

УДК 618.36-008.6-06:616.12-008.331.1:616-008.9:577.161.2]-071

І.В. Поладич, С.В. Осадчук

Ангіогенний дисбаланс при преєклампсії: чи має значення рівень вітаміну D?

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

Ukrainian Journal Health of Woman. 2025. 3(178): 40-45; doi: 10.15574/HW.2025.3(178).4045

For citation: Poladych IV, Osadchuk SV. (2025). Angiogenic imbalance in preeclampsia: does vitamin D status matter? Ukrainian Journal Health of Woman. 3(178): 40-45. doi: 10.15574/HW.2025.3(178).4045

Преєклампсія (ПЕ) є одним із провідних гіпертензивних ускладнень вагітності, що супроводжується системним ендотеліальним ураженням. Центральне місце в патогенезі ПЕ посідає ангіогенний дисбаланс, зокрема, підвищення співвідношення sFlt-1/PlGF. Останні дослідження вказують на потенційну роль дефіциту вітаміну D (25(OH)D) у розвитку ПЕ, що може опосередковано впливати на ангіогенез.

Мета – визначити взаємозв'язок між співвідношенням sFlt-1/PlGF і рівнем 25(OH)D у вагітних із ПЕ.

Матеріали і методи. У дослідженні взяли участь 90 вагітних жінок: 60 – із ПЕ, 30 – зі здоровим перебігом вагітності. Рівні sFlt-1, PlGF і 25(OH)D визначали методом імуноферментного аналізу. Порівнювали показники між групами, а також аналізували кореляцію між рівнем 25(OH)D та індексом sFlt-1/PlGF.

Результати. У пацієток із ПЕ рівень sFlt-1 був достовірно вищим (8520 ± 1130 пг/мл), а рівень PlGF – нижчим (78 ± 22 пг/мл) порівняно з контрольною групою (3140 ± 850 пг/мл і 235 ± 45 пг/мл, відповідно). Співвідношення sFlt-1/PlGF було підвищеним у групі жінок із ПЕ (у середньому 109,2 проти 13,4). Рівень 25(OH)D був нижчим у пацієток із ПЕ порівняно з контрольною групою ($18,6 \pm 5,4$ нг/мл проти $28,7 \pm 6,2$ нг/мл). Відзначили обернений кореляційний зв'язок між рівнем 25(OH)D та індексом sFlt-1/PlGF.

Висновки. У вагітних із ПЕ виявлено ангіогенний дисбаланс і дефіцит вітаміну D. Обернена кореляція між рівнем 25(OH)D і sFlt-1/PlGF свідчить про можливу роль гіповітамінозу D у механізмах порушення ангіогенезу при ПЕ. Отримані дані вказують на доцільність подальших досліджень з оцінювання ефективності вітамін D-залежної профілактики ангіогенного дисбалансу та ПЕ.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено комітетом із біоетики та деонтології зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнтів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: концентрація 25(OH)D, дефіцит вітаміну D, sFlt-1/PlGF, вагітність, преєклампсія.

Angiogenic imbalance in preeclampsia: does vitamin D status matter?

I.V. Poladych, S.V. Osadchuk

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Preeclampsia (PE) is one of the leading hypertensive complications of pregnancy and is characterized by systemic endothelial dysfunction. A central mechanism in the pathogenesis of PE is angiogenic imbalance, particularly an elevated sFlt-1/PlGF ratio. Recent studies suggest a potential role of vitamin D (25(OH)D) deficiency in the development of PE, possibly through its indirect effects on angiogenesis.

Aim – to investigate the relationship between the sFlt-1/PlGF ratio and 25(OH)D levels in pregnant women with PE.

Materials and methods. The study included 90 pregnant women: 60 with PE and 30 with uncomplicated pregnancies (control group). Serum levels of sFlt-1, PlGF, and 25(OH)D were measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Group comparisons were conducted, and correlations between 25(OH)D levels and the sFlt-1/PlGF ratio were analyzed.

Results. Women with PE had significantly higher sFlt-1 levels (8520 ± 1130 pg/mL) and lower PlGF levels (78 ± 22 pg/mL) compared to the control group (3140 ± 850 pg/mL and 235 ± 45 pg/mL, respectively). The sFlt-1/PlGF ratio was markedly elevated in the PE group (mean 109.2 vs. 13.4). Serum 25(OH)D levels were lower in women with PE compared to controls (18.6 ± 5.4 ng/mL vs. 28.7 ± 6.2 ng/mL). A significant inverse correlation was found between 25(OH)D levels and the sFlt-1/PlGF ratio.

Conclusions. Pregnant women with PE demonstrate both angiogenic imbalance and vitamin D deficiency. The observed inverse correlation between 25(OH)D levels and the sFlt-1/PlGF ratio suggests a possible contribution of vitamin D deficiency to the dysregulation of angiogenesis in PE. These findings support the rationale for further studies on vitamin D-based strategies for preventing angiogenic imbalance and PE.

The study was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Committee on bioethics and deontology of these institutions. The informed consent of the children's parents was obtained for the research.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: 25(OH)D concentration, vitamin D deficiency, sFlt-1/PlGF, pregnancy, preeclampsia.

Вступ

Преєклампсія (ПЕ) є одним із найсерйозніших ускладнень вагітності, що трапляється приблизно в 3–8% вагітних жінок у світі і є

важливою причиною материнської та перинатальної захворюваності й смертності [4,11]. Клінічно вона характеризується початком гіпертензії (артеріальний тиск $\geq 140/90$ мм рт. ст.) після

20-го тижня вагітності та появою протеїнурії (>300 мг білка на добу) або інших ознак ураження органів [9]. ПЕ може призводити до тяжких ускладнень (дисемінованої внутрішньосудинної коагулопатії, печінкової недостатності, гострої ниркової недостатності), а також до передчасних пологів із супутньою загрозою для плода.

Патогенез ПЕ є складним і багатоаспектним процесом, що включає генетичні, імунологічні, судинні й метаболічні компоненти [17]. Одним із ключових механізмів розвитку цього захворювання вважають порушення ангіогенезу – процесу утворення нових кровоносних судин для нормального формування плаценти та адаптації судинної системи матері до вагітності. Дисбаланс ангіогенних факторів у плаценті і циркулюючій крові матері приводить до порушення судинної функції, ішемії плаценти і системного ендотеліального пошкодження, які є патофізіологічною основою ПЕ.

Особливу увагу в дослідженнях ангіогенезу приділяють двом ключовим факторам: судинному ендотеліальному фактору росту (VEGF) і фактору росту плацентарного типу (PlGF), які стимулюють формування й функціонування судин [6]. Проте в умовах ПЕ підвищується рівень розчинного рецептора sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1) – антагоніста VEGF і PlGF, який зв'язує ці фактори та знижує їхню біодоступність. Надмірне вироблення sFlt-1 блокує сигнали VEGF і PlGF, що призводить до порушення ангіогенезу, пошкодження ендотелію судин, підвищення судинної резистентності і, як наслідок, до гіпертензії та інших клінічних проявів ПЕ.

Рівень sFlt-1 і співвідношення sFlt-1/PlGF наразі визнані важливими біомаркерами для діагностування й прогнозування ПЕ [7]. Збільшення цього співвідношення корелює з тяжкістю захворювання і наявністю ускладнень, що робить його цінним інструментом у клінічній практиці.

Окрім ангіогенного дисбалансу, останніми роками вивчають роль вітаміну D у патогенезі ПЕ [12]. Вітамін D – це жиророзчинний вітамін, який синтезується в шкірі під впливом ультрафіолетового випромінювання і надходить з їжею. У крові він представлений переважно у формі 25-гідроксивітаміну D (25(OH)D), який є найстабільнішим маркером вітамінного статусу. Вітамін D відіграє важливу роль не лише в регулюванні кальцієво-фосфорного обміну, але й у підтриманні імунної системи, регулюванні запальних процесів і судинного тону.

Дефіцит 25(OH)D значно поширений серед вагітних жінок у всьому світі та асоціюється з підвищеним ризиком розвитку різних ускладнень вагітності, зокрема, гестаційного діабету, інфекційних захворювань і гіпертензивних розладів, зокрема, ПЕ [2,3,8,13]. Механізми впливу вітаміну D на формування ПЕ можуть включати прямий імуномодулювальний ефект, регулювання експресії ангіогенних факторів, вплив на функцію ендотелію і зниження оксидативного стресу.

Враховуючи важливість ангіогенного дисбалансу і потенційну роль дефіциту вітаміну D в розвитку ПЕ, вивчення їхнього взаємозв'язку має значне клінічне й наукове значення. Це може сприяти кращому розумінню патогенезу захворювання, розробленню нових діагностичних і профілактичних підходів, а також визначенню ролі вітамінної терапії в контексті профілактики і лікування ПЕ.

Мета дослідження – визначити взаємозв'язок між ангіогенним дисбалансом (співвідношенням sFlt-1/PlGF) і рівнем 25(OH)D у вагітних жінок із ПЕ.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження виконано в період із серпня 2022 року по грудень 2024 року на базі КНП «Перинатальний центр м. Києва», що є клінічною базою кафедри акушерства і гінекології № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

До дослідження залучено 90 вагітних жінок, із яких у 60 пацієнток встановлено діагноз ПЕ, підтверджений відповідно до критеріїв Американського коледжу акушерів і гінекологів (ACOG, 2019) – наявність артеріальної гіпертензії (артеріальний тиск $\geq 140/90$ мм рт. ст.) і протеїнурії (>300 мг білка на добу) або ознак ураження органів після 20 тижнів вагітності. Контрольну групу становили 30 вагітних жінок із фізіологічним перебігом вагітності.

Критерії залучення до дослідження:

- вік пацієнток від 18 до 40 років;
- одноплідна вагітність;
- відсутність хронічних захворювань нирок, серцево-судинної системи, аутоімунних та інфекційних захворювань;
- відсутність застосування лікарських препаратів, які можуть впливати на рівень ангіогенних факторів або вітаміну D.

Таблиця 1

Порівняльна характеристика рівнів sFlt-1, PlGF, співвідношення sFlt-1/PlGF і 25(ОН)D у досліджуваних групах

Показник	Група жінок із преєклампсією (n=60)	Контрольна група (n=30)	p-значення
sFlt-1 (пг/мл)	8520	3140	<0,001
PlGF (пг/мл)	78	235	<0,001
sFlt-1/PlGF	111,6	13,4	<0,001
25(ОН)D (нг/мл)	17,2	31,5	<0,01

Для оцінювання ангіогенного статусу у всіх пацієнток узято венозну кров у ранкові години натще. Зразки крові зібрано в пробірки без антикоагулянтів, після чого проведено центрифугування за 3000 об./хв протягом 10 хвилин для отримання сироватки. Сироватку зберігали за температури -80°C до моменту проведення аналізів.

Рівень розчинного рецептора sFlt-1 і фактора росту плацентарного типу (PlGF) визначено за допомогою кількісного імуноферментного аналізу – ІФА (ELISA) на базі медичної лабораторії «Діла». Чутливість і специфічність тестів підтверджено виробником. Для кожного з маркерів проведено калібрування і контроль якості.

Рівень 25(ОН)D, що є основним біохімічним маркером вітамінного статусу, виміряно за допомогою методу ІФА з використанням реагентів «Monobind» (США) і мікропланшетного зчитувача «Sinnova ER 500» (Китай). Рівень 25(ОН)D визначено відповідно до рекомендацій виробника «Monobind»: концентрацію <20 нг/мл розцінено як дефіцит, 20–30 нг/мл – як недостатність, а >30 нг/мл – як оптимальний рівень.

Для оцінювання ангіогенного дисбалансу обчислено співвідношення sFlt-1/PlGF шляхом ділення концентрації sFlt-1 (пг/мл) на концентрацію PlGF (пг/мл). Це співвідношення використано як основний показник, що відображає ступінь порушення ангіогенезу. Відомо, що підвищення цього індексу асоціюється з тяжкістю ПЕ й розвитком ускладнень.

Статистичний аналіз проведено за допомогою програмного забезпечення «MedStat v.5.2». Для опису кількісних змінних використано середнє значення (М) і стандартне відхилення (SD) або медіану з міжквартильним інтервалом (IQR) залежно від розподілу даних. Для порівняння груп застосовано t-тест або U-критерій Манна–Вітні. Кореляційний аналіз між рівнями 25(ОН)D

і співвідношенням sFlt-1/PlGF виконано за допомогою коефіцієнта Пірсона або Спірмена. Прийнято статистично значущим рівень $p < 0,05$.

Дослідження проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження схвалено місцевим комітетом з етики закладу-учасника. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнток.

Результати дослідження та їх обговорення

Середній рівень sFlt-1 у пацієнток із ПЕ становив 8520 ± 1130 пг/мл, що було статистично достовірно вищим порівняно з контрольною групою (3140 ± 850 пг/мл; $p < 0,001$), (табл. 1). Натомість PlGF у жінок із ПЕ був значно нижчим (78 ± 22 пг/мл) порівняно зі здоровими вагітними (235 ± 45 пг/мл; $p < 0,001$).

Отже, співвідношення sFlt-1/PlGF у групі жінок із ПЕ було в середньому $111,6 \pm 35,3$, тоді як у контрольній групі – лише $13,4 \pm 5,2$ ($p < 0,001$), що свідчить про виражений ангіогенний дисбаланс у пацієнток із ПЕ.

Аналіз рівня 25(ОН)D показав, що середній рівень у групі жінок із ПЕ був $17,2 \pm 5,8$ нг/мл, тоді як у контрольній групі – $31,5 \pm 7,4$ нг/мл ($p < 0,01$). У групі із ПЕ 47 (78,0%) пацієнток мали дефіцит (<20 нг/мл), 12 (20,0%) – недостатність (20–30 нг/мл), лише 1 (2,0%) жінка – нормальний рівень (>30 нг/мл). У контрольній групі дефіцит був лише в 3 (10,0%) учасниць, недостатність – у 12 (40,0%), а нормальний рівень – у 15 (50,0%) жінок (табл. 2).

Встановлено негативну кореляцію між рівнем 25(ОН)D і співвідношенням sFlt-1/PlGF ($r = -0,61$; $p < 0,001$). Це вказує на те, що зниження вітаміну D асоціюється зі зростанням ангіогенного дисбалансу. У жінок із тяжким дефіцитом 25(ОН)D (<15 нг/мл) середнє співвідношення sFlt-1/PlGF було найвищим – $123,4 \pm 29,7$, тоді як у жінок із недостатністю воно

Таблиця 2

Розподіл вагітних за рівнем 25(OH)D, абс. (%)

Категорія 25(OH)D	Група жінок із преєклампсією (n=60)	Контрольна група (n=30)
<20 нг/мл (дефіцит)	47 (78,0)	3 (10,0)
20–30 нг/мл (недостатність)	12 (20,0)	12 (40,0)
>30 нг/мл (норма)	1 (2,0)	15 (50,0)

становило $98,2 \pm 24,1$, а за нормального рівня вітаміну D – $68,5 \pm 15,8$ ($p < 0,01$ між усіма підгрупами).

Також спостерігалася позитивна кореляція між рівнем sFlt-1 і середнім артеріальним тиском ($r = 0,48$, $p < 0,01$), а негативна – між рівнем PlGF і ступенем протеїнурії ($r = -0,42$; $p = 0,02$), що підтверджує патогенетичне значення ангіогенного дисбалансу в клінічному перебігу ПЕ.

Отримані результати показують чіткий ангіогенний дисбаланс у вагітних із ПЕ, що узгоджується з численними попередніми дослідженнями. Зокрема, виявлене підвищення рівня sFlt-1 і зниження PlGF у пацієнток із ПЕ свідчить про глибокі порушення ангіогенезу, які лежать в основі патогенезу цього ускладнення вагітності. Різке підвищення співвідношення sFlt-1/PlGF у пацієнток із ПЕ (111,6 проти 13,4 у контрольній групі; $p < 0,001$) підтверджує його значення як високочутливого діагностичного і прогностичного маркера [15].

Розчинний рецептор sFlt-1 є циркулюючим антагоністом VEGF і PlGF, а його надлишкова продукція в плаценті за умов ПЕ знижує біодоступність цих ангіогенних факторів, спричиняючи ендотеліальну дисфункцію, системну вазоконстрикцію і порушення перфузії плаценти [16]. Водночас зниження PlGF, який є критично важливим для нормальної васкулогенези в другій половині гестації, ще більше посилює ангіогенний дисбаланс [14].

Встановлений нами дефіцит 25(OH)D у 78% жінок із ПЕ підтверджує гіпотезу щодо участі вітаміну D в регулюванні плацентарного ангіогенезу та імунного гомеостазу під час вагітності. Ці дані узгоджуються з дослідженням В. Ashley та співавт., де низький рівень вітаміну D був асоційований із підвищеним ризиком ПЕ, а також із даними М. Reddy співавт., які вказують на незалежну асоціацію між гіповітамінозом D і розвитком ангіогенного дисбалансу [3,14].

Особливо значущим є виявлений нами зворотний кореляційний зв'язок між рівнем 25(OH)D

і співвідношенням sFlt-1/PlGF ($r = -0,61$; $p < 0,001$). Це вказує на потенційний механізм, за яким дефіцит вітаміну D може опосередковано впливати на ангіогенез – через посилення продукції антиангіогенних факторів. Це підтверджується роботами М. Reddy зі співавт., які свідчать, що вітамін D *in vitro* здатен пригнічувати експресію sFlt-1 у трофобластичних клітинах [14].

У межах наведеного нами дослідження жінки з тяжким дефіцитом 25(OH)D (<15 нг/мл) мають найвищі показники співвідношення sFlt-1/PlGF, що також свідчить про дозозалежний характер цього зв'язку. Отже, можна припустити, що зниження вітаміну D не лише супроводжує ПЕ, але й може бути активним учасником патогенетичного процесу.

Крім того, позитивна кореляція між рівнем sFlt-1 і середнім артеріальним тиском ($r = 0,48$, $p < 0,01$), а також негативна – між PlGF і ступенем протеїнурії ($r = -0,42$, $p = 0,02$) підтверджує роль ангіогенних факторів як предикторів тяжкості ПЕ. Це відповідає даним дослідження Т. Raia-Barjat та співавт., у якому sFlt-1 і PlGF визнані важливими біомаркерами прогнозування тяжких форм захворювання і необхідності ранньої госпіталізації [13].

Ці результати є важливими з клінічної точки зору, адже дають змогу оцінити не лише поточний стан пацієнтки, але й імовірність прогресування ускладнення. Враховуючи виявлену асоціацію з вітаміном D, цілком обґрунтованим є впровадження персоналізованих підходів до профілактики ПЕ, зокрема, скринінгу вітаміну D-статусу на ранніх термінах вагітності та його корегування в групах ризику.

Низка досліджень свідчить, що призначення вітаміну D вагітним із недостатністю або дефіцитом може зменшити ризик розвитку гестаційної гіпертензії та ПЕ, особливо в разі забезпечення рівнів 25(OH)D >30 нг/мл [5,7,8,10]. У цьому контексті наведені нами результати є ще одним аргументом на користь введення вітаміну D до програми прегравідарної підготовки.

Висновки

Ангіогенний дисбаланс є ключовою ознакою ПЕ. У вагітних із ПЕ виявлено значне підвищення співвідношення sFlt-1/PlGF – $111,6 \pm 25,4$, що достовірно вище порівняно з контрольною групою – $13,4 \pm 4,7$ ($p < 0,001$). Це свідчить про активацію антиангіогенного шляху в патогенезі ПЕ.

Рівень вітаміну D в пацієток із ПЕ істотно знижений. Середній рівень 25(OH)D у жінок із ПЕ становить $17,2 \pm 5,8$ нг/мл, що значно нижче порівняно з контрольною групою ($31,5 \pm 7,2$ нг/мл, $p < 0,01$). У 78,3% пацієток із ПЕ виявлено виражений дефіцит вітаміну D (< 20 нг/мл).

Встановлено достовірний зворотний зв'язок між вітаміном D та ангіогенним дисбалансом. За результатами кореляційного аналізу, рівень 25(OH)D статистично значуще негативно корелює з показником sFlt-1/PlGF ($r = -0,6$; $p < 0,01$), що свідчить про участь дефіциту вітаміну D у формуванні ангіогенного дисбалансу.

Дефіцит вітаміну D може виступати модифікуючим фактором у патогенезі ПЕ. Враховуючи його імуномодулювальні, протизапальні та вазоактивні властивості, зниження 25(OH)D може зумовлювати *endothelial dysfunction* через посилення дії антиангіогенних факторів, таких як sFlt-1.

Результати дослідження обґрунтовують доцільність раннього скринінгу та корегування дефіциту вітаміну D у вагітних як потенційного заходу профілактики ПЕ. Подальші дослідження слід спрямувати на оцінювання ефективності вітамін D-саплементації щодо впливу на ангіогенні маркери і клінічні результати вагітності.

Перспективи подальших досліджень. Проведення рандомізованих контрольованих досліджень, спрямованих на оцінювання ефективності й безпечності вітамін D-саплементації для профілактики або пом'якшення ангіогенного дисбалансу в жінок із групи ризику щодо ПЕ. Доцільним є подальше вивчення молекулярних механізмів взаємодії вітаміну D із факторами ангіогенезу, зокрема, впливу активної форми $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ на експресію генів sFlt-1 і PlGF у плацентарній тканині.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи, кафедри акушерства і гінекології № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця «Збереження та відновлення репродуктивного здоров'я жінок в умовах швидких медико-соціальних змін» (номер державної реєстрації – 0123U100920).

References/Література

1. Abbasalizadeh S, Abam F, Mirhafourvand M, Abbasalizadeh F, Taghavi S, Hajizadeh K. (2020, Nov). Comparing levels of vitamin D, calcium and phosphorus in normotensive pregnant women and pregnant women with preeclampsia. *J Obstet Gynaecol.* 40(8): 1069-1073. doi: 10.1080/01443615.2019.1678575.
2. Aguilar-Cordero MJ, Lasserrot-Cuadrado A, Mur-Villar N, León-Ríos XA, Rivero-Blanco T, Pérez-Castillo IM. (2020). Vitamin D, preeclampsia and prematurity: A systematic review and meta-analysis of observational and interventional studies. *Midwifery.* 87: 102707. doi: 10.1016/j.midw. 2020.102707.
3. Ashley B, Simner C, Manousopoulou A, Jenkinson C, Hey F, Frost JM et al. (2022). Placental uptake and metabolism of 25(OH) vitamin D determine its activity within the fetoplacental unit. *Elife.* 11: e71094. doi: 10.7554/eLife.71094.
4. Burton GJ, Redman CW, Roberts JM, Moffett A. (2019). Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications. *BMJ.* 366: l2381. doi: 10.1136/bmj.l2381.
5. Dahma G, Neamtu R, Nitu R, Gluhovschi A, Bratosin F, Grigoras ML et al. (2022, Jul 22). The Influence of Maternal Vitamin D Supplementation in Pregnancies Associated with Preeclampsia: A Case-Control Study. *Nutrients.* 14(15): 3008. doi: 10.3390/nu14153008.
6. Gyselaers W. (2020). Preeclampsia Is a Syndrome with a Cascade of Pathophysiologic Events. *J Clin Med.* 9(7): 2245. doi: 10.3390/jcm 9072245.
7. Hu KL, Zhang CX, Chen P, Zhang D, Hunt S. (2022). Vitamin D Levels in Early and Middle Pregnancy and Preeclampsia, a Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 14(5): 999. doi: 10.3390/nu14050999.
8. Kelly CB, Wagner CL, Shary JR, Leyva MJ, Yu JY, Jenkins AJ et al. (2020). Vitamin D Metabolites and Binding Protein Predict Preeclampsia in Women with Type 1 Diabetes. *Nutrients.* 12(7): 2048. doi: 10.3390/nu12072048.
9. Nirupama R, Divyashree S, Janhavi P, Muthukumar SP, Ravindra PV. (2021). Preeclampsia: Pathophysiology and management. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 50(2): 101975. doi: 10.1016/j.jogoh.2020.101975.
10. Palacios C, Kostuk LL, Cuthbert A, Weeks J. (2024, Jul 30). Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 7(7): CD008873. doi: 10.1002/14651858.CD008873.pub5.
11. Pankiewicz K, Fijałkowska A, Issat T, Maciejewski TM. (2021). Insight into the Key Points of Preeclampsia Pathophysiology: Uterine Artery Remodeling and the Role of MicroRNAs. *Int J Mol Sci.* 22(6): 3132. doi: 10.3390/ijms22063132.
12. Poladych I, Govsieiev D. (2025). The impact of vitamin D on the development of obstetric complications. *Reproductive Health of Woman.* (2): 8-13. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.2.2025.326493>.

13. Raia-Barjat T, Sarkis C, Rancon F, Thibaudin L, Gris JC, Alfaidy N et al. (2021). Vitamin D deficiency during late pregnancy mediates placenta-associated complications. *Sci Rep.* 11(1): 20708. doi: 10.1038/s41598-021-00250-5.
14. Reddy M, Palmer K, Rolnik DL, Wallace EM, Mol BW, Da Silva Costa F. (2022). Role of placental, fetal and maternal cardiovascular markers in predicting adverse outcome in women with suspected or confirmed pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 59(5): 596-605. doi: 10.1002/uog.24851.
15. Rouhani P, Mokhtari E, Lotfi K, Saneei P. (2023). The association between circulating 25-hydroxyvitamin D levels and preeclampsia: a systematic review and dose-response meta-analysis of epidemiologic studies with GRADE assessment. *Nutr Rev.* 81(10): 1267-1289. doi: 10.1093/nutrit/nuad006.
16. Suresh S, Patel E, Mueller A, Morgan J, Lewandowski WL, Verlohren S et al. (2023). The Additive Role of Angiogenic Markers for Women with Confirmed Preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 228: 573.e1-11.
17. Tomimatsu T, Mimura K, Matsuzaki S, Endo M, Kumasawa K, Kimura T. (2019). Preeclampsia: Maternal Systemic Vascular Disorder Caused by Generalized Endothelial Dysfunction Due to Placental Antiangiogenic Factors. *Int J Mol Sci.* 20(17): 4246. doi: 10.3390/ijms20174246.

Відомості про авторів:

Поладич Ірина Володимирівна – к.мед.н., доц. каф. акушерства і гінекології №1 НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0002-8494-2534>.

Осадчук Сергій Валентинович – к.мед.н., асист., каф. акушерства і гінекології №1 НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0003-3488-4628>

Стаття надійшла до редакції 10.03.2025 р.; прийнята до друку 21.05.2025 р.