

Гормонально-судинна інтеграція як основа ранніх порушень плацентації у жінок із високим ризиком розвитку прееклампсії

В. О. Бенюк, В. М. Комар, Л. М. Вигівська, Л. В. Манжула, Т. В. Ільницька, О. В. Шаповалюк, Т. В. Ковалюк

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

Прееклампсія залишається однією з найскладніших проблем сучасної акушерської практики, поєднуючи гіпертензію матері з порушенням матково-плацентарного кровотоку та підвищеним ризиком ускладнень для плода. Особливу увагу привертає роль статевих стероїдних гормонів – естрогену, прогестерону (P_4) й тестостерону (Т) – у формуванні ранніх порушень плацентації. Оцінювання інтегративних співвідношень цих гормонів разом із доплерометричними показниками дає змогу ідентифікувати патогенетичні ланцюги, що передують клінічним проявам прееклампсії.

Мета дослідження: оцінити взаємозв'язок гормонального гомеостазу та параметрів матково-плацентарного кровотоку в терміні 11–13 тиж. вагітності у першовагітних із високим ризиком розвитку прееклампсії для виявлення маркерів ранніх порушень плацентації.

Матеріали та методи. Проспективно обстежено 98 першовагітних жінок (група 1 – високий ризик, $n = 68$; група 2 – низький ризик, $n = 30$). Відбір проводили рандомізовано. Рівні β -хоріонічного гонадотропіну, асоційованого з вагітністю протеїну плазми А (Pregnancy-Associated Plasma Protein A – PAPP-A), естрадіолу (E_2), P_4 та Т визначали у сироватці крові в І триместрі (11–13 тиж.). Обчислювали співвідношення E_2/T , P_4/T та E_2/P_4 . Матково-плацентарний кровотік оцінювали за допомогою доплерометрії маткових артерій (індекс резистентності (ІР), пульсаційний індекс (ПІ), форма хвилі).

Результати. У групі 1 відзначено зниження PAPP-A (2,89 МО/л проти 5,48 МО/л; $p < 0,001$), підвищення Т (6,79 нмоль/мл проти 3,98 нмоль/мл; $p < 0,001$) та зниження E_2 (2223,1 пг/мл проти 2684,7 пг/мл; $p = 0,002$). Співвідношення E_2/T і P_4/T було достовірно нижчим, а E_2/P_4 – вищим порівняно з групою з низьким ризиком прееклампсії. Співвідношення E_2/T та P_4/T корелювали з рівнем PAPP-A ($r = 0,47$ та $r = 0,42$; $p < 0,05$). Доплерометрія маткових артерій показала підвищення ІР (0,78 проти 0,65; $p < 0,01$), ПІ (1,72 проти 1,42; $p < 0,01$) та частоти виявлення двобічної діастолічної виїмки (32,4% проти 10,0%).

Висновки. У жінок із високим ризиком прееклампсії спостерігається поєднання зниження PAPP-A, дисбалансу статевих стероїдів та високорезистентного кровотоку в маткових артеріях. Співвідношення E_2/T є чутливим раннім біомаркером ризику. Інтеграція гормональних і доплерометричних показників дозволяє простежити послідовний патогенетичний ланцюг: зниження E_2/T асоціюється з підвищенням ІР у маткових артеріях та появою двобічної діастолічної виїмки, демонструючи функціональну єдність ендокринних і гемодинамічних механізмів ранніх порушень плацентації.

Ключові слова: прееклампсія, першовагітні, гормональний гомеостаз, матково-плацентарний кровотік, діагностика, вагітність, порушення плацентації, біомаркери ризику.

Hormonal-vascular integration as the basis of early placental dysfunction in women at high risk of preeclampsia development

V. O. Beniuk, V. M. Komar, L. M. Vygivska, L. V. Manzhula, T. V. Ilynska, O. V. Shapovalyuk, T. V. Kovalyuk

Preeclampsia remains one of the most challenging problems in modern obstetric practice, combining maternal hypertension with uterine placental blood flow disorders and an increased risk of fetal complications. The role of sex steroid hormones – estrogen, progesterone (P_4), and testosterone (T) – in the development of early placentation disorders has attracted particular attention. Evaluation of integrative ratios of these hormones together with Doppler parameters allows to identify the pathogenetic pathways which are preceding the clinical manifestations of preeclampsia.

The objective: to assess the relationship between hormonal homeostasis and uterine placental blood flow parameters at 11–13 weeks of gestation in *primigravida* women at high risk of preeclampsia development, in order to identify markers of early placentation disorders.

Materials and methods. A prospective study included 98 *primigravida* women (group 1 – high risk of preeclampsia, $n = 68$; group 2 – low risk of preeclampsia, $n = 30$). The participants were randomly selected. Serum levels of β -human chorionic gonadotropin, Pregnancy-Associated Plasma Protein A (PAPP-A), estradiol (E_2), P_4 , and T were measured in the first trimester (11–13 weeks). Hormonal ratios E_2/T , P_4/T , and E_2/P_4 were calculated. Uteroplacental blood flow was assessed using Doppler ultrasonography of the uterine arteries (resistance index (RI), pulsatility index (PI), and waveform morphology).

Results. In group 1, PAPP-A was reduced (2.89 IU/L vs 5.48 IU/L; $p < 0.001$), testosterone increased (6.79 nmol/mL vs 3.98 nmol/mL; $p < 0.001$), and E_2 decreased (2223.1 pg/mL vs 2684.7 pg/mL; $p = 0.002$). Ratios E_2/T and P_4/T were significantly lower, while E_2/P_4 was higher compared to group with low preeclampsia risk. E_2/T and P_4/T ratios correlated with PAPP-A levels ($r = 0.47$

and $r = 0.42$; $p < 0.05$). Uterine artery Doppler assessment showed increased RI (0.78 vs 0.65; $p < 0.01$), PI (1.72 vs 1.42; $p < 0.01$), and prevalence of bilateral diastolic notching (32.4% vs 10.0%).

Conclusions. Women at high risk of preeclampsia has a combination of reduced PAPP-A, sex steroid imbalance, and high-resistance uterine placental blood flow. The E_2/T ratio serves as a sensitive early biomarker of risk. Integration of hormonal and Doppler parameters allows tracing a sequential pathogenetic chain: E_2/T reduction is associated with increased IR in uterine arteries and the appearance of bilateral diastolic notching, which demonstrates the functional interplay of endocrine and hemodynamic mechanisms of early placental disorders.

Keywords: preeclampsia, primigravida women, hormonal homeostasis, uteroplacental blood flow, diagnostic, pregnancy, placental disorders, risk biomarkers.

ПРЕЕКЛАМПСІЯ – це полісистемний синдром, що виникає винятково під час вагітності та є однією з провідних причин материнської, фетальної та неонатальної захворюваності й смертності [4, 5, 23]. Основним клінічним проявом пreeкламписії є гіпертензивний синдром, який розвивається *de novo* після 20-го тижня гестації і супроводжується протеїнурією, дисфункцією утероплацентарного комплексу та ураженням органів матері [2, 4].

У зв'язку з тим що єдиним ефективним методом лікування пreeкламписії досі залишається розродження, значну увагу приділяють дослідженню біохімічних і біофізичних маркерів, пов'язаних із підвищенням ризиком розвитку цього ускладнення на ранніх термінах – у I та II триместрах вагітності [2, 10, 14, 16].

Етіопатогенез пreeкламписії тісно пов'язаний із порушеннями плацентарної функції, зокрема з недостатньою інвазією спіральних артерій трофобластом, що призводить до ішемії плаценти [20]. У нормальних умовах контрольована інвазія трофобластів сприяє ремоделюванню стінок судин, забезпечуючи належне кровопостачання плода. У випадках, що ускладнюються пreeкламписією, поверхнева інвазія трофобластів не забезпечує повноцінного розширення артерій, що підвищує опір матково-плацентарного кровотоку [3, 6, 20].

Ультразвукові маркери, зокрема пульсаційний індекс (PI) та індекс резистентності (IR) маткових артерій, є загальноприйнятими інструментами оцінювання стану матково-плацентарного кровотоку на 11–13 тиж. гестації [11, 24]. Проте прогностична цінність цих параметрів у разі ізолюваного використання є обмеженою: доплерометрія маткових артерій самостійно дозволяє передбачити ранню пreeкламписію лише у 48% випадків та ще менше – пізню [24].

Біохімічні маркери плацентарної функції, як-от фактор росту плаценти (PIGF) та розчинна fms-подібна тирозинкіназа-1, використовуються здебільшого для «відкидання» діагнозу пreeкламписії, тобто для визначення групи з низьким ризиком розвитку захворювання [16, 17, 29, 30, 34]. Однак ці маркери не відображають стан преморбідного тла, тобто гормональних і метаболічних порушень, які передують розвитку плацентарних аномалій.

Водночас накопичуються дані про важливу роль гормональних порушень у патогенезі пreeкламписії. Порушення балансу статевих стероїдів – естрадіолу (estradiol – E_2), прогестерону (progesterone – P_4) і тестостерону (testosterone – T) – створюють преморбідне тло, на якому формуються порушення плацентації та ангіогенного балансу [15]. Зокрема, підвищений рівень T асоціюється зі збільшенням артеріального тиску, підвищенням судинного опору й зменшенням кровотоку в маткових артеріях, тоді як недостатній рівень E_2 й

дисбаланс P_4 можуть негативно впливати на нормальну плацентацію та ангіогенез [8, 9].

Таким чином, сучасні дані вказують на необхідність комплексного підходу до раннього прогнозування ризику пreeкламписії, що включає одночасне оцінювання гормонального профілю матері та маркерів плацентарної дисфункції, а також ультразвукових параметрів матково-плацентарного кровотоку. Такий інтегративний підхід дає змогу виявити як зміни лабораторних показників, так і порушення доплерометрії на ранніх термінах гестації, що створює можливість своєчасної стратифікації ризику і запровадження профілактичних заходів.

Мета дослідження: оцінити взаємозв'язок гормонального гомеостазу та параметрів матково-плацентарного кровотоку в терміні 11–13 тиж. вагітності у першовагітних із високим ризиком розвитку пreeкламписії для виявлення маркерів ранніх порушень плацентації.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводили на клінічній базі кафедри акушерства і гінекології № 3 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця – Центру материнства і дитинства Комунального некомерційного підприємства «Київська міська клінічна лікарня № 5» у період 2022–2025 рр. У проспективне дослідження включено 98 першовагітних жінок у терміні 11–13 тиж. вагітності, стратифікованих за ризиком розвитку пreeкламписії: до групи 1 ($n = 68$) увійшли учасниці з високим ризиком розвитку пreeкламписії, а до групи 2 ($n = 30$) – пацієнтки з низьким ризиком, які слугували контрольною вибіркою. Критерії високого та низького ризику пreeкламписії визначалися повноцінною математичною моделлю персоналізованої стратифікації ризику, розробленою нами в попередньому дослідженні [4]. Відбір учасниць проводили рандомізовано.

У сироватці крові в I триместрі (11–13 тиж.) визначали рівні бета-субодиниці хоріонічного гонадотропіну людини (β -ХГЛ), асоційованого з вагітністю протеїну плазми А (Pregnancy-Associated Plasma Protein A – PAPP-A), E_2 , P_4 та T, обчислювали інтегративні співвідношення E_2/T , P_4/T , E_2/P_4 . Пренатальний скринінг I триместру (β -ХГЛ, PAPP-A) проводили в сертифікованій лабораторії NeoLab (Україна). Дослідження гормонального гомеостазу (E_2 , P_4 , T) здійснювали в лабораторії Центру материнства і дитинства з дотриманням міжнародних стандартів ISO 15189:2022 на автоматичному аналізаторі на Maglumi X3 (Snibe, Китай).

Ультразвукове дослідження виконували на апараті Esaote MyLab X8 (Esaote, Італія) з конвексним датчиком C1-8 (2–4 МГц). Усім пацієнткам проводили трансабдомінальну доплерометрію лівої та правої маткових

Таблиця 1

Рівні RAPP-A і β -ХГЛ в обстежених першовагітних

Показники	Група 1, n = 68 Me (Q1; Q3)	Група 2, n = 30 Me (Q1; Q3)	p
β -ХГЛ, МО/л	37,26 (20,72; 35,22)	42,09 (26,53; 40,70)	0,338
RAPP-A, МО/л	2,89 (2,02; 3,63)	5,48 (4,24; 6,78)	< 0,001

Примітки: β -ХГЛ – бета-субодиниці хоріонічного гонадотропіну людини; RAPP-A – асоційований із вагітністю протеїн плазми А.

артерій, визначали ПІ, ІР та оцінювали форму доплерометричної хвилі. Техніка обстеження відповідає рекомендаціям Міжнародного товариства ультразвуку в акушерстві та гінекології (International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology): середньосагітальний зріз матки, ідентифікація первікального каналу, латеральне зміщення датчика до парацервікальних судинних сплетень, візуалізація маткової артерії підйому до тіла матки до розгалуження на дугоподібні артерії; процедуру повторювали на протилежному боці [36].

Критерії включення в дослідження: перша вагітність, вік учасниці від 18 до 40 років, одноплідна вагітність, добровільна письмова згода пацієнтки на участь у дослідженні.

Критерії виключення з дослідження: повторна або багатоплідна вагітність; вагітність, що настала внаслідок застосування допоміжних репродуктивних технологій; важка соматична патологія у вагітної; відмова пацієнтки від участі у дослідженні.

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програмних пакетів EZR v.1.54 (R statistical software v. 4.0.3, R Foundation for Statistical Computing, Відень, Австрія) та MedStat v.5.2 (Ю. Є. Лях, В. Г. Гур'янов). Для описової статистики використовували медіану (Me) з міжквартильним розмахом (25-й та 75-й перцентилі – Q1 та Q3) або середнє арифметичне (M) зі стандартним відхиленням (SD) залежно від відповідності розподілу даних нормальному закону.

Перевірку статистичних гіпотез проводили з використанням таких критеріїв:

- для порівняння двох незалежних груп: t-критерій Стьюдента (при нормальному розподілі та гомогенності дисперсій) або t-критерій Велча (при нормальному розподілі та гетерогенності дисперсій); U-критерій Манна – Уїтні (при ненормальному розподілі);
- для порівняння двох залежних (парних) груп: t-критерій Стьюдента для залежних вибірок (при нормальному розподілі різниць) або W-критерій Вілкоксона для залежних вибірок (при ненормальному розподілі);
- для аналізу таблиць спряженості: точний критерій Фішера або критерій χ^2 Пірсона.

Кореляційний аналіз здійснювали з використанням коефіцієнта кореляції Пірсона (r) для даних із нормальним розподілом або Спірмена (ρ) для даних із ненормальним розподілом. Статистичну значущість вважали достовірною при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У рамках пренатального скринінгу I триместру в усіх обстежених першовагітних були визначені показники β -ХГЛ та RAPP-A з метою оцінювання плацентарної функції (табл. 1).

За результатами аналізу рівні β -ХГЛ у групах 1 та 2 статистично достовірно не відрізнялися (Me 37,26 МО/л проти 42,09 МО/л; $p = 0,338$). Це свідчить про те, що β -ХГЛ у цьому гестаційному періоді не є чутливим маркером для раннього виявлення підвищеного ризику пре-

еклампсії. Наші результати узгоджуються з даними дослідження К. R. Goetzing et al., які вказують на низьку прогностичну цінність β -ХГЛ як окремого маркера для скринінгу прееклампсії [14]. Аналогічні висновки подають J. Lai et al., які не виявили значущих відмінностей у рівнях β -ХГЛ між групами [21].

Однак, як зазначено в низці досліджень, включення β -ХГЛ до комбінованих біомаркерних панелей (разом із RAPP-A, PIGF, альфа-фетопротейном тощо) суттєво підвищує прогностичну точність моделей оцінювання ризику прееклампсії. Наприклад, J. L. Cohen et al. повідомили про досягнення прогностичної здатності до 91% при використанні комбінації кількох маркерів [10].

На відміну від β -ХГЛ, показники RAPP-A у I триместрі продемонстрували суттєву різницю між групами. У жінок із групи 1 концентрація RAPP-A була майже удвічі нижчою (Me 2,89 МО/л проти 5,48 МО/л у групі 2; $p < 0,001$). Виявлені відмінності підтверджують патогенетичне значення зниженого рівня RAPP-A як одного з ранніх маркерів порушеної плацентації.

Отримані нами дані узгоджуються з результатами численних міжнародних досліджень. Зокрема, у дослідженні S. Luewan et al. жінки з рівнем RAPP-A < 10-го перцентилі мали істотно підвищений ризик розвитку як загальної, так і ранньої прееклампсії (відносний ризик – 3,27 та 9,26 відповідно) [26]. Подібні результати отримані й у масштабному проспективному дослідженні FASTER, де низький рівень RAPP-A асоціювався з вищою частотою не лише прееклампсії, а й передчасних пологів, затримки внутрішньоутробного розвитку та неонатальної смертності [12].

Отже, зниження рівня RAPP-A у I триместрі можна розглядати як індикатор дефектної трофобластичної інвазії та плацентації, що спричиняє формування умов для виникнення прееклампсії. Це узгоджується з патофізіологічною концепцією формування прееклампсії як синдрому плацентарної недостатності з імунологічними порушеннями взаємодії між материнським організмом і трофобластом.

Для розширеного оцінювання гормонального профілю та з'ясування можливих механізмів формування прееклампсії було також проаналізовано рівні основних стероїдних гормонів (E_2 , Т та P_4).

У табл. 2 наведено порівняльні характеристики їх концентрацій в обстежених жінок.

Встановлено, що в групі 1 концентрація E_2 була статистично значуще нижчою порівняно з контролем: ME становила 2223,1 пг/мл (1768,6; 2622,7) проти 2684,7 пг/мл (2311,7; 3061,9) у групі 2 ($p = 0,002$). Зни-

Таблиця 2

Рівні стероїдних гормонів в обстежених першовагітних

Показники	Група 1, n = 68 Me (Q1; Q3)	Група 2, n = 30 Me (Q1; Q3)	p
E ₂ , пг/мл	2223,1 (1768,6; 2622,7)	2684,7 (2311,7; 3061,9)	0,002
T, нмоль/мл	6,79 (5,96; 7,76)	3,98 (3,48; 4,36)	< 0,001
P ₄ , нмоль/л	45,13 (37,12; 50,38)	60,98 (53,23; 65,90)	

ження рівня E₂ може свідчити про недостатню плацентарну васкуляризацію та порушення адаптаційних механізмів у ранні терміни вагітності. Наші результати узгоджуються з даними S. O. Jobe et al., M. Mandala та F. Parisi et al., які також продемонстрували зниження рівнів основних естрогенів у жінок із прееклампсією [18, 27, 31]. Порушення синтезу естрогенів, зокрема внаслідок зниженої експресії плацентарної ароматази, може призводити до накопичення C19 стероїдів, як-от T, що зумовлює розвиток гіперандрогенії та ендотеліальної дисфункції [19, 32, 39].

Ці патофізіологічні взаємозв'язки частково пояснюють спостережену нами динаміку рівнів T: у жінок групи 1 його концентрація була достовірно вищою – 6,79 нмоль/мл (5,96; 7,76) проти 3,98 нмоль/мл (3,48; 4,36) у групі 2 (p < 0,001). Підвищений рівень андрогенів розглядається як маркер гормонального дисбалансу, що може сприяти розвитку ендотеліальної дисфункції та гіпертензивних ускладнень.

Отримані нами дані повністю співвідносяться з результатами систематичного аналізу S. Kumar et al., де було встановлено, що у 12 з 14 проаналізованих досліджень спостерігалось значне підвищення рівня андрогенів у жінок із прееклампсією, зокрема загального та вільного T [19]. Крім того, H. Laivuori et al. вказують на довготривале збереження підвищених рівнів T у жінок із перенесеною прееклампсією навіть через 17 років після вагітності [22].

Щодо P₄, який є ключовим гормоном підтримки ранньої гестації, у групі 1 його МЕ становила 45,13 нмоль/л (37,12; 50,38), тоді як у групі 2 – 60,98 нмоль/л (53,23; 65,90) (p < 0,001). Зниження рівня P₄ в групі 1 може свідчити про неповноцінну гормональну підтримку гестаційного процесу та потенційно асоціюватися з підвищеним ризиком ускладнень вагітності.

При цьому слід зауважити, що дані щодо змін рівня P₄ при прееклампсії є суперечливими. Різні автори вказують як на його нормальні [15, 33], так і на знижені [1, 37] або навіть підвищені [28, 35] рівні у жінок із прееклампсією. Ці розбіжності можуть бути зумовлені відмінностями у гестаційних термінах, методах визначення або фенотипах прееклампсії.

З метою більш поглибленого аналізу було розраховано співвідношення між основними стероїдними гормонами на рівні медіанних значень (табл. 3).

Аналіз показників гормонів у групах 1 та 2 показав, що співвідношення E₂/P₄ було значно вищим у

групі 1 (51,71 ± 18,38) порівняно з контрольною групою (45,12 ± 12,88; t-критерій Велча, t = 2,03, df = 77,49, p = 0,045). Співвідношення E₂/T та P₄/T, які мали ненормальний розподіл, були нижчими в групі 1: E₂/T – 339,24 (236,19; 446,84) проти 669,17 (532,05; 858,23) у групі 2 (критерій Вілкоксона, W = 186, p < 0,001), P₄/T – 6,65 (5,75; 7,92) проти 15,25 (13,15; 18,50) (критерій Вілкоксона, W = 37, p < 0,001).

Таким чином, найінформативнішим виявився показник E₂/T, зниження якого може розглядатися як потенційний прогностичний маркер прееклампсії. Водночас відмінності у співвідношенні P₄/T також заслуговують на увагу, оскільки вони вказують на дисбаланс у взаємодії P₄ та андрогенів у жінок групи ризику.

У рамках проведеного дослідження було здійснено кореляційний аналіз (рангова кореляція Спірмена ρ) для оцінювання взаємозв'язків між основними статевими гормонами (E₂, P₄, T), їх співвідношеннями (E₂/P₄, E₂/T, P₄/T) та лабораторними показниками рутинного скринінгу I триместру (β-ХГЛ, РАРР-А) в обстежених жінок із метою виявлення потенційних закономірностей між гормональними рівнями та показниками плацентарної функції.

Результати аналізу кореляційних зв'язків між статевими стероїдними гормонами та показниками I триместрового скринінгу продемонстрували, що абсолютні рівні E₂ та співвідношення E₂/P₄ не мали статистично значущих зв'язків із плацентарними маркерами: кореляція E₂ з β-ХГЛ (ρ = 0,019; p = 0,853) та з РАРР-А (ρ = 0,151; p = 0,137) була слабкою та незначущою; аналогічно, співвідношення E₂/P₄ не корелювало з β-ХГЛ (ρ = -0,051; p = 0,620) і РАРР-А (ρ = -0,161; p = 0,112). Це свідчить про обмежену прогностичну цінність цих показників для оцінювання плацентарної функції в ранні терміни вагітності.

Таблиця 3

Співвідношення стероїдних гормонів в обстежених першовагітних

Співвідношення	Група	M ± SD / Me (Q1; Q3)	Тест	p
E ₂ /P ₄	1 (n = 68)	51,71 ± 18,38	t-критерій Велча	0,045
	2 (n = 30)	45,12 ± 12,88		
E ₂ /T	1 (n = 68)	339,24 (236,19; 446,84)	Критерій Вілкоксона	< 0,001
	2 (n = 30)	669,17 (532,05; 858,23)		
P ₄ /T	1 (n = 68)	6,65 (5,75; 7,92)	Критерій Вілкоксона	
	2 (n = 30)	15,25 (13,15; 18,50)		

Примітки: для нормально розподіленого показника E₂/P₄ використано t-критерій Велча; для показників із ненормальним розподілом (E₂/T, P₄/T) застосовано критерій Вілкоксона.

Водночас для P_4 й Т було виявлено помірні за силою зв'язки з RAPP-A: P_4 демонстрував помірну позитивну кореляцію з RAPP-A ($\rho = 0,406$; $p < 0,001$). Це, ймовірно, відображає залежність його рівня від активності плаценти, тоді як Т мав помірну негативну кореляцію з RAPP-A ($\rho = -0,378$; $p < 0,001$), що може свідчити про його зворотний вплив на плацентарну функцію.

Більш інформативними виявились інтегративні показники – співвідношення гормонів: E_2/T демонструвало помірну позитивну кореляцію з RAPP-A ($\rho = 0,329$; $p = 0,001$), P_4/T – помірну позитивну кореляцію з RAPP-A ($\rho = 0,465$; $p < 0,001$), а також слабку позитивну кореляцію з β -ХГЛ ($\rho = 0,212$; $p = 0,036$); співвідношення E_2/P_4 також було помірно позитивно пов'язане з RAPP-A ($\rho = 0,387$; $p < 0,001$). Це свідчить, що саме співвідношення гормонів, а не їх абсолютні концентрації, краще відображають особливості гормонального гомеостазу та його взаємозв'язок із плацентарною функцією на ранніх етапах гестації.

Додатково було встановлено сильну позитивну кореляцію між співвідношеннями E_2/T та P_4/T ($\rho = 0,746$; $p < 0,001$), що свідчить про тісну координацію цих регуляторних параметрів, тоді як між E_2/P_4 та P_4/T спостерігалася слабка негативна кореляція ($\rho = -0,271$; $p = 0,007$), яка може відображати складну взаємодію між процесами синтезу та метаболізму гормонів. Крім того, зафіксовано помірну негативну кореляцію між E_2 і Т ($\rho = -0,444$; $p < 0,001$), а також між P_4 і Т ($\rho = -0,431$; $p < 0,001$), що може свідчити про анта-

гоністичний вплив андрогенів на синтез естрогенів та прогестинів. Для візуалізації отриманих зв'язків була побудована матриця кореляцій (рис. 1).

Кожен квадрат відображає силу і напрям взаємозв'язку між двома показниками: синій колір позначає позитивну кореляцію, червоний – негативну. Інтенсивність кольору відповідає величині коефіцієнта кореляції (ρ), додатково вказано числове значення ρ .

Проведений аналіз дозволяє стверджувати, що для оцінювання гормонального балансу на ранніх термінах вагітності доцільно враховувати не лише абсолютні рівні гормонів, а і їх співвідношення, особливо у контексті прогнозування плацентарної функції та ризику розвитку ускладнень.

Водночас окремі результати заслуговують на детальніший розгляд. Виявлено помірну позитивну кореляцію між співвідношенням E_2/T та рівнем плацентарного маркера RAPP-A. Це свідчить про інтегративну взаємодію гормональної регуляції та плацентарної функції на ранніх термінах вагітності й наголошує на прогностичній цінності відносних показників гормонального профілю.

Підвищення показника E_2/T асоціюється з пропорційним зростанням P_4/T , що вказує на позитивну взаємну регуляцію цих гормональних параметрів у ранні терміни вагітності. Цей результат вказує на те, що баланс між E_2 та P_4 через співвідношення до Т є важливим показником гормональної регуляції у першовагітних жінок на ранніх термінах і може бути пов'язаний із ризиком розвитку прееклампсії.

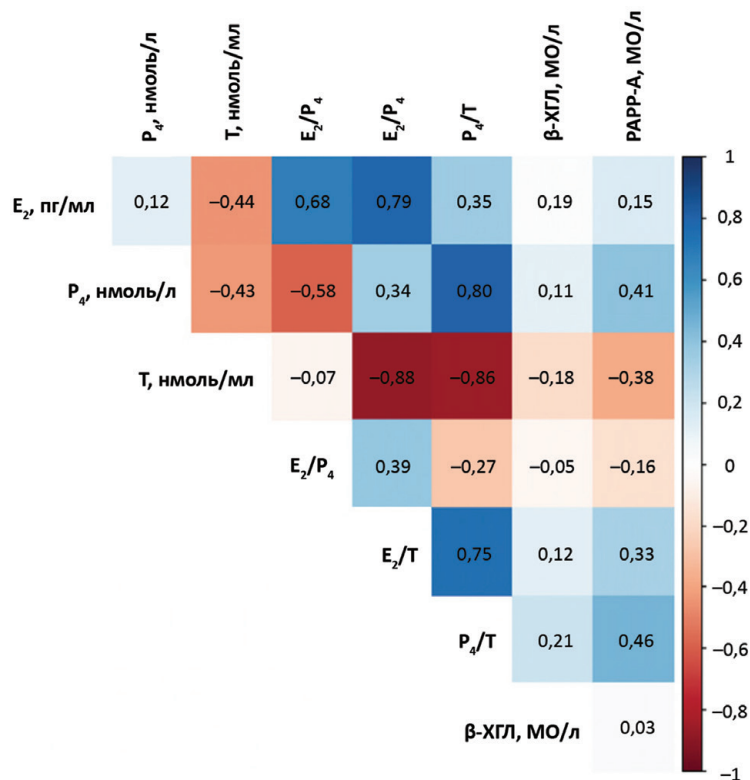


Рис. 1. Кореляційні взаємозв'язки між гормональними показниками та лабораторними маркерами I скринінгу в обстежених першовагітних

Примітки: E_2 – естрадіол; P_4 – прогестерон; Т – тестостерон; β -ХГЛ – бета-субодиниці хоріонічного гонадотропіну людини; RAPP-A – асоційований із вагітністю протеїн плазми А.

Таблиця 4

Показники гемодинаміки в басейні маткових артерій

Показники	Група 1, n = 68 Me (Q1; Q3)	Група 2, n = 30 Me (Q1; Q3)	p
ІРп	0,84 (0,79; 0,87)	0,76 (0,71; 0,78)	< 0,001
ІРл	0,83 (0,79; 0,86)	0,76 (0,72; 0,80)	
ІРср	0,83 (0,81; 0,86)	0,76 (0,73; 0,78)	
ПІп	2,46 (2,09; 2,87)	2,00 (1,76; 2,19)	
ПІл	2,53 (2,14; 2,96)	1,95 (1,73; 2,18)	
ПІср	2,53 (2,24; 2,75)	1,99 (1,79; 2,14)	

Примітки: ІРп – індекс резистентності правої маткової артерії; ІРл – індекс резистентності лівої маткової артерії; ІРср – інтегральний показник судинного опору; ПІп – пульсацийний індекс правої маткової артерії; ПІл – пульсацийний індекс лівої маткової артерії; ПІср – середній пульсацийний індекс.

Водночас, з огляду на тісний кореляційний зв'язок між співвідношеннями E_2/T та P_4/T , у практичному застосуванні доцільно обмежитися використанням одного інтегративного маркера. У жінок групи 1 значення E_2/T є достовірно нижчими порівняно з групою 2. Це свідчить про перспективність саме E_2/T , що може розглядатися як ранній біомаркер ризику розвитку преєклампсії, відкриваючи нові можливості для своєчасної стратифікації пацієнток та впровадження індивідуалізованих стратегій ведення вагітності.

Усім першовагітним, що були включені в дослідження, проведено доплерометричне дослідження маткових артерій на етапі першого ехографічного скринінгу (11–13 тиж.). Визначали ІР правої (ІРп) та лівої (ІРл) маткових артерій, ПІ правої (ПІп) та лівої (ПІл) маткових артерій із подальшим розрахунком середніх значень, а також аналізували форму доплерометричної хвилі (табл. 4).

Ми розраховували середнє значення ІР та ПІ правої та лівої маткових артерій для отримання інтегрального показника судинного опору та пульсації кровотоку (ІРср та ПІср відповідно). Використання середнього значення дає змогу згладити природні коливання та асиметрію кровотоку між артеріями, що підвищує достовірність оцінювання гемодинамічного стану маткових судин (див. табл. 4).

МЕ і Q1 та Q3 показують, що у групі 1 усі показники ІР та ПІ були значно підвищені порівняно з групою 2. Зокрема, ІРср у групі 1 становив 0,83 (0,81; 0,86), тоді як у групі 2 – 0,76 (0,73; 0,78) ($p < 0,001$, U-критерій Манна – Уїтні). Аналогічно, ПІср був вищим у групі 1 (2,52 (2,24; 2,75)) порівняно з групою 2 (1,99 (1,79; 2,14), $p < 0,001$).

Отримані результати в жінок із високим ризиком преєклампсії можуть бути обґрунтовані патофізіологічними особливостями формування матково-плацентарного кровотоку та використані як ранній біомаркер ризику розвитку преєклампсії.

В обох групах спостерігається варіабельність ПІ маткових артерій, однак у групі 1 МЕ ПІ є вищою, що

відображає підвищений судинний опір у матково-плацентарному басейні. Це узгоджується з патогенетичною роллю порушення матково-плацентарної перфузії при формуванні преєклампсії.

Схожа тенденція спостерігається і в значеннях ІР: у жінок групи 1 середні показники ІР були вищими порівняно з групою 2. Такий гемодинамічний патерн, вочевидь, обумовлений проявами дефектної інвазії та недостатньої морфологічної модифікації спіральних артерій.

Отримані дані підтверджують доцільність використання ПІ як раннього маркера порушень матково-плацентарного кровотоку. Це наголошує на його прогностичній цінності у виявленні жінок, схильних до розвитку преєклампсії, ще на етапі I триместрового скринінгу.

Для більшої інформативності аналізу оцінювали також морфологічні особливості доплерометричної хвилі в маткових артеріях. Особливу увагу приділяли наявності діастолічної виїмки – характерного поглиблення на спадній частині спектра, що зумовлене уповільненням або короткочасною зупинкою кровотоку під час діастолі. Її поява свідчить про підвищений імпеданс і нестабільність кровотоку в маткових артеріях (рис. 2).

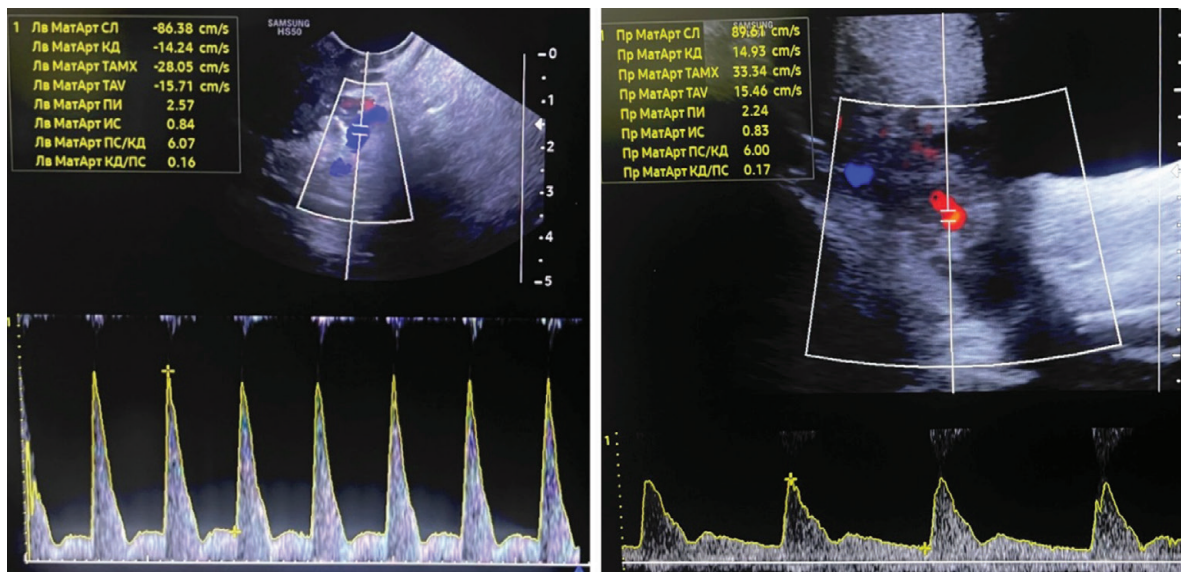


Рис. 2. Приклади спектральних доплерограм маткової артерії з діастолічною виїмкою у двох пацієнток групи 1 у терміні 11–12 тиж.

Таблиця 5

Частота виявлення діастолічної виїмки в обстежених першовагітних

Локалізація діастолічної виїмки	Група	Наявна	% із наявною виїмкою	p
В обох маткових артеріях	1 (n = 68)	22	32,4	0,001
	2 (n = 30)	1	3,3	
В одній матковій артерії	1 (n = 68)	8	11,8	0,719
	2 (n = 30)	2	6,7	

Діастолічна виїмка є відображенням неповноцінності ремоделювання спіральних артерій і маркером високого периферичного опору в басейні маткових артерій. Цей феномен може виявлятися як в одній, так і одночасно в обох маткових артеріях. Узагальнені дані щодо частоти виявлення діастолічної виїмки наведено в табл. 5.

У групі 1 переважна більшість випадків виїмки спостерігалася в обох артеріях (22 із 68 жінок; 32,4%), тоді як у групі 2 – тільки в 1 з 30 жінок (3,3%) відзначено двобічну виїмку. Різниця між групами виявилася статистично значущою (тест Фішера, $p = 0,001$).

Що стосується наявності діастолічної виїмки лише в одній артерії, відмінності між групами були несуттєвими: в групі 1 – 8 із 68 жінок (11,8%), у групі 2 – 2 з 30 (6,7%), $p = 0,719$.

Отже, двобічна діастолічна виїмка виявляється асоційованою з підвищеним ризиком розвитку преєклампсії, тоді як поодинокі виїмки не має статистично значущих відмінностей між групами.

Отримані нами результати узгоджуються з даними попередніх досліджень. М. Р. Lubis et al. продемонстрували, що виявлення двобічної діастолічної виїмки в I триместрі вагітності асоціюється з підвищеним ризиком раннього розвитку преєклампсії та може розглядатися як один із ранніх ультразвукових маркерів порушеної плацентації [25]. Автори зазначають, що саме поєднання двобічної виїмки з низькими кон-

центраціями PlGF та підвищеним рівнем розчинного ендогліну має найвищу прогностичну цінність щодо преєклампсії раннього початку.

Водночас результати S. Yu et al. підтверджують, що кількісна оцінка глибини та тривалості діастолічної виїмки підвищує точність прогнозування фетального дистресу та затримки росту плода [38]. Автори вказують, що навіть одностороння виїмка може мати прогностичне значення, особливо в поєднанні з біохімічними показниками порушеної плацентації. Проте в нашому дослідженні частота односторонньої виїмки не відрізнялася достовірно між групами, що може бути зумовлено невеликим розміром вибірки або більш вираженим впливом системних гормональних факторів на двобічні порушення кровотоку.

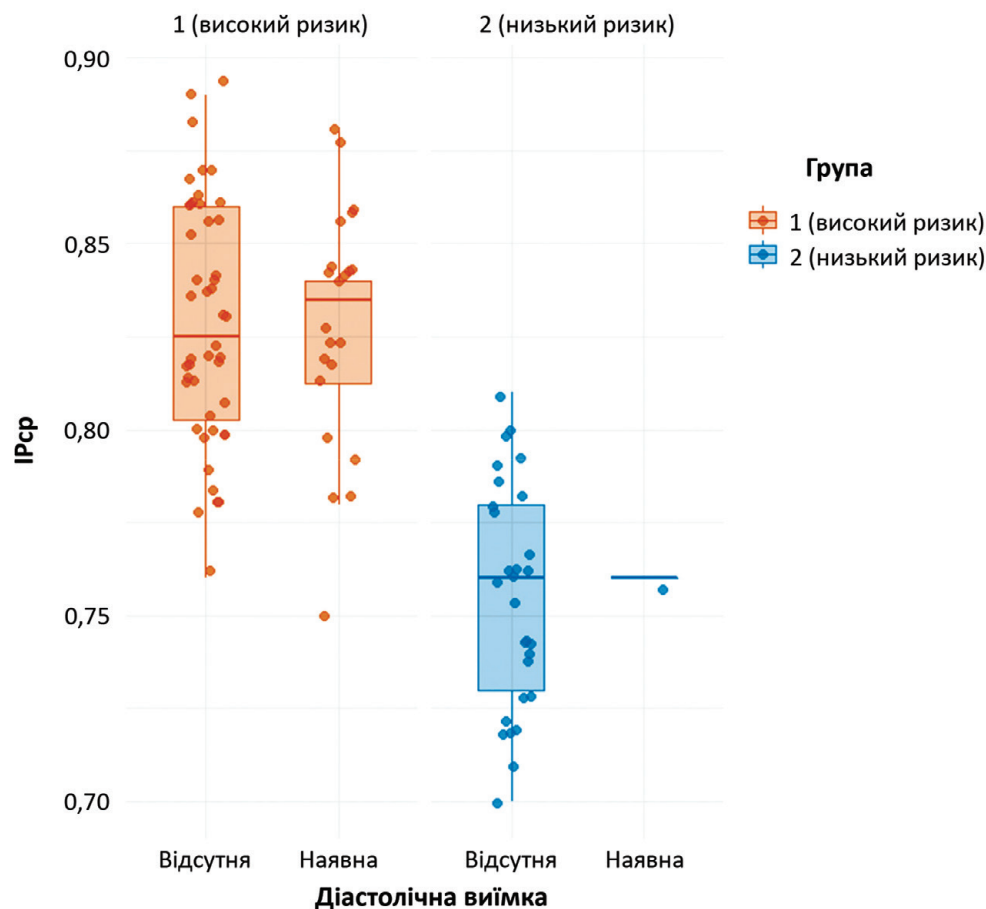


Рис. 3. Розподіл ІРср в маткових артеріях залежно від наявності діастолічної виїмки в обстежених першовагітних

У нашій когорті також простежується зв'язок між наявністю двобічної виїмки та зниженими рівнями RAPP-A, що свідчить про синергічну роль гормонального та доплерометричного компонентів у формуванні патологічного матково-плацентарного кровотоку. Це узгоджується з концепцією, згідно з якою гормональний дисбаланс (гіперандрогенія, зниження E_2) створює метаболічне та судинне тло для розвитку порушень плацентації, які морфологічно й функціонально проявляються у вигляді персистенції діастолічної виїмки.

Таким чином, отримані результати підтверджують, що наявність двобічної діастолічної виїмки маткових артерій у поєднанні з низьким рівнем RAPP-A й підвищеним Т може слугувати раннім комплексним предиктором порушеної плацентації та високого ризику прееклампсії.

Оскільки діастолічна виїмка відображає неповноцінність ремоделювання спіральних артерій, ми також проаналізували її взаємозв'язок із ІСр та ПСр маткових артерій.

ІСр у пацієнок групи 1 без діастолічної виїмки становив 0,83 (0,80; 0,86), а з діастолічною виїмкою – 0,84 (0,81; 0,84); відповідно, ПСр у цих групах був 2,51 (2,25; 2,71) та 2,63 (2,24; 2,79). У групі 2 без діастолічної виїмки ІСр становив 0,76 (0,73; 0,78), а з діастолічною виїмкою – 0,76 (0,76; 0,76); відповід-

но, ПСр у цих групах дорівнював 1,98 (1,76; 2,15) та 0,97 (0,87; 1,12).

На рис. 3 показано розподіл ІСр залежно від наявності діастолічної виїмки та групи ризику розвитку прееклампсії. Діастолічна виїмка позначена як дві категорії: «Відсутня» та «Наявна». Для наочності відображено індивідуальні значення кожної пацієнтки та їх сумарний розподіл за допомогою прозорих боксплотів, які демонструють МЕ та міжквартильний діапазон. Графік розбитий на групи високого (I) та низького (II) ризику прееклампсії, що дає змогу порівняти вплив наявності діастолічної виїмки в різних клінічних контекстах.

Візуально спостерігається тенденція до підвищення ІСр у жінок із наявною діастолічною виїмкою, особливо в групі 1, що може відображати підвищений опір маткових артерій та порушення формування матково-плацентарного кровотоку на ранніх термінах вагітності.

Аналогічний розподіл продемонстровано і для ПСр маткових артерій (рис. 4). Як і у випадку з ІСр, наявність діастолічної виїмки асоціювалася з вищими значеннями ПСр, причому ця відмінність була більш вираженою серед жінок групи 1.

Отримані результати свідчать, що ІР та ПІ відображають єдину патофізіологічну основу – підвищений судинний опір у матково-плацентарному басейні – і можуть розглядатися як взаємодоповнювальні кількісні показники.

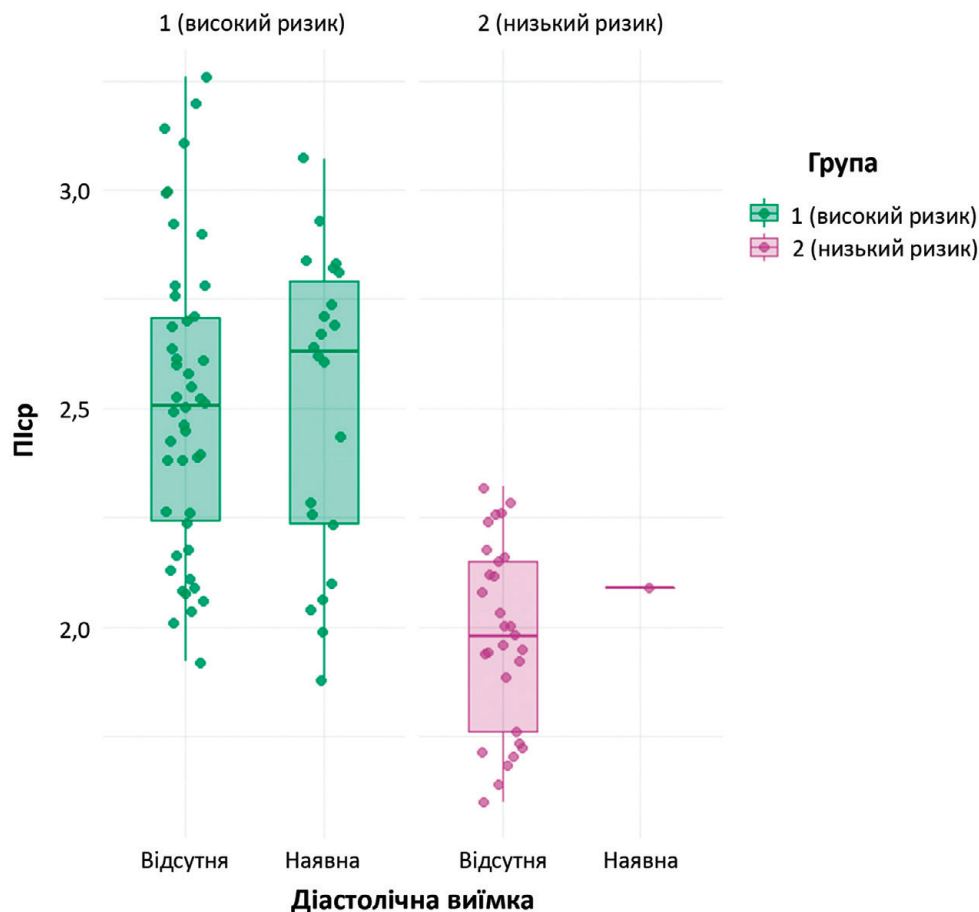


Рис. 4. Розподіл ПСр в маткових артеріях залежно від наявності діастолічної виїмки в обстежених першовагітних

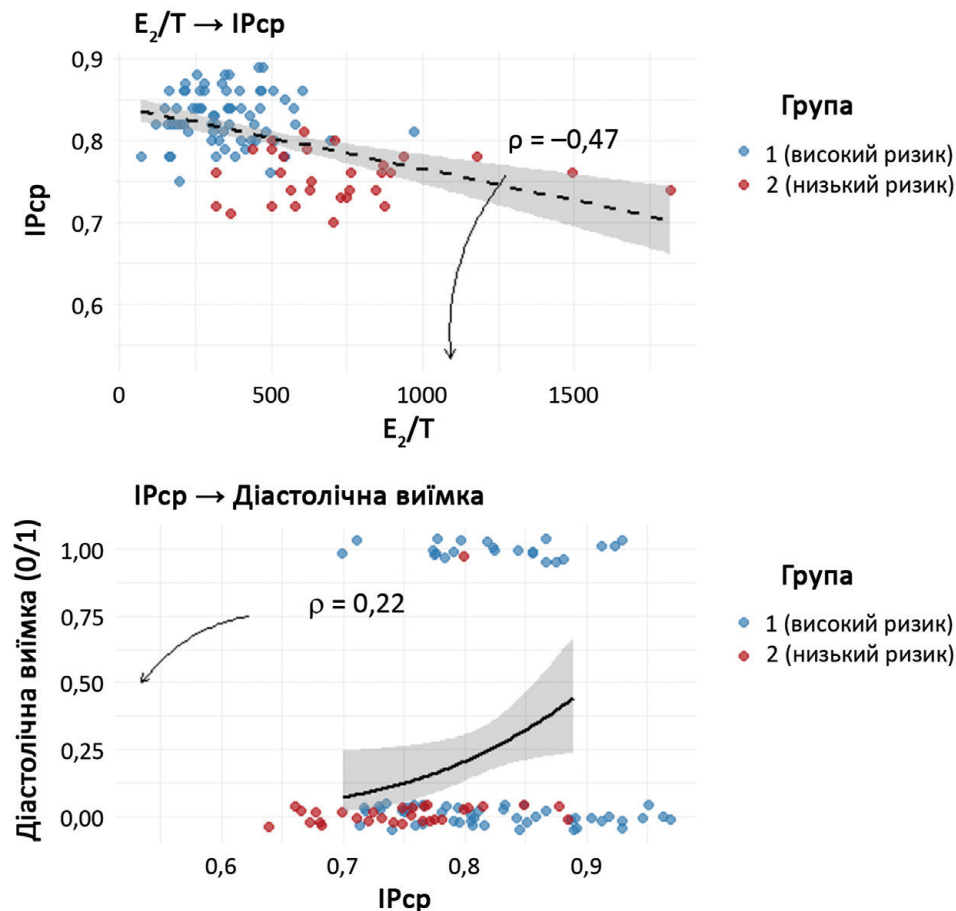


Рис. 5. Ланцюг взаємозв'язків: $E_2/T \rightarrow IP_{cr} \rightarrow$ Діастолічна виїмка

Водночас форма доплерометричної хвилі (зокрема поява діастолічної виїмки) забезпечує якісну характеристику гемодинамічних порушень, відображаючи неповноцінність ремоделювання спіральних артерій та посилення периферичного опору.

Отримані дані щодо наявності діастолічної виїмки та змін індексів резистентності підтверджують, що саме гемодинамічні параметри маткових артерій є чутливими маркерами ранніх порушень плацентації.

Водночас виникає потреба проаналізувати їх у поєднанні з гормональними показниками, оскільки судинні зміни не є ізольованими, а формуються під впливом системних регуляторних механізмів. Саме інтеграція гормональних і ультразвукових характеристик дозволяє відстежити послідовний ланцюг подій, що призводять до підвищеного судинного опору і, зрештою, до формування клінічних проявів преєклампсії.

МЕ співвідношення E_2/T у пацієток групи 1 без діастолічної виїмки становила 342,55 (243,68; 456,58), а з діастолічною виїмкою – 329,67 (226,92; 415,08). У групі 2 МЕ E_2/T у підгрупі без діастолічної виїмки дорівнювала 634,46 (529,79; 862,64), а з діастолічною виїмкою – 763,43 (763,43; 763,43).

Аналіз даних показав наявність послідовних взаємозв'язків між гормональними та ультразвуковими показниками у вагітних, що допомагає виділити інтегративні маркери ризику розвитку преєклампсії. Графічна ілю-

страція цього ланцюга демонструє взаємозв'язки між показниками, де стрілками позначено напрямки впливу, а значення коефіцієнтів кореляції (ρ) засвідчують силу зв'язків між окремими ланками (рис. 5).

По-перше, співвідношення E_2/T демонструє помірний негативний зв'язок з ІРср маткових артерій ($\rho = -0,47$, критерій Спірмена). Це свідчить про те, що у вагітних із підвищеним E_2/T спостерігається тенденція до збільшення судинної резистентності, що може відображати ранні порушення плацентарного кровотоку.

По-друге, ІРср має легкий позитивний зв'язок із наявністю двобічної діастолічної виїмки ($\rho = 0,22$, критерій Спірмена), що вказує на більшу ймовірність порушень матково-плацентарного кровотоку у пацієток із підвищеним судинним опором.

Таким чином, між показниками формується послідовний ланцюг: високий E_2/T асоціюється з підвищеним ІРср, який, своєю чергою, пов'язаний із наявністю двобічної діастолічної виїмки. Ця послідовність відображає потенційний механізм розвитку преєклампсії, де гормональні зміни (E_2/T) впливають на судинний опір, а підвищений ІР пов'язаний з ультразвуковими ознаками порушення кровотоку в системі мати – плід.

Дані *in vivo* досліджень на тваринних моделях (V. Chinnathambi et al.; R. Fornes et al.) підтверджують,

що експериментальне підвищення рівня Т у вагітних щурів призводить до гіпертензії, порушень ендотеліальної функції та змін у ренін-ангіотензиновій системі [7–9, 13]. Це свідчить про прямий вплив андрогенів на судинну реактивність та підтримку гестаційного гомеостазу.

ВИСНОВКИ

1. Гормональний гомеостаз у групі 1 (високого ризику розвитку преєклампсії) характеризувався достовірним зниженням рівня РАРР-А (2,89 МО/л проти 5,48 МО/л; $p < 0,001$), що супроводжувалося підвищенням концентрації Т (6,79 нмоль/мл проти 3,98 нмоль/мл; $p < 0,001$) та зниженням рівня E_2 (2223,1 пг/мл проти 2684,7 пг/мл; $p = 0,002$). При цьому інтегративні показники гормонального балансу виявили достовірні відмінності: співвідношення E_2/T було значуще нижчим у групі 1 – 339,24 (236,19; 446,84) проти 669,17 (532,05; 858,23) у групі 2 ($p < 0,001$), тоді як співвідношення P_4/T також мало істотно нижчі значення – 6,65 (5,75; 7,92) проти 15,25 (13,15; 18,50) ($p < 0,001$). Водночас співвідношення E_2/P_4 виявилось вищим у групі 1 ($51,71 \pm 18,38$ проти $45,12 \pm 12,88$; $p = 0,045$). Отримані результати свідчать про зміщення гормонального балансу в жінок із високим ризиком преєклампсії в напрямку відносного дефіциту E_2 і P_4 щодо Т, що може розглядатися як ранній предиктор порушеної плацентації. У цьому контексті зниження співвідношення E_2/T виступає найбільш інформативним маркером гормонального дисбалансу, який відображає початкові зміни в процесах плацентації.

2. За результатами кореляційного аналізу співвідношення E_2/T та P_4/T мали тісний прямий зв'язок із рівнем РАРР-А ($r = 0,47$ та $r = 0,42$ відповідно; $p < 0,05$), тоді як абсолютні рівні гормонів такої асоціації не демонстрували. Це свідчить про більшу діагностичну значущість інтегративних співвідношень, що відображають системні нейроендокринні зрушення у жінок із високим ризиком преєклампсії.

3. Під час доплерометричного дослідження в групі 1 встановлено достовірне підвищення значень ІРср (0,78 (0,74; 0,81) проти 0,65 (0,61; 0,70); $p < 0,01$) та ПІср (1,72 (1,65; 1,80) проти 1,42 (1,37; 1,48); $p < 0,01$) маткових артерій. Частота двобічної діастолічної виїмки також була істотно вищою (32,4% проти 10,0% у групі 2). Ці ознаки є проявом дефектної інвазії трофобласта та високорезистентного кровотоку, що зумовлює підвищений ризик розвитку преєклампсії.

4. Інтеграція гормональних та ультразвукових характеристик дає змогу простежити послідовний патогенетичний ланцюг розвитку преєклампсії: зниження співвідношення E_2/T асоціюється з підвищенням судинного опору (ІРср), який, своєю чергою, корелює з порушенням форми доплерометричної хвилі (наявність двобічної діастолічної виїмки). Така послідовність подій відображає взаємозв'язок між гормональним дисбалансом, порушеннями матково-плацентарного кровотоку та підвищенням ризиком формування клінічних проявів преєклампсії.

Відомості про авторів

Бенюк Василь Олексійович – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail:* beniukdoc@gmail.com

ORCID: 0000-0002-5984-3307

Комар Вікторія Миколаївна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail:* vickimd12@gmail.com

ORCID: 0009-0008-7193-1984

Вигівська Лілія Миколаївна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

ORCID: 0000-0001-8939-2239

Манжула Людмила Василівна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

ORCID: 0000-0003-3142-7237

Льницька Тетяна Володимирівна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

ORCID: 0009-0005-5922-7482

Шаповалюк Ольга Вікторівна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

ORCID: 0009-0001-5857-5515

Ковалюк Тетяна Володимирівна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

ORCID: 0000-0001-9339-881X

Information about the authors

Beniuk Vasyl O. – Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail:* beniukdoc@gmail.com

ORCID: 0000-0002-5984-3307

Komar Viktoriia M. – Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail:* vickimd12@gmail.com

ORCID: 0009-0008-7193-1984

Vygivska Lilia M. – Bogomolets National Medical University, Kyiv

ORCID: 0000-0001-8939-2239

Manzhula Liudmyla V. – Bogomolets National Medical University, Kyiv

ORCID: 0000-0003-3142-7237

Illytska Tetiana V. – Bogomolets National Medical University, Kyiv

ORCID: 0009-0005-5922-7482

Shapovalyuk Olha V. – Bogomolets National Medical University, Kyiv

ORCID: 0009-0001-5857-5515

Kovalyuk Tetiana V. – Bogomolets National Medical University, Kyiv

ORCID: 0000-0001-9339-881X

ПОСИЛАННЯ

1. Açıkgoz S, Bayar UO, Can M, Güven B, Mungan G, Doğan S, et al. Levels of oxidized LDL, estrogens, and progesterone in placenta tissues and serum paraoxonase activity in preeclampsia. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:862982. doi: 10.1155/2013/862982.
2. Committee Opinion No. 638: First-Trimester Risk Assessment for Early-Onset Preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2015;126(3):e25-7. doi: 10.1097/AOG.0000000000001049.
3. Allerkamp HH, Clark AR, Lee TC, Morgan TK, Burton GJ, James JL. Something old, something new: digital quantification of uterine vascular remodelling and trophoblast plugging in historical collections provides new insight into adaptation of the utero-placental circulation. *Hum Reprod.* 2021;36(3):571-86. doi: 10.1093/humrep/deaa303.
4. Beniuk V, Komar V. Personalized risk stratification of preeclampsia in nulliparous women: retrospective data analysis and mathematical modeling. *Reprod Health Woman.* 2025;(4):97-103. doi: 10.30841/2708-8731.4.2025.335430.
5. Boutin A, Guerby P, Gasse C, Tapp S, Bujold E. Pregnancy outcomes in nulliparous women with positive first-trimester preterm preeclampsia screening test: the Great Obstetrical Syndromes cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;224(2):204.e1-e7. doi: 10.1016/j.ajog.2020.08.008.
6. Brosens I, Puttemans P, Benagiano G. Placental bed research: I. The placental bed: From spiral arteries remodeling to the great obstetrical syndromes. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221(5):437-56. doi: 10.1016/j.ajog.2019.05.044.
7. Chinnathambi V, Balakrishnan M, Ramadoss J, Yallampalli C, Sathishkumar K. Testosterone alters maternal vascular adaptations: role of the endothelial NO system. *Hypertension.* 2013;61(3):647-54. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00486.
8. Chinnathambi V, Blesson CS, Vincent KL, Saade GR, Hankins GD, Yallampalli C, et al. Elevated testosterone levels during rat pregnancy cause hypersensitivity to angiotensin II and attenuation of endothelium-dependent vasodilation in uterine arteries. *Hypertension.* 2014;64(2):405-14. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03283.
9. Chinnathambi V, More AS, Hankins GD, Yallampalli C, Sathishkumar K. Gestational exposure to elevated testosterone levels induces hypertension via heightened vascular angiotensin II type 1 receptor signaling in rats. *Biol Reprod.* 2014;91(1):6. doi: 10.1095/biolreprod.114.118968.
10. Cohen JL, Smilen KE, Bianco AT, Moshier EL, Ferrara LA, Stone JL. Predictive value of combined serum biomarkers for adverse pregnancy outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;181:89-94. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.07.018.
11. Di Lorenzo G, Ceccarello M, Cecotti V, Ronfani L, Monasta L, Vecchi Brumat L, et al. First trimester maternal serum PIGF, free β -hCG, PAPP-A, PP-13, uterine artery Doppler and maternal history for the prediction of preeclampsia. *Placenta.* 2012;33(6):495-501. doi: 10.1016/j.placenta.2012.03.003.
12. Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, Porter TF, Luthy D, Comstock CH, et al. First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: A population-based screening study (the FASTER Trial). *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(4):1446-51. doi: 10.1016/j.ajog.2004.06.052.
13. Fornes R, Maliqueo M, Hu M, Hadi L, Jimenez-Andrade JM, Ebefors K, et al. The effect of androgen excess on maternal metabolism, placental function and fetal growth in obese dams. *Sci Rep.* 2017;7(1):8066. doi: 10.1038/s41598-017-08559-w.
14. Goetzinger KR, Singla A, Gerkowicz S, Dicke JM, Gray DL, Odibo AO. Predicting the risk of pre-eclampsia between 11 and 13 weeks' gestation by combining maternal characteristics and serum analytes, PAPP-A and free β -hCG. *Prenat Diagn.* 2010;30:1138-42. doi: 10.1002/pd.2627.
15. Hertig A, Liere P, Chabbert-Buffet N, Fort J, Planos A, Eychenne B, et al. Steroid profiling in preeclamptic women: evidence for aromatase deficiency. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(5):477.e1-9. doi: 10.1016/j.ajog.2010.06.011.
16. Huhn EA, Kreienbühl A, Hoffmann I, Schoetbau A, Lange S, Martinez de Tejada B, et al. Diagnostic accuracy of different soluble fms-like tyrosine kinase 1 and placental growth factor cut-off values in the assessment of preterm and term preeclampsia: A gestational age matched case-control study. *Front Med (Lausanne).* 2018;5:325. doi: 10.3389/fmed.2018.00325.
17. Hund M, Allegranza D, Schoedl M, Dilba P, Verhagen-Kamerbeek W, Stephan H. Multicenter prospective clinical study to evaluate the prediction of short-term outcome in pregnant women with suspected preeclampsia (PROGNOSIS): Study protocol. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014;14:324. doi: 10.1186/1471-2393-14-324.
18. Jobe SO, Tyler CT, Magness RR. Aberrant synthesis, metabolism, and plasma accumulation of circulating estrogens and estrogen metabolites in preeclampsia implications for vascular dysfunction. *Hypertension.* 2013;61(2):480-7. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.201624.
19. Kumar S, Gordon GH, Abbott DH, Mishra JS. Androgens in maternal vascular and placental function: Implications for preeclampsia pathogenesis. *Reproduction.* 2018;156(5):155-67. doi: 10.1530/REP-18-0278.
20. Labarrere CA, DiCarlo HL, Bamberlin E, Hardin JW, Kim YM, Chaemsathong P, et al. Failure of physiologic transformation of spiral arteries, endothelial and trophoblast cell activation, and acute atherosclerosis in the basal plate of the placenta. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(3):287.e1-e16. doi: 10.1016/j.ajog.2016.12.029.
21. Lai J, Pinas A, Poon LC, Agathokleous M, Nicolaides KH. Maternal Serum Placental Growth Factor, Pregnancy-Associated Plasma Protein-A and Free β -Human Chorionic Gonadotrophin at 30–33 weeks in the Prediction of Pre-eclampsia. *Fetal Diagn Ther.* 2013;33(3):164-72. doi: 10.1159/000345090.
22. Laivuori H, Kaaja R, Rutanen EM, Viinikka L, Ylikorkala O. Evidence of high circulating testosterone in women with prior preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(2):344-7. doi: 10.1210/jcem.83.2.4543.
23. Lazurenko V, Zhelezniakov O, Ter-tishnyk D. Endothelial disorders in pregnant women with obesity and gestational diabetes mellitus. *Experimental Clin Med.* 2024;93(3):12-20. doi: 10.35339/ekm.2024.93.3.lzt.
24. Liu Y, Xie Z, Huang Y, Lu X, Yin F. Uterine arteries pulsatility index by Doppler ultrasound in the prediction of preeclampsia: An updated systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2024;309(2):427-37. doi: 10.1007/s00404-023-07044-2.
25. Lubis MP, Hariman H, Lumbanraja SN, Bachtiar A. The role of placental growth factor, soluble endoglin, and uterine artery diastolic notch to predict the early onset of preeclampsia. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019;7(7):1153-59. doi: 10.3889/oamjms.2019.154.
26. Luewan S, Teja-Intr M, Sirichotiyakul S, Tongsong T. Low maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A as a risk factor of preeclampsia. *Singapore Med J.* 2018;59(1):55-9. doi: 10.11622/smedj.2017034.
27. Mandalà M. Influence of Estrogens on uterine vascular adaptation in normal and preeclamptic pregnancies. *Int J Mol Sci.* 2020;21(7):2592. doi: 10.3390/ijms21072592.
28. Metz TD, Allshouse AA, Euser AG, Heyborne KD. Preeclampsia in high risk women is characterized by risk group-specific abnormalities in serum biomarkers. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(5):512.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2014.04.027.
29. Miller JJ, Higgins V, Melamed N, Hladunewich M, Ma L, Yip PM, et al. Clinical validation of the sFlt-1:PIGF ratio as a biomarker for preeclampsia diagnosis in a high-risk obstetrics unit. *J Appl Lab Med.* 2023;8(3):457-68. doi: 10.1093/jalm/fjad003.
30. Nikuei P, Rajaei M, Roozbeh N, Mohseni F, Poordarvishi F, Azad M, et al. Diagnostic accuracy of sFlt1/PIGF ratio as a marker for preeclampsia. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020;20(1):80. doi: 10.1186/s12884-020-2744-2.
31. Parisi F, Fenizia C, Introini A, Zavatta A, Scaccabarozzi C, Biasin M, et al. The pathophysiological role of estrogens in the initial stages of pregnancy: Molecular mechanisms and clinical implications for pregnancy outcome from the preconceptional period to end of the first trimester. *Hum Reprod Update.* 2023;29(6):699-720. doi: 10.1093/humupd/dmad016.
32. Perez-Sepulveda A, Monteiro LJ, Dobierzewska A, España-Perrot PP, Venegas-Araneda P, Guzmán-Rojas AM, et al. Placental aromatase is deficient in placental ischemia and preeclampsia. *PLoS One.* 2015;10(10):e0139682. doi: 10.1371/journal.pone.0139682.
33. Rosing U, Carlström K. Serum levels of unconjugated and total estrogens and dehydroepiandrosterone, progesterone and urinary oestriol excretion in pre-eclampsia. *Gynecol Obstet Invest.* 1984;18(4):199-205. doi: 10.1159/000299081.
34. Sabrià E, Lequerica-Fernández P, Ganuza PL, Ángeles EE, Escudero AI, Martínez-Morillo E, et al. Use of the sFlt-1/PIGF ratio to rule out preeclampsia requiring delivery in women with suspected disease. Is the evidence reproducible? *Clin Chem Lab Med.* 2018;56(2):303-11. doi: 10.1515/cclm-2017-0443.
35. Tamimi R, Lagiou P, Vatten LJ, Mucci L, Trichopoulos D, Hellerstein S, et al. Pregnancy hormones, pre-eclampsia, and implications for breast cancer risk in the offspring. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003;12(7):647-50.
36. International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. Uterine Arteries Doppler Ultrasound: patient information leaflet [Internet]. ISUOG; 2022. Available from: <https://www.isuog.org/static/73c20d81-c211-48cd-ae96e31f-33252de0/Uterine-arteries-Doppler-Ultrasound-October-2022.pdf>.
37. 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;18-25. doi: 10.1016/j.preghy.2017.12.003.
38. Yu S, Nair AG, Huang T, Melamed N, Mei Dan E, Aviram A. Bridging the notch: quantification of the end diastolic notch to better predict fetal growth restriction. *Ultraschall Med.* 2024;45(5):501-08. doi: 10.1055/a-2257-8557.
39. Zhu D, Huang J, Gu X, Li L, Han J. Downregulation of aromatase plays a dual role in preeclampsia. *Mol Hum Reprod.* 2021;27(4):gaab013. doi: 10.1093/molehr/gaab013.

Стаття надійшла до редакції 10.10.2025. – Дата першого рішення 15.10.2025. – Стаття подана до друку 21.11.2025