

Державне підприємство Український науково-дослідний інститут
медицини транспорту

ВІСНИК

МОРСЬКОЇ МЕДИЦИНИ

Науково-практичний журнал
Виходить 4 рази на рік

Заснований в 1997 році. Журнал є фаховим виданням для публікації основних
результатів дисертаційних робіт у галузі медичних наук
(Наказ Міністерства освіти і науки України № 886 (додаток 4) від 02.07.2020 р.)
Свідectво про державну реєстрацію
друкованого засобу масової інформації серія KB № 18428-7228ПР

№ 4 (109)
(жовтень - грудень)

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Головний редактор А. І. Гоженко

О. М. Ігнат'єв (заступник головного редактора), Н. А. Мацегора (відповідальний секретар), Н. С. Бадюк, Є. П. Белобров, Р. С. Вастьянов, В. С. Гойдик, М. І. Голубятніков, А. А. Гудима, Г. С. Манасова, В. В. Огоренко, Т. П. Опаріна, І. В. Савицький, С. М. Пасічник, Н. Д. Філінець, В. В. Шухтін, Якименко О. О.

РЕДАКЦІЙНА РАДА

Х. С. Бозов (Болгарія), Денисенко І. В. (МАММ), В. А. Жуков (Польща), С. Іднані (Індія), А. Г. Кириченко (Днепр), М. О. Корж (Харків), І. Ф. Костюк (Харків), М. М. Корда (Тернопіль), Н. Ніколич (Хорватія), М. Г. Проданчук (Київ), М. С. Регеда (Львів), А. М. Сердюк (Київ), К. О. Талалаєв (Одеса)

Адреса редакції

65039, ДП УкрНДІ медицини транспорту
м. Одеса, вул. Канатна, 92
e-mail nymba.od@gmail.com
Наш сайт - www.medtrans.com.ua

Редактор Н. І. Єфременко

Здано до набору 24.12.2025 р.. Підписано до друку 27.12.2025 р. Формат 70×108/164
Папір офсетний № 2. Друк офсетний. Умов.-друк.арк. .
Зам № 2/9/15 Тираж 100 прим.

ISSN 2707-1324

©Міністерство охорони здоров'я України, 1999
©Державне підприємство Український науково-дослідний
інститут медицини транспорту, 2005

MINISTRY OF HEALTH CARE OF UKRAINE

State enterprise Ukrainian Research Institute of Transport
Medicine

JOURNAL OF MARINE MEDICINE

Scientific and practical journal
It is published 4 times a year

Founded in 1997. The magazine is a professional publication of the main results of thesis's and
works in the field of medical sciences

(Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine No. 886 (Appendix 4)
dated July 2, 2020)

Certificate of state registration of printed mass media series KV No. 18428-7228PR

No. 4 (109)
(October - December)

Odessa 2025

EDITORIAL BOARD

Chief editor A. I. Gozhenko

O. M. Ignatiev (deputy editor-in-chief), N. A. Matsegora (responsible secretary), N. S. Badiuk, E. P. Belobrov, R. S. Vastyanov, V. S. Hoydyk, M. I. Golubyatnikov, A. A. Gudyma, G. S. Manasova, V. V. Ogorenko, T. P. Oparina, I. V. Savitsky, S. M. Pasichnyk, N. D. Filipets, V. V. Shukhtin, Yakymenko O. O.

EDITORIAL COUNCIL

H. S. Bozov (Bulgaria), I. V. Denysenko (IMHA), V. A. Zhukov (Poland), S. Idnani (India), A. G. Kyrychenko (Dnipro), M. O. Korzh (Kharkiv), I. F. Kostyuk (Kharkiv), M. M. Korda (Ternopil), N. Nikolic (Croatia), M. G. Prodanchuk (Kyiv), M.S. Regeda (Lviv), A. M. Serdyuk (Kyiv), K. O. Talalaev (Odessa)

Address of the editorial office

Address of the editorial office
65039, SE UkrNDI for medicine of transport
Odessa, str. Kanatna, 92
e-mail nymba.od@gmail.com
Our website - www.medtrans.com.ua; herald.org.ua

Editor N. I. Yefremenko

Submitted for typing on 12/24/2025. Signed for printing on 12/27/2025. Format 70×108/164
Offset paper No. 2. Offset printing. Terms and conditions - print sheet. .
Deputy No. 2/9/15 Circulation 100 approx.

Внесок автора(-ів) authors' contribution

Автори внісли рівний вклад до написання роботи. Автор прочитав й погодився з опублікованою версією рукопису.

Фінансування /Funding

Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування

Висновок комісії по біоетиці/Institutional Review Board Statement

Не потрібен

Конфлікт інтересів /Conflicts of Interest

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів

Використання штучного інтелекту.

Автори не використовували ШІ під час написання роботи

Робота надійшла до редакції 17.11.2025 року

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування.

УДК 618.39-02:618.36-008.64:614.87

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.18359726>

В. Г. Марічереда, О. М. Надворна

**ЕКОЛОГО - МЕТАБОЛІЧНІ ДЕТЕРМІНАНТИ ПЕРИНАТАЛЬНИХ ВТРАТ НА
ФОНІ ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ**

Одеський Національний Медичний Університет

Authors' Information

Марічереда В. Г. – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1611-3654>

Надворна О. М. –ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4732-0653>

Summary. Marhichereda V. G., Nadvorna O. M. **ECOLOGICAL AND METABOLIC DETERMINATIONS OF THE PERINATAL LOSSES ON THE BACKGROUND OF PLACENTA DYSFUNCTION.** – *The Odessa National Medical University; e-mail: olga.nadvorna@gmail.com.* Perinatal losses (PL) remains one of the most critical challenges in modern obstetrics and gynecology, reflecting both the quality of healthcare and the overall health of the population. This review article provides a comprehensive analysis of the ecometabolic determinants underlying placental dysfunction (PD), which serves as a universal pathological foundation for most obstetric complications, including preeclampsia, fetal growth restriction, and pregnancy loss. The paper examines the pathogenic mechanisms of impaired uterine spiral artery remodeling that initiate chronic uteroplacental hypoxia and ischemia-reperfusion injury. The article substantiates the predictive value of angiogenic imbalance, specifically the sFlt-1/PIGF ratio and levels of PAPP-A and PP-13, as key indicators of placental health. Metabolic disorders such as hyperhomocysteinemia and hyperuricemia are analyzed, emphasizing their role in systemic endothelial damage through the activation of the NLRP3 inflammasome and the subsequent massive release of pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-18). A significant aspect discussed is the "placenta-brain axis," highlighting how PD impacts fetal neurodevelopment and increases the risk of neurobehavioral disorders. A dedicated section focuses on the prospects of implementing artificial intelligence and machine learning (Random Forest, SVM) for personalized prediction. Utilizing explainable AI techniques (XAI/SHAP) allows for the integration of vast clinical, laboratory, and environmental datasets for early risk stratification.

The authors conclude that a shift from monocausal theories toward an integrative approach is essential. This strategy facilitates the development of differentiated prevention algorithms and the substantial reduction of perinatal mortality rates amidst contemporary environmental challenges.

Key words: prognostication, pregnancy losses, placenta dysfunction

Реферат. Марічереда В. Г., Надворна О. М. **ЕКОЛОГО - МЕТАБОЛІЧНІ ДЕТЕРМІНАНТИ ПЕРИНАТАЛЬНИХ ВТРАТ НА ФОНІ ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ.** Перинатальні втрати (ПВ) залишаються однією з найбільш пріоритетних проблем сучасного акушерства та гінекології, оскільки вони відображають не лише якість медичної допомоги, а й стан здоров'я нації в цілому. У даній оглядовій статті проведено комплексний аналіз еколого-метаболических детермінант, що лежать в основі розвитку плацентарної дисфункції (ПД) — універсальної патологічної основи для більшості акушерських ускладнень, включаючи прееклампсію, затримку росту плода та невиношування вагітності. У роботі детально розглянуто патогенетичні механізми порушення ремоделювання спіральних артерій матки, що ініціюють хронічну утероплацентарну гіпоксію та ішемічно-реперфузійне пошкодження. Особлива увага приділена новітнім концепціям ролі механотрансдукції та аномальної напруги зсуву (shearstress), які безпосередньо впливають на інвазію та диференціацію трофобласта на ранніх етапах гестації. У статті обґрунтовано прогностичну цінність ангиогенного дисбалансу, зокрема визначення коефіцієнта sFlt-1/PlGF та рівнів PAPP-A і PP-13 як ключових індикаторів стану плаценти. Розглянуто метаболічні порушення, такі як гіпергомоцистемія та гіперурикемія, які через механізм активації NLRP3 інфламасоми та масивне вивільнення прозапальних цитокінів (IL-1 β , IL-18) спричиняють системне ендотеліальне пошкодження. Важливим аспектом є дослідження «плацентарно-мозкової вісі», що демонструє вплив ПД на нейророзвиток плода та ризик виникнення розладів аутистичного спектру. Окремий розділ присвячено перспективам впровадження штучного інтелекту та машинного навчання (RandomForest, SVM) для персоналізованого прогнозування. Використання методів пояснюваного штучного інтелекту (XAI) дозволяє інтегрувати великі масиви клініко-лабораторних та екологічних даних для ранньої стратифікації ризиків. Автори наголошують на необхідності переходу від монокаузальних теорій до інтегративного підходу, що дозволить розробляти диференційовані алгоритми профілактики та знизити рівень перинатальної смертності в умовах сучасних екологічних викликів.

Ключові слова: прогнозування, втрати вагітності, дисфункція плаценти

Перинатальні втрати (ПВ), які включають як ранні (до 22 тижнів), так і пізні терміни, залишаються однією з найскладніших проблем сучасного акушерства, значно впливаючи на показники материнської та неонатальної захворюваності та смертності у всьому світі [1]. Зниження частоти ПВ вимагає не лише вдосконалення клінічних протоколів, але й глибокого розуміння їхнього етіологічного спектра, який є складним та мультифакторним [1]. Сучасні наукові дослідження вказують на необхідність відходу від монокаузальних теорій і переходу до інтегративного підходу, що об'єднує генетичні передиспозиції, метаболічні порушення, індуковані зовнішнім середовищем, та новітні прогностичні інструменти, такі як інтелектуальні системи [1].

Центральне місце у патогенезі більшості несприятливих наслідків вагітності, включаючи ПВ, займає плацентарна дисфункція (ПД). У цьому контексті особливої актуальності набуває вивчення еколого-метаболического генезу ПД, оскільки вплив навколишнього середовища та порушення ключових обмінних шляхів можуть бути вирішальними у формуванні дефектів плацентації на критично ранніх етапах гестації [1]. Вивчення патогенезу вимагає чіткої диференціації причин ранніх ПВ (зазвичай пов'язаних із первинними дефектами імплантації та плацентації) і пізніх ПВ (часто є наслідком вторинних метаболічних, запальних чи судинних порушень). Такий структурний аналіз є критично важливим для розробки адекватної, патогенетично спрямованої профілактики [1].

Плацентарна дисфункція є загальним терміном, що охоплює патологічні стани, такі

як прееклампсія (ПЕ), затримка росту плода (ЗРП) та, зрештою, перинатальні втрати [1]. Фундаментальною основою для більшості цих ускладнень є порушення материнсько-фетального обміну, що починається з неадекватної інвазії трофобласта у спіральні артерії матки [2]. Неповна інвазія призводить до нездатності спіральних артерій (САР) до фізіологічного ремоделювання, що зберігає високий опір судинного русла і викликає ішемічно-реперфузійне пошкодження плаценти.

Це пошкодження є джерелом антиангіогенних факторів і прозапальних медіаторів, які потрапляють у материнський кровотік, спричиняючи системну ендотеліальну дисфункцію [3]. Таким чином, актуальне завдання полягає у ранньому виявленні цих патологічних процесів через комбінований аналіз біохімічних, інструментальних та екологічних індикаторів [1].

Процес нормальної плацентації вимагає міграції та диференціації екстра-вілльозних трофобластів (enEVTs) та їхньої здатності до набуття псевдоендотеліального фенотипу. Це дозволяє їм замінити ендотелій маткових спіральних артерій, перетворюючи їх на широкі, низькорезистентні судини, необхідні для забезпечення плода кров'ю та поживними речовинами протягом усієї вагітності [2].

Новітні дослідження вказують на важливу роль механічних стимулів, зокрема напруги зсуву (shearstress), у регуляції функції enEVTs [2]. Вважається, що enEVTs функціонально нагадують ендотеліальні клітини щодо їхньої здатності сприяти ангіогенезу, судинному ремоделюванню та міжклітинній комунікації. Складний процес механотрансдукції вимагає злагодженої участі багатьох типів механорецепторів. Порушення механосенсингу в трофобластах (mechanosensing disorders) є вагомим чинником у патогенезі як невиношування вагітності, так і прееклампсії [2].

Якщо функція трофобластів значною мірою залежить від їхньої реакції на механічні стимули, це створює прямий патофізіологічний зв'язок між гемодинамічними порушеннями (які можуть бути оцінені за допомогою доплерометрії маткових артерій у I триместрі [1]) та молекулярною патологією плаценти. Збереження високого опору в маткових артеріях викликає патологічний механічний стимул (аномальний shearstress), який перешкоджає адекватній міграції та перетворенню enEVTs. Таким чином, вимірювання доплерографічних показників (наприклад, високого індексу резистентності) у ранні терміни є не просто ознакою, а кількісним вимірюванням патологічного чинника, який сприяє розвитку ПД [2].

Роль гіпоксії та молекулярних регуляторів у диференціації трофобласта

Неповне ремоделювання спіральних артерій призводить до недостатнього кровопостачання та, як наслідок, до хронічної утероплацентарної гіпоксії та ішемічно-реперфузійного пошкодження синцитіотрофобласта [1]. Цей стрес є ключовим тригером для патологічного вивільнення антиангіогенних факторів [3].

Важливо відрізнити патогенез ускладнень залежно від терміну їхнього виникнення. Неповне ремоделювання спіральних артерій найчастіше спостерігається при ранній прееклампсії (до 34 тижнів), що розглядається як "екзогенна" причина поганої плацентації. Натомість, пізня прееклампсія (після 34 тижнів) може мати фізіологічно трансформовані спіральні артерії, а мальперфузія у цьому випадку є "ендогенною", спричиненою надмірним ростом плаценти, що перевищує її функціональний ліміт, і перенаселеністю термінальних ворсин [1].

На молекулярному рівні гіпоксія активує гіпоксія-індуковані фактори (HIFs), які, у свою чергу, регулюють експресію різних мікроРНК [1]. Наприклад, miR-210 тісно пов'язана з гіпоксією і призводить до недостатньої інвазії трофобласта та порушення САР (спіральних артерій). Активація HIF (гіпоксія-індукованих факторів) призводить до надмірної експресії miR-210 (мікроРНК), яка регулює гени, залучені в ангіогенез, запалення та клітинну проліферацію [1]. Дисрегуляція цих шляхів (таких як Wnt, Notch, TGF-beta та VEGF) є основним чинником у розвитку ПЕ, ЗРП та рекурентного невиношування [1].

Вплив антропогенного забруднення та ксенобіотиків на плацентацію

Екологічний стрес, спричинений впливом антропогенних забруднювачів, є важливим, хоча й часто недооціненим, фактором ризику розвитку ПД та перинатальних втрат [1]. Сучасні дослідження демонструють, що численні екологічні токсиканти,

включаючи поліциклічні ароматичні вуглеводні (ПАВ), важкі метали, нанопластики та продукти дезінфекції, можуть безпосередньо спричиняти плацентарні дисфункції, що ведуть до викиднів [4].

Одним із ключових молекулярних механізмів впливу екологічних токсикантів є порушення клітинного метаболізму. Плацента є органом з високим рівнем метаболічної активності, і її функція критично залежить від мітохондріальної цілісності. Екологічні токсиканти асоційовані з епігенетичними змінами в плаценті та дисфункцією мітохондрій [5]. Таке порушення метаболічної рівноваги, у свою чергу, може схилити плід до довгострокових негативних наслідків, включаючи метаболічні та серцево-судинні захворювання, а також когнітивні дисфункції [5].

Дослідження підтверджують, що екологічно індукована гіпоксія, яка може бути викликана як висотними середовищами, так і чинниками навколишнього середовища (забруднення повітря) або станами матері (ожиріння, стрес), сприяє несприятливим наслідкам вагітності [4]. На клітинному рівні показано, що гіпоксія індукуює фероптоз — регульовану залізо залежну форму загибелі клітин у трофобластах. Цей процес опосередковується специфічним молекулярним механізмом: новою довгою некодуючою РНК (lnc-HZ06) формує позитивний зворотний зв'язок з комплексом HIF1 α -SUMO, посилюючи транскрипцію NCOA4, що зрештою призводить до фероптозу та викидня [4]. Встановлення цього прямого молекулярного шляху дозволяє науково обґрунтувати необхідність порівняльного аналізу груп вагітних, які проживають у регіонах з різним антропогенним навантаженням (наприклад, Одеська та Дніпропетровська області), для оцінки їхнього еколого-метаболічного ризику [1].

Фетальний витік: плацента-мозкова вісь та нейророзвиток плода

Плацента є не лише органом обміну, але й ключовим регулятором розвитку плода, функціонуючи як елемент так званої «плацента-мозкової осі» (placenta-brainaxis) [6]. Дисфункція плаценти, спричинена екологічними або метаболічними порушеннями, може модифікувати цю вісь, призводячи до фетального походження нейроповедінкових розладів, зокрема розладів аутистичного спектру (РАС) [6].

Екологічний стрес, діючи через епігенетичні механізми [5], змінює експресію ключових нейророзвиткових генів безпосередньо у плацентарних тканинах. Наприклад, дослідження, які стосуються гестаційного діабету, також вказують на важливість плацентарно-мозкової осі та виявили диференційно експресовані гени, такі як DLGAP1, GRM1 та SLC18A2 [7]. Ці гени впливають на нейророзвиток плода через регуляцію сигнального шляху [7]. Це відкриття підкреслює, що плацента є критичною мішенню для екологічно-метаболічних втручань і що несприятливі фактори, які викликають ПД, можуть мати довготривалі негативні наслідки для нервової системи дитини, що необхідно враховувати при формуванні діагностичних завдань [1].

Біомаркери плацентарної функції як основа раннього прогнозування ПВ. Ангіогенний дисбаланс: предикативна роль співвідношення sFlt-1/PlGF

Дисбаланс між проангіогенними та антиангіогенними факторами є центральним у патогенезі ПД. До ключових біомаркерів належать Плацентарний Фактор Росту (PlGF) та його антагоніст, розчинна fms-подібна тирозинкіназа-1 (sFlt-1) [1]. При ПД, зокрема при ПЕ та ЗРП, спостерігається зниження рівня PlGF та збільшення sFlt-1, що призводить до зростання співвідношення sFlt-1/PlGF [3].

Це співвідношення має високу клінічну валідність, особливо у другому та третьому триместрах. Встановлено, що співвідношення sFlt-1/PlGF < 38 має високу негативну прогностичну цінність (НПЦ), що досягає 98.9% для виключення несприятливих фетальних наслідків протягом одного тижня, а також 97.8% для виключення комбінованої кінцевої точки (ПЕ/еклампсія/HELLP-синдром або несприятливі материнські чи фетальні наслідки) [9]. Ця висока НПЦ дозволяє клініцистам ефективно виключити ризик ускладнень на короткий термін, потенційно зменшуючи кількість необґрунтованих госпіталізацій та інвазивних втручань [9].

З іншого боку, підвищення співвідношення sFlt-1/PlGF > 38 асоціюється з позитивною прогностичною цінністю (ППЦ) для розвитку несприятливих фетальних наслідків у межах чотирьох тижнів (ППЦ 53.5%) та комбінованих ускладнень (ППЦ 65.0%) [9]. У випадку

підозри на ПЕ, вищі порогові значення, наприклад >85 для ранньої ПЕ, вказують на високий ризик і вимагають інтенсивного моніторингу [8]. Крім того, додавання співвідношення sFlt-1/PlGF до ультразвукового скринінгу значно покращує прогнозування FGR-асоційованої захворюваності при пологах, що підкреслює необхідність його використання у II триместрі для оцінки плацентарно-опосередкованих ускладнень [10].

Для ідентифікації ризику ПД на найбільш ранніх етапах вагітності (I триместр) критично важливим є використання біомаркерів, які відображають первинні дефекти імплантації, зокрема Pregnancy-associatedplasmaprotein A (PAPP-A) та PlacentalProtein 13 (PP-13) [1]. PAPP-A та PlGF, виміряні на 11-14 тижнях вагітності, є важливими складовими першого триместрового скринінгу. Дослідження показують, що хоча низький рівень PAPP-A сам по собі є помірним предиктором [12], найбільш високий ризик несприятливих наслідків (включаючи передчасну ПЕ, ЗРП та фетальну смерть) спостерігається при одночасному зниженні як PAPP-A, так і PlGF (наприклад, <0.4 multiplesofthemedian, MoM) [12]. Ця комбінація асоціюється зі значно вищими показниками ускладнень, порівняно з нормальними рівнями або зниженням лише одного з маркерів [12]. Це підтверджує, що ефективний скринінг вимагає інтеграції множинних біохімічних та інструментальних параметрів для оптимального прогнозування та своєчасного призначення профілактичних заходів, таких як низькодозовий аспірин [12].

PlacentalProtein 13 (PP-13) є ще одним важливим маркером, зниження експресії якого може бути одним з найбільш ранніх індикаторів розвитку ПЕ та ПД [11]. Систематичний огляд та метааналіз підтвердили, що PP-13 має значну прогностичну ефективність, особливо для прогнозування саме ранньої ПЕ [13]. Дослідження демонструють, що PP-13 є найкращим предиктором раннього початку ПЕ, досягаючи чутливості 79% при фіксованій частоті хибнопозитивних результатів (FPR) 20% [13].Ця висока чутливість PP-13 у I триместрі відповідає його патогенетичній ролі, оскільки раннє зниження PP-13 відображає первинне порушення механізмів імплантації та ремоделювання спіральних артерій.

Для цілей дослідження, що сфокусоване на еколого-метаболічному генезі ПВ, критична значущість комплексу біомаркерів (sFlt-1/PlGFRatio, PAPP-A, PP-13) полягає у їхній здатності ідентифікувати різні стадії патогенетичного процесу: PP-13 та PAPP-A відображають первинний дефект імплантації/плацентації у I триместрі, тоді як sFlt-1/PlGFRatio відображає вторинний ангіогенний дисбаланс, що розвивається внаслідок плацентарної ішемії у II-III триместрах. Їхня інтеграція дозволяє створити багатоступеневу систему оцінки ризику. Прогностична значущість ангіогенних та плацентарних біомаркерів у I-II триместрах представлена у Таблиці 1.

Таблиця 1

Ангіогенні та плацентарні біомаркери: прогностична значущість у i-ii триместрах					
Маркер	Фізіологічна Функція	Клінічна Асоціація (Зміна)		Критичні Порогові Значення	Посилання (2021+)
sFlt-1/PlGFRatio	Дисбаланс Ангіогенезу	ПЕ, ЗРП, ПВ (Збільшення)		>38 (Виключення ПЕ протягом 1 тижня); >85 (Високий ризик ранньої ПЕ)	[8]
PAPP-A	Ремоделювання ЕКМ	ПЕ, ЗРП, ПВ (Зниження)		<0.4 МоМ (Критичний ризик у комбінації з низьким PlGF)	[12]
PP-13	Активация Трофобласта	Рання (Зниження)	ПЕ	Чутливість 79% для ранньої ПЕ у I триместрі (при 20% FPR)	[13]

Метаболічні та запальні порушення як фактори ризику ПД та неврологічнихпорушень плода

Для повного розуміння еколого-метаболічного генезу ПД необхідно оцінити роль системних метаболічних маркерів, які відображають материнський стрес та його потенційний вплив на плід [1].

Роль гіпергомоцистеїнемії та вітамінів групи В у патогенезі ПД

Гомоцистеїн (ГЦ) є амінокислотою, що утворюється в результаті обміну метіоніну. Його метаболізм критично залежить від кофакторів, зокрема вітамінів групи В (фолатів та В12) [1]. Порушення обміну одновуглецевих сполук, що призводить до підвищення рівня ГЦ (гіпергомоцистеїнемія), широко розглядається як важливий маркер метаболічного стресу.

Гіпергомоцистеїнемія сприяє розвитку ПД через індукцію оксидативного стресу та ендотеліальної дисфункції, які є ключовими механізмами, що лежать в основі ПЕ [3]. Дослідження підтверджують, що вагітні жінки з ПЕ мають значно підвищений рівень гомоцистеїну та знижений рівень вітаміну В12 у порівнянні з нормотензивними вагітними [15]. Ці біохімічні зміни позитивно корелюють із клінічними параметрами, такими як артеріальний тиск, співвідношення білок/креатинін та рівень сечової кислоти [15].

Окрім материнських ускладнень, метаболічні порушення, пов'язані з ГЦ та В-вітамінами, мають прямий вплив на розвиток плода. Адекватні рівні фолатів та вітаміну В12 вкрай важливі для профілактики дефектів нервової трубки (ДНТ) та інших вроджених вад [14]. Зниження рівня В12 та фолатів, а також підвищений ГЦ асоційовані з несприятливими наслідками, такими як спонтанні аборти, ПЕ та низька маса тіла при народженні [14].

Важливо, що не лише вроджені вади, але й довгострокові нейророзвиткові наслідки пов'язані з материнською метаболічною дисрегуляцією. Належне постачання вітаміну В12 необхідне для мієлінізації нервів та розвитку мозку [14]. Дослідження показують, що пре концепційна суплементация вітаміном В12 покращує нейророзвиток нащадків у віці двох років, зокрема у когнітивній та мовній сферах [16]. Таким чином, аналіз гомоцистеїну та вітамінів групи В [1] є ключовим для ідентифікації ризику не лише ПД, а й потенційних порушень нервової системи дитини, забезпечуючи наукове обґрунтування для впровадження диференційованої метаболічної корекції в групах високого ризику.

Сечова кислота та активація NLRP3 інфламасоми. Сечова кислота (СК, UA) є важливим метаболічним індикатором, який при ПД набуває ролі активного учасника патогенезу, пов'язуючи метаболічну дисрегуляцію з гострим запаленням [1]. Хоча традиційно UA розглядається як маркер ниркової дисфункції, його підвищені рівні (гіперурикемія) є самостійним фактором, асоційованим з оксидативним стресом, ендотеліальною дисфункцією та імунною активацією [17].

Гіперурикемія корелює з тяжкістю ПЕ, причому вищі рівні асоціюються з раннім початком захворювання та несприятливими перинатальними наслідками [17]. Механізм цієї дії включає активацію інфламасоми NLRP3— цитозольного мультипротеїнового комплексу, який є частиною системи вродженого імунітету [17]. Мононатрієві іуратні кристали, що утворюються при підвищенні UA, можуть активувати інфламасому в плацентарних тканинах, імунних клітинах та нирках [17].

Активация інфламасоми призводить до масивного вивільнення потужних прозапальних цитокінів, таких як Інтерлейкін-1 β (IL-1 β) та Інтерлейкін-18 (IL-18) [17]. Цей запальний каскад посилює плацентарне, судинне та ниркове запалення, сприяючи розвитку клінічних симптомів ПЕ (гіпертензії, протеїнурії та ендотеліального пошкодження) [17]. Дослідження на мишачих моделях (з нокаутом GLUT9) надали вагомі докази того, що гіперурикемія відіграє значну роль у патогенезі гіпертензивних розладів вагітності, індукуючи підвищення артеріального тиску та порушуючи циркадний ритм [18]. Це підтверджує, що СК виконує подвійну функцію: як важливого біомаркера, так і потенційної терапевтичної мішені. Наприклад, в експериментальних умовах таргетування метаболізму СК або інгібування NLRP3 (за допомогою алопуринолу чи метформіну) може пом'якшувати клінічні та гістопатологічні ознаки ПЕ [17].

NT-proBNP та 3-гідроксибутират як індикатори кардіального та кетонного стресу.

Окрім СК та ГЦ, для комплексної оцінки метаболічного стану та прогнозування наслідків для плода необхідно використовувати маркери, що відображають стрес органів-

мішеной [1].

N-кінцевий про-мозковий натрійуретичний пептид (NT-proBNP), традиційно використовуваний у кардіології, розглядається як індикатор серцевої дисфункції, яка може бути посилена при ПЕ [19]. Підвищені рівні NT-proBNP у пуповинній крові свідчать про неонатальний кардіальний стрес [20]. Більше того, аномальні рівні цього маркера можуть вказувати на негативні наслідки метаболічного програмування плода, спричиненого ПД [20]. Оцінка NT-proBNP, таким чином, дозволяє кількісно визначити ступінь впливу материнської патології на функціональний стан плода, що безпосередньо корелює з оцінкою ризику розвитку порушень нервової системи дитини, як це передбачено у дослідницьких завданнях [1].

3-Гідроксибутират (3-HB), або бета-гідроксибутират, є ключовим кетоновим тілом, що відображає кетоновий стрес, який може виникати на фоні порушень метаболізму жирів або при значному обмеженні вуглеводів. У контексті ПД, кетоновий стрес може бути пов'язаний із діабетом або тяжким оксидативним стресом. Включення 3-HB до діагностичного комплексу [1] дозволяє виявити додаткові метаболічні детермінанти, які можуть впливати на розвиток потомства.

Інструментальна діагностика та морфометрія плаценти як предиктора ПД

Інструментальні методи, насамперед ультразвукова діагностика та доплерометрія, є необхідними для візуалізації морфологічних та гемодинамічних наслідків порушень плацентації, доповнюючи біохімічні маркери [1].

Ультразвукові параметри ранньої вагітності

Для прогнозування ранніх перинатальних втрат (викиднів) важливу роль відіграють ультрасонографічні параметри, виміряні у I триместрі [1]. Дослідження підтверджують, що параметри, такі як середня GSD (діаметр гестаційного мішка) та CRL (куприково-тім'яний розмір), є надійними індикаторами для прогнозування ранньої втрати вагітності у жінок з анамнезом рекурентних втрат [21]. Значні відмінності спостерігаються між групами з прогресуючою вагітністю та тими, у кого стався викидень, особливо щодо CRL та GSD [21].

Крім того, оцінка об'єму та товщини плаценти на 11–14 тижнях вагітності, що є частиною запланованої методології [1], дозволяє безпосередньо оцінити морфологічні наслідки первинної інвазії трофобласта. Аномальна плацентарна морфометрія є прямим наслідком недостатньої перфузії. Встановлено, що ранні ознаки вагітності (early onset) несприятливо впливає на розвиток плаценти, що веде до аномальної перфузії, фетальної ішемії/гіпоксії та, як наслідок, до несприятливих наслідків, таких як ЗРП [22].

Доплерометрія маткових артерій є стандартним інструментом для оцінки гемодинамічних змін, спричинених неадекватним ремоделюванням спіральних артерій [1]. Патологічний кровотік (високий індекс резистентності, наявність дікروتичної виемки) у I триместрі свідчить про збереження високого судинного опору, що передбачає подальший розвиток ПД. Ці інструментальні дані відображають макроскопічні наслідки патологічних механічних стимулів (shear stress), які перешкоджають нормальній функції трофобластів [2].

У регіонах з обмеженими ресурсами або як альтернативний метод, дослідники також вивчають доплерометрію очної артерії (DOA) як неінвазивний засіб для діагностики та прогнозування ПЕ [23]. Ці розширені доплерометричні методи у поєднанні з біохімічними маркерами дозволяють провести комплексну оцінку як структурної, так і функціональної цілісності плацентарного комплексу. Інтеграція інструментальних даних з результатами біохімічного аналізу є критичною, оскільки доплерометричні дані відображають гемодинамічні порушення, тоді як маркери sFlt-1/PlGF та UA відображають молекулярну та ендотеліальну дисфункцію, що забезпечує повніше розуміння патогенезу.

Інтеграція цифрових технологій та штучного інтелекту в акушерському прогнозуванні

Патогенез перинатальних втрат та плацентарної дисфункції є наслідком складної, нелінійної взаємодії численних факторів: генетичних, екологічних, метаболічних та гемодинамічних. У таких умовах традиційні статистичні моделі часто виявляються недостатніми для точного прогнозування та персоналізованої стратифікації ризику [1]. Це обумовлює необхідність впровадження інтелектуальних систем.

Цифрова охорона здоров'я (Digital Health) охоплює застосування технологій, таких як

мобільні додатки, веб-платформи та системи віддаленого моніторингу пацієнтів (RPM), для підвищення ефективності та доступності акушерської допомоги [1]. Ці системи набувають особливого значення для жінок, які проживають у віддалених або сільських районах, забезпечуючи безперервний доступ до медичної інформації та моніторингу [25].

Цифрові інтервенції можуть бути ефективно використані для управління ризиками, наприклад, для заохочення здорового гестаційного набору ваги, що є важливим фактором профілактики ускладнень [24]. Впровадження телемедичних систем, підсиленних штучним інтелектом, дозволяє використовувати індивідуальні генетичні профілі, дані про навколишнє середовище та персональні медичні показники для створення оптимізованих планів догляду та ранньої діагностики [26]. Ці системи можуть автоматично реєструвати жінок у групи високого ризику ще на етапі первинного огляду, спонукаючи клініцистів до ініціації профілактичних заходів [27].

Штучний інтелект (ШІ) та машинне навчання (ML) є потужними інструментами для інтеграції великих масивів різномірних даних — клінічних, біохімічних, генетичних та інструментальних — з метою прогнозування перинатальних втрат, прееклампсії та ЗРП [1]. Моделі ML, такі як випадковий ліс (Random Forest), метод опорних векторів (Support Vector Machine, SVM), або нейронні мережі (multilayer perceptron), успішно використовуються для оцінки прогностичної цінності материнських параметрів при ПЕ, ускладнених ЗРП [28].

Головна перевага ШІ - моделювання у контексті цього дослідження полягає в його здатності виявляти складні, нелінійні взаємозв'язки між чинниками, які можуть бути неочевидними при використанні традиційної статистики. Наприклад, модель ML може точно визначити, як поєднання підвищеного рівня сечової кислоти (індикатор запалення та метаболічного стресу) та проживання у регіоні з високим антропогенним забрудненням (екологічний ризик) нелінійно змінює прогностичну цінність ангіогенного співвідношення sFlt-1/PlGF [1]. Саме така інтеграція дозволяє точно стратифікувати пацієнток у групи ризику, що є центральною метою дослідження.

Для забезпечення клінічної довіри та впровадження розроблених інтелектуальних моделей [1], надзвичайно важливим є використання методів пояснюваного штучного інтелекту (Explainable AI, XAI), таких як метод SHAP (Shapley Additive Explanations). SHAP дозволяє ранжувати важливість кожного фактора (ознаки) у фінальному прогнозі, забезпечуючи прозорість архітектури моделі та допомагаючи клініцистам зрозуміти, чому конкретній пацієнтці було присвоєно високий чи низький рівень ризику [28]. Це сприяє прийняттю обґрунтованих клінічних рішень і забезпечує необхідну наукову обґрунтованість для диференційованих підходів до профілактики [1].

Попри значний потенціал, відповідальне впровадження ШІ в акушерську практику вимагає вирішення низки етичних та регуляторних питань [26]. Необхідно забезпечити створення великих, різноманітних наборів даних, що запобігатимуть алгоритмічній упередженості, особливо стосовно соціальних та етнічних груп [27]. ШІ-системи повинні бути прозорими та пояснюваними, а також мають бути встановлені надійні етичні та регуляторні рамки для захисту конфіденційності даних [26]. З дотриманням цих вимог ШІ може стати невід'ємним, справедливим та надійним елементом, що доповнює роботу медичних працівників та підвищує безпеку вагітності та пологів [27].

Таким чином, комплексний огляд літератури підтверджує, що перинатальні втрати на тлі плацентарної дисфункції є кінцевою точкою багатоетапного патогенетичного процесу, ініційованого еколого-метаболічним стресом.

1) фактори зовнішнього середовища (ксенобіотики, гіпоксія) безпосередньо впливають на плацентарні клітини, індукуючи фероптоз трофобластів та епігенетичні зміни [4].

2) екологічні та генетичні чинники спричиняють порушення механотрансдукції enEVTs та неповне ремоделювання спіральних артерій, що призводить до ішемії та ангіогенного дисбалансу, вимірюваного за співвідношенням sFlt-1/PlGF та PAPP-A/PP-13 [2].

3) метаболічна дисрегуляція (гіпергомоцистеїнемія, дефіцит В-вітамінів) та запалення (гіперурикемія, активація NLRP3 інфламасоми) посилюють системну

ендотеліальну дисфункцію [15].

4) ПД та метаболічний стрес модифікують плацента-мозкову вісь, впливаючи на нейророзвиткові гени та спричиняючи підвищення маркерів фетального стресу, таких як NT-proBNP [6].

Це підтверджує дослідницьку гіпотезу про те, що для точного прогнозування та зниження частоти ПВ необхідно вивчати еколого-метаболічний генез, інтегруючи оцінку як клінічних, так і техногенно преформованих чинників ризику [1].

Отже, на основі детального аналізу літератури можна стверджувати, що стандартні підходи до профілактики ПВ є недостатніми, оскільки вони не враховують індивідуальну взаємодію екологічного навантаження та метаболічного профілю пацієнтки [1].

Необхідність розробки диференційованих алгоритмів профілактики обґрунтовується наступними положеннями:

1) Машинне навчання дозволяє об'єднати великий обсяг даних (від доплерометрії та плацентарних маркерів до рівнів гомоцистеїну та UA), створюючи індивідуальну стратифікацію ризику, яка є більш точною, ніж традиційні методи [28].

2) Профілактичні заходи повинні бути спрямовані на конкретні виявлені патогенетичні ланки:

- Жінки з високим ангіогенним/гемодинамічним ризиком (аномальні показники доплерометрії, низький PlGF) потребують раннього призначення антиагрегантів (аспірин) [12].

- Жінки з високим метаболічним ризиком (гіпергомоцистеїнемія, дефіцит B12/фолатів) або високим екологічним навантаженням потребують цільової метаболічної корекції, що може включати вітамінну суплементацію або антиоксиданти, ефективність яких має бути перевірена експериментально [1].

Таким чином, розробка та валідація інтелектуальної моделі прогнозування та впровадження диференційованих, патогенетично спрямованих підходів до профілактики перинатальних втрат є своєчасним і науково обґрунтованим кроком до зниження частоти ранніх та пізніх перинатальних втрат у сучасній акушерській практиці.

Література/References:

1. Ma P., Wang X. C., Zang R. J., et al. Molecular pathways regulating placental development and associated pregnancy complications: Current under stand in gand future perspectives. *Frontier sin Endocrinology*. 2024;15:1486608.
2. Giza M., Kuligowski M., Dziechciarz P., Biczysko M., Gibała M. The critical role of mechanical stimuli associated with shearstress in the development of local vascular changes during placentation. *Cells*. 2024;13(10):859.
3. Yu W., Zhang Q., Xie T., et al. Pathogenesis of preeclampsia: Roles of impaired trophoblast invasion, inflammatory responses, and spiralartery remodeling. *Internationa lJournal of Molecular Sciences*. 2021;22(20):11202.
4. Li Y., Li D., Zheng Y., et al. Environmental toxicants-induced placental dysfunctions: a newly identified driver form is carriage via ferroptosis pathway. *The Innovation: Medicine*. 2025.
5. Li P., Li D., Guo X., et al. Maternal environmental exposures are associated with placental mitochondrial dysfunction and epigenetic changes. *Current Opinionin Pharmacology*. 2024;12382839.
6. Zurlinden A. S., Lunde J. K., Aagaard K. M. How xenobiotics modify the placenta-brain axis. *Frontiers in Pediatrics*. 2021;9:755977.
7. Zhou J., Chen J., Chen Z., et al. Effects of gestational diabetes mellitus on offspring neurodevelopment via placental brainaxis genes. *Reproduction and Development*. 2024.
8. McLaughlin K., Snelgrove J. W., Sienas L. E., et al. Phenotype-directed management of hypertension in pregnancy. *Journal of the American Heart Association*. 2022;11(7):e023694.
9. Lin W.-S., Huang J.-P., Chen H., et al. Predictive value of the sFlt-1/PlGF ratio for short-term prediction of preeclampsia and fetal adverse outcomes in Asian women. *Hypertension*. 2021;77(1):82–91.

10. Chen C., Yang H. S., Wang X. C., et al. The value of Placental Growth Factor (PlGF) and the sFlt-1/PlGF ratio in diagnosis, screening, and prognosis of preeclampsia and fetal growth restriction. *Frontiers in Endocrinology*. 2024;15:1406836.
11. Hachiya C., Morishita K., Nakayama S., et al. Placental protein 13 (PP-13) and pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) in the first trimester: early predictors of preeclampsia. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2024;37(1).
12. Côté A., Kwee A., Theriault C. et al. Can PlGF and PAPP-A levels help predict adverse outcomes related to placental dysfunction? *Journal of Obstetric and Gynaecology Canada*. 2025.
13. Luan T. T., Phuc H. V., Kien P. T., et al. Predictive Performance of Placental Protein 13 for Screening Preeclampsia in the First Trimester: A Systematic Review and Meta - Analysis. *Research Square (pre-print)*. 2021.
14. Al-Hussaini A., Kuraishy B., Khan S., et al. The role of folate and vitamin B12 in pregnancy outcomes and neurodevelopment. *Frontiers in Nutrition*. 2022;9:873900.
15. Hassan S. F., Rizvi D., Hashim M., et al. Oxidative stress and nutrient imbalance in pre-eclampsia: The roles of homocysteine and vitamin B12. *Pakistan Journal of Health Sciences (PJHS)*. 2024;8(4):850-858.
16. Deshpande S., Kumar R., Dangat K., et al. Pre-conceptional maternal vitamin B12 supplementation improves offspring neurodevelopment at 2 years of age: PRIYA trial. *Frontiers in Pediatrics*. 2021;9:755977.
17. Al-Jameel K. S., Al-Ani M. U. Uric acid in preeclampsia: A multifaceted role in inflammation and prognosis. *PMC*. 2024;12382839.
18. Gessner S., Lechner B., Hladik G. C., et al. Hyperuricemia as a major driver of hypertensive pregnancy disorders in a murine Glut9 knock out model. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(22):14144.
19. Szukiewicz D., Wróbel M., Jach R., et al. Placental expression of proBNP/NT-proBNP and plasma levels of NT-proBNP in early- and late-onset preeclampsia. *Reproductive Sciences*. 2024.
20. Li M., Deng X., Chen Y., et al. Altered umbilical cord blood lipid profiles and cardiovascular biomarkers in preeclampsia: Implications for early metabolic programming. *Frontiers in Pediatrics*. 2024;12.
21. Al-Zain H. F., El-Sayed S. E., El-Shishtawy K. A., et al. Ultrasonographic parameters in prediction of early pregnancy failure in women with history of recurrent first – trimester pregnancy loss. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*. 2023;90:2113-2119.
22. Alemayehu B. D., Gebeyehu T. E. The importance of early-onset gestational age at admission in predicting fetal growth restriction in preeclampsia cases. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2024;24(1):354.
23. Shrestha A., Marahatta S. B., Shrestha B., et al. Doppler velocimetry of the ophthalmic artery as a potential tool in the diagnosis and prediction of preeclampsia. *The Journal of Maternal – Fetal & Neonatal Medicine*. 2025;38(1).
24. Zhang Y., Chen S., Li X., et al. Effectiveness of digital health interventions for promoting healthy gestational weight gain: A systematic review and meta - analysis. *Journal of Medical Internet Research (JMIR)*. 2025;27(1):e66580.
25. Health Affairs. Medic aid Cuts Threaten Pregnancy And Postpartum Coverage, Access To Care, And Health. *Health Affairs*. 2025.
26. Kwee Y. S., Choy K. W., Lim J. K. Artificial intelligence in obstetrics and gynaecology: A systematic review and future perspectives. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2023;130(1):86-95.
27. Choy K., Kwek Y. S., Lim J. K. Responsible deployment of artificial intelligence in obstetric care. *American Journal of Obstetrics and Gynecology MFM*. 2025;100595.
28. Cui Y., Wang Y., Hu J., et al. Prediction of preeclampsia combined with fetal growth restriction using machine learning models. *Reproductive Health*. 2024;21(1):162.

Внесок автора(-ів) authors' contribution

Автори внісли рівний вклад до написання роботи. Автор прочитав й погодився з

опублікованою версією рукопису.

Фінансування /Funding

Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування

Висновок комісії по біоетиці/Institutional Review Board Statement

Не потрібен

Конфлікт інтересів /Conflicts of Interest

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів

Використання штучного інтелекту.

Автори не використовували ШІ під час написання роботи

Робота надійшла до редакції 07.12.2025 року

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування.

Дубовик С. Л.
**ХАРАКТЕРИСТИКА ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ
 МІЖ ЗМІНАМИ КЛІМАТУ ТА
 ЗАХВОРЮВАННЯМИ, ЩО
 ПЕРЕДАЮТЬСЯ ЧЕРЕЗ ВОДУ, У
 ПОМІРНИХ РЕГІОНАХ250**

Підченко Ю. Д.
**ПАТОГЕНЕЗ КАПСУЛЯРНОЇ
 КОНТРАКТУРИ ПРИ АУГМЕНТА-
 ЦІЙНІЙ МАМОПЛАСТИЦІ256**

Бабієнко В. В., Рожнова А. М.
 Остапчук К. В., Левицька Н. А.
 Квасницька О. Б., Красікова Д. Р.
**АНАЛІЗ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ ДОСЛІД-
 ЖЕНЬ ЗАХВОРЮВАНЬ, ЩО ПЕРЕ-
 ДАЮТЬСЯ ЧЕРЕЗ ВОДУ, ІЗ ЦІЛЯМИ
 СТАЛОГО РОЗВИТКУ (ЦСР)..... 265**

Марічереда В. Г., Надворна О. М.
**ЕКОЛОГО - МЕТАБОЛІЧНІ
 ДЕТЕРМІНАНТИ ПЕРИНАТАЛЬНИХ
 ВТРАТ НА ФОНІ ПЛАЦЕНТАРНОЇ
 ДИСФУНКЦІЇ270**

ІНФОРМАЦІЯ

.....271

Dubovyk S. L.
**CHARACTERIZING THE
 RELATIONSHIP BETWEEN CLIMATE
 CHANGE AND WATERBORNE
 DISEASES IN TEMPERATE
 REGIONS.....250**

Pidchenko Yu. D.
**PATHOGENESIS OF CAPSULAR
 CONTRACTURE IN AUGMENTATION
 MAMMOPLASTY256**

Babienko V. V., Rozhnova A. M.
 Ostapchuk K. V., Levitska N. A.
 Kvasnytska O. B., Krasikova D. R.
**ANALYSIS OF THE LINKAGE OF
 WATERBORNE DISEASE RESEARCH
 TO THE SUSTAINABLE
 DEVELOPMENT GOALS (SDGs) 265**

Marhichereda V. G., Nadvorna O. M.
**ECOLOGICAL AND METABOLIC
 DETERMINATIONS OF THE
 PERINATAL LOSSES ON THE
 BACKGROUND OF PLACENTA
 DYSFUNCTION 270**

INFORMATION

.....271