2019/8238727.
142. Eremina V, Quaggin SE. The role of VEGF-A in glomerular development and function. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2004 Jan;13(1):9-15.

143. Dhariwal NK, Lynde GC. Update in the Management of Patients with Preeclampsia. *Anesthesiol Clin*. 2017 Mar;35(1):95-106. doi: 10.1016/j.anclin.2016.09.009.
144. Аганезова НВ, Аганезов СС. Ожирение и репродуктивное здоровье женщины. *Акушерство и Гинекология*. 2016;6:18-25.
145. Тарасенко КВ, Мамонтова ТВ, Веснина ЛЭ. Взаимосвязи инсулинорезистентности и гиперинсулинемии с маркерами системного воспаления у беременных женщин с ожирением различной степени. *Охрана материнства и детства*. 2014;2(24):48-51.
146. Savchenko LV, Kaidashev IP. Individual approach to the treatment of obese COPD patients can reduce anthropometric indicators, the level of systemic inflammation and improve the quality of life. *Wiad Lek*. 2018;LXXI (3):451-459.
147. Boeldt DS, Bird IM. Vascular adaptation in pregnancy and endothelial dysfunction in preeclampsia. *J Endocrinol*. 2017 Jan;232(1):R27-R44. doi: 10.1530/JOE-16-0340.
148. Tashie W, Fondjo LA, Owiredo WKBA, Ephraim RKD, Asare L, Adu-Gyamfi EA, et al. Altered Bioavailability of Nitric Oxide and L-Arginine Is a Key Determinant of Endothelial Dysfunction in Preeclampsia. *Biomed Res Int*. 2020 Oct 22;2020:3251956. doi: 10.1155/2020/3251956.
149. Stanhewicz AE. Residual vascular dysfunction in women with a history of preeclampsia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2018 Dec 1;315(6):R1062-R1071. doi: 10.1152/ajpregu.00204.2018.
150. Korokin M, Gureev V, Gudyrev O, Golubev I, Korokina L, Peresyapkina A, et al. Erythropoietin Mimetic Peptide (pHBSP) Corrects Endothelial Dysfunction in a Rat Model of Preeclampsia. *Int J Mol Sci*. 2020 Sep 15;21(18):6759. doi: 10.3390/ijms21186759.
151. Daneva AM, Hadzi-Lega M, Stefanovic M. Correlation of the system of cytokines in moderate and severe preeclampsia. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2016;43(2):220-224.

152. Березин АЕ. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии кардиоваскулярных заболеваний: перспективы фармакологической коррекции донаторами оксида азота. Укр. мед. часопис. 2015;(5):50-54.
153. Elliot MG. Oxidative stress and the evolutionary origins of preeclampsia. J Reprod Immunol. 2016 Apr;114:75-80. doi: 10.1016/j.jri.2016.02.003.
154. Erez O, Mastrolia SA, Thachil J. Disseminated intravascular coagulation in pregnancy: insights in pathophysiology, diagnosis and management. Am J Obstet Gynecol. 2015;213(4):452-463.
155. Sergeeva ON, Chesnokova NP, Ponukalina EV, Rogozhina IE, Glukhova TN. Pathogenetic relationship between endothelial dysfunction and disorders of blood coagulation potential in pregnancy complicated by pre-eclampsia. Vestn Ross Akad Med Nauk. 2015;(5):599-603. doi: 10.15690/vramn.v70.i5.1448.
156. Sankaralingam S, Jiang Y, Davidge ST, Yeo S. Effect of exercise on vascular superoxide dismutase expression in high-risk pregnancy Am J Perinatol. 2011 Dec;28(10):803-810. doi: 10.1055/s-0031-1284230.
157. Sanchez-Aranguren LC, Prada CE, Riano-Medina CE, Lopez M. Endothelial dysfunction and preeclampsia: role of oxidative stress. Front Physiol. 2014 Oct 10;5:372. doi: 10.3389/fphys.2014.00372.
158. Матякубова СА. Коррекция дисфункции эндотелия у женщин группы риска развития гестационной гипертензии. Архив внутренней медицины. 2015;(3):26-29.
159. Henriques AC, Carvalho FH, Feitosa HN, Macena RHM, Mota RMS, Alencar JCG. Endothelial dysfunction after pregnancy induced hypertension. Int J Gynaecol Obstet. 2014 Mar;124(3):230-234. doi: 10.1016/j.ijgo.2013.08.016.
160. Мушак НІ. Акушерські та перинатальні ускладнення у вагітних із артеріальною гіпертензією в умовах йодного дефіциту (Огляд літератури). Семейная медицина. 2017;5(73):118-128.

161. Wang QJ, Song BF, Zhang YH, Ma YY, Shao QQ, Liu J, et al. Expression of RGC32 in human normal and preeclamptic placentas and its role in trophoblast cell invasion and migration. *Placenta* 2015;36(4):350-356.
162. Покровський МВ, Гуреев ВВ, Ступакова ЕГ, Анциферова ОЕ, Локтева ТИ, Жилинкова ЛА. Биологические механизмы естественной цитопротекции – перспективное направление создания новых лекарственных препаратов для профилактики и лечения преэклампсии. *Ведомости НЦЭСМП*. 2016;4:20-27.
163. Sánchez-Aranguren LC, Prada CE, Riaño-Medina CE, Lopez M. Endothelial dysfunction and preeclampsia: role of oxidative stress. *Front Physiol*. 2014 Oct 10;5:372. doi: 10.3389/fphys.2014.00372.
164. Guibourdenche J, Leguy MC, Tsatsaris V. Biology and markers of preeclampsia. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2013 Nov;71:79-87. doi: 10.1684/abc.2013.0903.
165. Давидова ЮВ, Лиманська АЮ, Двудіт МП, Огородник АО. Плацентарні синдроми в клініці екстрагенітальної патології з точки зору ендотеліальної дисфункції: сучасні уявлення та шляхи корекції. *Здоров'я жінки*. 2015;5(101):83-86.
166. Жабченко ІА, Цыпкун АГ, Жицкий АМ. Роль донаторов оксида азота в комплексі терапевтичних заходів при преєклампсії. *Таврический медико-биологический вестник*. 2012;15(2):126-131.
167. Давидова ЮВ, Лиманська АЮ, Огородник АО, Бутенко ЛП. Роль ендотеліальної дисфункції в генезі преєклампсії та шляхи профілактики її виникнення в наступній вагітності. *Перинатологія і педіатрія*. 2019;2(78):13-18.
168. Zhang HN, Xu QQ, Thakur A, Alfred MO, Chakraborty M, Ghosh A, et al. Endothelial dysfunction in diabetes and hypertension: Role of microRNAs and long non-coding RNAs. *Life Sci*. 2018 Nov 15;213:258-268. doi: 10.1016/j.lfs.2018.10.028.

169. Диндар ОА, Бенюк ВО, Никонюк ТР. Прогнозування перинатальних ускладнень у жінок із ожирінням і метаболічним синдромом. *Здоровье женщины*. 2016;4(110):163-167.
170. Mochan S, Dhingra MK, Gupta SK, Saxena S, Arora P, Yadav V, et al. Status of VEGF in preeclampsia and its effect on endoplasmic reticulum stress in placental trophoblast cells. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X*. 2019 Jun 21;4:100070. doi: 10.1016/j.eurox.2019.100070.
171. Tandon V, Hiwale S, Amle D, Nagaria T, Patra PK. Assessment of Serum vascular endothelial growth factor levels in pregnancy-induced hypertension patients. *J Pregnancy*. 2017;2017:3179670. doi: 10.1155/2017/3179670.
172. Sugimoto M, Kondo M, Kamimoto Y, Ikeda T, Cutler A, Mariya A, et al. Changes in VEGF-related factors are associated with presence of inflammatory factors in carbohydrate metabolism disorders during pregnancy. *PLoS One*. 2019 Aug 15;14(8):e0220650. doi: 10.1371/journal.pone.0220650.
173. Леваков СА, Боровкова ЕИ, Щеголев АИ, Мартынова ИВ. Клинико-лабораторные закономерности течения беременности на фоне ожирения и метаболического синдрома. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2014;2:19-25.
174. Диндар ОА, Никонюк ТР. Діагностичні детермінанти функціонального стану фетоплацентарного комплексу у вагітних із ожирінням і метаболічним синдромом. *Здоровье женщины*. 2016;2(108):90-94.
175. Heimrath J, Paprocka M, Czekanski A, Ledwozyw A, Kantor A, Dus D. Pregnancy-induced hypertension is accompanied by decreased number of circulating endothelial cells and circulating endothelial progenitor cells. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2014 Aug;62(4):353-356. doi: 10.1007/s00005-014-0278-x.

176. Keshav Raj Paudel, Nisha Panth, Dong-Wook Kim. Circulating endothelial microparticles: a key hallmark of atherosclerosis progression. *Scientifica (Cairo)*. 2016;2016:8514056. doi: 10.1155/2016/8514056.
177. Adekola H, Romero R, Chaemsaihong P, Korzeniewski SJ, Dong Z, Yeo L, et al. Endocan, a putative endothelial cell marker, is elevated in preeclampsia, decreased in acute pyelonephritis, and unchanged in other obstetrical syndromes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015;28(14):1621-1632. doi: 10.3109/14767058.2014.964676.
178. Tuzcu ZB, Asicioglu E, Sunbul M, Ozben B, Arikan H, Koc M. Circulating endothelial cell number and markers of endothelial dysfunction in previously preeclamptic women. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Oct;213(4):533.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2015.06.043.
179. Yu W, Gao W, Rong D, Wu Z, Khalil RA. Molecular determinants of microvascular dysfunction in hypertensive pregnancy and preeclampsia. *Microcirculation*. 2018 Oct 19:e12508. doi: 10.1111/micc.12508.
180. Galindo A, Herraiz I. Longitudinal changes in angiogenesis biomarkers within 72 h of diagnosis and time-to-delivery in early-onset preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2022 Jun;28:139-145. doi: 10.1016/j.preghy.2022.03.009.
181. Spradley FT, Palei AC, Granger JP. Increased risk for the development of preeclampsia in obese pregnancies: weighing in on the mechanisms. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2015 Dec 1;309(11):R1326-R1343. doi: 10.1152/ajpregu.00178.2015.
182. Нагорная ВФ. Гестозы. *Здоров'я України. Тематичний вип. «Акушерство і гінекологія»*. 2013:35-37.
183. Малярська НВ, Калініченко МА. Ендотеліальна дисфункція як універсальний предиктор розвитку серцево-судинної патології та можливості її корекції в практиці сімейного лікаря. *Ліки України*. 2017;1(207):38-41.

184. Дадак К. Дефицит магния в акушерстве и гинекологии. Акушерство, гинекология и репродукция. 2013;7(2):6-14.
185. Fanni D, Gerosa C, Nurchi VM, Manchia M, Saba L, Coghe F, et al. The Role of Magnesium in Pregnancy and in Fetal Programming of Adult Diseases. *Biol Trace Elem Res*. 2021 Oct;199(10):3647-3657. doi: 10.1007/s12011-020-02513-0.
186. Du L, Wenning L, Migoya E, Xu Y, Carvalho B, Brookfield K, Witjes H, et al. *J Clin Pharmacol*. 2019 Mar;59(3):374-385. doi: 10.1002/jcph.1328.
187. Mikhael M, Bronson C, Zhang L, Curran M, Rodriguez H, Bhakta KY. Lack of evidence for time or dose relationship between antenatal magnesium sulfate and intestinal injury in extremely preterm neonates. *Neonatology*. 2019;115(4):371-8. doi: 10.1159/000497412.
188. Makrides M, Crosby DD, Shepherd E, Crowther CA. Magnesium supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Apr 3;2014(4):CD000937. doi: 10.1002/14651858.CD000937.pub2.
189. Мозговая ЕВ, Рзаева РН. Опыт применения омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в комплексной профилактике преэклампсии (гестоза) у беременных. *Фарматека*. 2016;(6):51-56.
190. Bakouei F, Delavar MA, Mashayekh-Amiri S, Esmailzadeh S, Taheri Z. Efficacy of n-3 fatty acids supplementation on the prevention of pregnancy induced-hypertension or preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2020 Jan;59(1):8-15. doi: 10.1016/j.tjog.2019.11.002.
191. Chen B, Ji X, Zhang L, Hou Z, Li C, Tong Y. Fish oil supplementation does not reduce risks of gestational diabetes mellitus, pregnancy-induced hypertension, or pre-eclampsia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Med Sci Monit*. 2015 Aug 9;21:2322-2330. doi: 10.12659/MSM.894033.

192. Wen SW, Guo Y, Rodger M, White RR, Yang Q, Smith GN, et al. Folic acid supplementation in pregnancy and the risk of pre-eclampsia – a cohort study. *PLoS One*. 2016 Feb 22;11(2):e0149818. doi: 10.1371/journal.pone.0149818.
193. Vanderlelie J, Scott R, Shibl R, Lewkowicz J, Perkins A, Scuffham PA. First trimester multivitamin/mineral use is associated with reduced risk of pre-eclampsia among overweight and obese women. *Matern Child Nutr*. 2016;12(2):339-348. doi: 10.1111/mcn.12133
194. Liu C, Liu C, Wang Q, Zhang Z. Supplementation of folic acid in pregnancy and the risk of preeclampsia and gestational hypertension: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2018 Oct;298(4):697-704. doi: 10.1007/s00404-018-4823-4.
195. Li Z, Ye R, Zhang L, Li H, Liu J, Ren A. Folic acid supplementation during early pregnancy and the risk of gestational hypertension and preeclampsia. *Hypertension*. 2013 Apr;61(4):873-879. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00230.
196. Chowdhury S, Ferdous J, Nahar KN, Mahmood S. Maternal serum progesterone level in preeclampsia. *J Bangabandhu Sheikh Mujib Medical University*. 2020;13:9-12. doi: 10.3329/bsmmuj.v13i1.45052.
197. Wan J, Hu Z, Zeng K, Yin Y, Zhao M, Chen M, et al. The reduction in circulating levels of estrogen and progesterone in women with preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2018 Jan;11:18-25. doi: 10.1016/j.preghy.2017.12.003.
198. Lauszus FF. Preeclampsia prediction in type I diabetes and diurnal blood pressure methodology. *Curr Hypertens Rev*. 2016;12(2):127-133. doi: 10.2174/157340211202160525004757.
199. Tskhay V, Schindler A, Shestakova M, Klimova O, Narkevich A. The role of progestogen supplementation (dydrogesterone) in the prevention of preeclampsia. *Gynecol Endocrinol*. 2020 Aug;36(8):698-701. doi: 10.1080/09513590.2019.1706085.

200. Васильєва І. Сучасні підходи до профілактики преєклампсії. З турботою про жінку. 2018;7(91):12-15.
201. Huai J, Yang Z, Yi YH, Wang GJ. Different effects of pravastatin on preeclampsia-like symptoms in different mouse models. Chin Med J (Engl). 2018 Feb 20;131(4):461-470. doi: 10.4103/0366-6999.225058.
202. Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні: Наказ МОЗ України № 417 (15.07.2011). Доступно. <http://akusherstvo.ltd.ua/files/417.pdf>
203. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser. 2000;894:i-xii, 1-253.
204. Луценко НС. Беременность и роды у женщин с ожирением. Киев: Здоров'я, 1986. 112 с.
205. Тучкіна ІО, Вигівська ЛА, Мальцев ГВ, укладачі; МОЗ України, УКРМЕДПАТЕНТІНФОРМ, ХНМУ. Використання методу ультразвукового дослідження стану фетоплацентарного комплексу при затримці внутрішньоутробного росту та розвитку плода: методичні рекомендації. Київ, 2015. 24 с.
206. Про затвердження клінічного протоколу з акушерської допомоги "Дистрес плода при вагітності та під час пологів": Наказ МОЗ України № 900 (27.12.2006). Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0900282-06#Text>.
207. Про затвердження клінічного протоколу з акушерської допомоги «Затримка росту плода», «Анемія у вагітних»: Наказ МОЗ України № 782 (29.12.2005). Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0042282-11#Text>.
208. Дубиле ПМ. Атлас по ультразвуковой диагностике в акушерстве и гинекологии. Москва: МЕДпресс-информ; 2007. 328 с.

209. Про затвердження клінічного протоколу з акушерської допомоги. «Невиношування вагітності»: Наказ МОЗ України № 624 від 03.11.2008, м. Київ.
210. Про затвердження клінічного протоколу з акушерської та гінекологічної допомоги «Перинатальні інфекції»: Наказ МОЗ України № 906 (27.12.2006). Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0906282-06#Text>.
211. Про затвердження клінічного протоколу з акушерської допомоги «Гіпертензивні розлади під час вагітності, пологів та у післяпологовому періоді»: Наказ МОЗ України № 151 (24.01.2022).
212. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P; Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy Working Group. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. *Obstet Gynaecol Can.* 2014 May;36(5):416-441. doi: 10.1016/s1701-2163(15)30588-0.
213. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Hypertension in Pregnancy: The Management of Hypertensive Disorders During Pregnancy. London: RCOG Press; 2010 Aug. PMID: 22220321.
214. Lowe SA, Bowyer L, Lust K, McMahon LP, Morton M, North RA, Paech M, Said JM. SOMANZ guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2014. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2015 Oct;55(5):e1-29. doi: 10.1111/ajo.12399. Epub 2015 Sep 28. PMID: 26412014.
215. Salomon LJ, Alfirevic Z, Da Silva Costa F, Deter RL, Figueras F, Ghi T, et al. ISUOG Practice Guidelines: ultrasound assessment of fetal biometry and growth. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019 Jun;53(6):715-723. doi: 10.1002/uog.20272.
216. Кайдашев ІП, Куценко НЛ, Савченко ЛГ, Куценко ЛО, Кайдашева ЄІ, та ін., винахідники; ВДНЗУ "УМСА", патентовласник.

- Спосіб визначення деструкції ендотеліальних частин в кров'яному руслі. Патент України № 58648. 2011 Квіт 26.
217. Bagriy MM, Dibrova VA, Popadynets OG, Grischuk MI, authors; Bagriy MM, Dibrova VA, editors. *Methods of morphological research*. Vinnitsa: New book; 2016. 328 p.
 218. Автандилов ГГ. *Основы патологоанатомической практики*. Москва: Медицина; 1994. 517 с.
 219. Sorohan BM, Andronesi A, Ismail G, Jurubita R, Obrisca B, Baston C, et al. Clinical Predictors of Preeclampsia in Pregnant Women with Chronic Kidney Disease. *Medicina (Kaunas)*. 2020 Apr 27;56(5):213. doi: 10.3390/medicina56050213
 220. Antwi E, Amoakoh-Coleman M, Vieira DL, Madhavaram S, Koram KA, Grobbee DE, et al. Systematic review of prediction models for gestational hypertension and preeclampsia. *PLoS One*. 2020 Apr 21;15(4):e0230955. doi: 10.1371/journal.pone.0230955.
 221. Tarca AL, Romero R, Benshalom-Tirosh N, Than NG, Gudicha DW, Done B, et al. The prediction of early preeclampsia: Results from a longitudinal proteomics study. *PLoS One*. 2019 Jun 4;14(6):e0217273. doi: 10.1371/journal.pone.0217273
 222. Dodd JM, O'Brien C, Grivell RM. Preventing pre-eclampsia - are dietary factors the key? *BMC Med*. 2014 Sep 22;12:176. doi: 10.1186/s12916-014-0176-4.
 223. Achamrah N, Ditisheim A. Nutritional approach to preeclampsia prevention. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2018 May;21(3):168-173. doi: 10.1097/MCO.0000000000000462.
 224. Jim B, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathogenesis, Prevention, and Long-Term Complications. *Semin Nephrol*. 2017 Jul;37(4):386-397. doi: 10.1016/j.semnephrol.2017.05.011.
 225. Ikem E, Halldorsson TI, Birgisdóttir BE, Rasmussen MA, Olsen SF, Maslova E. Dietary patterns and the risk of pregnancy-associated

- hypertension in the Danish National Birth Cohort: a prospective longitudinal study *BJOG*. 2019 Apr;126(5):663-673. doi: 10.1111/1471-0528.15593.
226. Kibret KT, Chojenta C, Gresham E, Tegegne TK, Loxton D. Maternal dietary patterns and risk of adverse pregnancy (hypertensive disorders of pregnancy and gestational diabetes mellitus) and birth (preterm birth and low birth weight) outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Public Health Nutrition*. 2019;22(3):506-520. doi:10.1017/S1368980018002616.
227. Izadi V, Tehrani H, Haghghatdoost F, Dehghan A, Surkan PJ, Azadbakht L. Adherence to the DASH and Mediterranean diets is associated with decreased risk for gestational diabetes mellitus. *Nutrition*. 2016 Oct;32(10):1092-1096. doi: 10.1016/j.nut.2016.03.006.
228. Benisi-Kohansal S, Shayanfar M, Mohammad-Shirazi M, Tabibi H, Sharifi G, Saneei P, et al. Adherence to the Dietary Approaches to Stop Hypertension-style diet in relation to glioma: a case-control study. *Br J Nutr*. 2016 Mar 28;115(6):1108-1116. doi: 10.1017/S0007114515005504.
229. Opie RS, Neff M, Tierney AC. A behavioural nutrition intervention for obese pregnant women: Effects on diet quality, weight gain and the incidence of gestational diabetes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2016 Aug;56(4):364-373. doi: 10.1111/ajo.12474.
230. Kemse N, Sundrani D, Kale A, Joshi S. Maternal micronutrients, Omega-3 fatty acids and gene expression of angiogenic and inflammatory markers in pregnancy induced hypertension rats. *Arch Med Res*. 2017 Jul;48(5):414-422. doi: 10.1016/j.arcmed.2017.10.006.
231. Grum T, Hintsa S, Hagos G. Dietary factors associated with preeclampsia or eclampsia among women in delivery care services in Addis Ababa, Ethiopia: a case control study. *BMC Res Notes*. 2018 Oct 1;11(1):683. doi: 10.1186/s13104-018-3793-8.
232. Cao Y, Liu Y, Zhao X, Duan D, Dou W, Fu W, et al. Adherence to a Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)-style Diet in Relation to

- Preeclampsia: A Case-Control Study Sci Rep. 2020 Jun 3;10(1):9078. doi: 10.1038/s41598-020-65912-2.
233. Buschur E, Kim C. Guidelines and interventions for obesity during pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2012 Oct;119(1):6-10. doi: 10.1016/j.ijgo.2012.04.025.
234. Marshall NE, Abrams B, Barbour LA, Catalano P, Christian P, Friedman JE, et al. The importance of nutrition in pregnancy and lactation: lifelong consequences. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 May;226(5):607-632. doi: 10.1016/j.ajog.2021.12.035.
235. NICE. Weight Management Before, During and After Pregnancy [Internet]. 2010 July 28 [cited 2021 Oct 20]. Available from: www.nice.org.uk/guidance/ph27
236. RANZCOG. Management of Obesity in Pregnancy C-Obs 49 [Internet]. [cited 2021 Oct 20]. Available from: [Management of obesity \(C-Obs 49\) Review March 2017 \(ranzcog.edu.au\)](http://Management of obesity (C-Obs 49) Review March 2017 (ranzcog.edu.au))
237. MNCN. Care of the Obese Pregnant Woman and Weight Management in Pregnancy (August 2011) [Internet]. [cited 2021 Oct 20]. Available from: [Care of the Obese Pregnant Woman \(health.vic.gov.au\)](http://Care of the Obese Pregnant Woman (health.vic.gov.au))
238. Rasmussen KM, Yaktine AL, editors; Institute of Medicine of the National Academies. *Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines.* Washington, DC: National Academies Press. 2009.
239. Roberge S, Bujold E, Nicolaidis KH. Meta-analysis on the effect of aspirin use for prevention of preeclampsia on placental abruption and antepartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol.* 2018 May;218(5):483-489. doi: 10.1016/j.ajog.2017.12.238.
240. Haddad B, Winer N, Chitrit Y, Houfflin-Debarge V, Chauleur C, Bages K, et al. Enoxaparin and aspirin compared with aspirin alone to prevent placenta-mediated pregnancy complications: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2016 Nov;128(5):1053-1063. doi: 10.1097/AOG.0000000000001673.

241. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O’Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med*. 2017 Aug 17;377(7):613-622. doi: 10.1056/NEJMoa1704559.
242. Cadavid AP. Aspirin: The Mechanism of Action Revisited in the Context of Pregnancy Complications. *Front Immunol*. 2017 Mar 15;8:261. doi: 10.3389/fimmu.2017.00261.
243. Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratinam S, Magee LA, de Groot CJM, Hofmeyr GJ. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2016 Mar 5;387(10022):999-1011. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00070-7.
244. Dentali F, Ageno W, Rezoagli E, Rancan E, Squizzato A, Middeldorp S, et al. Low-dose aspirin for in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and a meta-analysis of the literature. *J Thromb Haemost*. 2012 Oct;10(10):2075-2085. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04886.x.
245. Schisterman EF, Silver RM, Perkins NJ, Mumford SL, Whitcomb BW, Stanford JB, et al. A randomised trial to evaluate the effects of low-dose aspirin in gestation and reproduction: design and baseline characteristics. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2013 Nov;27(6):598-609. doi: 10.1111/ppe.12088.
246. Meher S, Duley L, Hunter K, Askie L. Antiplatelet therapy before or after 16 weeks' gestation for preventing preeclampsia: an individual participant data meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Feb;216(2):121-128.e2. doi: 10.1016/j.ajog.2016.10.016.
247. Roberge S, Nicolaidis K, Demers S, Hyett J, Chaillet N, Bujold E. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Feb;216(2):110-120.e6. doi: 10.1016/j.ajog.2016.09.076.
248. Henderson JT, Whitlock EP, O'Connor E, Senger CA, Thompson JH, Rowland MG. Low-dose aspirin for prevention of morbidity and mortality

- from preeclampsia: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2014 May 20;160(10):695-703. doi: 10.7326/M13-2844.
249. Duley L, Meher S, Hunter KE, Seidler AL, Askie LM. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Oct 30;2019(10):CD004659. doi: 10.1002/14651858.CD004659.pub3.
250. Guideline: Calcium supplementation in pregnant women. Geneva: World Health Organization; 2013.
251. Hofmeyr GJ, Belizán JM, von Dadelszen P. Calcium and Pre-eclampsia (CAP) Study Group. Low-dose calcium supplementation for preventing pre-eclampsia: A systematic review and commentary. *BJOG.* 2014 Jul;121(8):951-957. doi: 10.1111/1471-0528.12613.
252. Omotayo MO, Dickin KL, O'Brien KO, Neufeld LM, De Regil LM, Stoltzfus RJ. Calcium Supplementation to Prevent Preeclampsia: Translating Guidelines into Practice in Low-Income Countries. *Adv Nutr.* 2016 Mar 15;7(2):275-278. doi: 10.3945/an.115.010736.
253. Aljunaidy MM, Morton JS, Cooke C-LM, Davidge ST. Prenatal hypoxia and placental oxidative stress: linkages to developmental origins of cardiovascular disease. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2017 Oct 1;313(4):R395-R399.
254. López-Jaramillo P, Arenas WD, García RG, Rincon MY, López M. The role of the L-arginine-nitric oxide pathway in preeclampsia. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2008 Aug;2(4):261-275. doi: 10.1177/1753944708092277.
255. Greer IA. Prevention and management of venous thromboembolism in pregnancy. *Clin Chest Med.* 2003 Mar;24(1):123-137. doi: 10.1016/s0272-5231(02)00055-2.
256. Rahnemaei FA, Fashami MA, Abdi F, Abbasi M. Factors effective in the prevention of Preeclampsia:A systematic review. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2020 Mar;59(2):173-182. doi: 10.1016/j.tjog.2020.01.002.

257. Hegde CV. The Use of L-Arginine in the Management of Pre-Eclampsia and Intrauterine Growth Restriction. *J Obstet Gynaecol India*. 2012 Feb;62(1):1-2. doi: 10.1007/s13224-012-0146-8.
258. Pánczél Z, Kukor Z, Supák D, Kovács B, Kecskeméti A, Czizel R, et al. Pravastatin induces NO synthesis by enhancing microsomal arginine uptake in healthy and preeclamptic placentas. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019 Nov 20;19(1):426. doi: 10.1186/s12884-019-2507-0.
259. Sirenden H, Sunarno I, Usman AN, Idris I, Arsyad MA. Deficiency of serum L-arginine levels in severe preeclampsia; a consideration for supplementation. *Enferm Clin*. 2020 Mar;30 Suppl 2:566-569. doi: 10.1016/j.enfcli.2019.07.162.
260. Dudnyk VM, Khromykh KV. Pharmacological correction efficiency of endothelial dysfunction in treatment of children with asthma. *J Educat, Health Sport*. 2015;5(3):199-206. doi: 10.5281/zenodo.16362.
261. Weckman AM, McDonald CR, Baxter JB, Fawzi WW, Conroy AL, Kain KC. Perspective: L-arginine and L-citrulline Supplementation in Pregnancy: A Potential Strategy to Improve Birth Outcomes in Low-Resource Settings. *Adv Nutr*. 2019 Sep 1;10(5):765-777. doi: 10.1093/advances/nmz015.
262. Wu G, Meininger CJ, McNeal CJ, Bazer FW, Rhoads JM. Role of L-Arginine in Nitric Oxide Synthesis and Health in Humans. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1332:167-187. doi: 10.1007/978-3-030-74180-8_10.
263. Goto E. Effects of prenatal oral L-arginine on birth outcomes: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2021 Nov 23;11(1):22748. doi: 10.1038/s41598-021-02182-6.
264. Salsoso R, Mate A, Toledo F, Vázquez CM, Sobrevia L. Insulin requires A_{2B} adenosine receptors to modulate the L-arginine/nitric oxide signalling in the human fetoplacental vascular endothelium from late-onset preeclampsia. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2021 Jan 1;1867(1):165993. doi: 10.1016/j.bbadis.2020.165993.

265. Jurisic A, Jurisic Z, Lefkou E, Girardi G. Pravastatin plus L-arginine prevents adverse pregnancy outcomes in women with uteroplacental vascular dysfunction. *Vascul Pharmacol*. 2021 Apr;137:106824. doi: 10.1016/j.vph.2020.106824.
266. Rytlewski K, Olszanecki R, Lauterbach R, Grzyb A, Basta A. Effects of oral L-arginine on the foetal condition and neonatal outcome in preeclampsia: a preliminary report. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2006 Aug;99(2):146-152. doi: 10.1111/j.1742-7843.2006.pto_468.x.
267. Romanenko TG, Sulimenko OM. Prevention of preeclampsia in women with multiple pregnancy after assisted reproduction. *Wiad Lek*. 2020;73(3):494-497.
268. Талибов ОБ. Диосмин в лечении венозной патологии: основы фармакокинетики и фармакодинамики. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2019;(3):135-140.
269. Duman M, Altıntaş aykan D, Erköseoğlu İ, Aran T, Yenilmez E, Kesim SM, et al. Diosmin-hesperidin use in pregnant women with varicose veins. *Reproductive toxicology*. 2015 Nov;57:225. doi: 10.1016/j.reprotox.2015.06.038.
270. Анциферова ОЕ, Гуреев ВВ, Гуреева АВ, Авдеева ЕВ, Михайлова ЮА, Кузьмин ДБ. Комплексная оценка коррекции очищенной микронизированной флавоноидной фракцией нарушений при АДМА-подобной преэклампсии в эксперименте. *Научные результаты биомедицинских исследований. Научные результаты биомедицинских исследований*. 2020;6(1):78-93.
271. Germoush MO. Diosmin protects against cyclophosphamide-induced liver injury through attenuation of oxidative stress, inflammation and apoptosis. *Intl J Pharmacol*. 2016;12(6):644-654.
272. Фролова Н, Тезіков Ю, Ліпатов І. Обґрунтування вибору ангіопротектора діосміну як профілактичного агента преєклампсії.

- Репродуктивне здоров'я жінки. 2021 Лют 26;1:40-43. doi:10.30841/2708-8731.1.2021.229710
273. Тезиков ЮВ. Комплексное лечение плацентарной недостаточности с включением ангиопротектора диосмина. *Здоровье женщины*. 2015;10(106):94-97.
274. Milchev N, Markova D, Dimitrova E. Use of phlebodia in pregnant women with fetoplacental insufficiency (preeclampsia). *Akush Ginekol (Sofia)*. 2008;47 Suppl 1:15-17.
275. Li Q, Yin L, Si Y, Zhang C, Meng Y, Yang W. The bioflavonoid quercetin improves pathophysiology in a rat model of preeclampsia. *Biomed Pharmacother*. 2020 Jul;127:110122. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110122.
276. Liang X, Liu Y, Chen L, Chen S. The natural compound puerarin alleviates inflammation and apoptosis in experimental cell and rat preeclampsia models. *Int Immunopharmacol*. 2021 Oct;99:108001. doi: 10.1016/j.intimp.2021.108001.
277. Li Y, Liu Y, Chen J, Hu J. Protective effect of Fisetin on the lipopolysaccharide-induced preeclampsia-like rats. *Hypertens Pregnancy*. 2022 Feb;41(1):23-30. doi: 10.1080/10641955.2021.2013874.
278. Антомонов МЮ. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных. Киев: Мединформ; 2018. 579 с.
279. Yuan SM, Yan SL. Mitral Valve Prolapse in Pregnancy. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2016 Apr;31(2):158-162. doi: 10.5935/1678-9741.20160034.
280. Kattah A. Preeclampsia and Kidney Disease: Deciphering Cause and Effect. *Curr Hypertens Rep*. 2020 Sep 14;22(11):91. doi: 10.1007/s11906-020-01099-1.
281. Hui D, Hladunewich MA. Chronic Kidney Disease and Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2019 Jun;133(6):1182-1194. doi: 10.1097/AOG.0000000000003256.

282. Boeldt DS, Bird IM. Vascular adaptation in pregnancy and endothelial dysfunction in preeclampsia. *J Endocrinol.* 2017 Jan;232(1):R27-R44. doi: 10.1530/JOE-16-0340.
283. Ismail L, Normahani P, Standfield NJ, Jaffer U. A systematic review and meta-analysis of the risk for development of varicose veins in women with a history of pregnancy. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2016 Oct;4(4):518-524.e1. doi: 10.1016/j.jvsv.2016.06.003.
284. Mitriuc D, Popușoi O, Catrinici R, Friptu V. The obstetric complications in women with hereditary thrombophilia. *Med Pharm Rep.* 2019 Apr;92(2):106-110. doi: 10.15386/cjmed-1097.
285. Kim MH, Seong JB, Huh JW, Bae YC, Lee HS, Lee DS. Peroxiredoxin 5 ameliorates obesity-induced non-alcoholic fatty liver disease through the regulation of oxidative stress and AMP-activated protein kinase signaling. *Redox Biol.* 2020 Jan;28:101315. doi: 10.1016/j.redox.2019.101315.
286. Silvestris E, de Pergola G, Rosania R, Loverro G. Obesity as disruptor of the female fertility. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018 Mar 9;16(1):22. doi: 10.1186/s12958-018-0336-z.
287. Broughton DE, Jungheim ES. A focused look at obesity and the preimplantation trophoblast. *Semin Reprod Med.* 2016 Jan;34(1):5-10. doi: 10.1055/s-0035-1570032.
288. Ruebel ML, Cotter M, Sims CR, Moutos DM, Badger TM, Cleves MA, et al. Obesity modulates inflammation and lipid metabolism oocyte gene expression: a single cell transcriptome perspective. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Jun 1;102(6):2029-2038. doi: 10.1210/jc.2016-3524.
289. Al-Eisa E, Gabr SA, Alghadir AH. Effects of supervised aerobic training on the levels of anti-Mullerian hormone and adiposity measures in women with normo-ovulatory and polycystic ovary syndrome. *J Pak Med Assoc.* 2017 Apr;67(4):499-507.

290. Воробйова П, Живецька-Денисова АА, Ткаченко ВБ, Шамаєва ОВ, Обухова ГЮ. Застосування донатора оксида азота Тівортіна та енергопротектора цитофлавіна в комплексній терапії загрози переривання вагітності. *Здоровье женщины*. 2011;8(64):88-90.
291. Ващенко ВЛ, Ліхачов ВК, Добровольська ЛМ, Тарановська ОО. Вплив вторинної профілактики розвитку прееклампсії у жінок групи високого ризику на показники фетоплацентарного кровотоку. *Вістник проблем біології і медицини*. 2020;3(157):94-97. doi: 10.29254/2077-4214-2020-3-157-94-97.
292. Сюсюка ВГ, Колокот ГГ, Беленічев ІФ. Оцінювання впливу комплексної терапії вагітних із затримкою росту плода на акушерські та перинатальні наслідки розродження. *Здоров'я жінки*. 2019.10(146):55-61; doi 10.15574/HW.2019.146.55
293. Turpin CA, Sakyi SA, Owiredo WK, Ephraim RK, Anto EO. Association between adverse pregnancy outcome and imbalance in angiogenic regulators and oxidative stress biomarkers in gestational hypertension and preeclampsia. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015 Aug 25;15:189. doi: 10.1186/s12884-015-0624-y.
294. D'Agrelo A, Valsecchi L. ATIII-Early Preeclampsia Study Group (ATIII-EPAS) High dose antithrombin supplementation in early preeclampsia: A randomized, double blind, placebo-controlled study. *Thromb Res*. 2016Apr;140:7-13. doi: 10.1016/j.thromres.2016.01.024.
295. O'Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, de Alvarado M, et al. Multicenter screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017 Jun;49(6):756-760. doi: 10.1002/uog.17455.
296. Ribatti D. The crucial role of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor in angiogenesis: a historical review. *Br J Haematol*. 2012;128(3):303-309.

297. Tong J-P, Yao Y-F. Contribution of VEGF and PEDF to choroidal angiogenesis: a need for balanced expressions. *Clin Biochem.* 2006 Mar;39(3):267-276. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2005.11.013.
298. Стрижаков АН, Игнатко ИВ, Тимохина ЕВ, Белоцерковцева ЛД. Синдром задержки роста плода : патогенез, диагностика, лечение, акушерская. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 120 с.
299. Andraweera PH, Dekker GA, Laurence JA, Roberts CT. Placental expression of VEGF family mRNA in adverse pregnancy outcomes. *Placenta.* 2012 Jun;33(6):467-472. doi: 10.1016/j.placenta.2012.02.013.
300. Tang Y, Ye W, Liu X, Lv Y, Yao C, Wei J. VEGF and sFLT-1 in serum of PIH patients and effects on the foetus. *Exp Ther Med.* 2019 Mar;17(3):2123-2128. doi: 10.3892/etm.2019.7184.
301. Berezin AE. The endothelial progenitor cell dysfunction in hypertension: the diagnostic and predictive values. *Vessel Plus* 2018;2:22. doi: <http://dx.doi.org/10.20517/2574-1209.2018.23>.
302. Farinacci M, Krahn T, Dinh W, Volk HD, Dungen HD, Wagner J, et al. Circulating endothelial cells as biomarker for cardiovascular diseases. *Res Pract Thromb Haemost.* 2018 Oct 26;3(1):49-58. doi: 10.1002/rth2.12158.
303. Hladunewich M, Karumanchi AS, Lafayette R. Pathophysiology of the clinical manifestations of preeclampsia. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007 May;2(3):543-549. doi: 10.2215/CJN.03761106.
304. Gupta AK, Rusterholz C, Huppertz B, Malek A, Schneider H, Holzgreve W, et al. A comparative study of the effect of three different syncytiotrophoblast microparticles preparations on endothelial cells. *Placenta.* 2005 Jan;26(1):59-66. doi: 10.1016/j.placenta.2004.04.004.
305. Lok CAR, Böing AN, Sargent IL, Sooranna SR, van der Post JAM, Nieuwland R, et al. Circulating platelet-derived and placenta-derived microparticles expose Flt-1 in preeclampsia. *Reprod Sci.* 2008 Dec;15(10):1002-1010. doi: 10.1177/1933719108324133.

306. Ling L, Huang H, Zhu L, Mao T, Shen Q, Zhang H. Evaluation of plasma endothelial microparticles in pre-eclampsia. *J Int Med Res*. 2014 Feb;42(1):42-51. doi: 10.1177/0300060513504362.
307. González-Quintero VH, Jiménez JJ, Jy W, Mauro LM, Hortman L, O'Sullivan MJ, et al. Elevated plasma endothelial microparticles in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 Aug;189(2):589-93. doi: 10.1067/s0002-9378(03)00469-1.
308. Margraf A, Ludwig N, Zarbock A, Rossaint J. Systemic Inflammatory Response Syndrome After Surgery: Mechanisms and Protection. *Anesth Analg*. 2020 Dec;131(6):1693-1707. doi: 10.1213/ANE.00000000000005175.
309. Devarshi PP, Grant RW, Ikonte CJ, Hazels Mitmesser S. Maternal Omega-3 Nutrition, Placental Transfer and Fetal Brain Development in Gestational Diabetes and Preeclampsia. *Nutrients*. 2019 May 18;11(5):1107. doi: 10.3390/nu11051107.
310. Broughton DE, Moley KH. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertil Steril*. 2017 Apr;107(4):840-847. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.01.017.
311. Marín R, Chiarello DI, Abad C, Rojas D, Toledo F, Sobrevia L. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in early-onset and late-onset preeclampsia. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020 Dec 1;1866(12):165961. doi: 10.1016/j.bbadis.2020.165961.
312. Kao CK, Morton JS, Quon AL, Reyes LM, Lopez-Jaramillo P, Davidge ST. Mechanism of vascular dysfunction due to circulating factors in women with preeclampsia. *Clin Sci (Lond)*. 2016 Apr 1;130(7):539-549. doi: 10.1042/CS20150678.
313. Jääskeläinen T, Heinonen S, Hämäläinen E, Pulkki K, Romppanen J, Laivuori H. Impact of obesity on angiogenic and inflammatory markers in the Finnish Genetics of Pre-eclampsia Consortium (FINNPEC) cohort. *Int J Obes (Lond)*. 2019 May;43(5):1070-1081. doi: 10.1038/s41366-018-0217-8.

314. Rios FJ, Touyz RM, Montezano AC. Isolation and Differentiation of Human Macrophages. *Methods Mol Biol.* 2017;1527:311-320. doi: 10.1007/978-1-4939-6625-7_24.
315. Smith DD, Costantine MM. The role of statins in the prevention of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Aug 17;S0002-9378(20)30868-1. doi: 10.1016/j.ajog.2020.08.040.
316. Brownfoot FC, Hastie R, Hannan NJ, Cannon P, Tuohy L, Parry LJ, et al. 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.* 2016 Mar;214(3):356.e1-356.e15. doi: 10.1016/j.ajog.2015.12.019.
317. Зелінка-Хобзей ММ, Тарасенко КВ. Ендотеліальна дисфункція, як патогенетична основа акушерських ускладнень у вагітних з ожирінням (огляд літератури). *Вісник проблем біології і медицини.* 2019;Вип. 1, т. 2(149):34-40.
318. Thilaganathan B. Pre-eclampsia and the cardiovascular-placental axis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018 Jun;51(6):714-717. doi: 10.1002/uog.19081.
319. Filipek A, Jurewicz E. Preeclampsia – a disease of pregnant women. *Postepy Biochem.* 2018 Dec 29;64(4):232-229. doi: 10.18388/pb.2018_146.
320. Paauw ND, Lely AT. Cardiovascular Sequels During and After Preeclampsia. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1065:455-470. doi: 10.1007/978-3-319-77932-4_28.
321. Suvakov S, Bonner E, Nikolic V, Jerotic D, Simic TP, Garovic VD, et al. Overlapping pathogenic signalling pathways and biomarkers in preeclampsia and cardiovascular disease. *Pregnancy Hypertens.* 2020 Apr;20:131-136. doi: 10.1016/j.preghy.2020.03.011.
322. Фединчук ГВ, Маляр ВА. Особливості перебігу вагітності та наслідки розродження жінок з пре еклампсією в умовах природного дефіциту йоду. *Лікарська справа.* 2015;(1/2):22-25.

323. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019 May;145 Suppl 1(Suppl 1):1-33. doi: 10.1002/ijgo.12802.
324. Butalia S, Audibert F, Côté AM, Firoz T, Logan AG, Magee LA et al. Hypertension Canada's Guidelines for the Management of Hypertension in Pregnancy. *Canadian Journal of Cardiology.* 2018 May.34(5):526-31. doi: 10.1016/j.cjca.2018.02.021.
325. Зелінка-Хобзей ММ. Особливості перебігу вагітності у жінок із супутнім ожирінням на фоні застосування лікувально-профілактичного комплексу, спрямованого на запобігання виникнення прееклампсії. *Актуальні проблеми сучасної медицини.* 2021;Т.21, 2(74):51-56.
326. Manandhar T, Prashad B, Nath Pal M. Risk Factors for Intrauterine growth restriction and its neonatal outcome. *Gynecology & Obstetrics.* 2018 Feb;8(2):464. doi:10.4172/2161-0932.1000464.
327. Shulman JP, Weng C, Wilkes J, Greene T, Hartnett ME. Association of Maternal Preeclampsia With Infant Risk of Premature Birth and Retinopathy of Prematurity. *JAMA Ophthalmol.* 2017 Sep 1;135(9):947-953. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.2697.
328. Медведь ВІ, Жук СІ, Коньков ДГ, Булавенко ОВ, Ткаченко РО, Кукуруза ІЛ. Тяжка прееклампсія. CALM DOWN – алгоритм дій медичного персоналу. *Здоров'є жінки.* 2017.10 (126):28-33.
329. Wright D, Nicolaides KH. Aspirin delays the development of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2019 Jun;220(6):580.e1-580.e6. doi: 10.1016/j.ajog.2019.02.034.
330. Fernández Alba JJ, Mesa Páez C, Vilar Sánchez Á, Soto Pazos E, González Macías MDC, Serrano Negro E, et al. Overweight and obesity at risk factors for hypertensive states of pregnancy: a retrospective cohort study. *Nutr Hosp.* 2018 Aug 2;35(4):874-880. doi: 10.20960/nh.1702.

331. Janbakhishov T, Çağlayan E, Acet F, Altunyurt S, Özer E. Effect of vascular endothelial growth factor on fetal vessels among obese pregnant women. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020 Nov;151(2):231-236. doi: 10.1002/ijgo.13346.
332. Зелінка-Хобзей ММ. Ендотеліальний фактор росту судин як маркер ендотеліальної дисфункції у вагітних жінок із ожирінням. *Актуальні проблеми сучасної медицини.* 2020;Т.20, 2(70):50-54.
333. Holin AM, Hodzhaeva ZS, Gus AI. Three-dimensional energy Doppler assessment of the vascularization of the placental bed in predicting preeclampsia in the first trimester. *Akusherstvo i ginekologija.* 2018;2:36-43. doi:10.18565/aiq.2018.2.36-43.
334. Tang Y, Ye W, Liu X, Lv Y, Yao C, Wei J. VEGF and sFLT-1 in serum of PIH patients and effects on the foetus. *Exp Ther Med.* 2019 Mar;17(3):2123-2128. doi: 10.3892/etm.2019.7184.
335. Veropotveljan PN, Radchenko VV, Cehmistrenko IS. The problem of preeclampsia is far from being resolved. *Zdorov'ye zhenshchiny.* 2017;1(117):25-30.
336. Jakovleva NJu, Hazova EL, Vasil'evaEJu, Zazerskaja IE. The ratio of angiogenic and antiangiogenic factors in preeclampsia. *Original'naja stat'ja. Original article.* 2016;22(5):488-494.
337. Миронов АВ, Торчинов АМ, Умаханова ММ, Галачиев ОВ, Османова СР, Филиппов АВ, и др. Оценка степени тяжести эндотелиальной дисфункции при осложнениях беременности. *Трудный пациент.* 2018;Т.16(8-9):30-36. doi: 10.24411/2074-1995-2018-10006.
338. Esposito K, Ciotola M, Schisano B, Gualdiero R, Sardelli L, Misso L, et al. Giugliano Endothelial Microparticles Correlate with Endothelial Dysfunction in Obese Women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2006;91(9):3676-9. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0851>.

339. Zelinka-Khobzey MM, Tarasenko KV, Mamontova TV. Assessment of endothelial dysfunction in pregnant women with obesity and preeclampsia. *Wiadomości Lekarskie*. 2021;Vol 74, Issue 8:1905-1999.
340. Redman CWG, Sargent IL. Circulating Microparticles in Normal Pregnancy and Pre-Eclampsia. *Placenta*. 2008;29:73-7 doi: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2007.11.016>.
341. Paudel KR, Panth N, Kim DW. Circulating Endothelial Microparticles: A Key Hallmark of Atherosclerosis Progression. *Scientifica*, 2016(2):1-9. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/8514056>.
342. Marques FK, Campos FM, Filho OA, Carvalho AT, Dusse LM, Gomes KB. Circulating microparticles in severe preeclampsia. *Clin Chim Acta*. 2012 Dec 24;414:253-8. doi: 10.1016/j.cca.2012.09.023.
343. Petrozella L, Mahendroo M, Timmons B, Roberts S, McIntire D, Alexander JM. Endothelial microparticles and the antiangiogenic state in preeclampsia and the postpartum period. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Aug;207(2):140.e20-6. doi: 10.1016/j.ajog.2012.06.011.
344. González-Quintero VH, Smarkusky LP, Jiménez JJ, Mauro LM, Jy W, Hortsman LL, et al. Elevated plasma endothelial microparticles: preeclampsia versus gestational hypertension. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 Oct;191(4):1418-24. doi: 10.1016/j.ajog.2004.06.044.
345. Чекаліна НІ. Показники ендотеліальної дисфункції у хворих на аутоімунний тиреоїдит у поєднанні з ішемічною хворобою серця. *J. Clin. Exp. Med. Res*. 2016;4(2):293-302.
346. Чекалина НИ. Корреляционные связи между показателями системного воспаления, липидного спектра и тиреоидной функции у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом. *Вестник ВГМУ*. 2016;Т. 15(5):7-17.
347. Trunov A, Obukhova O, Gorbenko O. Cytokines and endothelial adhesion molecules (sVCAM 1) in preeclampsia. *Bioscience and Biotechnology*. 2013;4:352-355.

348. Anim-Nyame N, Gamble J, Sooranna SR, Microvascular permeability is related to circulating levels of tumour necrosis factor- α in preeclampsia. *J Cardiovascular Research*. 2003;58:162-9.
349. Kashanian M, Aghbali F, Mahali N. Evaluation of the diagnostic value of the firsttrimester maternal serum high-sensitivity C-reactive protein level for prediction of pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res*. 2013 Dec;39(12):1549-54. doi: 10.1111/jog.12105.
350. Cetin I, Mazzocco MI, Giardini V, Cardellicchio M, Calabrese S, Algeri P, et al. PlGF in a clinical setting of pregnancies at risk of preeclampsia and/or intrauterine growth restriction. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017 Jan;30(2):144-149. doi: 10.3109/14767058.2016.1168800.
351. Pinheiro MB, Martins-Filho OA, Mota APL, Alpoim PN, Godoi LC, Silveira ACO, et al. Severe preeclampsia goes along with a cytokine network disturbance towards a systemic inflammatory state, *Cytokine*. 2013 Apr;62(1):165-73. doi: 10.1016/j.cyto.2013.02.027.
352. Hayes EK, Lechowicz A, Petrik JJ, Storozhuk Y, Paez-Parent S, Dai Q, et al. Adverse fetal and neonatal outcomes associated with a life-long high fat diet: role of altered development of the placental vasculature. *PLoS One*. 2012;7(3):e33370. doi: 10.1371/journal.pone.0033370.
353. Тарасенко КВ. Ендотеліальна дисфункція фетоплацентарного комплексу у жінок з ожирінням. *Oxford J Scientific Research*. 2015;1(9):840-846.
354. Зелінка-Хобзей ММ, Тарасенко КВ. Гістоморфологічні особливості плацент у жінок із ожирінням та преєклампсією. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2021;Т.6, 3(31):85-95.
355. Wubale Y, Tolera A. Gross morphological study of placenta in preeclampsia mothers. *Anatomy Journal of Africa*. 2017;6(2):977-981.

356. Medhi B, Tatwade Y. Gross Morphological Changes in Placenta of Hypertensive Pregnancy. *Scholars Journal of Applied Medical Sciences*. 2018;6(5):2029-2035. doi: 10.21276/sjams.2018.6.5.32.
357. Chhatwal J, Chaudhary DN, Chauhan N. Placental changes in hypertensive pregnancy: a comparison with normotensive pregnancy. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2018;7(9):3808-3813. doi: 10.18203/2320-1770.ijrcog20183799.
358. Ezeigwe CO, Okafor CI, Eleje GU, Udigwe GO, Anyiam DC. Placental Peripartum Pathologies in Women with Preeclampsia and Eclampsia. *Obstet Gynecol Int*. 2018 Sep 20; 2018: 9462938. doi: 10.1155/2018/9462938.
359. Shanmugasam K, Vaithy A, Samal R, Uma Devi K, Sowmya R. Histopathological study of placental changes associated with pre-eclampsia and eclampsia in a tertiary care centre of Puducherry. *IP Arch Cytol Histopathol Res*. 2019;4(1):57-60 doi: 10.18231/2456-9267.2019.0009.
360. Sahay B, Talukdar L, Sahay P, Datta D, Chaubey R. Comparative study between histological changes in placenta from pre-eclampsia cases and normal pregnancy with special reference to cytotrophoblastic cell hyperplasia, villous stromal fibrosis and fibrinoid necrosis. *Int J Res Med Sci*. 2016;(4):4884-4888. doi: 10.18203/2320-6012.ijrms20163785.
361. Rana S, Diwan Y, Chauhan RS, Diwan D, Gupta A. Comparative study of histology of placenta in normotensive and hypertensive cases. *J Med Sci Clin Res*. 2017;5(3):18635-18640. doi: 10.18535/jmscr/v5i3.60.
362. Tandon V, Hiwale S, Amle D, Nagaria T, Patra PK. Assessment of Serum Vascular Endothelial Growth Factor Levels in Pregnancy-Induced Hypertension Patients. *J Pregnancy*. 2017;2017:3179670. doi: 10.1155/2017/3179670.
363. Karaman S, Hollmen M, Robciuc MR, Alitalo A, Nurmi H, Morf B, et al. Blockade of VEGF-C and VEGF-D modulates adipose tissue

- inflammation and improves metabolic parameters under high-fat diet. *Mol Metab.* 2014 Dec 4;4(2):93-105. doi: 10.1016/j.molmet.2014.11.006.
364. Dubova EA, Pavlov KA, Borovkova EI, Bayramova MA, Makarov IO, Shchegolev AI Vascular endothelial growth factor and its receptors in the placenta of pregnant women with obesity. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2011;151:253-258.
365. Salvolini E, Vignini A, Sabbatinelli J, Lucarini G, Pompei V, Sartini D, et al. Nitric oxide synthase and VEGF expression in full-term placentas of obese women. *Histochem Cell Biol.* 2019 Dec;152(6):415-422. doi: 10.1007/s00418-019-01819-y.
366. Lecarpentier E, Tsatsaris V. Angiogenic balance (sFlt-1/PlGF) and preeclampsia. *Ann Endocrinol (Paris).* 2016 Jun;77(2):97-100. doi: 10.1016/j.ando.2016.04.007.
367. Zelinka-Khobzey MM, Tarasenko KV, Mamontova TV, Shlykova OA. Characteristics of CD68⁺ and CD163⁺ expression in placenta of women with preeclampsia and obesity. *Wiadomości Lekarskie.* 2021;Vol 74, Issue 9:2152-2158.
368. Carney E. Altered placental macrophages in pre-eclampsia. *Nat Rev Nephrol.* 2016;12:378 doi: <https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.78>.
369. Schlieffsteiner C, Peinhaupt M, Kopp S, Lögl J, Lang-Olip I, Hiden U, et al. Human Placental Hofbauer Cells Maintain an Anti-inflammatory M2 Phenotype despite the Presence of Gestational Diabetes Mellitus. *Front Immunol.* 2017 Jul 31;8:888. doi: 10.3389/fimmu.2017.00888..
370. Laskewitz A, van Benthem KL, Kieffer TEC, Faas MM, Verkaik-Schakel RN, Plösch T, et al. The influence of maternal obesity on macrophage subsets in the human decidua. *Cellular Immunology.* 2019 Feb;336:75-82. DOI: 10.1016/j.cellimm.2019.01.002.
371. Milosevic-Stevanovic J, Krstic M, Radovic-Janosevic D, Popovic J, Tasic M, Stojnev S. Number of decidual natural killer cells & macrophages

- in pre-eclampsia. *Indian J Med Res.* 2016 Dec;144(6):823-830. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_776_15.
372. Prins JR, Faas MM, Melgert BN, Huitema S, Timmer A, Hylkema MN, Erwich JJHM. Altered expression of immune-associated genes in first-trimester human decidua of pregnancies later complicated with hypertension or foetal growth restriction. *Placenta.* 2012 May;33(5):453-5. doi: 10.1016/j.placenta.2012.02.010.
373. Melgert BN, Spaans F, Borghuis T, Klok PA, Groen B, Bolt A, et al. Pregnancy and preeclampsia affect monocyte subsets in humans and rats. *PLoS One.* 2012;7(9):e45229. doi: 10.1371/journal.pone.0045229.
374. Lockwood CJ, Basar M, Kayisli UA, Guzeloglu-Kayisli O, Murk W, Wang J, et al. Interferon-gamma protects first-trimester decidual cells against aberrant matrix metalloproteinases 1, 3, and 9 expression in preeclampsia. *Am J Pathol.* 2014 Sep;184(9):2549-59. doi: 10.1016/j.ajpath.2014.05.025.
375. Mantovani A, Biswas SK, Galdiero MR, Sica A, Locati M. Macrophage plasticity and polarization in tissue repair and remodelling. *J. Pathol.* 2013;229:176-185. doi: 10.1002/path.4133. Epub 2012 Nov 29.
376. Roberts KA, Riley SC, Reynolds RM, Barr S, Evans M, Statham A, et al. Placental structure and inflammation in pregnancies associated with obesity. *J Pathol.* 2013 Jan;229(2):176-85. doi: 10.1002/path.4133.
377. Rogers LM, Serezani CH, Eastman AJ, Hasty AH, Englund-Ögge L, Jacobsson B, et al. Palmitate induces apoptotic cell death and inflammasome activation in human placental macrophages. *Placenta.* 2020 Jan 15;90:45-51. doi: 10.1016/j.placenta.2019.12.009.
378. Peracoli MT, Bannwart CF, Cristofalo R, Borges VTM, Costa RAA, Witkin SS, et al. Increased reactive oxygen species and tumor necrosis factor-alpha production by monocytes are associated with elevated levels of uric acid in pre-eclamptic women. *Am J Reprod Immunol.* 2011 Dec;66(6):460-7. doi: 10.1111/j.1600-0897.2011.01016.x.

379. Spradley FT, Palei AC, Granger JP. Immune Mechanisms Linking Obes Preeclamp Biomol. 2015;5(4):3142-3176. doi:10.3390/biom5043142.
380. Shashar M, Chernichovski T, Pasvolsky O, Levi Sh, Grupper A, Hershkovitz R, et al. Vascular Endothelial Growth Factor Augments Arginine Transport and Nitric Oxide Generation via a KDR Receptor Signaling Pathway. *Kidney Blood Press Res.* 2017;42(2):201-208. doi: 10.1159/000476016.
381. Lukyanova YuS, Gureev VV, Kolesnichenko PD, Danilenko LM, Gudyrev OS, Pokrovskaya TG, et al. Comparative study of the pharmacological effects of Venarus Plus, Venarus, and Detralex on L-NAME-induced endothelial dysfunction, venous tone and platelet aggregation. *AVFT.* 2020;Vol. 39, Issue 5:550-555. doi: 10.5281/zenodo.4266493
382. Khalaf D, Krüger M, Wehland M, Infanger M, Grimm D. The Effects of Oral L-Arginine and L-Citrulline Supplementation on Blood Pressure. *Nutrients.* 2019;11(7):1679. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11071679>.
383. Ali TM, Abo-Salem OM, Esawy BH, Askary A. The Potential Protective Effects of Diosmin on Streptozotocin-Induced Diabetic Cardiomyopathy in Rats. *Am J Med Sci.* 2020;359(1):32-41. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2019.10.005>.
384. Selim M, Eraslan AG. The effect of diosmin against liver damage caused by cadmium in rats. *J Food Biochem.* 2019 Sep;43(9):e12966. doi: 10.1111/jfbc.12966.
385. Song J, Lee K, Park SW, Chung H, Jung D, Na YR, et al. Lactic Acid Upregulates VEGF Expression in Macrophages and Facilitates Choroidal Neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018 Jul 2;59(8):3747-3754. doi: 10.1167/iops.18-23892.
386. Asemota O, Bryson L, Fogel J. Neonatal outcomes in obese pregnant women who develop preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2020 Jul;21:191-196. doi: 10.1016/j.preghy.2020.05.016.
387. Посохова СП, Ніколаєва СВ, Ніточко КО. Питання профілактики преєклампсії у жінок з ожирінням. *Health of woman.* 2020.4(150):61-66; doi 10.15574/HW.2020.150.61

ДОДАТКИ

Додаток А1

Наявність супутньої та екстрагенітальної патології у обстежених вагітних жінок з фізіологічною масою тіла та фізіологічним перебігом вагітності (контрольна група), з супутнім ожирінням та з преєклампсією (абс. число, %)

Екстрагенітальні захворювання	Вагітні з контрольної групи (n=33)		Вагітні з фізіологічною масою тіла та преєклампсією (n=13)		Вагітні з ожирінням I-III ступенів (n=155)		Вагітні з ожирінням I-III ступенів та преєклампсією (n=54)	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Захворювання серцево-судинної системи	5	15,15	4	30,76 p1	51	32,90 p2, p4	20	37,04 p3, p4, p6
Захворювання сечовидільної системи	4	12,12	4	30,76 p7	27	17,42 p8	14	25,93 p9, p10
Захворювання нервової системи	2	6,06	2	15,38 p11	39	25,16 p12, p14	18	33,33 p13, p15, p16
Захворювання судин	2	6,06	1	7,69 p17	27	17,42 p18, p20	5	9,26 p19, p21
Захворювання системи крові	4	12,12	3	23,07 p22	29	18,71 p23	9	16,66 p24
Захворювання ендокринної системи	3	9,09	2	15,38 p25	28	18,06 p26, p28	9	16,66 p27, p29
Захворювання травної системи	3	9,09	3	23,07 p30	30	19,35 p31	16	29,63 p32, p33, p34

Примітка до додатка А1:

p₁ – достовірність відмінностей при порівнянні показників у групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із фізіологічною масою тіла та ПЕ (OR 2,489; 95% CI [0,548-11,314], p<0,05);

p₂ – достовірність відмінностей при порівнянні показників у групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів (OR 2,746; 95% CI [1,001-7,531], p<0,05);

p₃ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ (OR 3,294; 95% CI [1,096-9,899], p<0,05);

p₄ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла та ПЕ із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів (OR 1,103; 95% CI [0,324-3,754], p<0,05);

p₅ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла та ПЕ із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ (OR 1,324; 95% CI [0,360-4,861], p<0,05);

p₆ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням I-III ступенів із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ (OR 1,200; 95% CI [0,629-2,289], p<0,05);

p₇ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із фізіологічною масою тіла та ПЕ (OR 3,222; 95% CI [0,667-15,563], p<0,05);

p₈ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів (OR 1,529; 95% CI [0,497-4,710], p<0,05);

p₉ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ (OR 2,538; 95% CI [0,757-8,507], p<0,05);

p₁₀ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням I-III ступенів із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ (OR 1,659; 95% CI [0,794-3,466], p<0,05);

p₁₁ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із фізіологічною масою тіла та ПЕ (OR 2,818; 95% CI [0,353-22,495], p<0,05);

p₁₂ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів (OR 3,567; 95% CI [0,807-15,763], p<0,05);

p₁₃ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ (OR 7,750; 95% CI [1,665-36,071], p<0,05);

p₁₄ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла та ПЕ із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів (OR 1,849; 95% CI [0,393-8,710], p<0,05);

p₁₅ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла та ПЕ із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ (OR 2,750; 95% CI [0,550-13,749], p<0,05);

p₁₆ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням I-III ступенів із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ (OR 1,487; 95% CI [0,759-2,912], p<0,05);

p₁₇ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із фізіологічною масою тіла та ПЕ (OR 1,271; 95% CI [0,107-15,599], p<0,05);

p₁₈ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів (OR 3,270; 95% CI [0,738-14,492], p<0,05);

p₁₉ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ (OR 1,582; 95% CI [0,289-8,661], p<0,05);

p₂₀ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла та ПЕ із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів (OR 2,531; 95% CI [0,316-20,298], p<0,05);

p₂₁ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла та ПЕ із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ (OR 1,224; 95% CI [0,131-11,479], p<0,05);

p₂₂ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із фізіологічною масою тіла та ПЕ (OR 2,175; 95% CI [0,413-11,446], p<0,05);

p₂₃ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів (OR 1,669; 95% CI [0,544-5,117], p<0,05);

p₂₄ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ (OR 1,450; 95% CI [0,408-5,147], p<0,05);

p₂₅ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із фізіологічною масою тіла та ПЕ (OR 3,000; 95% CI [0,520-17,317], p<0,05);

p₂₆ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів (OR 2,205; 95% CI [0,628-7,737], p<0,05);

p₂₇ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ (OR 2,000; 95% CI [0,500-7,997], p<0,05);

p₂₈ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла та ПЕ із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів (OR 1,213; 95% CI [0,254-5,778], p<0,05);

p₂₉ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла та ПЕ із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ (OR 1,100; 95% CI [0,207-5,832], p<0,05);

p₃₀ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із фізіологічною масою тіла та ПЕ (OR 3,000; 95% CI [0,520-17,317], p<0,05);

p₃₁ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів (OR 2,400; 95% CI [0,686-8,393], p<0,05);

p₃₂ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ (OR 4,103; 95% CI [1,094-15,385], p<0,05);

p₃₃ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла та ПЕ із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ (OR 1,404; 95% CI [0,341-5,785], p<0,05);

p₃₄ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням I-III ступенів із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ (OR 1,754; 95% CI [0,865-3,558], p<0,05).

Акушерсько-гінекологічний анамнез у обстежених вагітних жінок з фізіологічною масою тіла та з ожирінням (абс. число, %)

Акушерсько-гінекологічний анамнез	Вагітні з фізіологічною масою тіла, (n=46)		Вагітні з ожирінням I ст., (n=114)		Вагітні з ожирінням II-III ст., (n=95)	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Першовагітні	28	60,87	53	46,49	46	48,42 p1
Повторновагітні	18	39,13	61	53,51 p2	49	51,58 p3, p4
Позаматкова вагітність	0	0	1	0,87	1	1,05 p5
Штучні аборти	6	13,04	16	14,04 p6	18	18,94 p7, p8
Мимовільні викидні	2	4,34	16	14,04 p9	21	22,11 p10, p11
Непліддя	0	0	5	4,39	10	10,53 p12
Рубець на матці	1	2,17	6	5,26 p13	7	7,37 p14, p15

Примітка до додатка А2:

p₁ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням I ступеня із групою вагітних із ожирінням II-III ступенів (OR 1,080; 95% CI [0,626-1,864], p<0,05);

p₂ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із ожирінням I ступеня (OR 1,790; 95% CI [0,892-3,595], p<0,05);

p₃ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із ожирінням II-III ступенів (OR 1,657; 95% CI [0,810-3,390], p<0,05);

p₄ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням I ступеня із групою вагітних із ожирінням II-III ступенів (OR 1,151; 95% CI [0,536-1,597], p<0,05);

p₅ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням I ступеня із групою вагітних із ожирінням II-III ступенів (OR 1,202; 95% CI [0,074-19,481], p<0,05);

p₆ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із ожирінням I ступеня (OR 1,088; 95% CI [0,397-2,982], p<0,05);

p₇ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із ожирінням II-III ступенів (OR 1,558; 95% CI [0,573-4,235], p<0,05);

p₈ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням I ступеня із групою вагітних із ожирінням II-III ступенів (OR 1,432; 95% CI [0,685-2,991], p<0,05);

p₉ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із ожирінням I ступеня (OR 3,592; 95% CI [0,792-16,299], p<0,05);

p₁₀ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із ожирінням II-III ступенів (OR 6,243; 95% CI [1,396-27,915], p<0,05);

p₁₁ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням I ступеня із групою вагітних із ожирінням II-III ступенів (OR 1,738; 95% CI [0,849-3,560], p<0,05);

p₁₂ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням I ступеня із групою вагітних із ожирінням II-III ступенів (OR 2,565; 95% CI [0,845-7,785], p<0,05);

p₁₃ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із ожирінням I ступеня (OR 2,500; 95% CI [0,293-21,364], p<0,05);

p₁₄ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із ожирінням II-III ступенів (OR 3,580; 95% CI [0,427-29,998], p<0,05);

p₁₅ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням I ступеня із групою вагітних із ожирінням II-III ступенів (OR 1,432; 95% CI [0,464-4,416], p<0,05);

Частота виникнення ускладнень під час вагітності у жінок із фізіологічною масою тіла, супутнім ожирінням без застосування ЛПК та на фоні застосування ЛПК (абс. число, %)

Ускладнення вагітності:	Вагітні із фізіологічною масою тіла, (n=33)		Вагітні із ожирінням I ступеня, (n=49)		Вагітні із ожирінням I ст., які використовували ЛПК, (n=40)		Вагітні із ожирінням II-III ст., (n=41)		Вагітні із ожирінням II-III ст., які використовували ЛПК, (n=25)	
	A	%	A	%	A	%	A	%	A	%
Загроза пізнього мимовільного викидня	0	0	7	14,29	4	10,00	8	19,51 p1	4	16,00 p2
Загроза передчасних пологів	0	0	8	16,33	5	12,50	8	19,51 p3	3	12,00
Порушення структури та функції плаценти (за даними УЗД)	1	3,03	14	26,53 p4	5	12,50 p5	14	34,15 p6, p8	5	20,00 p7, p9
ЗРП	0	0	1	2,04	0	0	1	2,44 p10	0	0
Сповільнений кровотік в артеріях пуповини	0	0	2	4,08	0	0	2	4,88 p11	0	0
БПП (7 балів і нижче)	0	0	2	4,08	0	0	3	7,32 p12	1	4,00
Дистрес плода	0	0	0	0	0	0	1	2,44	0	0
Багатоводдя	0	0	2	4,08	0	0	4	9,76 p13	1	4,00
Маловоддя	0	0	7	14,29	3	7,50	8	19,51 p14	3	12,00 p15
Внутрішньоутробне інфікування	0	0	6	12,24	4	10,00 p16	7	17,07 p17	2	8,00
Анемія	0	0	12	24,49	5	12,50	13	31,71 p18	5	20,00 p19

Примітка до додатка АЗ:

p1 – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням I ступеня із групою вагітних із ожирінням II-III ступенів (OR 1,455; 95% CI [0,478-4,423], p<0,05);

p₂ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням I ступеня, які застосовували ЛПК із групою вагітних із ожирінням II-III ступенів, які застосовували ЛПК (OR 1,714; 95% CI [0,388-7,582], p<0,05);

p₃ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням I ступеня із групою вагітних із ожирінням II-III ступенів (OR 1,242; 95% CI [0,421-3,666], p<0,05);

p₄ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із ожирінням I ступеня (OR 17,920; 95% CI [2,205-145,632], p<0,05);

p₅ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із ожирінням I ступеня, які застосовували ЛПК (OR 4,571; 95% CI [0,507-41,255], p<0,05);

p₆ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із ожирінням II-III ступенів (OR 16,593; 95% CI [2,047-134,478], p<0,05);

p₇ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із ожирінням II-III ступенів, які застосовували ЛПК (OR 8,000; 95% CI [0,870-73,553], p<0,05);

p₈ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням I ступеня із групою вагітних із ожирінням II-III ступенів (OR 1,296; 95% CI [0,530-3,172], p<0,05);

p₉ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням I ступеня, які застосовували ЛПК із групою вагітних із ожирінням II-III ступенів, які застосовували ЛПК (OR 1,750; 95% CI [0,451-6,790], p<0,05);

p₁₀ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням I ступеня із групою вагітних із ожирінням II-III ступенів (OR 1,200; 95% CI [0,073-19,802], p<0,05);

p₁₁ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням I ступеня із групою вагітних із ожирінням II-III ступенів (OR 1,205; 95% CI [0,162-8,953], p<0,05);

p₁₂ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням I ступеня із групою вагітних із ожирінням II-III ступенів (OR 1,855; 95% CI [0,295-11,677], p<0,05);

p₁₃ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням I ступеня із групою вагітних із ожирінням II-III ступенів (OR 2,541; 95% CI [0,441-14,638], p<0,05);

p₁₄ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням I ступеня із групою вагітних із ожирінням II-III ступенів (OR 1,455; 95% CI [0,478-4,423], p<0,05);

p₁₅ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням I ступеня, які застосовували ЛПК із групою вагітних із ожирінням II-III ступенів, які застосовували ЛПК (OR 1,682; 95% CI [0,312-9,070], p<0,05);

p₁₆ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням I ступеня із групою вагітних із ожирінням I ступеня, які застосовували ЛПК (OR 1,000; 95% CI [0,299-3,347], p<0,05);

p₁₇ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням I ступеня із групою вагітних із ожирінням II-III ступенів (OR 1,475; 95% CI [0,454-4,800], p<0,05);

p₁₈ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням I ступеня із групою вагітних із ожирінням II-III ступенів (OR 1,432; 95% CI [0,567-3,612], p<0,05);

p₁₉ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням I ступеня, які застосовували ЛПК із групою вагітних із ожирінням II-III ступенів, які застосовували ЛПК (OR 1,750; 95% CI [0,451-6,790], p<0,05).

**Аналіз перебігу вагітності у жінок із фізіологічною масою тіла, супутнім ожирінням та ПЕ без застосування ЛПК та на фоні застосування ЛПК
(абс. число, %)**

Ускладнення вагітності:	Вагітні із фізіологічною масою тіла та ПЕ, (n=13)		Вагітні із ожирінням I ст. та ПЕ, (n=19)		Вагітні із ожирінням I ст та ПЕ, яка маніфестувала на фоні застосування ЛПК, (n=6)		Вагітні із ожирінням II-III ст. та ПЕ, (n=22)		Вагітні із ожирінням II-III ст. та ПЕ, яка маніфестувала на фоні застосування ЛПК, (n=7)	
	A	%	A	%	A	%	A	%	A	%
Загроза пізнього самовільного викидня	1	7,69	3	15,79 p1	1	16,66 p2, p5	5	22,73 p3, p6	1	14,29 p4
Загроза передчасних пологів	1	7,69	4	21,05 p7	1	16,66 p8	4	18,18 p9	1	14,29 p10
ЗРП	1	7,69	2	10,53 p11	0	0	2	9,09	0	0
Порушення структури та функції плаценти (за даними УЗД)	4	30,77	4	21,05	1	16,66	4	18,18	1	14,29
Сповільнений кровотік в артеріях пуповини	1	7,69	2	10,53 p12	0	0	3	13,64 p13, p14	0	0
БПП (7 балів і нижче)	1	7,69	0	0	0	0	2	9,09 p15	0	0
Дистрес плода	1	7,69	0	0	0	0	1	4,55	0	0
Багатоводдя	1	7,69	1	5,26	1	16,66 p16, p19	3	13,64 p17, p20	1	14,29 p18, p21
Маловоддя	2	15,38	2	10,53	0	0	1	4,55	1	14,29 p22
Внутрішньоутробне інфікування	2	15,38	5	26,32 p23	1	16,66	4	18,18 p24	1	14,29
Анемія	2	15,38	4	21,05 p25	0	0	3	13,64	0	0

Примітка до додатка А4:

p₁ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла та ПЕ із групою вагітних із ожирінням I ступеня та ПЕ (OR 2,250; 95% CI [0,207-24,403], p<0,05);

p₂ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла та ПЕ із групою вагітних із ожирінням I ступеня та ПЕ, що маніфестувала на фоні застосування ЛПК (OR 2,400; 95% CI [0,124-46,394], p<0,05);

- p₃ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла та ПЕ із групою вагітних із ожирінням II-III ступенів та ПЕ (OR 3,529; 95% CI [0,364-34,186], p<0,05);
- p₄ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла та ПЕ із групою вагітних із ожирінням II-III ступенів та ПЕ, що маніфестувала на фоні застосування ЛПК (OR 2,000; 95% CI [0,106-37,832], p<0,05);
- p₅ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням I ступеня та ПЕ із групою вагітних із ожирінням I ступеня та ПЕ, що маніфестувала на фоні застосування ЛПК (OR 1,067; 95% CI [0,090-12,686], p<0,05);
- p₆ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням I ступеня та ПЕ із групою вагітних із ожирінням II-III ступенів та ПЕ (OR 1,569; 95% CI [0,321-7,660], p<0,05);
- p₇ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла та ПЕ із групою вагітних із ожирінням I ступеня та ПЕ (OR 3,200; 95% CI [0,315-32,533], p<0,05);
- p₈ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла та ПЕ із групою вагітних із ожирінням I ступеня та ПЕ, що маніфестувала на фоні застосування ЛПК (OR 2,400; 95% CI [0,124-46,394], p<0,05);
- p₉ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла та ПЕ із групою вагітних із ожирінням II-III ступенів та ПЕ (OR 2,667; 95% CI [0,265-26,862], p<0,05);
- p₁₀ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла та ПЕ із групою вагітних із ожирінням II-III ступенів та ПЕ, що маніфестувала на фоні застосування ЛПК (OR 2,000; 95% CI [0,106-37,832], p<0,05);
- p₁₁ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла та ПЕ із групою вагітних із ожирінням I ступеня та ПЕ (OR 1,412; 95% CI [0,115-17,401], p<0,05);
- p₁₂ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла та ПЕ із групою вагітних із ожирінням I ступеня та ПЕ (OR 1,412; 95% CI [0,115-17,401], p<0,05);
- p₁₃ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла та ПЕ із групою вагітних із ожирінням II-III ступенів та ПЕ (OR 1,895; 95% CI [0,176-20,387], p<0,05);

- p₁₄ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням I ступеня та ПЕ із групою вагітних із ожирінням II-III ступенів та ПЕ (OR 1,342; 95% CI [0,200-9,019], p<0,05);
- p₁₅ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла та ПЕ із групою вагітних із ожирінням II-III ступенів та ПЕ (OR 1,200; 95% CI [0,098-14,691], p<0,05);
- p₁₆ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла та ПЕ із групою вагітних із ожирінням I ступеня та ПЕ, що маніфестувала на фоні застосування ЛПК (OR 2,400; 95% CI [0,124-46,394], p<0,05);
- p₁₇ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла та ПЕ із групою вагітних із ожирінням II-III ступенів та ПЕ (OR 1,895; 95% CI [0,176-20,387], p<0,05);
- p₁₈ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла та ПЕ із групою вагітних із ожирінням II-III ступенів та ПЕ, що маніфестувала на фоні застосування ЛПК (OR 2,000; 95% CI [0,106-37,832], p<0,05);
- p₁₉ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням I ступеня та ПЕ із групою вагітних із ожирінням I ступеня та ПЕ, що маніфестувала на фоні застосування ЛПК (OR 3,600; 95% CI [0,190-68,345], p<0,05);
- p₂₀ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням I ступеня та ПЕ із групою вагітних із ожирінням II-III ступенів та ПЕ (OR 2,842; 95% CI [0,270-29,898], p<0,05);
- p₂₁ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням II-III ступенів та ПЕ із групою вагітних із ожирінням II-III ступенів та ПЕ, що маніфестувала на фоні застосування ЛПК (OR 1,056; 95% CI [0,092-12,138], p<0,05);
- p₂₂ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням II-III ступенів та ПЕ із групою вагітних із ожирінням II-III ступенів та ПЕ, що маніфестувала на фоні застосування ЛПК (OR 3,500; 95% CI [0,189-64,673], p<0,05);
- p₂₃ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла та ПЕ із групою вагітних із ожирінням I ступеня та ПЕ (OR 1,964; 95% CI [0,318-12,124], p<0,05);
- p₂₄ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла та ПЕ із групою вагітних із ожирінням II-III ступенів та ПЕ (OR 1,222; 95% CI [0,191-7,818], p<0,05);

p_{25} – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла та ПЕ із групою вагітних із ожирінням I ступеня та ПЕ (OR 1,467; 95% CI [0,227-9,490], $p < 0,05$).

Перебіг преєклампсій у жінок досліджуваних груп

Ускладнення вагітності:	Вагітні із фізіологічною масою тіла та ПЕ, (n=13)		Вагітні із ожирінням I ст. та ПЕ, (n=19)		Вагітні із ожирінням I ст та ПЕ, яка маніфестувала на фоні застосування ЛПК, (n=6)		Вагітні із ожирінням II-III ст. та ПЕ, (n=22)		Вагітні із ожирінням II-III ст. та ПЕ, яка маніфестувала на фоні застосування ЛПК, (n=7)	
	A	%	A	%	A	%	A	%	A	%
Помірна преєклампсія	12	92,31	16	84,21	5	83,33	15	68,18	6	85,71 p1
Тяжка преєклампсія	1	7,7	1	5,26	0	0	2	9,09 p2, p3	0	0
Поєднана преєклампсія	0	0	2	10,53	1	16,66 p4	5	22,73 p5	1	14,29
Рання преєклампсія	0	0	0	0	0	0	3	13,64 p6	0	0
Пізня преєклампсія	13	100,0	19	100,0	6	100,0	19	86,36	7	100,0

Примітка до додатка А5:

p₁ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням I ступеня та ПЕ, що маніфестувала на фоні застосування ЛПК із групою вагітних із ожирінням II-III ступенів та ПЕ, що маніфестувала на фоні застосування ЛПК (OR 1,200; 95% CI [0,059-24,473], p<0,05);

p₂ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла та ПЕ із групою вагітних із ожирінням II-III ступенів та ПЕ (OR 1,200; 95% CI [0,098-14,691], p<0,05);

p₃ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних ожирінням I ступеня та ПЕ із групою вагітних із ожирінням II-III ступенів та ПЕ (OR 1,800; 95% CI [0,150-21,570], p<0,05);

p₄ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням I ступеня та ПЕ із групою вагітних із ожирінням I ступеня та ПЕ, що маніфестувала на фоні застосування ЛПК (OR 1,700; 95% CI [0,126-22,874], p<0,05);

p_5 – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням I ступеня та ПЕ із групою вагітних із ожирінням II-III ступенів та ПЕ (OR 2,500; 95% CI [0,425-14,711], $p < 0,05$);

p_6 – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням I ступеня та ПЕ із групою вагітних із ожирінням II-III ступенів та ПЕ (OR 2,500; 95% CI [0,425-14,711], $p < 0,05$).

Ускладнення в пологах у жінок з ожирінням різного ступеня

Ускладнення пологів	Вагітні із фізіологічною масою тіла (n=33)		Вагітні із фізіологічною масою тіла та ПЕ (n=13)		Вагітні із ожирінням I-III ст. (n=90)		Вагітні із ожирінням I-III ст., які використовували ЛПК (n=65)		Вагітні із ожирінням I-III ст. та ПЕ (n=41)		Вагітні із ожирінням I-III ст. та ПЕ, яка маніфестувала на фоні застосування ЛПК (n=13)	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Передчасні пологи	0	0	2	15,38	4	4,44	0	0	7	17,07 p1, p2	1	7,69 p3
Вчасні пологи	32	96,96	9	69,23	82	91,11 p4	61	93,85 p5	33	80,49 p6	11	84,61 p7
Запізнілі пологи	1	3,03	2	15,38 p8	4	4,44	4	6,15 p9, p11	1	2,44	1	7,69 p10, p12
Слабкість пологової діяльності	4	12,12	2	15,38	14	15,55 p14, p18	9	13,85 p15	6	14,63 p16, p19	2	15,38 p17, p20
Дистрес плода	1	3,03	0	0	5	5,55 p21	2	3,08	1	2,44	2	15,38 p22, p23, p24
Травми пологових шляхів	3	9,09	1	7,69	15	16,66 p25	16	24,61 p26	7	17,07 p27, p29, p30, p31	3	23,07 p28, p32

Примітка до додатка А6:

- p1 – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла та ПЕ із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ (OR 1,132; 95% CI [0,204-6,275], $p < 0,05$);
- p2 – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням I-III ступенів із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ (OR 4,426; 95% CI [1,217-16,098], $p < 0,05$);
- p3 – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням I-III ступенів із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ, що маніфестувала на фоні застосування ЛПК (OR 1,792; 95% CI [0,185-17,395], $p < 0,05$);
- p4 – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла та ПЕ із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів (OR 4,556; 95% CI [1,142-18,173], $p < 0,05$);
- p5 – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла та ПЕ із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів, які застосовували ЛПК (OR 6,778; 95% CI [1,435-32,017], $p < 0,05$);
- p6 – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла та ПЕ із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ (OR 1,833; 95% CI [0,448-7,498], $p < 0,05$);
- p7 – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ, що маніфестувала на фоні застосування ЛПК (OR 1,333; 95% CI [0,245-7,249], $p < 0,05$);
- p8 – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із фізіологічною масою тіла та ПЕ (OR 5,818; 95% CI [0,479-70,621], $p < 0,05$);
- p9 – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів, які застосовували ЛПК (OR 2,098; 95% CI [0,225-19,568], $p < 0,05$);
- p10 – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ, що маніфестувала на фоні застосування ЛПК (OR 2,667; 95% CI [0,154-46,108], $p < 0,05$);
- p11 – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням I-III ступенів із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ, які застосовували ЛПК (OR 1,410; 95% CI [0,339-5,857], $p < 0,05$);

p12 – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ, що маніфестувала на фоні застосування ЛПК (OR 3,333; 95% CI [0,194-57,392], $p < 0,05$);

p13 – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із фізіологічною масою тіла та ПЕ (OR 1,318; 95% CI [0,211-8,249], $p < 0,05$);

p14 – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із вагітних із ожирінням I-III ступенів (OR 1,336; 95% CI [0,406-4,393], $p < 0,05$);

p15 – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із вагітних із ожирінням I-III ступенів, які застосовували ЛПК (OR 1,165; 95% CI [0,330-4,109], $p < 0,05$);

p16 – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ (OR 1,243; 95% CI [0,320-4,830], $p < 0,05$);

p17 – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ, що маніфестувала на фоні застосування ЛПК (OR 1,318; 95% CI [0,211-8,249], $p < 0,05$);

p18 – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла та ПЕ із групою вагітних із вагітних із ожирінням I-III ступенів (OR 1,013; 95% CI [0,202-5,073], $p < 0,05$);

p19 – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням I-III ступенів, які застосовували ЛПК із групою вагітних із вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ (OR 1,067; 95% CI [0,349-3,256], $p < 0,05$);

p20 – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням I-III ступенів, які застосовували ЛПК із групою вагітних із вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ, що маніфестувала на фоні застосування ЛПК (OR 1,131; 95% CI [0,214-5,968], $p < 0,05$);

p21 – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із вагітних із ожирінням I-III ступенів (OR 1,882; 95% CI [0,212-16,739], $p < 0,05$);

p22 – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ, що маніфестувала на фоні застосування ЛПК (OR 5,818; 95% CI [0,479-70,621], $p < 0,05$);

p23 – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням I-III ступенів із групою вагітних із вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ, що маніфестувала на фоні застосування ЛПК (OR 3,091; 95% CI [0,534-17,894], p<0,05);

p24 – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ із групою вагітних із вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ, що маніфестувала на фоні застосування ЛПК (OR 7,273; 95% CI [0,602-87,852], p<0,05);

p25 – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із вагітних із ожирінням I-III ступенів (OR 2,000; 95% CI [0,540-7,412], p<0,05);

p26 – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із вагітних із ожирінням I-III ступенів, які застосовували ЛПК (OR 3,265; 95% CI [0,877-12,153], p<0,05);

p27 – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ (OR 2,059; 95% CI [0,488-8,680], p<0,05);

p28 – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ, що маніфестувала на фоні застосування ЛПК (OR 3,000; 95% CI [0,520-17,317], p<0,05);

p29 – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла та ПЕ із групою вагітних із вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ (OR 2,471; 95% CI [0,275-22,214], p<0,05);

p30 – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням I-III ступенів із групою вагітних із вагітних із ожирінням I-III ступенів, які застосовували ЛПК (OR 1,633; 95% CI [0,740-3,601], p<0,05);

p31 – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням I-III ступенів із групою вагітних із вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ (OR 1,029; 95% CI [0,385-2,755], p<0,05);

p32 – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ із групою вагітних із вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ (OR 1,457; 95% CI [0,317-6,698], p<0,05).

Оперативні втручання в пологах у жінок з ожирінням різного ступеня

Операції та втручання	Вагітні із фізіологічною масою тіла (n=33)		Вагітні із фізіологічною масою тіла та ПЕ (n=13)		Вагітні із ожирінням I-III ст. (n=90)		Вагітні із ожирінням I-III ст., які використовували ЛПК (n=65)		Вагітні із ожирінням I-III ст. та ПЕ (n=41)		Вагітні із ожирінням I-III ст. та ПЕ, яка маніфестувала на фоні застосування ЛПК (n=13)	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Амніотомія/ Амніопункція	1	3,03	5	38,46 p1	17	18,88 p2	8	12,31 p3	13	31,71 p4, p6, p8	6	46,15 p5, p7, p9, p10
Індукція пологів	1	3,03	5	38,46 p11	11	12,22 p12	5	7,69 p13	6	14,63 p14	2	15,38 p15, p16, p17, p18
Стимуляція пологів	2	6,06	2	15,38 p19	14	15,55 p20, p24	9	13,85 p21	6	14,63 p22	2	15,38 p23, p25, p26
Епізіотомія/ Перинеотомія	2	6,06	0	0	6	6,66	2	3,08	1	2,44	0	0
Вакуум-екстракція плоду/ Акушерські щипці	0	0	0	0	7	7,77	2	3,08	1	2,44	0	0
Ручне видалення плаценти/ Ревізія порожнини матки	0	0	0	0	5	5,55	1	1,54	1	2,44	0	0
Кесарів розтин	1	3,03	3	23,08 p27	23	25,55 p28	14	21,54	17	41,46 p30, p32	4	30,77 p29, p31
Відновлення цілісності пологових шляхів	3	9,09	1	7,69	15	16,66 p33, p37	16	24,61 p39	7	17,07 p35, p38, p40	3	23,07 p34, p36, p41

Примітка до додатка А7:

p₁ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із фізіологічною масою тіла та ПЕ (OR 20,000; 95% CI [2,040-196,039], p<0,05);

p₂ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів (OR 7,452; 95% CI [0,951-58,421], p<0,05);

p₃ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів, які застосовували ЛПК (OR 4,491; 95% CI [0,537-37,548], p<0,05);

p₄ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ (OR 14,857; 95% CI [1,826-120,875], p<0,05);

p₅ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ, що маніфестувала на фоні застосування ЛПК (OR 27,429; 95% CI [2,835-265,364], p<0,05);

p₆ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням I-III ступенів із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ (OR 1,994; 95% CI [0,858-4,634], p<0,05);

p₇ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням I-III ступенів із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ, що маніфестувала на фоні застосування ЛПК (OR 3,681; 95% CI [1,096-12,361], p<0,05);

p₈ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням I-III ступенів, які застосовували ЛПК із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ (OR 3,308; 95% CI [1,229-8,904], p<0,05);

p₉ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням I-III ступенів, які застосовували ЛПК із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ, що маніфестувала на фоні застосування ЛПК (OR 6,107; 95% CI [1,635-22,812], p<0,05);

p₁₀ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ, що маніфестувала на фоні застосування ЛПК (OR 1,846; 95% CI [0,517-6,597], p<0,05);

p₁₁ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із фізіологічною масою тіла та ПЕ (OR 20,000; 95% CI [2,040-196,039], p<0,05);

p₁₂ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів (OR 4,456; 95% CI [0,552-35,950], p<0,05);

p₁₃ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів, які застосовували ЛПК (OR 2,667; 95% CI [0,299-23,816], p<0,05);

p₁₄ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ (OR 5,486; 95% CI [0,626-48,076], p<0,05);

p₁₅ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ, що маніфестувала на фоні застосування ЛПК (OR 5,818; 95% CI [0,479-70,621], p<0,05);

p₁₆ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням I-III ступенів із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ, що маніфестувала на фоні застосування ЛПК (OR 1,306; 95% CI [0,255-6,687], p<0,05);

p₁₇ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням I-III ступенів, які застосовували ЛПК із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ, що маніфестувала на фоні застосування ЛПК (OR 2,182; 95% CI [0,375-12,699], p<0,05);

p₁₈ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ, що маніфестувала на фоні застосування ЛПК (OR 1,061; 95% CI [0,187-6,030], p<0,05);

p₁₉ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із фізіологічною масою тіла та ПЕ (OR 2,818; 95% CI [0,353-22,495], p<0,05);

p₂₀ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів (OR 2,855; 95% CI [0,612-13,310], p<0,05);

p₂₁ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів, які застосовували ЛПК (OR 2,491; 95% CI [0,506-12,262], p<0,05);

p₂₂ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ (OR 2,657; 95% CI [0,499-14,140], p<0,05);

p₂₃ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ, що маніфестувала на фоні застосування ЛПК (OR 2,818; 95% CI [0,353-22,495], p<0,05);

p₂₄ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла та ПЕ із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів (OR 1,013; 95% CI [0,202-5,073], p<0,05);

p₂₅ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням I-III ступенів, які застосовували ЛПК із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ, що маніфестувала на фоні застосування ЛПК (OR 1,067; 95% CI [0,349-3,256], p<0,05);

p₂₆ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ, що маніфестувала на фоні застосування ЛПК (OR 1,061; 95% CI [0,187-6,030], p<0,05);

p₂₇ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із фізіологічною масою тіла та ПЕ (OR 9,600; 95% CI [0,896-102,900], p<0,05);

p₂₈ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів (OR 10,985; 95% CI [1,420-84,988], p<0,05);

p₂₉ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів, які застосовували ЛПК (OR 8,784; 95% CI [1,101-70,060], p<0,05);

p₃₀ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ (OR 22,667; 95% CI [2,817-182,365], p<0,05);

p₃₁ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ, що маніфестувала на фоні застосування ЛПК (OR 14,222; 95% CI [1,408-143,678], p<0,05);

p₃₂ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням I-III ступенів із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ (OR 1,510; 95% CI [0,678-3,364], p<0,05);

p₃₃ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів (OR 2,000; 95% CI [0,540-7,412], p<0,05);

p₃₄ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів, які застосовували ЛПК (OR 3,265; 95% CI [0,877-12,150], p<0,05);

p₃₅ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ (OR 2,059; 95% CI [0,488-8,680], p<0,05);

p₃₆ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ, що маніфестувала на фоні застосування ЛПК (OR 3,000; 95% CI [0,520-17,317], p<0,05);

p₃₇ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів (OR 2,400; 95% CI [0,290-19,875], p<0,05);

p₃₈ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла та ПЕ із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ (OR 2,471; 95% CI [0,275-22,214], p<0,05);

p₃₉ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням I-III ступенів із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів, які застосовували ЛПК (OR 1,633; 95% CI [0,740-3,601], p<0,05);

p₄₀ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням I-III ступенів із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ (OR 1,029; 95% CI [0,385-2,755], p<0,05);

p₄₁ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ, що маніфестувала на фоні застосування ЛПК (OR 1,457; 95% CI [0,317-6,698], p<0,05).

Стан новонароджених досліджуваних груп жінок за шкалою Апгар

Шкала Апгар	Вагітні із фізіологічною масою тіла (n=33)		Вагітні із фізіологічною масою тіла та ПЕ (n=13)		Вагітні із ожирінням I-III ст. (n=90)		Вагітні із ожирінням I-III ст., які використовували ЛПК (n=65)		Вагітні із ожирінням I-III ст. та ПЕ (n=41)		Вагітні із ожирінням I-III ст. та ПЕ, яка маніфестувала на фоні застосування ЛПК (n=13)	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
1 хвилина:												
7-10 балів	33	100,0	13	100,0	87	96,66	65	100,0	39	95,12	13	100
4-6 балів	0	0	0	0	1	1,11	0	0	2	4,88	0	0
< 4 балів	0	0	0	0	1	1,11	0	0	0	0	0	0
Мертвонароджені	0	0	0	0	1	1,11	0	0	0	0	0	0
5 хвилина:												
7-10 балів	33	100,0	13	100,0	88	97,78	65	100,0	39	95,12	13	100
4-6 балів	0	0	0	0	1	1,11	0	0	1	2,44	0	0
< 4 балів	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Первинна реанімація	0	0	0	0	1	1,11	0	0	1	2,44	0	0

Примітка до додатка А8:

p₁ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням I-III ступенів із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ (OR 4,564; 95% CI [0,402-51,834], p<0,05);

p₂ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням I-III ступенів із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ (OR 2,225; 95% CI [0,136-36,474], p<0,05);

p₃ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням I-III ступенів із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ (OR 2,225; 95% CI [0,136-36,474], p<0,05).

Показники маси тіла новонароджених досліджуваних груп жінок

Маса тіла новонародженого	Вагітні із фізіологічною масою тіла (n=33)		Вагітні із фізіологічною масою тіла та ПЕ (n=13)		Вагітні із ожирінням I-III ст. (n=90)		Вагітні із ожирінням I-III ст., які використовували ЛПК (n=65)		Вагітні із ожирінням I-III ст. та ПЕ (n=41)		Вагітні із ожирінням I-III ст. та ПЕ, яка маніфестувала на фоні застосування ЛПК (n=13)	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
<2500 г	0	0	2	15,38	4	4,44	1	1,54	6	14,63 p1	0	0
2500-4000 г	31	93,94	11	84,62	75	83,33	55	84,62 p2	31	75,61	11	84,62 p3, p4
>4000 г	2	6,06	0	0	11	12,22 p5	9	13,85 p6, p8	4	9,76 p7	2	15,38 p9, p10

Примітка до додатка А9:

p₁ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням I-III ступенів, які застосовували ЛПК із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ (OR 10,971; 95% CI [1,269-94,828], p<0,05);

p₂ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням I-III ступенів із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів, які застосовували ЛПК (OR 1,100; 95% CI [0,460-2,632], p<0,05);

p₃ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням I-III ступенів із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ, що маніфестувала на фоні застосування ЛПК (OR 1,100; 95% CI [0,221-5,478], p<0,05);

p₄ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ, що маніфестувала на фоні застосування ЛПК (OR 1,774; 95% CI [0,335-9,394], p<0,05);

p₅ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів (OR 2,158; 95% CI [0,452-10,300], p<0,05);

p₆ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів, які застосовували ЛПК (OR 2,491; 95% CI [0,506-12,262], p<0,05);

p₇ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ (OR 48,050; 95% CI [9,723-237,458], p<0,05);

p₈ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ, що маніфестувала на фоні застосування ЛПК (OR 2,818; 95% CI [0,353-22,495], p<0,05);

p₉ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням I-III ступенів, які застосовували ЛПК із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ, що маніфестувала на фоні застосування ЛПК (OR 1,131; 95% CI [0,214-5,968], p<0,05);

p₁₀ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ, що маніфестувала на фоні застосування ЛПК (OR 1,682; 95% CI [0,271-10,442], p<0,05).

Характеристика стану новонароджених досліджуваних груп жінок

Показники	Вагітні із фізіологічною масою тіла (n=33)		Вагітні із фізіологічною масою тіла та ПЕ (n=13)		Вагітні із ожирінням I-III ст. (n=89)		Вагітні із ожирінням I-III ст., які використовували ЛПК (n=65)		Вагітні із ожирінням I-III ст. та ПЕ (n=41)		Вагітні із ожирінням I-III ст. та ПЕ, яка маніфестувала на фоні застосування ЛПК (n=13)	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Здорова дитина	29	87,87	8	61,54	57	64,04	53	81,54 p1	22	53,66	9	69,23 p2
Фізіологічна жовтяниця	0	0	2	15,38	6	6,74	1	1,54	2	4,88 p3	2	15,39 p4
Асфіксія при народженні	0	0	0	0	2	2,25	0	0	2	4,88 p5	0	0
ВУІ	2	6,06	2	15,38	23	25,84 p7	8	12,31 p8	8	19,51 p9, p11	3	23,08 p10, p12
Гемолітична хвороба новонароджених	0	0	0	0	3	3,37	0	0	0	0	0	0
Жовтяниця недоношених	0	0	2	15,38	0	0	0	0	0	0	0	0
Передчасно народжена дитина	0	0	2	15,38	4	4,49	0	0	7	17,07 p13, p14	1	7,69 p15
Маловагова дитина до гестаційного віку	0	0	1	7,69	2	2,25	1	1,54	3	7,32 p16	0	0
Пологова травма	1	3,03	0	0	4	4,49 p17	3	4,62	3	7,32 p18	0	0
Вроджені вади розвитку	1	3,03	0	0	7	7,87 p19	0	0	2	4,88 p20	0	0
Ураження ЦНС	1	3,03	2	15,38 p21	4	4,49 p22	0	0	5	12,19 p23, p25	1	7,69 p24
Ураження системи дихання	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2,44	0	0

Примітка до додатка А10:

- p₁ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням I-III ступенів із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів, які застосовували ЛПК (OR 2,480; 95% CI [1,158-5,311], p<0,05);
- p₂ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ, що маніфестувала на фоні застосування ЛПК (OR 1,943; 95% CI [0,515-7,334], p<0,05);
- p₃ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла та ПЕ із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ (OR 1,000; 95% CI [0,119-8,421], p<0,05);
- p₄ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ, що маніфестувала на фоні застосування ЛПК (OR 3,545; 95% CI [0,447-28,127], p<0,05);
- p₅ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням I-III ступенів із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ (OR 2,231; 95% CI [0,303-16,418], p<0,05);
- p₆ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із фізіологічною масою тіла та ПЕ (OR 2,818; 95% CI [0,353-22,495], p<0,05);
- p₇ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів (OR 5,402; 95% CI [1,197-24,369], p<0,05);
- p₈ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів, які застосовували ЛПК (OR 2,175; 95% CI [0,435-10,884], p<0,05);
- p₉ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ (OR 3,758; 95% CI [0,740-19,087], p<0,05);
- p₁₀ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ, що маніфестувала на фоні застосування ЛПК (OR 4,650; 95% CI [0,678-31,908], p<0,05);
- p₁₁ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла та ПЕ із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ (OR 1,333; 95% CI [0,245-7,249], p<0,05);
- p₁₂ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ, що маніфестувала на фоні застосування ЛПК (OR 1,237; 95% CI [0,275-5,567], p<0,05);
- p₁₃ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла та ПЕ із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ (OR 1,132; 95% CI [0,204-6,275], p<0,05);
- p₁₄ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням I-III ступенів із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ (OR 4,426; 95% CI [1,217-16,098], p<0,05);
- p₁₅ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням I-III ступенів із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ, що маніфестувала на фоні застосування ЛПК (OR 1,792; 95% CI [0,185-17,395], p<0,05);
- p₁₆ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням I-III ступенів із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ (OR 3,434; 95% CI [0,551-21,395], p<0,05);

- p₁₇ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів (OR 1,506; 95% CI [0,162-13,987], p<0,05);
- p₁₈ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ (OR 2,526; 95% CI [0,250-25,491], p<0,05);
- p₁₉ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів (OR 2,732; 95% CI [0,323-23,097], p<0,05);
- p₂₀ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ (OR 1,641; 95% CI [0,142-18,933], p<0,05);
- p₂₁ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із фізіологічною масою тіла та ПЕ (OR 5,818; 95% CI [0,479-70,621], p<0,05);
- p₂₂ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів (OR 1,506; 95% CI [0,162-13,987], p<0,05);
- p₂₃ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ (OR 5,818; 95% CI [0,479-70,621], p<0,05);
- p₂₄ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із фізіологічною масою тіла із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ, що маніфестувала на фоні застосування ЛПК (OR 2,667; 95% CI [0,154-46,108], p<0,05);
- p₂₅ – достовірність відмінностей при порівнянні показників групи вагітних із ожирінням I-III ступенів із групою вагітних із ожирінням I-III ступенів та ПЕ (OR 2,951; 95% CI [0,749-11,631], p<0,05).

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Заступник головного лікаря
з акушерства та гінекології
КП «Полтавська обласна клінічна
лікарня ім. М.В. Скліфосовського ПОР»
Ващенко В.Л.



2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження:

Метод діагностики ендотеліальної дисфункції, що базується на підрахунку кількості циркулюючих ендотеліальних мікрочастинок CD32⁺CD40⁺ в кров'яному руслі цитофлуориметричним методом у вагітних жінок з ожирінням та преєклампсією.

2. Установа-розробник, виконавець:

Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, 36024, вул. Шевченка, 23, виконавці – Зелінка-Хобзей М.М., Тарасенко К.В.

3. Джерело інформації:

Метод діагностики ендотеліальної дисфункції, що базується на підрахунку кількості циркулюючих ендотеліальних мікрочастинок CD32⁺CD40⁺ в кров'яному руслі цитофлуориметричним методом у вагітних жінок з ожирінням та преєклампсією (науковий твір). Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 105645 Державне підприємство «Український інститут інтелектуальної власності» / Зелінка-Хобзей Мирта Миколаївна, Тарасенко Костянтин Володимирович; заявка від 21.05.2021 р. № с202103214; дата реєстрації 18.06.2021 р.

4. Де впроваджено: відділення патології вагітності та екстрагенітальної патології Перинатального центру КП «ПОКЛ ім. М.В. Скліфосовського ПОР»

5. Строки впровадження: з 01.02.2021 р. по 01.10.2021 р.

6. Загальна кількість спостережень: 18 жінок із супутнім ожирінням

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, що містяться в джерелі інформації:

Позитивний результат полягає в підвищенні інформативності, дозволяє за допомогою показника рівня експресії CD32⁺CD40⁺ ЦЕМ діагностувати ендотеліальну дисфункцію у жінок з ожирінням та преєклампсією, є малоінвазивним та найбільш доцільним для оцінки ендотеліальної дисфункції.

8. Зауваження, пропозиції: зауважень та пропозицій не виявлено

Відповідальний за впровадження

Завідуюча відділенням патології вагітності
та екстрагенітальної патології Перинатального центру
КП «ПОКЛ ім. М.В. Скліфосовського ПОР»

Магда О.М.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Заступник головного лікаря
з акушерства та гінекології
КП «Полтавська обласна клінічна
лікарня ім. М.В. Скліфосовського ПОР»
Вашенко В.Л.

« » 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження:

Спосіб діагностики ендотеліальної дисфункції за допомогою показника концентрації фактору росту ендотелію судин (VEGF) в сироватці крові у вагітних жінок з ожирінням та преєклампсією.

2. Установа-розробник, виконавець:

Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, 36024, вул. Шевченка, 23, виконавці – Зелінка-Хобзей М.М., Тарасенко К.В.

3. Джерело інформації:

Спосіб діагностики ендотеліальної дисфункції за допомогою показника концентрації фактору росту ендотелію судин (VEGF) в сироватці крові у вагітних жінок з ожирінням та преєклампсією (науковий твір). Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 105642 Державне підприємство «Український інститут інтелектуальної власності» / Зелінка-Хобзей Марта Миколаївна, Тарасенко Костянтин Володимирович; заявка від 21.05.2021 р. № с202103203; дата реєстрації 18.06.2021 р.

4. Де впроваджено: відділення патології вагітності та екстрагенітальної патології Перинатального центру КП «ПОКЛ ім. М.В. Скліфосовського ПОР».

5. Строки впровадження: з 01.02.2021 р. по 01.10.2021 р.

6. Загальна кількість спостережень: 18 жінок із супутнім ожирінням

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, що містяться в джерелі інформації:

Позитивний результат полягає в підвищенні інформативності, дозволяє за допомогою показника концентрації VEGF в сироватці крові діагностувати ендотеліальну дисфункцію у жінок з ожирінням та преєклампсією.

8. Зауваження, пропозиції: зауважень та пропозицій не виявлено

Відповідальний за впровадження

Завідуюча відділенням патології вагітності
та екстрагенітальної патології Перинатального центру
КП «ПОКЛ ім. М.В. Скліфосовського ПОР»

O. Maysa

Майда О.М.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Заступник головного лікаря
з акушерства та гінекології
КП «Полтавська обласна клінічна
лікарня ім. М.В. Скліфосовського ПОР»
Ващенко В.Л.



2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження:

Метод прогнозування виникнення преєклампсії за допомогою показника концентрації фактору росту ендотелію судин (VEGF) в сироватці крові у вагітних жінок з ожирінням в I триместрі вагітності.

2. Установа-розробник, виконавець:

Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, 36024, вул. Шевченка, 23, виконавці – Зелінка-Хобзей М.М., Тарасенко К.В.

3. Джерело інформації:

Метод прогнозування виникнення преєклампсії за допомогою показника концентрації фактору росту ендотелію судин (VEGF) в сироватці крові у вагітних жінок з ожирінням в I триместрі вагітності (науковий твір). Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 105644 Державне підприємство «Український інститут інтелектуальної власності» / Зелінка-Хобзей Марта Миколаївна, Тарасенко Костянтин Володимирович, Мамонтова Тетяна Василівна; заявка від 21.05.2021 р. № с202103213; дата реєстрації 18.06.2021 р.

4. Де впроваджено: Гінекологічне відділення КП «ПОКЛ ім. М.В. Скліфосовського ПОР»

5. Строки впровадження: з 01.02.2021 р. по 01.10.2021 р.

6. Загальна кількість спостережень: 25 жінок із супутнім ожирінням.

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, що містяться в джерелі інформації:

Зниження показників концентрації VEGF у сироватці крові нижче 379,07 нг/мл у вагітних жінок із супутнім ожирінням свідчить про високий ризик виникнення преєклампсії.

8. Зауваження, пропозиції: зауважень та пропозицій не виявлено

Відповідальний за впровадження

Завідуюча гінекологічним відділенням
КП «ПОКЛ ім. М.В. Скліфосовського ПОР»

Масальська О.С.

Директор КНП «Полтавська
центральна
районна клінічна лікарня
Полтавської районної ради»



Мехелько О.А.

2020

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження:
Спосіб діагностики ендотеліальної дисфункції у вагітних жінок з ожирінням.
2. Установа-розробник, виконавець:
Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава, 36024, вул. Шевченка, 23, виконавці – Тарасенко К.В., Громова А.М., Зелінка-Хайзей М.М.
3. Джерело інформації:
Спосіб діагностики ендотеліальної дисфункції у вагітних жінок з ожирінням Тарасенко К.В., Громова А.М., Зелінка-Хайзей М.М. Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сфері охорони здоров'я (Випуск 6), Київ – 2020. Реєстр 23/6/19. – С. 23-24.
4. Де впроваджено: Патологічне відділення КНП «Полтавська центральна районна клінічна лікарня Полтавської районної ради»
5. Строки впровадження: з 01.02.2020 р. по 01.12.2020 р.
6. Загальна кількість спостережень: 24 жінки
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, що містяться в джерелі інформації:
Діагностики ендотеліальної дисфункції у вагітних жінок з ожирінням підтверджена у 79,2% спостережень.
8. Зауваження, пропозиції: зауважень та пропозицій не виявлено

Відповідальний за впровадження

Завідувача патологічним відділенням
КНП «ПЦРЛ Полтавської районної ради»

Карпенко Н.М.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Заступник головного лікаря
з акушерства та гінекології
КП «Полтавська обласна клінічна
лікарня ім. М.В. Скліфосовського ПОР»

Вашенко В.Л.



« » 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження:

Спосіб прогнозування виникнення преєклампсії у вагітних жінок з ожирінням за рівнем циркулюючих ендотеліальних мікрочастинок (ЦЕМ) CD32⁺CD40⁺ в кров'яному руслі

2. Установа-розробник, виконавець:

Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, 36024, вул. Шевченка, 23, виконавці – Зелінка-Хобзей М.М., Тарасенко К.В.

3. Джерело інформації:

Спосіб прогнозування виникнення преєклампсії у вагітних жінок з ожирінням за рівнем циркулюючих ендотеліальних мікрочастинок (ЦЕМ) CD32⁺CD40⁺ в кров'яному руслі (патентований твір). Свідчення про реєстрацію авторського права на твір № 105643 Державне підприємство «Український інститут інтелектуальної власності» / Зелінка-Хобзей Марта Миколаївна, Тарасенко Костянтин Володимирович, Мамонтова Тетяна Василівна, заявка від 21.05.2021 р. № с202103212, дата реєстрації 18.06.2021 р.

4. Де впроваджено: Гінекологічне відділення КП «ПОКЛ ім. М.В. Скліфосовського ПОР»

5. Строки впровадження: з 01.02.2021 р. по 01.10.2021 р.

6. Загальна кількість спостережень: 22 жінки із супутнім ожирінням

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, що містяться в джерелі інформації:

Підвищення рівня показників циркулюючих ендотеліальних мікрочастинок CD32⁺CD40⁺ у периферичній крові більше $10,04 \times 10^7/\mu$ у вагітних жінок із супутнім ожирінням у I триместрі вагітності свідчить про високий ризик виникнення преєклампсії

8. Зауваження, пропозиції: зауважень та пропозицій не виявлено

Відповідальний за впровадження

Завідуюча гінекологічним відділенням
КП «ПОКЛ ім. М.В. Скліфосовського ПОР»

Масальська О.С.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Заступник головного лікаря
з акушерства та гінекології
КП «Полтавська обласна клінічна
лікарня ім. М.В. Скліфосовського ПОР»

Ващенко В.Л.



2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження:
Спосіб профілактики прееклампсії у вагітних жінок із ожирінням.
2. Установа-розробник, виконавець:
Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, 36024, вул. Шевченка, 23, виконавці – Зелінка-Хобзей М.М., Тарасенко К.В.
3. Джерело інформації:
Спосіб профілактики прееклампсії у вагітних жінок із ожирінням (науковий твір). Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 105641 Державне підприємство «Український інститут інтелектуальної власності» / Зелінка-Хобзей Марта Миколаївна, Тарасенко Костянтин Володимирович, заявка від 21.05.2021 р. № с202103202, дата реєстрації 18.06.2021 р.
4. Де впроваджено: відділення патології вагітності та екстрагенітальної патології Перинатального центру КП «ПОКЛ ім. М.В. Скліфосовського ПОР»
5. Строки впровадження: з 01.02.2021 р. по 01.10.2021 р.
6. Загальна кількість спостережень: 28 жінок із суттєвим ожирінням
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, що містяться в джерелі інформації:
Позитивний результат полягає в зниженні частоти випадків виникнення прееклампсії та інших акушерських і перинатальних ускладнень пов'язаних із ендометріальною дисфункцією.
8. Зауваження, пропозиції: зауважень та пропозицій не виявлено

Відповідальний за впровадження

Завідуюча відділенням патології вагітності
та екстрагенітальної патології Перинатального центру
КП «ПОКЛ ім. М.В. Скліфосовського ПОР»

В. Магда Магда О.М.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Перший проректор
Полтавського державного
медичного університету,
доктор медичних наук,
професор Валентин Дворник.

2021р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дисертаційної роботи Зелінки-Хобзей Марти Миколаївни

Ми, що нижче підписалися, члени комісії:

д.мед.н., професор Громова А.М. завідувач кафедри акушерства та гінекології №1; к.мед.н., доцент Мітюніна Н.І. – доцент кафедри акушерства та гінекології №1; к.мед.н., доцент Ляховська Т.Ю. – доцент кафедри акушерства та гінекології №1

склали цей акт в тому, що на кафедрі акушерства та гінекології №1 Полтавського державного медичного університету у навчальний процес дисципліни «акушерство» здобувачів вищої освіти медичного факультету №1, №2, міжнародного факультету та клінічних ординаторів у 2020-2021 навчальному році впроваджені результати дисертаційної роботи Зелінки-Хобзей М.М. на здобуття наукового ступеня доктора філософії за темою «Роль ендотеліальної дисфункції у патогенезі пізніх гестозів у вагітних з ожирінням».

Впроваджені наступні дані:

1. Метод прогнозування виникнення прееклампсій за допомогою показника концентрації фактору росту ендотелію судин (VEGF) в сироватці крові у вагітних жінок з ожирінням в I триместрі вагітності.
2. Спосіб прогнозування виникнення прееклампсій у вагітних жінок з ожирінням за рівнем циркулюючих ендотеліальних мікрочастинок (ЦЕМ) CD32⁺CD40⁺ в кров'яному руслі.

Джерело інформації:

1. Метод прогнозування виникнення прееклампсій за допомогою показника концентрації фактору росту ендотелію судин (VEGF) в сироватці крові у вагітних жінок з ожирінням в I триместрі вагітності (науковий твір). Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 105644 Державне підприємство «Український інститут інтелектуальної власності» / Зелінка-Хобзей Марта Миколаївна, Тарасенко Костянтин Володимирович, Мамонтова Тетяна Василівна; заявка від 21.05.2021 р. № с202103213; дата реєстрації 18.06.2021 р.

2. Спосіб прогнозування виникнення прееклампсій у вагітних жінок з ожирінням за рівнем циркулюючих ендотеліальних мікрочастинок (ЦЕМ) CD32⁺CD40⁺ в кров'яному руслі (науковий твір). Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 105643 Державне підприємство «Український інститут інтелектуальної власності» / Зелінка-Хобзей Марта Миколаївна, Тарасенко Костянтин Володимирович, Мамонтова Тетяна Василівна; заявка від 21.05.2021 р. № с202103212; дата реєстрації 18.06.2021 р.

Розглянуто на засіданні кафедри акушерства та гінекології №1 Полтавського державного медичного університету, протокол №4 від 19.11.2021 р.

Голова комісії: д.мед.н., проф.  Антоніна Громова.

Члени комісії: к.мед.н., доцент  Ніна Мітюніна.

к.мед.н., доцент  Тетяна Ляховська.



ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор
Полтавського державного
медичного університету,
доктор медичних наук,
професор Валентин Дворник.

2021р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дисертаційної роботи Зелінки-Хобзей Марти Миколаївни

Ми, що нижче підписалися, члени комісії:

д.мед.н., професор Ліхачов В.К. завідувач кафедри акушерства та гінекології №2; к.мед.н., доцент Тарановська О.О. – доцент кафедри акушерства та гінекології №2; к.мед.н., доцент Макаров О.Г. – доцент кафедри акушерства та гінекології №2.

склали цей акт в тому, що на кафедрі акушерства та гінекології №2 Полтавського державного медичного університету у навчальний процес дисципліни «Акушерство» лікарів-інтернів і слухачів курсів тематичного удосконалення у 2020-2021 навчальному році впроваджені результати дисертаційної роботи Зелінки-Хобзей М.М. на здобуття наукового ступеня доктора філософії за темою «Роль ендотеліальної дисфункції у патогенезі пізніх гестозів у вагітних з ожирінням».

Впроваджені наступні дані:

1. Метод прогнозування виникнення прееклампсій за допомогою показника концентрації фактору росту ендотелію судин (VEGF) в сироватці крові у вагітних жінок з ожирінням в I триместрі вагітності.
2. Спосіб прогнозування виникнення прееклампсій у вагітних жінок з ожирінням за рівнем циркулюючих ендотеліальних мікрочастинок (ЦЕМ) CD32⁺CD40⁺ в кров'яному руслі.
3. Спосіб профілактики прееклампсії у вагітних жінок із ожирінням, що передбачає застосування:
 - ацетилсаліцилової кислоти 100 мг/добу, починаючи з 12 тижнів до 36 тижнів вагітності;
 - препаратів кальцію 1 г/добу з 20-го до 36-го тижня вагітності;
 - включення до раціону харчування морських продуктів із високим вмістом поліненасичених жирних кислот;
 - комбінацію препаратів L-аргініну та напівсинтетичного діосміну за схемою: з 12 по 16, з 22 по 26, та з 32 по 36 тижні вагітності. Доза діосміну, форма випуску якого таблетована, складала 600 мг на добу, спосіб введення пероральний. L-аргінін використовується у вигляді сиропу для перорального застосування, по 5 мл (1 г) 3 рази на добу.
4. Спосіб діагностики ендотеліальної дисфункції за допомогою показника концентрації фактору росту ендотелію судин (VEGF) в сироватці крові у вагітних жінок з ожирінням та прееклампсією.
5. Метод діагностики ендотеліальної дисфункції, що базується на підрахунку кількості циркулюючих ендотеліальних мікрочастинок CD32⁺CD40⁺ в кров'яному руслі цитофлуориметричним методом у вагітних жінок з ожирінням та прееклампсією.

Джерело інформації:

1. Метод прогнозування виникнення прееклампсій за допомогою показника концентрації фактору росту ендотелію судин (VEGF) в сироватці крові у вагітних жінок з

ожирінням в I триместрі вагітності (науковий твір). Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 105644 Державне підприємство «Український інститут інтелектуальної власності» / Зелінка-Хобзей Марта Миколаївна, Тарасенко Костянтин Володимирович, Мамонтова Тетяна Василівна; заявка від 21.05.2021 р. № с202103213; дата реєстрації 18.06.2021 р.

2. Спосіб прогнозування виникнення преєклампсії у вагітних жінок з ожирінням за рівнем циркулюючих ендотеліальних мікрочастинок (ЦЕМ) CD32⁺CD40⁺ в кров'яному руслі (науковий твір). Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 105643 Державне підприємство «Український інститут інтелектуальної власності» / Зелінка-Хобзей Марта Миколаївна, Тарасенко Костянтин Володимирович, Мамонтова Тетяна Василівна; заявка від 21.05.2021 р. № с202103212; дата реєстрації 18.06.2021 р.


3. Спосіб профілактики преєклампсії у вагітних жінок із ожирінням (науковий твір). Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 105641 Державне підприємство «Український інститут інтелектуальної власності» / Зелінка-Хобзей Марта Миколаївна, Тарасенко Костянтин Володимирович; заявка від 21.05.2021 р. № с202103202; дата реєстрації 18.06.2021 р.

4. Спосіб діагностики ендотеліальної дисфункції за допомогою показника концентрації фактору росту ендотелію судин (VEGF) в сироватці крові у вагітних жінок з ожирінням та преєклампсією (науковий твір). Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 105642 Державне підприємство «Український інститут інтелектуальної власності» / Зелінка-Хобзей Марта Миколаївна, Тарасенко Костянтин Володимирович; заявка від 21.05.2021 р. № с202103203; дата реєстрації 18.06.2021 р.

5. Метод діагностики ендотеліальної дисфункції, що базується на підрахунку кількості циркулюючих ендотеліальних мікрочастинок CD32⁺CD40⁺ в кров'яному руслі цитофлуориметричним методом у вагітних жінок з ожирінням та преєклампсією (науковий твір). Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 105645 Державне підприємство «Український інститут інтелектуальної власності» / Зелінка-Хобзей Марта Миколаївна, Тарасенко Костянтин Володимирович; заявка від 21.05.2021 р. № с202103214; дата реєстрації 18.06.2021 р.

Розглянуто на засіданні кафедри акушерства та гінекології №2 Полтавського державного медичного університету, протокол №2 від 21.09.2021 р.

Голова комісії: д.мед.н., проф.  Володимир Ліхачов.

Члени комісії: к.мед.н., доцент  Олена Тарановська.

к.мед.н., доцент  Олег Макаров.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ***Публікації, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:***

1. Ендотеліальна дисфункція, як патогенетична основа акушерських ускладнень у вагітних з ожирінням (огляд літератури) / М. М. Зелінка-Хобзей, К. В. Тарасенко // Вісник проблем біології і медицини. – 2019. – Вип. 1, т. 2 (149). – С. 34-40. (Особистий внесок здобувача: пошук, аналіз та узагальнення літературних даних для висвітлення проблеми ендотеліальної дисфункції та ожиріння).
2. Ендотеліальний фактор росту судин як маркер ендотеліальної дисфункції у вагітних жінок із ожирінням / М. М. Зелінка-Хобзей // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. – 2020. – Т.20, №2(70). – С. 50-54.
3. Prevention of preeclampsia in pregnant women with obesity / M. Zelinka-Khobzey, K. Tarasenko, T. Mamontova, O. Shlykova // Journal of Education, Health and Sport. – 2021. - Volume 11, Issue 3– P. 175-188. (Здобувач брала безпосередню участь у проведенні клінічних спостережень, аналізі отриманих результатів, оформленні статті до друку).
4. Особливості перебігу вагітності у жінок із супутнім ожирінням на фоні застосування лікувально-профілактичного комплексу, спрямованого на запобігання виникнення прееклампсії / М. М. Зелінка-Хобзей // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. – 2021. – Т.21, №2(74). – С. 51-56.
5. Гістоморфологічні особливості плацент у жінок із ожирінням та прееклампсією / М. М. Зелінка-Хобзей, К. В. Тарасенко // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2021. – Т. 6, № 3 (31). – 85-95.
(Здобувач брала безпосередню участь у заборі матеріалу для проведення дослідження, аналізі результатів дослідження, проводила статистичну обробку даних, написання тексту статті).

6. Характеристика стану новонароджених від жінок із преєклампсією, фізіологічною масою тіла та ожирінням / М. М. Зелінка-Хобзей, К. В. Тарасенко, Л. А. Нестеренко. // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2022 – Т. 7, № 2 (36) . – С. 101-108. (Здобувач брала безпосередню участь у заборі матеріалу для проведення дослідження, аналізі результатів дослідження, проводила статистичну обробку даних, написання тексту статті).

*Статті, що надруковані у виданнях науково-метричної бази **Scopus**:*

7. Assessment of endothelial dysfunction in pregnant women with obesity and preeclampsia / M. M. Zelinka-Khobzey, K. V. Tarasenko, T. V. Mamontova // Wiadomości Lekarskie. – 2021. - Volume 74, Issue 8. – P. 1905-1999. (Здобувачем проведено літературний пошук, аналіз та систематизація даних, написання тексту).
8. Characteristics of CD68⁺ and CD163⁺ expression in placenta of women with preeclampsia and obesity / M. M. Zelinka-Khobzey, K. V. Tarasenko, T. V. Mamontova, O. A. Shlykova // Wiadomości Lekarskie. – 2021. - Volume 74, Issue 9. – P. 2152-2158. (Здобувач брала участь у проведенні літературного пошуку, систематизації наукових даних, підготувала матеріал до публікації).
9. Severity of endothelial dysfunction manifestations in response to therapeutic and prophylactic complex aimed at preventing preeclampsia in women with concomitant obesity / M. M. Zelinka-Khobzey, K. V. Tarasenko // Medicni perspektivi. – 2022. - Volume 27, Issue 2. – P. 125-130. (Здобувач брала участь у систематизації наукових даних, підготувала матеріал до публікації).

Публікації, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

10. Тарасенко К. В. Роль метаболічних порушень у вагітних жінок з ожирінням у виникненні акушерської патології / К. В. Тарасенко, М. М. Зелінка-Хобзей, Л. А. Нестеренко // Международный научно-практический журнал репродуктивное здоровье восточная Европа. Контroversии в современном акушерстве: преэклампсия и преждевременные роды. Сборник материалов конференции 22-23 марта 2019 г., Киев, Украина, 2019. – С. 45-48.

(Здобувачем проведено аналіз літератури, збір матеріалу, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовку тез до друку).

11. Зелінка-Хобзей М. М. Ожиріння як фактор виникнення акушерських та перинатальних ускладнень / М. М. Зелінка-Хобзей, К. В. Тарасенко // Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я» (Полтава, 22 листопада 2019 р.): матеріали конференції. – Полтава, 2019. – С. 33. (Здобувачем проведено аналіз літератури, збір матеріалу, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовку тез до друку).
12. Зелінка-Хобзей М. М. Оцінка фактора росту ендотелію судин у вагітних жінок із ожирінням / М. М. Зелінка-Хобзей // XVII Міжнародна наукова конференція студентів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини» присвячена 215-річчю заснування Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна (Харків, 26-27 березня 2020 р.): тези доповідей. – Харків, 2020. – С. 106-107. (Здобувачем проведено аналіз літератури, збір матеріалу, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовку тез до друку).
13. Тарасенко К. В. Патогенетичне значення ендотеліального фактора росту судин як маркера ендотеліальної дисфункції при преєклампсії у вагітних жінок із тяжким ступенем ожиріння / К. В. Тарасенко, М. М. Зелінка-Хобзей // Міжнародна наукова конференція «Медична наука та практика: виклики і сьогодення» (Львів, 21-22 серпня 2020 р.): збірник тез наукових робіт. – Львів: Львівська медична спільнота, 2020. – С. 45-47. (Здобувачем проведено аналіз літератури, збір матеріалу, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовку тез до друку).
14. Зелінка-Хобзей М. М. Прогностичні можливості використання циркулюючих ендотеліальних мікрочастинок у плазмі крові у вагітних жінок із супутнім ожирінням / М. М. Зелінка-Хобзей, К. В. Тарасенко // Abstracts of V International Scientific and Practical Conference «Study of modern problems of civilization» (Oslo, 19-23 October, 2020): – Norway, 2020.

- С. 229-231. (Здобувачем проведено аналіз літератури, збір матеріалу, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовку тез до друку).
15. Зелінка-Хобзей М. М. Діагностичне значення рівня циркулюючих ендотеліальних мікрочастинок у крові у вагітних жінок з ожирінням та преєклампсією / М. М. Зелінка-Хобзей, К. В. Тарасенко // Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я» (Полтава, 27 листопада 2020 р.): матеріали конференції. – Полтава, 2020. – С. 21-22. (Здобувачем проведено аналіз літератури, збір матеріалу, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовку тез до друку).
16. Зелінка-Хобзей М. М. Оцінка функціонування фетоплацентарного комплексу у вагітних жінок із супутнім ожирінням, які отримували комплексну профілактику преєклампсії / М. М. Зелінка-Хобзей, Ю. В. Пасічник // XXV Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених (Тернопіль, 12-14 квітня 2021 р.): матеріали конгресу. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2021. – С. 102-103. (Здобувачем проведено аналіз літератури, збір матеріалу, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовку тез до друку).
17. Зелінка-Хобзей М. М. Ефективність застосування лікувально-профілактичного комплексу направлено на профілактику виникнення преєклампсії у вагітних жінок із супутнім ожирінням / М. М. Зелінка-Хобзей, Ю. В. Пасічник // XVIII Міжнародна наукова конференція студентів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини», яка присвячена 25-річчю заснування кафедри загальної та клінічної патології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна (Харків, 22-23 квітня 2021 р.): тези доповідей. – Харків: ХНУ імені В. Н. Каразіна, 2021. – С. 73-75. (Здобувачем проведено аналіз літератури, збір матеріалу, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовку тез до друку).
18. Зелінка-Хобзей М. М. Характеристика змін субпопуляцій макрофагів у жінок із преєклампсією та ожирінням/ К. В. Тарасенко, М. М. Зелінка-

Хобзей // Проблеми екології та медицини (додаток). Матеріали всеукраїнської міждисциплінарної науково-практичної конференції з міжнародною участю «УМСА – століття інноваційних напрямів та наукових досягнень (до 100-річчя застосування УМСА)» (Полтава, 8 жовтня 2021 р.). 2021. Том 25. № 3-4. С.34-35. (Здобувачем проведено аналіз літератури, збір матеріалу, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовку тез до друку).

19. Тарасенко К. В. «Акушерські та перинатальні ускладнення у вагітних із преєклампсією на фоні супутнього ожиріння» К. В. Тарасенко, М. М. Зелінка-Хобзей // Pain, anaesthesia & intensive care. – 2021. №3(96). – Р. 106. (Здобувачем проведено аналіз літератури, збір матеріалу, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовку тез до друку).
20. Зелінка-Хобзей М. М. Морфологічні зміни плацент жінок із преєклампсією, що виникла на фоні супутнього ожиріння / М. М. Зелінка-Хобзей, Ю. В. Пасічник // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених , присвяченої 100-річчю Полтавського державного медичного університету «Медична наука – 2021» (Полтава, 3 грудня 2021 р.). 2021. – С. 27. (Здобувачем проведено аналіз літератури, збір матеріалу, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовку тез до друку).

Публікації, які додатково відображають наукові результати дисертації:

Нововведення

1. Тарасенко К.В., Громова А.М., Зелінка-Хобзей М.М. Спосіб діагностики ендотеліальної дисфункції у вагітних жінок з ожирінням // Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сфері охорони здоров'я (Випуск 6). – Київ, 2020. – Реєстровий №22/6/19. – С.23.

Патент

1. Мамонтова Т.В., Кайдашев І.П., Бережна В.А., Зелінка-Хобзей М.М.. Спосіб визначення локалізації та поляризації макрофагів та моноцитів у плаценті імуногістохімічним методом. Патент України на корисну модель №150482,

МПК (2022.01) G01N 33/53 № и 2021 05062, заявл. 08.09.2021; опубл. 23.02.2022. Бюл. №8.

Свідоцтва про реєстрацію авторського права на твір:

1. Спосіб діагностики ендотеліальної дисфункції за допомогою показника концентрації фактору роста ендотелію судин (VEGF) в сироватці крові у вагітних жінок з ожирінням та прееклампсією (науковий твір). Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 105642 Державне підприємство «Український інститут інтелектуальної власності» / Зелінка-Хобзей Марта Миколаївна, Тарасенко Костянтин Володимирович; заявка від 21.05.2021 р. № с202103203; дата реєстрації 18.06.2021 р.
2. Метод діагностики ендотеліальної дисфункції, що базується на підрахунку кількості циркулюючих ендотеліальних мікрочастинок CD32⁺CD40⁺ в кров'яному руслі цитофлуориметричним методом у вагітних жінок з ожирінням та прееклампсією (науковий твір). Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 105645 Державне підприємство «Український інститут інтелектуальної власності» / Зелінка-Хобзей Марта Миколаївна, Тарасенко Костянтин Володимирович; заявка від 21.05.2021 р. № с202103214; дата реєстрації 18.06.2021 р.
3. Метод прогнозування виникнення прееклампсій за допомогою показника концентрації фактору роста ендотелію судин (VEGF) в сироватці крові у вагітних жінок з ожирінням в I триместрі вагітності (науковий твір). Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 105644 Державне підприємство «Український інститут інтелектуальної власності» / Зелінка-Хобзей Марта Миколаївна, Тарасенко Костянтин Володимирович, Мамонтова Тетяна Василівна; заявка від 21.05.2021 р. № с202103213; дата реєстрації 18.06.2021 р.
4. Спосіб профілактики прееклампсії у вагітних жінок із ожирінням (науковий твір). Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 105641 Державне підприємство «Український інститут інтелектуальної власності» / Зелінка-Хобзей Марта Миколаївна, Тарасенко Костянтин Володимирович; заявка від 21.05.2021 р. № с202103202; дата реєстрації 18.06.2021 р.

5. Спосіб прогнозування виникнення прееклампсій у вагітних жінок з ожирінням за рівнем циркулюючих ендотеліальних мікрочастинок (ЦЕМ) CD32⁺CD40⁺ в кров'яному руслі (науковий твір). Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 105643 Державне підприємство «Український інститут інтелектуальної власності» / Зелінка-Хобзей Марта Миколаївна, Тарасенко Костянтин Володимирович, Мамонтова Тетяна Василівна; заявка від 21.05.2021 р. № с202103212; дата реєстрації 18.06.2021 р.

Реєстраційна карта технологій:

1. Технологія № 0621U000077. Профілактика прееклампсії у вагітних жінок із ожирінням / Зелінка-Хобзей М. М, Тарасенко К. В. – 2021 р.