

УДК: 618.39-021.3:612.133:612.118.24

ПЕРЕОСМИСЛЕННЯ ПРОФІЛАКТИКИ ПРЕЕКЛАМПСІЇ В КОНТЕКСТІ СУЧАСНИХ УЯВЛЕНЬ ПРО ПАТОГЕНЕЗ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Усевич І.А., Олешко В.Ф., Ковалюк Т.В., Майданник І.В., Россовська М.Є.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

Актуальність. Преєклампсія різного ступеня тяжкості супроводжує кожну десяту вагітність і є причиною майже 15 % материнських смертей. Незважаючи на наявність доказових рекомендацій, питання оптимального вибору та комбінування профілактичних стратегій залишається предметом активних наукових дискусій, що визначає доцільність узагальнення сучасних даних у контексті патогенезу преєклампсії.

Мета. Систематизувати та критично проаналізувати сучасні дані наукової літератури щодо патогенетичних механізмів розвитку преєклампсії та доказової бази застосування фармакологічних і нутритивних підходів до її профілактики.

Матеріали та методи. Дослідження проведено з використанням методу системного аналізу та бібліосемантичного методу, в межах дослідження з номером державної реєстрації 0124U001136. Пошук джерел проведений за період 1985–2025 рр. на PubMed та в Google Scholar.

Етика дослідження. У роботі використовувалися виключно відкриті та опубліковані дані наукової літератури, без залучення пацієнтів, біологічних зразків або персоніфікованої інформації. Дослідження не потребувало отримання інформованих згод та схвалення етичних комісій.

Результати. Аналіз літературних джерел демонструє, що преєклампсія є мультифакторним плацентарно-опосередкованим синдромом, для якого наразі не існує універсального профілактичного підходу. Найбільш переконливу доказову силу мають дослідження використання ацетилсаліцилової кислоти. Ефективність використання цього препарату залежить від дози та раннього початку застосування. Кальцієва суплементация достовірно знижує ризик преєклампсії, особливо у жінок із низьким базовим споживанням кальцію. L-аргінін продемонстрував патогенетичну доцільність і здатність зменшувати частоту преєклампсії та її тяжких форм у групах високого ризику. Дані щодо метформіну, статинів і низькомолекулярного гепарину є перспективними, проте залишаються неоднорідними. Ефекти їх застосування потребують подальшого вивчення, зокрема з позицій безпеки для вагітних і плоду. Монотерапія вітамінами та дієтичні втручання не мають переконливих доказів ефективності, тоді як комбіновані підходи демонструють більш обнадійливі результати.

Висновки. Проведений огляд літератури свідчить, що, незважаючи на прогрес у розумінні патогенезу преєклампсії, універсальної ефективною стратегією її профілактики наразі не існує. Гетерогенність клінічних форм і механізмів розвитку захворювання зумовлює обмежену ефективність монотерапії та необхідність індивідуалізованого підходу. Сучасні профілактичні стратегії орієнтуються на ключові патогенетичні ланки, що пояснює зростаючий інтерес до комбінованих і таргетних втручань.

Ключові слова: акушерство, плаценто-асоційовані ускладнення, патогенез, аспірин, кальцій, L-аргінін.


Відповідальний автор: Усевич І.А.
✉ 7, вул. В. Кучера, м. Київ, 03148, Україна.
E-mail: 7870587@gmail.com

Corresponding author: Usevych I.A.
✉ 7, St. V. Kuchera, Kyiv, 03148, Ukraine.
E-mail: 7870587@gmail.com

© Усевич І.А., Олешко В.Ф.,
Ковалюк Т.В., Майданник І.В.,
Россовська М.Є. 2025

CC BY-NC-SA

© Usevych I.A., Oleshko V.F.,
Kovaliuk T.V., Maidannik I.V.,
Rossovska M.Ye. 2025

	<p>Цитуйте українською: Усевич ІА, Олешко ВФ, Ковалюк ТВ, Майданник ІВ, Россовська МЄ. Переосмислення профілактики прееклампсії в контексті сучасних уявлень про патогенез (огляд літератури). Експериментальна і клінічна медицина. 2025;94(3):23с. In press. https://doi.org/10.35339/ekm.2025.94.3.uok</p>
	<p>Cite in English: Usevych IA, Oleshko VF, Kovaliuk TV, Maidannyk IV, Rossovska MYe. Rethinking the prevention of preeclampsia in the context of contemporary concepts of pathogenesis (literature review) Experimental and Clinical Medicine. 2025;94(3):23p. In press. https://doi.org/10.35339/ekm.2025.94.3.uok [in Ukrainian].</p>

Вступ

Прееклампсія належить до так званих великих акушерських синдромів (англійською – Great obstetrical syndromes) і залишається однією з провідних причин материнської та перинатальної захворюваності і й смертності у світі. Разом із акушерськими кровотечами та інфекційними ускладненнями прееклампсія формує умовну «тріаду материнської смертності», визначаючи значну частку несприятливих наслідків вагітності та пологів [1–5].

За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), прееклампсія розвивається у [2–8] % вагітностей і майже в 15 % випадків є причиною материнської смертності у світовому масштабі, що еквівалентно приблизно 46 тисячам материнських та майже 500 тисячам перинатальних втраг щороку [6; 7]. Останні роки характеризуються суттєвим збільшенням кількості випадків гіпертензивних розладів в загальній популяції вагітних України – з 8,9 % у 2022 році до 10,2 % у 2023 році та 11,2 % у 2024 році, що підкреслює не лише масштаб проблеми, але й її критичне значення для системи охорони здоров'я матері та дитини [8].

Сучасні уявлення розглядають прееклампсію не як ізольований гіпертензивний розлад, а як плацентарно-опосередкований мультисистемний синдром, що формується на ранніх етапах гестації та реалізується через порушення плацентарної, ендотеліальної дисфункцію й ангіогенний дисбаланс [9–15].

Саме доклінічний характер формування захворювання зумовлює обмеженість виключно симптоматичних підходів і актуалізує необхідність ранньої, патогенетично обґрунтованої профілактики.

Профілактика прееклампсії має вагомі клінічні та економічні переваги, оскільки сприяє зниженню частоти материнських і перинатальних ускладнень та обмежує потребу в ресурсомістких лікувальних втручаннях, що зумовлює особливу зацікавленість до розробки новітніх підходів до профілактики даного ускладнення вагітності [16–18].

Метою дослідження була систематизація та критичний аналіз сучасних даних наукової літератури щодо патогенетичних механізмів розвитку прееклампсії та доказової бази застосування фармакологічних і нутритивних підходів до її профілактики.

Матеріали та методи

Дослідження виконане з використанням бібліосемантичного методу та методу системного аналізу. Пошук джерел було проведено у Google Scholar, Science Direct та на PubMed.

Етика дослідження

У роботі використовувалися виключно відкриті та опубліковані дані наукової літератури, без залучення пацієнтів, біологічних зразків або персоніфікованої інформації. Дослідження не потребувало отримання інформованих згод та схвалення етичних комісій.

Результати

На сьогодні лише обмежена кількість профілактичних заходів має переконливу доказову базу, яка пояснює їх значення в контексті вірогідності зниження ризику прееклампсії. Відповідно до чинних клінічних настанов [19–23], у тому числі нормативних документів Міністерства охорони здоров'я України (Наказ № 151, 2022) [24], до даних заходів належать призначення ацетилсаліцилової кислоти (АСК) в низьких дозах та кальцієва суплементція у групах вагітних із підвищеним ризиком розвитку гіпертензивних розладів під час вагітності.

Історія застосування АСК у контексті профілактики прееклампсії бере свій початок у другій половині ХХ століття, коли було сформульовано гіпотезу про роль дисбалансу протаногенів у патогенезі даного ускладнення. Дана гіпотеза полягала у тому, що при прееклампсії спостерігається відносно зниження синтезу простагліну при одночасному підвищенні рівнів тромбоксану А₂, що сприяє вазоконстрикції, агрегації тромбоцитів та порушенню матково-плацентарного кровообігу [25–29]. Саме здатність АСК селективно інгібувати циклооксигеназу тромбоцитів у низьких дозах стала патогенетичним підґрунтям для її використання з метою профілактики прееклампсії [30; 31].

Починаючи з 1980-х років, у науковій літературі почали з'являтися повідомлення про потенційну профілактичну роль аспірину при прееклампсії, тоді як у 1990-х роках накопичені дані клінічних випробувань підтвердили ефективність його застосування в низьких дозах.

Початково у профілактиці прееклампсії застосовувалися низькі дози АСК, які варіювали в широких межах, переважно [60–75] мг на добу, що зумовлювалось обмеженістю наявних доказів та побоюваннями щодо безпеки застосування препарату під час вагітності [32]. Однак із накопиченням даних рандомізованих досліджень і мета-аналізів стало зрозуміло, що

ефективність аспірину має дозозалежний характер та значною мірою визначається як величиною дози, так і термінами початку терапії [30; 33].

Вагомий внесок у переосмислення оптимального дозування ацетилсаліцилової кислоти зробило мета-аналітичне дослідження Roberge S. et al. (2017), в якому були об'єднані дані 45 рандомізованих контрольованих випробувань за участю 20 909 вагітних жінок. Відповідно до результатів роботи, метою якої стала оцінка впливу різних доз аспірину на ризик розвитку прееклампсії та затримки росту плода (ЗРП) з урахуванням термінів початку терапії, авторами встановлено, що профілактичний ефект аспірину є чітко дозо- та часозалежним. Зокрема, застосування АСК в дозах ≥ 100 мг на добу, розпочате до 16 тижня гестації, асоціювалося з більш значним зниженням частоти випадків прееклампсії, особливо її ранніх і тяжких форм. Натомість використання доз, менших за 100 мг, або в разі більш пізнього початку терапії супроводжувалися менш вираженим або клінічно незначущим ефектом [30].

Крім того, дані мета-аналізу продемонстрували, що адекватні дози аспірину сприяють зменшенню ризику ЗРП, що додатково підтверджує його вплив на ключові патогенетичні механізми, пов'язані з порушенням плацентарної перфузії. Отримані результати стали підґрунтям для перегляду клінічних рекомендацій у бік використання більших профілактичних доз АСК у жінок групи підвищеного ризику [30].

Одним із найвизначніших клінічних досліджень у сфері профілактичного застосування АСК стало дослідження ASPRE (Assessment of Screening for Preterm preEclampsia, дослідження з оцінки ефективності скринінгу на передчасну (до 37-го тижня вагітності) прееклампсію, 2017), яке включало вагітних жінок із високим ризиком розвитку прееклампсії. Отримані результати продемонстрували, що раннє призначення АСК значно знижує

частоту виникнення прееклампсії, зокрема, загальний ризик розвитку даного ускладнення вагітності зменшувався до 0,38 від початкового рівня, а на період до 37-го тижня гестації захворюваність знижувалася на 62 % [34].

У рамках даного дослідження застосували дозу 150 мг на добу, що майже утричі зменшувало ризик розвитку прееклампсії порівняно з плацебо. Крім того, ASPRE підкреслило важливість термінів початку терапії: оптимальним вважається призначення аспірину до 16-го тижня гестації, що відповідає періоду активної плаценталії та формування судинної мережі плаценти [34]. Додатково дослідження ASPRE показало, що профілактичне застосування АСК не тільки знижує ризик прееклампсії, але й зменшує ймовірність ранньої форми захворювання, що має особливо велике клінічне значення для попередження перинатальних ускладнень та збереження здоров'я матері. Дані дослідження підтвердили, що оптимальне дозування та своєчасний початок терапії є ключовими факторами ефективності профілактики, що стало підґрунтям для сучасних національних та міжнародних клінічних рекомендацій.

Дослідження Roop L.C. et al., що стали основою для створення «Практичного посібника FIGO зі скринінгу та профілактики прееклампсії в першому триместрі» (2019), рекомендують розпочинати профілактичний прийом АСК після першого триместру вагітності у жінок з високим ризиком прееклампсії, орієнтовно з 11–14⁶ тижнів гестації. Стандартна рекомендована доза аспірину має становити 150 мг на добу, а прийому препарату тривати до 36-го тижня або до моменту пологів. Для пацієнок з масою тіла менше 40 кг можливе зниження дози до 100 мг на добу, що підкреслює важливість індивідуального підбору дози залежно від маси тіла вагітної [35].

Дослідження останніх років Ghesquière L. et al. (2023), в якому порівнювалася ефективність застосування аспірину

у дозах [75–81] мг проти [150–162] мг щоденно, продемонстрували, більш сприятливі результати в контексті зниження кількості випадків ранньої прееклампсії при дозі аспірину 150–162 мг (відносний ризик (ВР) $\approx 0,34$; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 0,15–0,79). При цьому вплив на загальну прееклампсію або її пізню форму був менш вираженим, але спостерігалось також зниження ризику тяжкої прееклампсії у групі з високою дозою [36].

Незважаючи на численні докази користі ацетилсаліцилової кислоти у профілактиці прееклампсії, питання оптимального дозування залишається предметом дискусій й на сьогодні. Нещодавне дослідження, представлене Товариством медицини матері та плода (Society for Maternal–Fetal Medicine, 2025), порівнювало ефективність двох доз аспірину – 81 мг та 162 мг щоденно у вагітних жінок із високим ризиком прееклампсії [37]. Результати показали, що подвоєння дози не забезпечувало клінічно значущого зниження частоти розвитку прееклампсії, а відмінності між групами були статистично незначущими.

Наведені дані підкреслюють, що більша доза не завжди гарантує кращий профілактичний ефект та піддають сумніву попередні припущення щодо необхідності застосування високих доз АСК у всіх жінок групи високого ризику. Отримані результати відкривають простір для подальших досліджень, спрямованих на визначення індивідуально оптимальної дози, яка б поєднувала максимальну ефективність із безпечним профілем препарату, зокрема щодо ризику виникнення кровотеч [38].

Поряд із ацетилсаліциловою кислотою, кальцієва суплементация є одним із небагатьох методів профілактики прееклампсії з переконливою доказовою базою. Патогенетичне обґрунтування використання кальцію пов'язане з роллю кальцію у регуляції судинного тонуусу та артеріального тиску. Низький рівень кальцію у вагітних стимулює підвищення секреції паратиреоїдного гормону та реніну, що призводить

до вазоконстрикції, підвищення артеріального тиску та підвищення ризику розвитку преєклампсії [39–42]. Адекватна кількість кальцію зменшує прояви зазначених патологічних процесів, сприяє нормалізації судинного тону та покращує матково-плацентарну перфузію [39; 40; 43–45].

Застосування кальцію рекомендовано у другому триместрі вагітності, переважно після 12-го тижня гестації, що пояснюється початком активного росту плода та збільшенням потреби організму матері у мінералізації кісток та нормальному функціонуванні системи регуляції артеріального тиску [43–46].

Доказовою базою для даного підходу є численні дослідження та мета-аналізи. Наприклад, Cochrane-огляд 2018 року, який охопив понад 12 000 жінок із низьким та високим ризиком преєклампсії, продемонстрував суттєве зниження ризику розвитку преєклампсії, особливо у групах з низьким споживанням кальцію, а також зменшення частоти тяжких форм та пов'язаних з ними ускладнень гестації при доповненні раціону кальцієм в дозі, що перевищує 1 г на добу [43].

У великому мета-аналізі Hofmeur G.J. et al. (2018), що включав 27 досліджень та 18 064 вагітних, ефективність кальцієвої суплементції порівнювали з плацебо у 13 дослідженнях (15 730 жінок). Результати показали, що доповнення раціону кальцієм значно знижує ризик розвитку гіпертензивного синдрому вагітності (ВР 0,65; 95 % ДІ 0,53–0,81) та зменшує ймовірність преєклампсії на 55 % (ВР 0,45; 95 % ДІ 0,31–0,65). Найбільший захисний ефект спостерігався у жінок із низьким споживанням кальцію на початку вагітності (ВР 0,36; 95 % ДІ 0,20–0,65) та у пацієток з підвищеним ризиком преєклампсії (ВР 0,22; 95 % ДІ 0,12–0,42), що підкреслює важливість індивідуалізації профілактичних заходів [39].

У групах вагітних із низьким харчовим споживанням кальцію сучасні міжнародні рекомендації підтверджують доцільність високодозової кальцієвої суплементції з профілактичною метою. Зокрема, ВООЗ

радить щоденний прийом [1,5–2,0] г елементарного кальцію у період вагітності для зниження ризику розвитку преєклампсії та пов'язаних гіпертензивних розладів, особливо в регіонах, де середнє харчове споживання кальцію є недостатнім [44; 45].

Хоча ацетилсаліцилова кислота та кальцій демонструють здатність зменшувати ризик розвитку преєклампсії у жінок із високим ризиком, вони не можуть розглядатися як універсальні профілактичні засоби для всіх вагітних. Саме тому останніми роками зростає зацікавленість до використання нутрієнтних та харчових стратегій, спрямованих на корекцію патогенетичних механізмів преєклампсії. Одним із сучасних підходів є доповнення раціону харчування L-аргініном – амінокислотою, яка є основним субстратом для синтезу оксиду азоту (NO) в ендотеліальних клітинах через активність ендотеліальної NO-синтази (eNOS) [47]. NO має критичне значення для підтримки тону судин, вазодилатації та для забезпечення повноцінного матково-плацентарного кровотоку, що є ключовою умовою протидії збільшеному периферичному опору та гіпертонії [48–50]. При преєклампсії патогенетично доведено зниження біодоступності NO як наслідок зниженого рівня L-аргініну та порушень NO-синтезу в плаценті, що спричиняє посилення оксидативного стресу, ендотеліальної дисфункції та дисбалансу між вазодилаторами і вазоконстрикторами [51]. Зокрема, зниження концентрації L-аргініну в плацентарних тканинах та крові підтверджено у жінок із преєклампсією, що корелює зі зростанням утворення пероксинітриду та оксидативних маркерів, таких як 4-гідроксionenаль-лізин, на тлі підвищеної активності аргінази II, яка руйнує аргінін до орнітину, зменшуючи доступність субстрату для NO-синтезу [47; 51; 52].

У рандомізованому клінічному випробуванні Samarena Pulido E.E. et al. (2016) оцінювалась ефективність L-аргініну у вагітних із високим ризиком розвитку преєклампсії. У подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні 100 жінок

отримували L-аргінін починаючи з 20-го тижня вагітності. У підгрупі, яка отримувала L-аргінін, частота випадків преєклампсії виявилась значно меншою порівняно з групою плацебо (3 із 49 проти 11 із 47; $p=0,01$). Крім того, у пацієток, які приймали L-аргінін, дослідниками відзначено меншу кількість випадків передчасних пологів та вищу середню вагу новонароджених порівняно з контрольною групою [48].

У класичному мета-аналізі Dorniak-Wall T. et al. (2013), що об'єднав результати семи рандомізованих контрольованих випробувань із загальною вибіркою 884 вагітних жінок, виявлено, що додавання L-аргініну до стандартної профілактики пов'язувалось зі значним зниженням ризику розвитку преєклампсії (BP 0,34; 95 % ДІ 0,21–0,55) порівняно з контрольною групою, а також з меншим ризиком передчасних пологів (BP 0,48; 95 % ДІ 0,28–0,81) [53].

У більш сучасному систематичному огляді та мета-аналізі Xu L. et al. (2022), що включав 10 рандомізованих випробувань із загальною вибіркою понад 1 160 вагітних жінок із групи підвищеного ризику, було показано, що використання L-аргініну дозволило суттєво знизити загальну частоту преєклампсії (BP 0,36; 95 % ДІ 0,17–0,77) порівняно з плацебо або контролем. При цьому різниця у параметрах артеріального тиску між групами не досягла статистичної значущості [54].

У великому мета-аналізі Makama M. et al. (2025) ідентифіковано значне зниження ризику преєклампсії (BP 0,52; 95 % ДІ 0,35–0,78) та тяжкої преєклампсії (BP 0,23; 95 % ДІ 0,09–0,55) при використанні L-аргініну в превентивних дослідженнях [49].

Крім монотерапії, значний інтерес викликає комбінація L-аргініну з антиоксидантними вітамінами, такими як вітаміни С і Е, для профілактики преєклампсії. Ідея полягає у синергічному впливі: L-аргінін забезпечує субстрат для синтезу NO, покращуючи судинний тонус та плацентарний кровотік, тоді як антиоксиданти зменшують

окислювальний стрес, що є ключовим патогенетичним механізмом преєклампсії [55].

У рандомізованому клінічному дослідженні Vadillo-Ortega F. et al. (2011) було встановлено, що прийом L-аргініну у поєднанні з вітамінами С та Е у вагітних із високим ризиком преєклампсії зменшував частоту розвитку захворювання (5,5 % у групі лікування проти 13,2 % у контрольній; $p<0,05$), а також сприяв підвищенню середньої маси новонароджених [55].

Цікавим є те, що комбінована терапія L-аргініном і антиоксидантними вітамінами демонструє чіткий профілактичний ефект, тоді як дані щодо монотерапії лише вітамінами або зміною раціону харчування залишаються суперечливими. Рекомендації щодо додавання вітамінів С [56], Е [56] та D [57], риб'ячого жиру [58], фолієвої кислоти [59], а також обмеження споживання солі [21] з метою зниження ризику преєклампсії наразі не підтверджуються достатньо надійними доказами і не дозволяють однозначно оцінити їх ефективність у профілактиці цього стану.

Таким чином, комбінований прийом L-аргініну з антиоксидантними вітамінами може бути перспективним напрямом профілактики преєклампсії, орієнтованим на поліпшення ендотеліальної функції та зменшення оксидативного стресу. Проте автори підкреслюють необхідність подальших масштабних досліджень для визначення оптимальних доз та тривалості терапії.

Зі зростанням розуміння складних патогенетичних ланцюгів преєклампсії та відкриттям нових біомаркерів відкриваються перспективи для цільового впливу на ключові механізми захворювання, що стимулює розробку і випробування сучасних профілактичних стратегій, включно з низькомолекулярним гепарином, метформіном, статинами та імунотерапією [60]. Дані препарати спрямовані на покращення плацентарної функції, зменшення запальної відповіді, профілактику тромбоутворення та корекцію інших патогенетичних

механізмів, що лежать в основі прееклампсії. Незважаючи на обнадійливі результати попередніх досліджень, для остаточного визначення їх ефективності та безпечності для матері і плода потрібні додаткові великі рандомізовані дослідження.

Інтерес до використання низькомолекулярного гепарину (НМГ) у профілактиці прееклампсії виник на тлі спостережень, що тромбоемболічні порушення та дисфункція плаценти є ключовими патогенетичними механізмами розвитку даного ускладнення. Подібно до аспірину, який впливає на агрегацію тромбоцитів і покращує плацентарний кровотік, НМГ зменшує ризик утворення тромбів у судинах плаценти, тим самим сприяючи оптимальному розвитку плацентарного кровотоку і зниженню ризику гіпоксії плода [60; 61].

Перші клінічні випробування щодо застосування НМГ для профілактики ускладнень, пов'язаних із порушеною плацентарною перфузією, проводилися ще у 1990-х роках, але значну увагу НМГ як потенційного засобу профілактики прееклампсії привернули рандомізовані та багатоцентрові дослідження початку 2000–2010-х рр. Так, Gris J.C. et al. (2011) [62] у пілотному рандомізованому випробуванні додавання еноксапарину до аспірину у вагітних із тяжкою прееклампсією повідомили про зниження частоти плацентарно-опосередкованих ускладнень, включаючи рецидиви важких форм захворювання. Інше дослідження de Vries J.I. et al. (2012) [63] оцінювало додавання НМГ до аспірину у жінок з успадкованою тромбофілією та ранньою прееклампсією, демонструючи тенденцію до зниження ризику повторних плацентарних ускладнень при комбінованому підході.

У систематичному огляді з мета-аналізом, проведеному Cruz-Lemini M. et al. (2022), проаналізовано 15 рандомізованих досліджень за участю 2 795 вагітних жінок з високим ризиком прееклампсії та інших плацентарно-опосередкованих ускладнень [64]. Автори виявили, що застосування низькомолекулярного гепарину асоціювалося зі

значним зменшенням ризику прееклампсії (ВР 0,62; 95 % ДІ 0,43–0,90; $p=0,010$), народженням дітей із малою масою для гестаційного віку (ВР 0,61; 95 % ДІ 0,44–0,85; $p=0,003$) та зниженням перинатальної смертності (ВР 0,49; 95 % ДІ 0,25–0,94; $p=0,030$). Найбільш виражений ефект спостерігався у випадках, коли профілактичний прийом НМГ розпочинався до 16-го тижня вагітності (13 досліджень, 2 474 жінки), особливо щодо зниження ризику розвитку прееклампсії (відношення шансів (ВШ) 0,55; 95 % ДІ 0,39–0,76; $p=0,0004$), що підкреслює важливість раннього початку терапії для максимального профілактичного ефекту.

Крім того, систематичний огляд і мета-аналіз Chen J. et al. (2024) [65] включив дані високого ризику вагітних без тромбофілії та продемонстрував, що комбінація НМГ із низькодозовим аспірином зменшувала частоту прееклампсії та передчасних пологів порівняно з аспірином самотійно, що підтвердило додаткову користь антикоагулянтної терапії.

Однак не всі випробування підтвердили переваги НМГ у профілактиці прееклампсії, що спричинило суперечливі дані в літературі. Зокрема, дослідження NEREPRE (Heparin for the Prevention of Preeclampsia Pregnancy Ending, Профілактика материнських та перинатальних ускладнень еноксапарином у жінок із тяжкою прееклампсією в анамнезі; 2009) [66], що розроблялося для оцінки ефективності еноксапарину у жінок з анамнезом тяжкої прееклампсії, не продемонструвало чіткого зниження частоти плацентарно-опосередкованих ускладнень, включно з прееклампсією, при комбінації з низькодозовим аспірином порівняно з аспірином самотійно. Аналогічні висновки отримано в EPPI-дослідженні (Enoxaparin Prophylaxis for Preeclampsia Investigation, Дослідження ефективності профілактичного застосування еноксапарину для попередження прееклампсії; 2017) [67], де застосування еноксапарину разом зі стандартною профілактикою не призвело до значущого зниження ризику прееклампсії чи ЗРП порівняно з контрольною групою.

Вищезгадані суперечливі дані зокрема пов'язані з гетерогенністю дизайну досліджень, відмінностями у критеріях включення пацієнток та схемах терапії, що підкреслює необхідність подальших масштабних випробувань для уточнення ролі НМГ у профілактиці прееклампсії.

Окрім аспірину, кальцію та низькомолекулярного гепарину, сучасні дослідження активно оцінюють інші фармакологічні стратегії, спрямовані на корекцію метаболічних та судинних механізмів, що беруть участь у патогенезі прееклампсії. Серед таких підходів особливий інтерес викликають метформін та статини.

Метформін, широко відомий як засіб для контролю інсулінорезистентності, розглядається як потенційний профілактичний агент у вагітних з ожирінням, гестаційним діабетом або синдромом полікістозних яєчників [68; 69]. Механізми його дії включають покращення чутливості до інсуліну, зниження запальної відповіді та поліпшення ендотеліальної функції, що може позитивно впливати на розвиток плаценти та зменшувати ризик ранньої прееклампсії [61; 69–71].

Важливою ланкою патогенезу прееклампсії є інсулінорезистентність, яка часто супроводжує гіпертензивні розлади вагітності та асоціюється з порушенням метаболічної й судинної регуляції [61; 70]. Зниження чутливості тканин до інсуліну призводить до гіперінсулінемії та порушення вуглеводного обміну, що безпосередньо впливає на функціональний стан ендотелію. Одним із ключових наслідків цих змін є зменшення синтезу та біодоступності NO – основного ендотелій-залежного вазодилатора, який забезпечує адекватну релаксацію судин та підтримання нормального матково-плацентарного кровотоку [72].

Паралельно інсулінорезистентність сприяє пригніченню синтезу вазодилуючих простагландинів (PGI- та PGE-), що додатково підсилює периферичний судинний опір і підвищує артеріальний тиск [73]. На фоні дефіциту NO та простагландинів формується

ендотеліальна дисфункція, яка є центральною ланкою розвитку прееклампсії [72]. Крім того, гіперінсулінемія асоціюється з активацією симпатичної нервової системи, посиленням реабсорбції натрію в нирках і збільшенням об'єму циркулюючої крові, що поглиблює судинну вазоконстрикцію. Порушення транспорту катіонів через клітинні мембрани додатково дестабілізує судинний тонус, завершуючи формування патогенетичного каскаду, характерного для прееклампсії [74].

Метформін здатний модулювати зазначені патофізіологічні порушення шляхом впливу на низку критичних молекулярних механізмів, залучених до розвитку прееклампсії. Одним із найбільш значущих є його дія на антиангіогенний баланс, зокрема на продукцію розчинної fms-подібної тирозинкінази-1 (sFlt-1) – фактора, що відіграє провідну роль у формуванні ендотеліальної дисфункції при прееклампсії.

У роботі Brownfoot F.C. et al. (2015) [75], присвяченій оцінці потенціалу метформіну у профілактиці та лікуванні прееклампсії, було продемонстровано, що застосування препарату суттєво зменшує секрецію sFlt-1 як у клітинах ендотелію, так і в тканинах плаценти. Зокрема, рівень цього антиангіогенного маркера знижувався більш ніж наполовину в ендотеліальних клітинах і майже на дві третини – у плацентарних клітинах.

Встановлено, що зазначений ефект реалізується через мітохондріально-опосередкований механізм: метформін пригнічує активність мітохондріального ланцюга переносу електронів, гіперактивація якого характерна для прееклампсії. Завдяки цьому відбувається зменшення продукції антиангіогенних факторів, відновлення ангіогенного балансу та покращення функціонального стану ендотелію, що має принципове значення для підтримання нормального судинного тонуусу і плацентарної перфузії.

Метформін також може позитивно впливати на синтез NO. Одним із важливих механізмів його впливу є посилення активності eNOS (ендотеліальної NO-синтази) через

активацію АМР-активованої протеїнкінази (Adenosine MonoPhosphate-activated Protein Kinase, АМРК), що призводить до зростання продукції NO і покращення вазодилатації в ендотеліальних клітинах [76]. Це підтверджено експериментальними даними, де застосування метформіну в умовах гіперінсулінемії та оксидативного стресу супроводжувалося покращенням біодоступності NO і відновленням ендотеліальної функції незалежно від зміни рівня глікемії. Крім того, метформін сприяє зниженню оксидативного стресу, який зв'язаний із зниженням активності eNOS та зменшенням NO у патологічних станах, внаслідок чого відновлюється нормальний баланс між синтезом NO і шкідливими радикалами [77; 78]. Також активація АМРК метформіном може сприяти підвищенню рівня SIRT1 (сіртуїн-1, NAD--залежна деацетилаза), що додатково підтримує деацетиляцію eNOS і подовжує його функціональну активність, збільшуючи вироблення NO і покращуючи стан судинної стінки [79–81].

Додатковим патогенетично значущим механізмом дії метформіну є його проти-запальний ефект. Встановлено, що препарат здатний знижувати експресію прозапальних цитокінів, зокрема фактору некрозу пухлин- α (Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α), який відіграє ключову роль у формуванні ендотеліальної дисфункції при преєклампсії [82–84]. Даний ефект реалізується переважно через активацію АМРК, що, у свою чергу, призводить до пригнічення сигнального шляху ядерного фактору κ B (NF- κ B) – одного з головних регуляторів запальної відповіді [85]. Інгібування NF- κ B асоціюється зі зменшенням синтезу прозапальних медіаторів, зниженням оксидативного стресу та покращенням функціонального стану ендотелію, що має принципове значення у патогенезі преєклампсії [83; 86].

У мета-аналізі Syngelaki A. et al. (2016), який об'єднав п'ять рандомізованих контрольованих досліджень із загальною кількістю 1 220 вагітних (611 жінок, які отримували метформін, та 609 – плацебо або стандартну

терапію), не було виявлено статистично значущого зниження загального ризику розвитку преєклампсії на тлі застосування метформіну (ВР 0,86; 95 % ДІ 0,33–2,26; $p=0,76$) [87]. Отримані результати свідчать про відсутність універсального профілактичного ефекту препарату щодо цього ускладнення у загальній популяції вагітних.

Водночас у межах того ж дослідження оцінювався вплив метформіну на перебіг вагітності у жінок із тяжким ожирінням (індекс маси тіла >35 кг/м²). Продемонстровано істотне зниження частоти преєклампсії в групі лікування. Зокрема, ризик розвитку даного ускладнення зменшувався на 76% (ВШ 0,24; 95 % ДІ 0,10–0,61; $p<0,001$), хоча цей показник розглядався як вторинна кінцева точка дослідження.

Подальші систематичні огляди та мета-аналізи, опубліковані упродовж 2018–2022 рр., підтвердили виражену гетерогенність результатів щодо профілактичного ефекту метформіну при преєклампсії. Так, у мета-аналізі Tarry-Adkins J.L. et al. (2019) [88], який включав рандомізовані контрольовані дослідження застосування метформіну у вагітних без цукрового діабету, не було виявлено статистично значущого зниження загального ризику преєклампсії в популяції загалом. Подібні результати отримані й у систематичному огляді Dodd J.M. et al. (2018) [89], що базувався на даних досліджень EMPOWaR (Effect of Metformin on Maternal and Fetal Outcomes in Obese Pregnant Women, Вплив метформіну на матерні та фетальні наслідки у вагітних з ожирінням) [90] та MOP (Metformin in Obese Pregnant Women, Метформін у вагітних з ожирінням) [87], де застосування метформіну у жінок з ожирінням не призводило до достовірного зменшення частоти гіпертензивних ускладнень вагітності.

Водночас інші мета-аналізи продемонстрували потенційний позитивний ефект метформіну в окремих клінічних підгрупах. Зокрема, Zhao Q. et al. (2020) [91] у мета-аналізі вагітних жінок із синдромом полікістозних яєчників показали зниження ризику

пreekлампсії при продовженні терапії метформіном у I–II триместрах вагітності.

Таким чином, сучасні дані свідчать, що метформін не забезпечує універсального зниження ризику пreekлампсії в усіх вагітних, однак може бути ефективним у ретельно відібраних групах пацієнок, для яких метаболічна дисфункція є однією з ключових патогенетичних ланок розвитку захворювання.

Використання статинів у профілактиці пreekлампсії залишається однією з найбільш обговорюваних та перспективних тем сучасної акушерської науки. Попри багатообіцяючі доклінічні та клінічні дані щодо їх антиоксидантного, протизапального та ангіопротекторного ефекту, питання безпечності застосування статинів у вагітних все ще вивчається, і остаточні рекомендації щодо широкого використання відсутні [92; 93]. У світовій літературі активно публікуються нові дослідження та мета-аналізи, що оцінюють ефект різних інгібіторів HMG-CoA (3-Hydroxy-3-MethylGlutaryl-Coenzyme A Reductase, 3-гідрокси-3-метилглутарил-кофермент-А) редуктази на ризик розвитку пreekлампсії [94–97], проте в Україні застосування статинів у вагітних залишається вкрай обмеженим і об'єктом суттєвої обережності, а відповідних національних досліджень досі не проводилось.

Патогенетична логіка використання статинів для профілактики пreekлампсії ґрунтується на ключових механізмах розвитку цього ускладнення. Основними патофізіологічними ланками пreekлампсії є дисфункція плацентарних судин, порушення ангіогенезу та ендотеліальна дисфункція, що супроводжується надмірною продукцією антиангіогенних факторів, таких як sFlt-1 та sEng (soluble Endoglin, розчинний ендоглін), підвищенням оксидативного стресу, активацією запальних каскадів та порушенням ліпідного метаболізму [97–99].

Статини, зокрема правастатин, мають комплексну біологічну дію, яка може прицільно впливати на патогенетичні механізми: вони зменшують синтез холестеролу,

знижують рівень окислених ліпопротеїнів, пригнічують продукцію прозапальних цитокінів та активність NF-κB, одночасно покращують ендотеліальну функцію через підвищення біодоступності NO та зменшення оксидативного стресу [94; 100; 101].

Крім того, статини знижують рівень sFlt-1 та sEng, сприяючи відновленню балансу ангіогенних і антиангіогенних факторів у плаценті, що є однією з центральних ланок розвитку ранньої пreekлампсії та її тяжких форм [97; 102; 103]. Дані властивості стали підставою для клінічних випробувань статинів у вагітних з високим ризиком пreekлампсії, особливо у жінок із ранньою формою захворювання або з метаболічними порушеннями, де дисфункція ендотелію та порушення ангіогенезу є вираженими.

Сучасні дані щодо потенційної ефективності статинів у профілактиці пreekлампсії продовжують бути неоднозначними, але демонструють цікаві тенденції. У великому мета-аналізі Mészáros B. et al. (2023) [104] включили 14 досліджень із загальною кількістю 1 570 вагітних жінок і виявили, що застосування правастатину перед 20-м тижнем гестації асоціювалося зі зниженням частоти пreekлампсії на 61 %, передчасних пологів – на 45 %, зменшенням ЗРП – на 45 %, а також із 77 % зниженням чисельності новонароджених, які потребували перебування у відділенні інтенсивної терапії новонароджених (ВРІТ).

Водночас дані інших систематичних оглядів свідчать про більш стриману картину. Згідно з мета-аналізом Khalili P. et al. (2025) [92], який охопив 11 різних досліджень із понад 10 000 вагітних, використання статинів у цілому не було пов'язане зі значущим зниженням ризику пreekлампсії (об'єднане ВР 0,78; 95 % ДІ 0,33–1,83; $p=0,57$), що, ймовірно, обумовлено значною гетерогенністю досліджень щодо популяцій, типів статинів, схем дозування та часу початку терапії.

Результати окремих клінічних випробувань також різняться. Наприклад, у відкритому багатоцентровому рандомізованому дослідженні, де жінки з високим ризиком

пreekлампсії отримували правастатин 20 мг двічі на добу від 14–20 тижнів гестації, частота передчасної пreekлампсії та передчасних пологів виявилась достеменно нижчою в групі лікування порівняно з контрольною групою [105]. Натомість велике багатоцентрове плацебо-контрольоване дослідження, в якому правастатин призначали з 35–37 тижнів, не продемонструвало значних відмінностей у частоті пreekлампсії між групами [106].

Виявлені розбіжності в результатах свідчать про ефективність статинів в залежності від часу початку терапії, вибору препарату та характеристик пацієток, і підкреслюють необхідність великих, добре спланованих рандомізованих досліджень із суворим дизайном та стандартизованими протоколами лікування для остаточного встановлення ролі статинів у профілактиці пreekлампсії.

Питання безпеки застосування статинів у вагітних залишається одним із найважливіших у контексті їх потенційного використання для профілактики пreekлампсії. Незважаючи на те, що традиційно статини протипоказані під час вагітності через потенційний ризик впливу на синтез холестерину у ембріона (що формулюється як категорія X за FDA для ліпофільних статинів) [107], сучасні дані дають більш диференційовану картину.

Велике когортне дослідження, що охопило понад 1 440 000 вагітностей, показало, що використання статинів у період вагітності не асоціюється з підвищеним ризиком вроджених аномалій у нащадків, хоча спостерігалось збільшення частоти низької маси тіла при народженні та передчасних пологів при аналізі вільних даних без повного контролю факторів ризику; при цьому після статистичного коригування низька маса тіла при народженні не спричиняла значущого клінічного навантаження порівняно з контролем [108].

Підтвердженням цих висновків є метааналіз, у якому поєднали результати кількох когортних і кейс-контрольних досліджень щодо пренатальної експозиції статинів [109].

Автори не виявили статистично значимого підвищення частоти суттєвих вроджених дефектів або серцевих вад у дітей, матері яких приймали статини протягом вагітності (скориговане ВШ $\approx 1,05$; 95 % ДІ 0,84–1,31), хоча деякі аналізи на необроблених даних вказували на підвищений ризик серцевих аномалій (ВШ $\approx 2,47$; 95 % ДІ 1,36–4,49), що, імовірно, відображає вплив супутніх коморбідностей. Крім того, у цьому огляді спостерігали нижчу частоту живонародження та дещо вищий ризик мимовільного переривання вагітності серед експонованих жінок.

У згаданому когортному дослідженні також виявили, що тип статину має значення: гідрофільні статини, зокрема правастатин, є менш здатними проникати через плаценту та менш імовірно порушують ембріогенез, аніж ліпофільні препарати, що частіше асоціювалися з низькою масою при народженні в деяких підгрупах [108].

Хоча наведені дані виглядають відносно обнадійливими, вони не дають остаточної гарантії повної безпеки, особливо у ранні терміни вагітності, і підкреслюють необхідність ретельного контролю потенційних ризиків, включно з віддаленими наслідками для дітей, народжених від матерів, які отримували статини. На сьогодні відсутні великі проспективні дослідження, що систематично оцінюють довгострокову неврологічну, кардіометаболічну або розвиткову функцію у дітей, що зумовлює потребу в подальших спеціалізованих когортних і багатоцентрових дослідженнях.

На тлі інтенсивного вивчення патогенезу пreekлампсії одним із інноваційних напрямів є розробка моноклональних антитіл (мАТ) імунної та молекулярно-таргетної дії [110]. Ідея застосування моноклональних антитіл базується на тому, що при пreekлампсії спостерігається надмірна продукція антиангіогенних факторів (зокрема sFlt-1), що призводить до ангіогенетичного дисбалансу та ендотеліальної дисфункції. Підвищення sFlt-1 «вимиває» ангіогенні фактори VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor, фактор росту судинного ендотелію)

та PIGF (Placental Growth Factor, плацентарний фактор росту), зменшуючи їх біодоступність та спричиняючи характерні для прееклампсії судинні порушення.

Одним із підходів є створення антитіл, які нейтралізують або блокують надмірні рівні sFlt-1 або його взаємодію з VEGF/PIGF, що потенційно може «відновити» ангіогенний баланс і попередити подальший розвиток судинної дисфункції [111]. Даних антитіл може бути кілька типів:

- антитіла проти самого sFlt-1 – блокують зв'язування sFlt-1 з VEGF/PIGF або сприяють його деградації, тим самим підвищуючи рівні вільного PIGF і VEGF в циркуляції і підсилюючи ендотеліальну функцію;

- антитіла проти прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-6, IL-17 та ін.) – зменшують системне та локальне запалення, яке підсилює ендотеліальну дисфункцію і може опосередковано впливати на баланс ангіогенних факторів [112].

Дані антитіла досліджуються в експериментальних моделях як засіб для модуляції імунної відповіді при прееклампсії [113].

Інший перспективний підхід – це антитіла проти аутоантитіл до рецептора ангіотензину II типу 1 (AT1-AA), які виявляються у частини жінок із прееклампсією і стимулюють збільшення продукції sFlt-1 у плаценті через активність AT1-рецептора та подальше включення сигнальних шляхів кальциневрину/NFAT (Nuclear Factor of Activated T-cells, ядерний фактор активованих T-клітин). Інгібування таких аутоантитіл за допомогою специфічних пептидів або антитіл у моделях знижувало секрецію sFlt-1 і підтримувало судинну функцію, що свідчить про наявність потенційної терапевтичної мішені [114].

Сьогодні клінічні дані щодо безпеки та ефективності моноклональних антитіл при прееклампсії обмежені, і більшість доступних результатів походить із доклінічних моделей або досліджень контролю експресії мішеней (наприклад, sFlt-1, прозапальних цитокінів). Однак саме ці таргетні антитіла вважаються одним із найбільш перспективних

напрямів не лише для лікування, а й для профілактики розвитку тяжких форм прееклампсії, особливо за наявності підвищених ангіогенних маркерів у крові вагітних на ранніх термінах [110; 111].

Розробка антитіл і подальше їх клінічне випробування може відкрити шлях до нової генерації патогенетично обґрунтованих засобів, спрямованих на конкретні молекулярні мішені, що лежать у основі прееклампсії, а не лише на симптоматичну терапію чи загальне полегшення наслідків хвороби.

Висновки

Попри значний прогрес у вивченні патогенезу прееклампсії та впровадженні різних профілактичних стратегій, чіткого універсального підходу для запобігання цього ускладнення вагітності наразі не існує. Ацетилсаліцилова кислота та кальцій мають доведену ефективність у жінок з високим ризиком прееклампсії, але не є універсальними засобами. Метформін, статини, низькомолекулярні гепарини, L-аргінін та комбіновані терапевтичні стратегії демонструють перспективність, особливо у специфічних підгрупах пацієнток, однак до сьогодні результати досліджень залишаються неоднозначними.

Зі зростанням розуміння патогенетичних механізмів, відкриттям нових біомаркерів та появою новітніх терапевтичних засобів з'являються можливості для цільового профілактичного впливу, проте їх ефективність і безпечність потребують подальших масштабних рандомізованих випробувань. Відтак, профілактика прееклампсії залишається актуальною проблемою сучасної акушерської практики, що стимулює подальші дослідження та пошук інноваційних рішень.

Перспективи подальших досліджень

Незважаючи на значний прогрес у вивченні профілактики прееклампсії, залишається низка невирішених питань, зокрема щодо оптимального вибору терапії для різних підгруп вагітних, дозування та комбінацій препаратів, а також тривалості профілактичного впливу. Подальші дослідження вбачаємо як масштабні рандомізовані плацебо-контрольовані випробування, що

оцінюватимуть ефективність і безпечність як вже відомих засобів, так і нових перспективних препаратів.

Важливим напрямком майбутніх досліджень також є індивідуалізація профілактики на основі патогенетичних маркерів та генетичних і метаболічних характеристик вагітних, що дозволить максимально ефективно і безпечно запобігати розвитку прееклампсії. Крім того, доцільне вивчення комбінацій фармакологічних і нутритивних стратегій, які відкривають нові перспективи для цільового впливу на ключові механізми захворювання.

Декларації

Конфлікт інтересів відсутній.

Усі автори дали згоду на публікацію статті на умовах ліцензії Creative Commons

BA NC SA 4.0 International License та публічного договору з редакцією, на обробку та публікацію їхніх персональних даних.

Автори підтверджують, що під час підготовки, написання та редагування даного рукопису не застосовувалися інструменти або сервіси генеративного штучного інтелекту для виконання будь-яких завдань, визначених у Таксономії делегування генеративного штучного інтелекту (ШІ) (GAIDeT, 2025). Усі етапи роботи над статтею – від формування наукової ідеї до фінального опрацювання тексту – були здійснені без залучення технологій генеративного ШІ та виконані виключно авторами.

Внесок авторів

Внесок	А	В	С	Д	Е	Ф
Автори						
Усевич І.А.	+		+	+	+	+
Олешко В.Ф.			+	+	+	+
Ковалюк Т.В.	+		+	+	+	+
Майданник І.В.		+	+		+	+
Россовська М.Є.			+		+	+

Примітка: А – концепція;

В – дизайн;

С – збір даних;

Д – статистична обробка та інтерпретація даних;

Е – написання або критичне редагування статті;

Ф – схвалення фінальної версії до публікації та згода нести відповідальність за всі аспекти роботи.

Фінансування

Робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри акушерства і гінекології № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця «Обґрунтування ролі сучасних лікувально-діагностичних технологій в забезпеченні якості життя жінок репродуктивного та перименопаузального віку» (2024–2026 рр.), номер державної реєстрації 0124U001136.

Література

1. Ali M, Ahmed M, Memon M, Chandio F, Shaikh Q, Parveen A, Phull AR. Preeclampsia: A comprehensive review. *Clin Chim Acta*. 2024;563:119922. DOI: 10.1016/j.cca.2024.119922. PMID: 39142550.
2. Alipour J, Payandeh A, Karimi A. Prevalence of maternal mortality causes based on ICD-MM: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023;23(1):821. DOI: 10.1186/s12884-023-06142-y. PMID: 38017449.
3. Ghulmiyyah L, Sibai B. Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia. *Semin Perinatol*. 2012;36(1):56-9. DOI: 10.1053/j.semperi.2011.09.011. PMID: 22280867.
4. Hoffman MK. The great obstetrical syndromes and the placenta. *BJOG*. 2023;130(Suppl_3):8-15. DOI: 10.1111/1471-0528.17613. PMID: 37530495.
5. Institute of Medicine (US) Committee on Improving Birth Outcomes. *Improving Birth Outcomes: Meeting the Challenge in the Developing World*. Bale JR, Stoll BJ, Lucas AO, eds. Washington (DC): National Academies Press (US); 2003. PMID: 25057689.
6. Melesse MF, Aynalem GL, Badi MB, Aynalem BY. Maternal outcomes of severe preeclampsia and eclampsia and associated factors among women admitted at referral hospitals of amhara regional state, institutional-based cross-sectional study, North-West Ethiopia. *Front Glob Womens Health*. 2025;6:1555778. DOI: 10.3389/fgwh.2025.1555778. PMID: 40213383.
7. Pre-eclampsia. WHO, 10 Dec 2025. [Internet]. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/pre-eclampsia> [accessed 01 Sep 2025].
8. Chernov A. Dynamics of childbirth and hypertensive disorders that occurred during pregnancy in Ukraine (2022–2024). *Perinatology and Reproductology: from Research to Practice*. 2025;5(3):50-6. DOI: 10.52705/2788-6190-2025-3-07.
9. Andronikidi PE, Orovou E, Mavrigiannaki E, Athanasiadou V, Tzitziridou-Chatzopoulou M, Iatrakis G, Grapsa E. Placental and Renal Pathways Underlying Pre-Eclampsia. *Int J Mol Sci*. 2024;25(5):2741. DOI: 10.3390/ijms25052741. PMID: 38473987.
10. Bakrania BA, Spradley FT, Drummond HA, LaMarca B, Ryan MJ, Granger JP. Preeclampsia: Linking Placental Ischemia with Maternal Endothelial and Vascular Dysfunction. *Compr Physiol*. 2020;11(1):1315-49. DOI: 10.1002/cphy.c200008. PMID: 33295016.
11. Barrientos G, Pussetto M, Rose M, Staff AC, Blois SM, Toblli JE. Defective trophoblast invasion underlies fetal growth restriction and preeclampsia-like symptoms in the stroke-prone spontaneously hypertensive rat. *Mol Hum Reprod*. 2017;23(7):509-19. DOI: 10.1093/molehr/gax024. PMID: 28402512.
12. Chen DB, Zheng J. Regulation of placental angiogenesis. *Microcirculation*. 2014;21(1):15-25. DOI: 10.1111/micc.12093. PMID: 23981199.
13. Kumar S, Gordon GH, Abbott DH, Mishra JS. Androgens in maternal vascular and placental function: implications for preeclampsia pathogenesis. *Reproduction*. 2018;156(5):R155-R167. DOI: 10.1530/REP-18-0278. PMID: 30325182.
14. Maynard S, Epstein FH, Karumanchi SA. Preeclampsia and angiogenic imbalance. *Annu Rev Med*. 2008;59:61-78. DOI: 10.1146/annurev.med.59.110106.214058. PMID: 17937587.
15. Roberts JM. Preeclampsia epidemiology(ies) and pathophysiology(ies). *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2024;94:102480. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2024.102480. PMID: 38490067.
16. Brownfoot F, Rolnik DL. Prevention of preeclampsia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2024;93:102481. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2024.102481. Epub 2024 Feb 15. PMID: 38373378.
17. Nzelu D, Palmer T, Stott D, Napolitano R, Casagrandi D, Ammari C, Hillman S. First trimester screening for preeclampsia: a cost-effectiveness cohort study. *Authorea*. 30 Nov 2022. DOI: 10.22541/au.166979897.78288376/v1.

18. Ma'ayeh M, Costantine MM. Prevention of preeclampsia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2020;25(5):101123. DOI: 10.1016/j.siny.2020.101123. PMID: 32513597.
19. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee Opinion No.743 "Low-Dose Aspirin Use During Pregnancy". *Obstet Gynecol.* 2018;132(1):e44-52. Available at: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2018/07/low-dose-aspirin-use-during-pregnancy> [accessed 01 Sep 2025].
20. American College of Obstetricians and Gynecologists Practice Bulletin No.222 "Gestational Hypertension and Preeclampsia". *Obstet Gynecol.* 2020;135(6):e237-60. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003891.
21. Duley L, Henderson-Smart D. Reduced salt intake compared to normal dietary salt, or high intake, in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;1999(2):CD001687. DOI: 10.1002/14651858.CD001687. PMID: 10796269.
22. Webster K, Fishburn S, Maresh M, Findlay SC, Chappell LC; Guideline Committee. Diagnosis and management of hypertension in pregnancy: summary of updated NICE guidance. *BMJ.* 2019;366:l5119. DOI: 10.1136/bmj.l5119. PMID: 31501137.
23. WHO recommendation for Prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. Geneva: World Health Organization, 2011. 38 p. Available at: <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/02f76d6d-4f9f-4662-84fe-e23c186e1594/content>
24. Siusiuka VH, Kyrychenko MM. Assessment of biochemical markers of oxidative stress in women with hypertensive disorders of pregnancy. *Bulletin of Problems in Biology and Medicine.* 2025; 178(3):237-49. DOI: 10.29254/2077-4214-2025-3-178-237-249.
25. Liu HS, Chu TY, Yu MH, Chang YK, Ko CS, Chao CF. Thromboxane and prostacyclin in maternal and fetal circulation in pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet.* 1998;63(1):1-6. DOI: 10.1016/s0020-7292(98)00101-5. PMID: 9849704.
26. Mills JL, DerSimonian R, Raymond E, Morrow JD, Roberts LJ 2nd, Clemens JD, et al. Prostacyclin and thromboxane changes predating clinical onset of preeclampsia: a multicenter prospective study. *JAMA.* 1999;282(4):356-62. DOI: 10.1001/jama.282.4.356. PMID: 10432033.
27. Walsh SW. Eicosanoids in preeclampsia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2004;70(2):223-32. DOI: 10.1016/j.plefa.2003.04.010. PMID: 14683695.
28. Walsh SW. Preeclampsia: an imbalance in placental prostacyclin and thromboxane production. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;152(3):335-40. DOI: 10.1016/s0002-9378(85)80223-4. PMID: 3923838.
29. Wang YP, Walsh SW, Guo JD, Zhang JY. The imbalance between thromboxane and prostacyclin in preeclampsia is associated with an imbalance between lipid peroxides and vitamin E in maternal blood. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165(6_Pt_1):1695-700. DOI: 10.1016/0002-9378(91)90017-1. PMID: 1750462.
30. 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;216(2):110-20.e6. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.09.076. PMID: 27640943.
31. Walsh SW. Low-dose aspirin: treatment for the imbalance of increased thromboxane and decreased prostacyclin in preeclampsia. *Am J Perinatol.* 1989;6(2):124-32. DOI: 10.1055/s-2007-999562. PMID: 2653334.
32. Walsh SW, Strauss JF 3rd. The Road to Low-Dose Aspirin Therapy for the Prevention of Preeclampsia Began with the Placenta. *Int J Mol Sci.* 2021;22(13):6985. DOI: 10.3390/ijms22136985. PMID: 34209594.
33. Yip KC, Luo Z, Huang X, Lee W, Li L, Dai C, et al. The role of aspirin dose and initiation time in the prevention of preeclampsia and corresponding complications: a meta-analysis of RCTs. *Arch Gynecol Obstet.* 2022;305(6):1465-79. DOI: 10.1007/s00404-021-06349-4. PMID: 34999942.

34. Rolnik DL, Wright D, Poon LCY, Syngelaki A, O'Gorman N, de Paco Matallana C, et al. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(4):492-5. DOI: 10.1002/uog.18816. Erratum in: *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(6):807. DOI: 10.1002/uog.18950. PMID: 28741785.
35. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, McAuliffe F, 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;145(Suppl_1):1-33. DOI: 10.1002/ijgo.12802. Erratum in: *Int J Gynaecol Obstet.* 2019;146(3):390-391. DOI: 10.1002/ijgo.12892. PMID: 31111484.
36. Ghesquiere L, Guerby P, Marchant I, Kumar N, Zare M, Foisy MA, Roberge S, Bujold E. Comparing aspirin 75 to 81 mg vs 150 to 162 mg for prevention of preterm preeclampsia: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2023;5(7):101000. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2023.101000. PMID: 37146687.
37. Khander A, Thomas C, Matthews K, Christos P, Alcus C, Alam T, et al. Comparison of 162 mg and 81 mg Aspirin for Prevention of Preeclampsia: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* 2026;147(1):87-96. DOI: 10.1097/AOG.0000000000006100. PMID: 41296512.
38. Kupka E, Hesselman S, Gunnarsdóttir J, Wikström AK, Cluver C, Tong S, et al. Prophylactic Aspirin Dose and Preeclampsia. *JAMA Netw Open.* 2025;8(2):e2457828. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.57828. PMID: 39899294.
39. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, Torloni MR. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;10(10):CD001059. DOI: 10.1002/14651858.CD001059.pub5. PMID: 30277579.
40. Mlay GH, Shayo PA, Kiritta RF, Matovelo DK, Kidenya BR. Strong association between hypocalcemia and preeclampsia-eclampsia among pregnant women attending at a tertiary referral hospital in Northwestern Tanzania. *Sci Rep.* 2025;15(1):19151. DOI: 10.1038/s41598-025-03580-w. PMID: 40450096.
41. van den Elzen HJ, Wladimiroff JW, Overbeek TE, Morris CD, Grobbee DE. Calcium metabolism, calcium supplementation and hypertensive disorders of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1995;59(1):5-16. DOI: 10.1016/0028-2243(94)01992-g. PMID: 7781861.
42. Villa-Etchegoyen C, Lombarte M, Matamoros N, Belizán JM, Cormick G. Mechanisms Involved in the Relationship between Low Calcium Intake and High Blood Pressure. *Nutrients.* 2019;11(5):1112. DOI: 10.3390/nu11051112. PMID: 31109099.
43. Villar J, Abdel-Aleem H, Merialdi M, Mathai M, Ali MM, Zavaleta N, et al.; World Health Organization Calcium Supplementation for the Prevention of Preeclampsia Trial Group. World Health Organization randomized trial of calcium supplementation among low calcium intake pregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(3):639-49. DOI: 10.1016/j.ajog.2006.01.068. PMID: 16522392.
44. WHO recommendation on calcium supplementation before pregnancy for the prevention of pre-eclampsia and its complications. Geneva: World Health Organization, 2020. 38 p. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240003118>
45. Woo Kinshella ML, Sarr C, Sandhu A, Bone JN, Vidler M, Moore SE, et al.; PRECISE Network. Calcium for pre-eclampsia prevention: A systematic review and network meta-analysis to guide personalised antenatal care. *BJOG.* 2022;129(11):1833-43. DOI: 10.1111/1471-0528.17222. PMID: 35596262.
46. Cluver CA, Rohwer C, Rohwer AC. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev.* 2025;12(12):CD001059. DOI: 10.1002/14651858.CD001059.pub6. PMID: 41330480.
47. Noris M, Todeschini M, Cassis P, Pasta F, Cappellini A, Bonazzola S, et al. L-arginine depletion in preeclampsia orients nitric oxide synthase toward oxidant species. *Hypertension.* 2004;43(3):614-22. DOI: 10.1161/01.HYP.0000116220.39793.c9. PMID: 14744923.

48. Camarena Pulido EE, García Benavides L, Panduro Barón JG, Pascoe Gonzalez S, Madrigal Saray AJ, García Padilla FE, Totsuka Sutto SE. Efficacy of L-arginine for preventing preeclampsia in high-risk pregnancies: A double-blind, randomized, clinical trial. *Hypertens Pregnancy*. 2016;35(2):217-25. DOI: 10.3109/10641955.2015.1137586. PMID: 27003763.
49. Makama M, McDougall ARA, Cao J, Mills K, Nguyen PY, Hastie R, et al. L-Arginine and L-Citrulline for Prevention and Treatment of Pre-Eclampsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BJOG*. 2025;132(6):698-708. DOI: 10.1111/1471-0528.18070. PMID: 39800868.
50. Naderipour F, Keshavarzi F, Mirfakhraee H, Dini P, Jamshidnezhad N, Abolghasem N, et al. Efficacy of L-Arginine for Preventing Preeclampsia and Improving Maternal and Neonatal Outcomes in High-Risk Pregnancies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Fertil Steril*. 2024;18(4):323-8. DOI: 10.22074/ijfs.2024.2016433.1580. PMID: 39564822.
51. Tashie W, Fondjo LA, Owiredu WKBA, Ephraim RKD, Asare L, Adu-Gyamfi EA, Seidu L. Altered Bioavailability of Nitric Oxide and L-Arginine Is a Key Determinant of Endothelial Dysfunction in Preeclampsia. *Biomed Res Int*. 2020;2020:3251956. DOI: 10.1155/2020/3251956. PMID: 33145345.
52. Guerby P, Tasta O, Swiader A, Pont F, Bujold E, Parant O. Role of oxidative stress in the dysfunction of the placental endothelial nitric oxide synthase in preeclampsia. *Redox Biol*. 2021;40:101861. DOI: 10.1016/j.redox.2021.101861. PMID: 33548859.
53. Dorniak-Wall T, Grivell RM, Dekker GA, Hague W, Dodd JM. The role of L-arginine in the prevention and treatment of pre-eclampsia: a systematic review of randomised trials. *J Hum Hypertens*. 2014;28(4):230-5. DOI: 10.1038/jhh.2013.100. PMID: 24172291.
54. Xu L, Wang X, Wang C, Li W, Liu H. L-arginine supplementation improved neonatal outcomes in pregnancies with hypertensive disorder or intrauterine growth restriction: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr*. 2022;41(7):1512-22. DOI: 10.1016/j.clnu.2022.05.014. PMID: 35667267.
55. Vadillo-Ortega F, Perichart-Perera O, Espino S, Avila-Vergara MA, Ibarra I, Ahued R, et al. Effect of supplementation during pregnancy with L-arginine and antioxidant vitamins in medical food on pre-eclampsia in high risk population: randomised controlled trial. *BMJ*. 2011;342:d2901. DOI: 10.1136/bmj.d2901. PMID: 21596735.
56. Rumbold A, Duley L, Crowther CA, Haslam RR. Antioxidants for preventing pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;2008(1):CD004227. DOI: 10.1002/14651858.CD004227.pub3. PMID: 18254042.
57. Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, Holick MF, Powers RW, Roberts JM. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(9):3517-22. DOI: 10.1210/jc.2007-0718. PMID: 17535985.
58. Zhou SJ, Yelland L, McPhee AJ, Quinlivan J, Gibson RA, Makrides M. Fish-oil supplementation in pregnancy does not reduce the risk of gestational diabetes or preeclampsia. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(6):1378-84. DOI: 10.3945/ajcn.111.033217. PMID: 22552037.
59. Wen SW, White RR, Rybak N, Gaudet LM, Robson S, Hague W, et al. Effect of high dose folic acid supplementation in pregnancy on preeclampsia (FACT): double blind, phase III, randomised controlled, international, multicentre trial. *BMJ*. 2018;362:k3478. DOI: 10.1136/bmj.k3478. PMID: 30209050.
60. Tong S, Kaitu'u-Lino TJ, Hastie R, Brownfoot F, Cluver C, Hannan N. Pravastatin, proton-pump inhibitors, metformin, micronutrients, and biologics: new horizons for the prevention or treatment of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(2S):S1157-70. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.09.014. PMID: 32946849.
61. Sakowicz A, Bralewska M, Rybak-Krzyszowska M, Grzesiak M, Pietrucha T. New Ideas for the Prevention and Treatment of Preeclampsia and Their Molecular Inspirations. *Int J Mol Sci*. 2023;24(15):12100. DOI: 10.3390/ijms241512100. PMID: 37569476.

62. Gris JC, Chauleur C, Molinari N, Marès P, Fabbro-Peray P, Quéré I, et al. Addition of enoxaparin to aspirin for the secondary prevention of placental vascular complications in women with severe pre-eclampsia. The pilot randomised controlled NOH-PE trial. *Thromb Haemost.* 2011;106(6):1053-61. DOI: 10.1160/TH11-05-0340. PMID: 21946915.
63. de Vries JI, van Pampus MG, Hague WM, Bezemer PD, Joosten JH; FRUIT Investigators. Low-molecular-weight heparin added to aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with inheritable thrombophilia: the FRUIT-RCT. *J Thromb Haemost.* 2012;10(1):64-72. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04553.x. Erratum in: *J Thromb Haemost.* 2015;13(2):327. PMID: 22118560.
64. Cruz-Lemini M, Vázquez JC, Ullmo J, Llurba E. Low-molecular-weight heparin for prevention of preeclampsia and other placenta-mediated complications: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2S):S1126-S1144.e17. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.11.006. PMID: 34301348.
65. Chen J, Huai J, Yang H. Low-molecular-weight heparin for the prevention of preeclampsia in high-risk pregnancies without thrombophilia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2024;24(1):68. DOI: 10.1186/s12884-023-06218-9. PMID: 38233773.
66. Haddad B, Winer N, Chitrit Y, Houfflin-Debarge V, Chauleur C, Bages K, et al.; Heparin-Preeclampsia (HEPEPE) Trial Investigators. Enoxaparin and Aspirin Compared with Aspirin Alone to Prevent Placenta-Mediated Pregnancy Complications: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* 2016;128(5):1053-63. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001673. PMID: 27741174.
67. Groom KM, McCowan LM, Mackay LK, Lee AC, Said JM, Kane SC, et al.; Enoxaparin for Prevention of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction Trial Investigator Group. Enoxaparin for the prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction in women with a history: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(3):296.e1-14. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.01.014. PMID: 28153659.
67. Khattab S, Mohsen IA, Aboul Foutouh I, Ashmawi HS, Mohsen MN, van Wely M, et al. Can metformin reduce the incidence of gestational diabetes mellitus in pregnant women with polycystic ovary syndrome? Prospective cohort study. *Gynecol Endocrinol.* 2011;27(10):789-93. DOI: 10.3109/09513590.2010.540600. Retraction in: *Gynecol Endocrinol.* 2024 40(1):2401196. DOI: 10.1080/09513590.2024.2401196. PMID: 21247239.
69. Nie P, Wang M, Mo Y, Zhou H, Zha Q, Lash GE, Li P. Metformin in gynecological disorders: pathogenic insights and therapeutic implications. *Front Pharmacol.* 2025;16:1526709. DOI: 10.3389/fphar.2025.1526709. PMID: 40331195.
70. Cheng D, Zhou X, Xu X. The Role of Metformin in Treating Preeclampsia. *Matern Fetal Med.* 2021;3(3):203-7. DOI: 10.1097/FM9.0000000000000086.
71. Romero R, Erez O, Hüttemann M, Maymon E, Panaitescu B, Conde-Agudelo A, et al. Metformin, the aspirin of the 21st century: its role in gestational diabetes mellitus, prevention of preeclampsia and cancer, and the promotion of longevity. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(3):282-302. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.06.003. PMID: 28619690.
72. Ikonomidis I, Pavlidis G, Tsoumani M, Kousathana F, Katogiannis K, Tsilivarakis D, et al. Endothelial Dysfunction Is Associated with Decreased Nitric Oxide Bioavailability in Dysglycaemic Subjects and First-Degree Relatives of Type 2 Diabetic Patients. *J Clin Med.* 2022;11(12):3299. DOI: 10.3390/jcm11123299. PMID: 35743370.
73. Axelrod L. Insulin, prostaglandins, and the pathogenesis of hypertension. *Diabetes.* 1991;40(10):1223-7. DOI: 10.2337/diab.40.10.1223. PMID: 1936584.
74. Dellamea BS, Leitão CB, Friedman R, Canani LH. Nitric oxide system and diabetic nephropathy. *Diabetol Metab Syndr.* 2014;6(1):17. DOI: 10.1186/1758-5996-6-17. PMID: 24520999.

75. Brownfoot FC, Hastie R, Hannan NJ, Cannon P, Tuohey 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;214(3):356.e1-15. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.12.019. PMID: 26721779.
76. Zhou G, Myers R, Li Y, Chen Y, Shen X, Fenyk-Melody J, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest*. 2001;108(8):1167-74. DOI: 10.1172/JCI13505. PMID: 11602624.
77. Davis BJ, Xie Z, Viollet B, Zou MH. Activation of the AMP-activated kinase by antidiabetes drug metformin stimulates nitric oxide synthesis in vivo by promoting the association of heat shock protein 90 and endothelial nitric oxide synthase. *Diabetes*. 2006;55(2):496-505. DOI: 10.2337/diabetes.55.02.06.db05-1064. PMID: 16443786.
78. Yu JW, Deng YP, Han X, Ren GF, Cai J, Jiang GJ. Metformin improves the angiogenic functions of endothelial progenitor cells via activating AMPK/eNOS pathway in diabetic mice. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15:88. DOI: 10.1186/s12933-016-0408-3. PMID: 27316923.
79. Man AWC, Li H, Xia N. The Role of Sirtuin1 in Regulating Endothelial Function, Arterial Remodeling and Vascular Aging. *Front Physiol*. 2019;10:1173. DOI: 10.3389/fphys.2019.01173. PMID: 31572218.
80. Ota H, Akishita M, Eto M, Iijima K, Kaneki M, Ouchi Y. Sirt1 modulates premature senescence-like phenotype in human endothelial cells. *J Mol Cell Cardiol*. 2007;43(5):571-9. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2007.08.008. PMID: 17916362.
81. Shentu TP, He M, Sun X, Zhang J, Zhang F, Gongol B, et al. AMP-Activated Protein Kinase and Sirtuin 1 Coregulation of Cortactin Contributes to Endothelial Function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(12):2358-68. DOI: 10.1161/ATVBAHA.116.307871. PMID: 27758765.
82. Cameron AR, Morrison VL, Levin D, Mohan M, Forteach C, Beall C, et al. Anti-Inflammatory Effects of Metformin Irrespective of Diabetes Status. *Circ Res*. 2016;119(5):652-65. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308445. PMID: 27418629.
83. Chen Y, Gao Z, Wang L, Duan R, Hao H, Jia R, et al. The effects of metformin on inflammation and apoptosis in rats with preeclampsia. *J Hypertens*. 2025;43(2):255-63. DOI: 10.1097/HJH.0000000000003892. PMID: 39351873.
84. McElwain CJ, Tuboly E, McCarthy FP, McCarthy CM. Mechanisms of Endothelial Dysfunction in Pre-eclampsia and Gestational Diabetes Mellitus: Windows Into Future Cardiometabolic Health? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:655. DOI: 10.3389/fendo.2020.00655. PMID: 33042016.
85. Huang NL, Chiang SH, Hsueh CH, Liang YJ, Chen YJ, Lai LP. Metformin inhibits TNF-alpha-induced I κ B kinase phosphorylation, I κ B-alpha degradation and IL-6 production in endothelial cells through PI3K-dependent AMPK phosphorylation. *Int J Cardiol*. 2009;134(2):169-75. DOI: 10.1016/j.ijcard.2008.04.010. PMID: 18597869.
86. Tariq M, Shaheen G, David M, Jahan S, Afsar T, Husain FM, et al. Evaluation of oxidative stress markers and the angiogenic factors in preeclampsia and associated features. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2025;25(1):1006. DOI: 10.1186/s12884-025-08165-z. PMID: 41039366.
87. Syngelaki A, Nicolaidis KH, Balani J, Hyer S, Akolekar R, Kotecha R, et al. Metformin versus Placebo in Obese Pregnant Women without Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2016;374(5):434-43. DOI: 10.1056/NEJMoa1509819. PMID: 26840133.
88. Tarry-Adkins JL, Ozanne SE, Aiken CE. Impact of metformin treatment during pregnancy on maternal outcomes: a systematic review/meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):9240. DOI: 10.1038/s41598-021-88650-5. PMID: 33927270.

89. Dodd JM, Grivell RM, Deussen AR, Hague WM. Metformin for women who are overweight or obese during pregnancy for improving maternal and infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;7(7):CD010564. DOI: 10.1002/14651858.CD010564.pub2. PMID: 30039871.

90. Chiswick C, Reynolds RM, Denison F, Drake AJ, Forbes S, Newby DE, et al. Effect of metformin on maternal and fetal outcomes in obese pregnant women (EMPOWaR): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(10):778-86. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00219-3. PMID: 26165398.

91. Zhao Q, He J. Efficacy and safety of metformin in pregnant women with polycystic ovary syndrome: a systematic review with meta-analysis of randomized and non-randomized controlled trials. *Gynecol Endocrinol.* 2022;38(7):558-68. DOI: 10.1080/09513590.2022.2080194. PMID: 35621312.

92. Khalili P, Zhong Z, Peng Y. The role of statins during pregnancy on maternal risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2025;25(1):841. DOI: 10.1186/s12884-025-07967-5. PMID: 40796817.

93. Smith DD, Costantine MM. The role of statins in the prevention of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2S):S1171-81. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.08.040. PMID: 32818477.

94. Margaritis M, Channon KM, Antoniadis C. Statins as regulators of redox state in the vascular endothelium: beyond lipid lowering. *Antioxid Redox Signal.* 2014;20(8):1198-215. DOI: 10.1089/ars.2013.5430. PMID: 24111702.

95. Meijerink L, Wever KE, Terstappen F, Ganzevoort W, Lely AT, Depmann M. Statins in pre-eclampsia or fetal growth restriction: A systematic review and meta-analysis on maternal blood pressure and fetal growth across species. *BJOG.* 2023;130(6):577-85. DOI: 10.1111/1471-0528.17393. PMID: 36681887.

96. Provinciatto H, Barbalho ME, Almeida J, Provinciatto A, Philip CE. The role of pravastatin in preventing preeclampsia in high-risk pregnant women: a meta-analysis with trial sequential analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2024;6(2):101260. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2023.101260. PMID: 38109997.

97. Vahedian-Azimi A, Karimi L, Reiner Ž, Makvandi S, Sahebkar A. Effects of statins on preeclampsia: A systematic review. *Pregnancy Hypertens.* 2021;23:123-30. DOI: 10.1016/j.preghy.2020.11.014. PMID: 33333432.

98. Kutillovci Hasani K, Ajeti N, Goswami N. Understanding Preeclampsia: Cardiovascular Pathophysiology, Histopathological Insights and Molecular Biomarkers. *Med Sci (Basel).* 2025;13(3):154. DOI: 10.3390/medsci13030154. PMID: 40981151.

99. Tomimatsu T, Mimura K, Endo M, Kumasawa K, Kimura T. Pathophysiology of reeclampsia: an angiogenic imbalance and long-lasting systemic vascular dysfunction. *Hypertens Res.* 2017;40(4):305-10. DOI: 10.1038/hr.2016.152. PMID: 27829661.

100. Greenwood J, Mason JC. Statins and the vascular endothelial inflammatory response. *Trends Immunol.* 2007;28(2):88-98. DOI: 10.1016/j.it.2006.12.003. PMID: 17197237.

101. Zelvyte I, Dominaitiene R, Crisby M, Janciauskiene S. Modulation of inflammatory mediators and PPARgamma and NFkappaB expression by pravastatin in response to lipoproteins in human monocytes in vitro. *Pharmacol Res.* 2002 Feb;45(2):147-54. DOI: 10.1006/phrs.2001.0922. PMID: 11846628.

102. Brownfoot FC, Tong S, Hannan NJ, Hastie R, Cannon P, Kaitu'u-Lino TJ. Effects of simvastatin, rosuvastatin and pravastatin on soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) and soluble endoglin (sENG) secretion from human umbilical vein endothelial cells, primary trophoblast cells and placenta. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016;16:117. DOI: 10.1186/s12884-016-0902-3. PMID: 27207105.

103. Saad AF, Kechichian T, Yin H, Sbrana E, Longo M, Wen M, et al. Effects of pravastatin on angiogenic and placental hypoxic imbalance in a mouse model of preeclampsia. *Reprod Sci*. 2014;21(1):138-45. DOI: 10.1177/1933719113492207. PMID: 23749761.

104. Mészáros B, Veres DS, Nagyistók L, Somogyi A, Rosta K, Herold Z, et al. Pravastatin in preeclampsia: A meta-analysis and systematic review. *Front Med (Lausanne)*. 2023;9:1076372. DOI: 10.3389/fmed.2022.1076372. PMID: 36714131.

105. Akbar MIA, Azis MA, Riu DS, Wawengkang E, Ernawati E, Bachnas MA, et al. INOVASIA Study: A Multicenter Randomized Clinical Trial of Pravastatin to Prevent Preeclampsia in High-Risk Patients. *Am J Perinatol*. 2024;41(9):1203-11. DOI: 10.1055/a-1798-1925. PMID: 35292944.

106. Döbert M, Varouxaki AN, Mu AC, Syngelaki A, Ciobanu A, Akolekar R, et al. Pravastatin Versus Placebo in Pregnancies at High Risk of Term Preeclampsia. *Circulation*. 2021;144(9):670-9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.053963. PMID: 34162218.

107. U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA requests removal of strongest warning against using cholesterol-lowering statins during pregnancy; still advises most pregnant patients should stop taking statins. FDA, 14 Jan 2022. [Internet]. <https://www.fda.gov/drugs/fda-drug-safety-podcasts/fda-requests-removal-strongest-warning-against-using-cholesterol-lowering-statins-during-pregnancy> [accessed 01 Sep 2025].

108. Chang JC, Chen YJ, Chen IC, Lin WS, Chen YM, Lin CH. Perinatal Outcomes After Statin Exposure During Pregnancy. *JAMA Netw Open*. 2021;4(12):e2141321. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.41321. PMID: 34967881.

109. Karadas B, Uysal N, Erol H, Acar S, Koc M, Kaya-Temiz T, et al. Pregnancy outcomes following maternal exposure to statins: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88(9):3962-76. DOI: 10.1111/bcp.15423. PMID: 35639354.

110. Karumanchi SA. Two decades of advances in preeclampsia research: molecular mechanisms and translational studies. *J Clin Invest*. 2024;134(15):e184052. DOI: 10.1172/JCI184052. PMID: 39087479.

111. Bergmann A, Ahmad S, Cudmore M, Gruber AD, Wittschen P, Lindenmaier W, et al. Reduction of circulating soluble Flt-1 alleviates preeclampsia-like symptoms in a mouse model. *J Cell Mol Med*. 2010;14(6B):1857-67. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2009.00820.x. PMID: 19538465.

112. Murray EJ, Gumusoglu SB, Santillan DA, Santillan MK. Manipulating CD4+ T Cell Pathways to Prevent Preeclampsia. *Front Bioeng Biotechnol*. 2022;9:811417. DOI: 10.3389/fbioe.2021.811417. PMID: 35096797.

113. Mitranovici MI, Chiorean DM, Moraru R, Moraru L, Caravia L, Tiron AT, et al. Understanding the Pathophysiology of Preeclampsia: Exploring the Role of Antiphospholipid Antibodies and Future Directions. *J Clin Med*. 2024;13(9):2668. DOI: 10.3390/jcm13092668. PMID: 38731197.

114. Zhou CC, Ahmad S, Mi T, Abbasi S, Xia L, Day MC, et al. Autoantibody from women with preeclampsia induces soluble Fms-like tyrosine kinase-1 production via angiotensin type 1 receptor and calcineurin/nuclear factor of activated T-cells signaling. *Hypertension*. 2008;51(4):1010-9. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.097790. PMID: 18259044.

Usevych I.A., Oleshko V.F., Kovaliuk T.V., Maidannyk I.V., Rossovska M.Ye.

RETHINKING THE PREVENTION OF PREECLAMPSIA IN THE CONTEXT OF CONTEMPORARY CONCEPTS OF PATHOGENESIS (LITERATURE REVIEW)

Background. Preeclampsia of varying severity accompanies every tenth pregnancy and is the cause of almost 15% of maternal deaths. Despite the availability of evidence-based recommendations, the issue of optimal selection and combination of preventive strategies remains the subject of active scientific discussions, which determines the expediency of generalizing current data in the context of the pathogenesis of preeclampsia.

Aim. To systematize and critically analyze current scientific literature on the pathogenetic mechanisms of preeclampsia development and the evidence base for the use of pharmacological and nutritional approaches for its prevention.

Materials and Methods. The study was conducted using systematic analysis and bibliosemantic method, within the framework of the study with the state registration number 0124U001136. The search for sources was performed in PubMed and Google Scholar databases for the period 1985–2025.

Research Ethics. The review was conducted in accordance with the ethical principles of scientific research. Only publicly available and published scientific literature data were used, without involving patients, biological samples, or any personalized information.

Results. The analysis of literary sources demonstrates that preeclampsia is a multifactorial placenta-mediated syndrome, for which there is currently no universal preventive approach. The most convincing evidence base comes from studies on the use of acetylsalicylic acid. The effectiveness of using this drug depends on the dose and early initiation of application. Calcium supplementation reliably reduces the risk of preeclampsia, especially in women with low baseline calcium consumption. L-arginine demonstrated pathogenic rationale and the ability to reduce the frequency of preeclampsia and its severe forms in high-risk groups. Data on metformin, statins, and low-molecular-weight heparin are promising but remain heterogeneous. The effects of their application require further study, particularly from the standpoint of safety for pregnant women and the fetus. Vitamin monotherapy and dietary interventions do not have convincing evidence of effectiveness, while combined approaches demonstrate more encouraging results.

Conclusions. The conducted literature review indicates that, despite progress in understanding the pathogenesis of preeclampsia, a universally effective strategy for its prevention currently does not exist. The heterogeneity of clinical forms and disease development mechanisms determines the limited efficacy of monotherapy and necessitates an individualized approach. Modern preventive strategies are oriented toward key pathogenetic pathways, which explains the growing interest in combined and targeted interventions.

Keywords: *obstetrics, placenta-associated complications, pathogenesis, aspirin, calcium, L-arginine.*

Надійшла 14.07.2025

Прийнята до опублікування 29.09.2025

Опублікована 30.09.2025

Відомості про авторів

Усевич Ігор Анатолійович – кандидат медичних наук, доцент кафедри акушерства і гінекології № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Київ, Україна.

Поштова адреса: Центр материнства і дитинства КНП «КМКЛ № 5», 7, вул. В. Кучера, м. Київ, 03148, Україна.

E-mail: 7870587@gmail.com

ORCID: 0000-0001-5200-8184.

Олешко Віктор Федорович – кандидат медичних наук, доцент кафедри акушерства і гінекології № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Київ, Україна.

Поштова адреса: Центр материнства і дитинства КНП «КМКЛ № 5», 7, вул. В. Кучера, м. Київ, 03148, Україна.

E-mail: docolv@gmail.com

ORCID: 0000-0003-2493-2892.

Ковалюк Тетяна Володимирівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри акушерства і гінекології № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Київ, Україна.

Поштова адреса: Центр материнства і дитинства КНП «КМКЛ № 5», 7, вул. В. Кучера, м. Київ, 03148, Україна.

E-mail: likargyn@gmail.com

ORCID: 0000-0001-9339-881X.

Майданник Ігор Віталійович – кандидат медичних наук, доцент кафедри акушерства і гінекології № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Київ, Україна.

Поштова адреса: Центр материнства і дитинства КНП «КМКЛ № 5», 7, вул. В. Кучера, м. Київ, 03148, Україна.

E-mail: 7870587@gmail.com

ORCID: 0000-0003-0849-0406.

Россовська Марія Євгенівна – студентка Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Київ, Україна.

Поштова адреса: Центр материнства і дитинства КНП «КМКЛ № 5», 7, вул. В. Кучера, м. Київ, 03148, Україна.

E-mail: masha00849@gmail.com

ORCID: 0009-0000-3243-6296.