

УДК: 618.3:618.344-008.8:618.2
DOI: 10.24061/2413-4260. XV.4.58.2025.16

**Н. А. Гайструк, А. В. Мельник,
Л. Г. Дубас, А. Н. Гайструк,
О. В. Булаченко, В. В. Кливак**

Вінницький національний медичний університет
ім. М. І. Пирогова
(м. Вінниця, Україна)

ПРОФІЛЬ VEGF І МАРКЕРІВ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ В КРОВІ ВАГІТНИХ ІЗ ХРОНІЧНИМ БАГАТОВОДДЯМ. СТРАТЕГІЧНИЙ АНАЛІЗ ПАТОГЕНЕТИЧНИХ МЕХАНІЗМІВ РОЗВИТКУ ПЕРИНАТАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ В УМОВАХ ХРОНІЧНОГО СТРЕСУ

Резюме.

У роботі проведено аналіз патогенетичних механізмів розвитку дистресу плода у вагітних із хронічним багатоводдям з урахуванням сучасних наукових поглядів.

Мета роботи: оцінити інформативність рівнів фактора росту ендотелію судин (VEGF) та маркерів оксидативного стресу як потенційних діагностичних і прогностичних показників дистресу плода у вагітних із хронічним багатоводдям, а також визначити їх стратегічне значення для раннього виявлення та попередження перинатальних ускладнень в умовах довготривалої дії екзогенних і психоемоційних стресорів.

Матеріали та методи. Обстежено 30 жінок із фізіологічним перебігом вагітності та 90 вагітних з хронічним багатоводдям. У сироватці крові, отриманій після стандартного забору та центрифугування, визначали рівень VEGF методом ІФА, активність супероксиддисмутази та ксантиноксидази, а також концентрацію малонового діальдегіду та карбонільних груп протеїнів за стандартними спектрофотометричними методиками. Статистичну обробку проводили із застосуванням критеріїв Ст'юдента та Манна–Уїтні, кореляційного аналізу Пірсона/Спірмана; достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$. Проведення досліджень передбачало збереження основних принципів біоетики. Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою стандартних методів із застосуванням пакету прикладних програм «MS Excel» та «Statistica SPSS 10.0 for Windows». Результати представляли у вигляді середньої арифметичної та середньої помилки середньої ($M \pm m$). Робота виконана відповідно до основних напрямів науково-дослідної роботи Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова «Встановлення сучасних аспектів збереження та відновлення здоров'я жінок різних вікових груп» (Но державної реєстрації: 01212U109714, терміни виконання: січень 2020 – грудень 2024 рр.).

Результати. Встановлено, що хронічне багатоводдя супроводжується достовірним зниженням рівня VEGF на 20,2% та пригніченням активності СОД на 18,4%, що відбувається на тлі гіперактивності ксантиноксидази (на 29,7%) та накопичення продуктів ліпопероксидації. Розвиток дистресу плода асоціюється з поглибленням дисбалансу: рівень VEGF знижується на 26,4% відносно норми, а концентрація МДА зростає майже в 1,5 рази.

Висновки. Молекулярною основою дистресу плода при багатоводді є поєднання ангіогенного дефіциту та неконтрольованого оксидативного стресу, що посилюється під впливом екзогенних факторів (інфекції, психоемоційний стрес).

Ключові слова: ангіогенез, оксидативний стрес, ендотеліальна дисфункція, дистрес плода, хронічне багатоводдя.

Детальний аналіз наукового медичного ресурсу бібліотек та визначення провідних раціональних тенденцій протидії життєзагрозливій патології вагітності для матері і плода дозволять запобігти ризику підвищення рівня щорічних перинатальних втрат в реаліях воєнної агресії та екологічних катастроф.

© Наталія Гайструк

Вступ

У нинішніх умовах довготривалого воєнного часу ключовим чинником ефективності лікування вагітної жінки є формування цілісної та науково обґрунтованої системи лікувально-профілактичних заходів. Така система має враховувати етіологічні чинники та патофізіологічні механізми розвитку захворювання, що дає змогу своєчасно обрати оптимальні методи впливу, скоротити тривалість лікування та забезпечити повноцінне відновлення здоров'я пацієнтки [1].

Патогенетичне підґрунтя запропонованої концепції передбачає глибоке розуміння природи, особливостей перебігу та можливих ускладнень патологічного процесу. Саме комплексний аналіз цих аспектів створює надійну основу для формування безпечного, клінічно виваженого та ефективного підходу до надання невід-

кладної медичної допомоги та проведення терапевтичних втручань у вагітних, підсилюючи їхню резилієнтність, життєстійкість і психологічну витривалість [1-4].

Хронічне багатоводдя є однією з актуальних проблем перинатології, оскільки значно ускладнює перебіг вагітності та підвищує ризик розвитку несприятливих перинатальних наслідків. За даними сучасних досліджень, частота цього ускладнення сягає 3-8%, а значна частина випадків має ідіопатичний характер [5, 6]. Навіть за відсутності супутніх порушень ізольоване багатоводдя асоціюється з істотним зростанням частоти неонатальних ускладнень, що пов'язано передусім із порушенням функціонального стану фетоплацентарного комплексу. Одним із найбільш критичних наслідків є формування дистресу плода, що розвивається в умовах хронічної гіпоксії та метаболічної дезадаптації [7].

У молекулярній основі розвитку багатоводдя та супутніх ускладнень лежить поєднання ангіогенного дисбалансу та оксидативного стресу. Встановлено, що дисрегуляція факторів ангіогенезу, насамперед VEGF, спричиняє порушення васкуляризації плаценти, зниження її перфузії та формування ендотеліальної дисфункції [8-10]. Паралельно з цим активація оксидативного стресу, обумовлена надмірним утворенням активних форм кисню та виснаженням антиоксидантного захисту, призводить до пошкодження клітин трофобласта, інтенсифікації ліпопероксидації та окисної модифікації білків [11-13]. Сукупність цих процесів створює сприятливі умови для розвитку фетальної гіпоксії та дистресу.

Сучасні дані свідчать, що перебіг вагітності значною мірою модулюється дією зовнішніх та внутрішніх стресорів. Екзогенні фактори, включаючи екологічні впливи, інфекційні агенти (зокрема SARS-CoV-2), несприятливі умови довкілля та особливості способу життя, істотно впливають на оксидативний статус вагітної та функцію плаценти [14, 18-22]. Поряд із цим особливе значення має психоемоційний стрес, який в умовах тривалої дії набуває хронічного характеру та сприяє активації системного запалення, посиленню оксидативного стресу й поглибленню ендотеліальної дисфункції [23-31]. Взаємопотенціюючий вплив цих стресорів створює підґрунтя для більш тяжкого перебігу багатоводдя та підвищує ризик дистресу плода.

У зв'язку з цим особливої актуальності набуває пошук чутливих біомаркерів, які дозволяють на ранніх етапах ідентифікувати порушення функції фетоплацентарного комплексу та прогнозувати розвиток перинатальних ускладнень. Вивчення рівнів VEGF і маркерів оксидативного стресу може мати значне діагностичне та прогностичне значення, оскільки ці біохімічні показники відображають ключові патогенетичні механізми розвитку хронічної гіпоксії та плацентарної дисфункції. Їх комплексне застосування відкриває перспективи вдосконалення ранньої діагностики дистресу плода та підвищення ефективності профілактичних заходів у групах високого ризику [33-35].

Мета роботи

Оцінити інформативність рівнів фактора росту ендотелію судин (VEGF) та маркерів оксидативного стресу як потенційних діагностичних і прогностичних показників дистресу плода у вагітних із хронічним багатоводдям, а також визначити їх стратегічне значення для раннього виявлення та попередження перинатальних ускладнень в умовах довготривалої дії екзогенних і психоемоційних стресорів.

Матеріали і методи дослідження

Обстежено 120 вагітних жінок, які були розподілені на дві групи: 1) 30 практично здорових вагітних жінок; 2) 90 вагітних з хронічним багатоводдям. У цій групі вагітних дистрес плода був діагностований у 50 жінок (55,6%). Дослідження проведені на 24-36 тижні вагітності. Для встановлення діагнозу враховували скарги вагітної, дані анамнезу, об'єктивних методів дослідження, загальноклінічних лабораторних дослі-

джень, ультразвукового дослідження. Дистрес плода встановлювали на основі доплерометричного дослідження матково-плацентарно-плодового кровообігу та кардіотокографії. Дослідження проводились на базі Вінницького клінічного пологового будинку № 2. Інформовану згоду пацієнтів на проведення досліджень було отримано.

Біохімічні дослідження виконані в науково-дослідній клініко-діагностичній лабораторії ВНМУ ім. М. І. Пирогова, сертифікованої МОЗ України (атестат акредитації вимірювальної лабораторії серія КДЛ № 002087, свідоцтво про переатестацію № 049/15 від 02 березня 2015 р). Забір крові здійснювався в стандартних умовах з ліктьової вени в пробірки Vacuette (Greiner Bio-One, Австрія) без антикоагулянтів. Сироватку отримували при центрифугуванні крові при 1500 об/хв. протягом 20 хв. Аліквоти сироватки крові відбирали в мікропробірки Eppendorf і до проведення аналізу зберігали при -20°C . В сироватці крові обстежених вагітних визначали рівень фактору росту ендотелію судин людини (VEGF) імуноферментного аналізу за стандартним набором «Human VEGF» («Invitrogen», Канада) у відповідності до інструкції фірми-виробника на автоматичному аналізаторі STAT FAX 303/PLUS. Рівень маловисхідного діальдегіду визначали за реакцією з тіобарбітуровою кислотою, карбонільних груп протеїнів – за реакцією з 2,4-динітрофенілгідразином. Активність супероксиддисмутази (КФ 1.15.1.1) визначали за ступенем пригнічення окиснення кверцитину, активність ксантиноксидази – за утворенням сечової кислоти. Вміст протеїну в сироватці крові оцінювали мікробіуретовим методом, який оснований на утворенні фіолетового комплексу при взаємодії пептидних зв'язків білків з йонами Cu^{2+} в лужному середовищі.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою стандартних методів із застосуванням пакету прикладних програм «MS Excel» та «Statistica SPSS 10.0 for Windows». Результати представляли у вигляді середньої арифметичної та середньої помилки середньої ($M \pm m$). З метою визначення достовірності міжгрупової різниці при нормальному розподілі показників застосовували параметричний t-критерій Ст'юдента, а при невідповідності нормальному розподілу – непараметричний U-критерій Манна-Уїтні. Для оцінки сили та напрямку зв'язків між досліджуваними показниками користувались кореляційним аналізом по Пірсону та Спірману, а при порівнянні частоти змін певних показників застосовували точний критерій Фішера. Достовірною вважали різницю при $p < 0,05$. Для оцінки деяких показників застосовували метод перцентилів (визначали $P_5, P_{10}, P_{25}, P_{50}, P_{75}, P_{90}, P_{95}$).

Протокол дослідження затверджено на засіданні комітету з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова від 19.11.2025 № 11. Робота виконана відповідно до основних напрямів науково-дослідної роботи Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова «Встановлення сучасних аспектів збереження та відновлення здоров'я жінок різних вікових груп» (№ державної реєстрації: 01212U109714, терміни виконання: січень 2020 – грудень 2024 рр.).

Результати дослідження та їх обговорення

Хронічне багатоводдя у вагітних супроводжується порушенням процесу ангіогенезу в організмі, про що доказово свідчать зареєстровані зміни вмісту в крові фактору росту ендотелію судин VEGF (рис. 1).

Так, в сироватці крові у практично здорових вагітних середній вміст цитомедину VEGF становить 552 (95% CI 392-715) нг/л, а персентильний інтервал P_{25} - P_{75}

знаходиться в межах 468-634 нг/л. В той же час, у вагітних з хронічним багатоводдям рівень цього метаболіту в сироватці крові вірогідно менший на 20,2% порівняно з таким показником у практично здорових вагітних. Середній рівень VEGF у вагітних із хронічним багатоводдям становить 441 (95% CI 182-704) нг/л, а персентильний інтервал P_{25} - P_{75} знаходиться в діапазоні 302-565 нг/л.

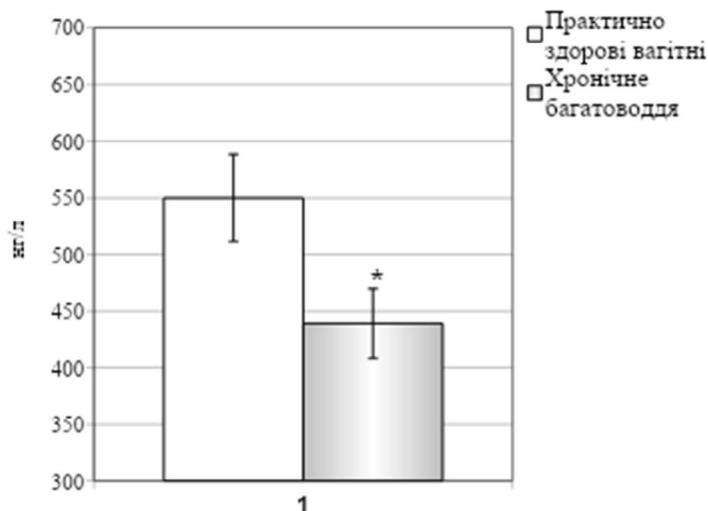


Рис. 1. Вміст фактору росту ендотелію судин (VEGF) в сироватці крові практично здорових вагітних та жінок з хронічним багатоводдям.

Примітка. * – $p < 0,05$ відносно практично здорових вагітних.

Розвиток дистресу плода у вагітних із хронічним багатоводдям корелює з поглибленням розладів ангіогенезу (рис. 2). Так, у вагітних з хронічним багатоводдям без дистресу плода середній показник вмісту VEGF в сироватці крові становить 475 (95% CI 260-730) нг/л, а персентильний інтервал P_{25} - P_{75} перебуває в діапазоні 392-587 нг/л. У той же час, у вагітних з хронічним ба-

гатоводдям та дистресом плода медіана вмісту VEGF у сироватці крові становить 406 (95% CI 112-678) нг/л, а інтерквартильний інтервал P_{25} - P_{75} знаходиться в діапазоні 263-536 нг/л. За середньою величиною рівень VEGF у сироватці крові вагітних з багатоводдям та дистресом плода достовірно менший на 18,6% порівняно з таким показником у жінок без дистресу плода.

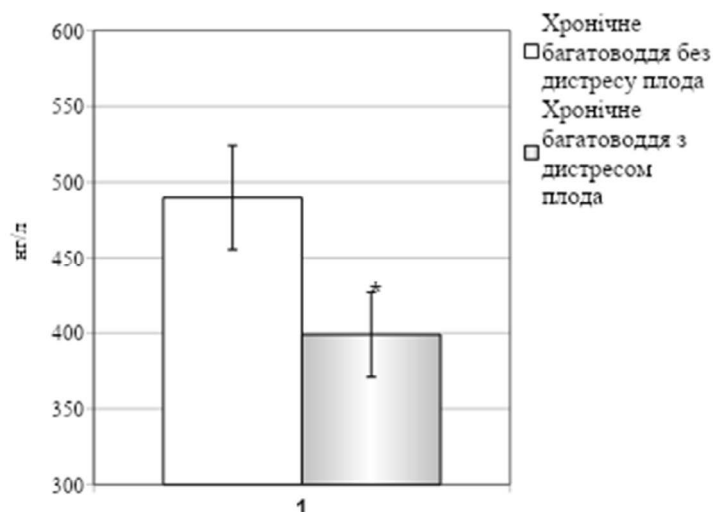


Рис. 2. Вміст фактору росту ендотелію судин (VEGF) в сироватці крові вагітних з хронічним багатоводдям залежно від наявності дистресу плода.

Примітка. * – $p < 0,05$ відносно вагітних без дистресу плода.

Дослідження про- та антиоксидантної ферментної системи крові обстежених вагітних показало, що у жінок із багатоводдям виникають виразні порушення, які супроводжуються активацією прооксидантної

та зменшенням активності антиоксидантної ланок (табл. 1). Виявилось, що у жінок з фізіологічним перебігом вагітності медіани активності прооксидантного ферменту ксантиоксидази та антиоксидантного фер-

менту супероксиддисмутази становлять відповідно 1,29 (95% CI 0,88-1,68) мкмоль/хв·мг протеїна та 37,7 (95% CI 28,6-50,2) ум.од./мг протеїна, інтерквартильний інтервал $P_{25}-P_{75}$ -1,07-1,52 мкмоль/хв·мг протеїна та 33,9-45,1 ум.од./мг протеїна. У групі жінок із багатоводдям реєструється вірогідне збільшення активності ксантиноксидази на 29,7% та зменшення активності

супероксиддисмутази на 18,4%, відносно практично здорових вагітних. За цих умов медіани активності ксантиноксидази та супероксиддисмутази становлять відповідно 1,63 (95% CI 0,69-2,67) мкмоль/хв·мг протеїна та 31,3 (95% CI 18,0-47,5) ум.од./мг протеїна, інтерквартильний інтервал $P_{25}-P_{75}$ -1,15-2,13 мкмоль/хв·мг протеїна та 25,6-39,1 ум.од./мг протеїна.

Таблиця 1

Активність про- та антиоксидантних ферментів у сироватці крові практично здорових вагітних та жінок з хронічним багатоводдям ($M \pm m$)

Характеристика груп		Ксантиноксидаза, мкмоль/хв·мг протеїна	Супероксиддисмутаза, ум.од./мг протеїна
1	Практично здорові вагітні, n=30	1,28±0,05	39,2±1,28
2	Хронічне багатоводдя, n=90	1,66±0,07	32,0±0,94
	$P_{1,2}$	<0,001	<0,001

Ускладнення хронічного багатоводдя дистресом плода супроводжується поглибленням пертурбацій в системі ферментних про- та антиоксидантів (табл. 2). Так, у групі вагітних з хронічним багатоводдям без дистресу плода середній показник активності ксантиноксидази в сироватці крові становить 1,49 (95% CI 0,70-2,20) мкмоль/хв·мг протеїна, $P_{25}-P_{75}$ знаходиться в діапазоні 1,12-1,92 мкмоль/хв·мг протеїна, медіана активності супероксиддисмутази – 36,3 (95% CI 25,5-48,7) ум.од./мг протеїна, $P_{25}-P_{75}$ -29,5-42,1 ум.од./мг протеїна. Розвиток дистресу плода у вагітних із хронічним багатоводдям

супроводжується достовірним збільшенням активності ксантиноксидази в сироватці крові на 21,6% та вірогідним зменшенням активності супероксиддисмутази на 22,4%, порівняно з вагітними без дистресу плода. В групі жінок з хронічним багатоводдям та дистресом плода середній показник активності ксантиноксидази в сироватці крові становить 1,84 (95% CI 0,67-2,75) мкмоль/хв·мг протеїна, $P_{25}-P_{75}$ знаходиться в діапазоні 1,34-2,39 мкмоль/хв·мг протеїна, медіана активності супероксиддисмутази – 28,7 (95% CI 16,3-41,9) ум.од./мг протеїна, $P_{25}-P_{75}$ -21,9-34,6 ум.од./мг протеїна.

Таблиця 2

Активність про- та антиоксидантних ферментів у сироватці крові вагітних з хронічним багатоводдям залежно від наявності дистресу плода ($M \pm m$)

Характеристика груп		Ксантиноксидаза, мкмоль/хв·мг протеїна	Супероксиддисмутаза, ум.од./мг протеїна
1	Хронічне багатоводдя без дистресу плода, n=40	1,48±0,08	36,6±1,22
2	Хронічне багатоводдя з дистресом плода, n=50	1,80±0,10	28,4±1,14
	$P_{1,2}$	<0,05	<0,001

Дисбаланс в системі про- та антиоксидантів у вагітних з хронічним багатоводдям супроводжується посиленням процесів пероксидації ліпідів та окисної деградації протеїнів (табл. 3). У практично здорових вагітних медіана вмісту вторинного продукту ліпопероксидації малонового діальдегіду в сироватці крові дорівнює 3,52 (95% CI 2,64-4,57) мкмоль/л, а інтерквартильний інтервал перебуває в межах від 3,05 до 4,07 мкмоль/л. За цих умов середній показник рівня продукту окисної деградації білків карбонільних груп протеїнів в сироватці крові становить 51,4 (95% CI 41,3-64,5) од.опт.щ./мг протеїна, а інтерквартильний інтервал перебуває в межах від

41,3 до 64,5 од.опт.щ./мг протеїна. Хронічне багатоводдя у вагітних викликає вірогідне зростання вмісту малонового діальдегіду та карбонільних груп протеїнів у сироватці крові відповідно на 30,1 та 24,6%, відносно показників у жінок з фізіологічним перебігом вагітності. У цій групі вагітних медіана вмісту малонового діальдегіду дорівнює 4,72 (95% CI 3,04-6,08) мкмоль/л, інтерквартильний інтервал перебуває в межах від 3,83 до 5,33 мкмоль/л; середній показник карбонільних груп протеїнів становить 65,8 (95% CI 50,9-81,5) од.опт.щ./мг протеїна, інтерквартильний інтервал перебуває в межах від 58,6 до 73,2 од.опт.щ./мг протеїна.

Таблиця 3

Вміст продуктів пероксидації ліпідів та протеїнів у сироватці крові практично здорових вагітних та жінок з хронічним багатоводдям ($M \pm m$)

Характеристика груп		Малоновий діальдегід, мкмоль/л	Карбонільні групи протеїнів, од.опт.щ./мг протеїна
1	Практично здорові вагітні, n=30	3,56±0,12	52,8±1,40
2	Хронічне багатоводдя, n=90	4,63±0,10	65,8±1,01
	$P_{1,2}$	<0,001	<0,001

Виникнення дистресу плода у вагітних з хронічним багатоводдям супрЯжено з потенціюванням процесів пероксидації ліпідів та протеїнів (табл. 4). В групі вагітних з хронічним багатоводдям без дистресу плода середній показник вмісту малонового діальдегіду в сироватці крові становить 4,22 (95% CI 2,94-5,60) мкмоль/л, P_{25} - P_{75} знаходиться в діапазоні 3,33-5,19 мкмоль/л, медіана вмісту карбонільних груп протеїнів – 60,3 (95% CI 47,9-73,3) од.опт.щ./мг протеїна, P_{25} - P_{75} -54,2-67,2 од.опт.щ./мг протеїна. Формування дистресу плода у вагітних з хронічним

багатоводдям викликає достовірне збільшення вмісту малонового діальдегіду та карбонільних груп протеїнів в сироватці крові відповідно на 17,3 та 15,3%, порівняно з вагітними без дистресу плода. У групі жінок з хронічним багатоводдям та дистресом плода середній показник вмісту малонового діальдегіду в сироватці крові становить 4,86 (95% CI 3,82-6,19) мкмоль/л, P_{25} - P_{75} знаходиться в діапазоні 4,34-5,55 мкмоль/л, медіана вмісту карбонільних груп протеїнів – 69,5 (95% CI 56,5-82,2) од.опт.щ./мг протеїна, P_{25} - P_{75} -63,6-76,7 од.опт.щ./мг протеїна.

Таблиця 4

Вміст продуктів пероксидації ліпідів та протеїнів у сироватці крові вагітних з хронічним багатоводдям залежно від наявності дистресу плода ($M \pm m$)

Характеристика груп		Малоновий діальдегід, мкмоль/л	Карбонільні групи протеїнів, од.опт.щ./мг протеїна
1	Хронічне багатоводдя без дистресу плода, n=40	4,22±0,16	60,6±1,31
2	Хронічне багатоводдя з дистресом плода, n=50	4,95±0,11	69,9±1,21
$P_{1,2}$		<0,001	<0,001

Отже, у вагітних з хронічним багатоводдям проходить ряд патобіохімічних змін, які значно поглиблюються на тлі розвитку дистресу плода. Серед молекулярних порушень слід відмітити наступні: сповільнення процесів ангиогенезу, зменшення активності антиоксидантного ферменту супероксиддисмутази та зростання активності прооксидантного ферменту ксантиноксидази, інтенсифікація процесів вільнорадикального окиснення ліпідів й окисної деградації протеїнів, які є важливими чинниками формування ендотеліальної дисфункції, порушення матково-плодово-плацентарного кровотоку та виникнення дистресу плода за хронічного багатоводдя у вагітних.

Отримані результати свідчать, що хронічне багатоводдя супроводжується виразними порушеннями ангиогенезу та оксидативного балансу, які формують патогенетичне підґрунтя розвитку дистресу плода. Встановлене зниження рівня VEGF на 20,2% у жінок із багатоводдям порівняно з контролем узгоджується з даними сучасних досліджень, які підкреслюють роль ангиогенного дисбалансу в розвитку плацентарної дисфункції та гіпоксичних станів плода. Поглиблення дефіциту VEGF у разі дистресу плода ще на 18,6% підтверджує його високу чутливість як маркера порушень матково-плацентарної перфузії, що також відзначено у незалежних спостереженнях інших авторів [13-15].

Окрім порушень ангиогенезу, встановлено виражене посилення оксидативного стресу, що проявлялося збільшенням активності ксантиноксидази на 29,7% та зниженням активності супероксиддисмутази на 18,4%. Подібні тенденції описані й у дослідженнях, що розглядають роль запальних та гіпоксичних процесів у розвитку ускладнень вагітності [11-13]. Підвищення рівнів МДА та карбонільних груп протеїнів додатково свідчить про інтенсивну дію вільнорадикальних реакцій і структурне ушкодження ліпідів та білків, що є центральними механізмами формування ендотеліальної дисфункції.

Особливої уваги заслуговує той факт, що в групі з дистресом плода всі показники прооксидантного дисбалансу були виражені значно сильніше, що свідчить

про їх потенційну прогностичну цінність. Сукупність ангиогенного дефіциту та активного оксидативного стресу формує єдиний патобіохімічний профіль, характерний для високого ризику хронічного дистресу плода [16, 17].

За результатами роботи можна припустити, що довготривала дія екзогенних та психоемоційних стресорів, притаманна сучасним умовам воєнного часу, потенціє виявлені порушення, посилюючи їх хронічний вплив на фетоплацентарний комплекс [18-31]. Таким чином, визначення VEGF і маркерів оксидативного стресу повинні бути включені до розширеного комплексу ранньої діагностики порушень стану плода у вагітних з багатоводдям [34]. Їх вчасне застосування дозволить істотно підвищити точність прогнозування перинатальних ускладнень та сформуванати належну індивідуалізовану стратегію ведення вагітності у жінок групи високого ризику в умовах хронічного стресу [3-5].

Висновки

1. У вагітних із хронічним багатоводдям виявлено достовірне зниження рівня фактора росту ендотелію судин (VEGF) у сироватці крові на 20,2% ($p < 0,05$) порівняно з групою контролю, що свідчить про формування ангиогенного дисбалансу та ранні ознаки ендотеліальної дисфункції. У разі розвитку дистресу плода показник VEGF є ще нижчим – на 18,6% ($p < 0,05$), ніж у вагітних без ознак порушень стану плода. Це підкреслює діагностичну й прогностичну цінність VEGF як чутливого маркера ризику плацентарної недостатності у клінічних умовах хронічного стресового впливу.

2. Хронічне багатоводдя супроводжується глибокими змінами в системі антиоксидантного захисту та активацією оксидативного стресу. Зафіксовано достовірне зниження активності супероксиддисмутази на 18,4% ($p < 0,05$), підвищення активності ксантиноксидази на 29,7% ($p < 0,05$), збільшення інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів (рівень МДА ↑ на 30,1%, $p < 0,05$) та поглиблення окисної модифікації білків (рівень карбонільних груп ↑ на 24,6%, $p < 0,05$) порівняно з контролем. У випадку дистресу плода зміни маркерів

оксидативного стресу проявляють значно більшу вираженість, що свідчить про їх високу прогностичну значущість у виявленні тяжких форм фетальної гіпоксії.

3. Встановлено, що поєднання низького рівня VEGF із вираженим оксидативним стресом формує інтегральний патогенетичний профіль, характерний для високого ризику розвитку дистресу плода при хронічному багатоводді. Таке поєднання може використовуватися як інформативний біомаркерний комплекс для раннього виявлення порушень фетоплацентарного кровотоку, особливо в умовах тривалої дії екзогенних та психоемоційних стресорів, що потенціюють ендотеліальну дисфункцію та оксидативний дисбаланс.

4. Отримані результати демонструють практичне значення використання VEGF і маркерів оксидативного стресу для індивідуалізації акушерської тактики

ведення вагітних із хронічним багатоводдям. Їх застосування у складі комплексної діагностики дозволяє підвищити точність прогнозування перинатальних ускладнень, оптимізувати моніторинг стану плода та визначити потребу в ранніх профілактичних заходах, спрямованих на мінімізацію ризику дистресу та гіпоксії.

5. Результати дослідження підкреслюють важливість врахування впливу довготривалих стресових чинників (екологічних, інфекційних, психоемоційних) у структурі патогенезу порушень перебігу вагітності. VEGF та маркери оксидативного стресу можуть розглядатися як стратегічні індикатори стресорних навантажень на фетоплацентарний комплекс і використовуватися як основа для формування програм профілактики перинатальних ризиків у групах високої вразливості.

Література:

1. Вакуленко ЛО, Прокопів ММ, Гайструк НА. Передчасне старіння головного мозку як наслідок хронічного стресу. Український неврологічний журнал. 2024;4:60-63. DOI: <https://doi.org/10.30978/UNJ2024-4-60>
2. Жабченко ІА, Корнієць НГ, Ліщенко ІС, Коваленко ТМ, Бондаренко ОМ, Сивура ОО. Репродуктивні наслідки стресу воєнного часу та можливості їхньої корекції (Огляд літератури). Репродуктивне здоров'я жінки. 2024;7(78):65-72. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.7.2024.314933>
3. Жабченко ІА, Корнієць НГ, Коваленко ТМ, Тертична-Телюк СВ, Ліщенко ІС, Бондаренко ОМ. Війна, стрес, вагітність: як узгодити проблемні питання? Репродуктивне здоров'я жінки. 2023;1:21-8.
4. Поладич ІВ, Говсєєв ДО. Ментальне здоров'я вагітних: сучасні реалії. Український журнал Здоров'я жінки. 2024;2:19-25. DOI: <https://doi.org/10.15574/HW.2024.171.19>
5. Polnaszek B, Liang B, Zhang F, Cahill AG, Raghuraman N, Young OM. Idiopathic polyhydramnios and neonatal morbidity at term. *Am J Perinatol*. 2023;40(16):1827-33. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0041-1739435>. PMID: 34775584.
6. Семеняк АВ, Андрієць ОА, Ніщович ІР, Коляндрецька СВ, Хрикова ЛВ. Лікування вагітних із полігідрамніоном. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2020;10(1):43-7. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.X.1.35.2020.6>
7. Whittington JR, Ghahremani T, Friski A, Hamilton A, Magann EF. Window to the Womb: Amniotic Fluid and Postnatal Outcomes. *Int J Womens Health*. 2023;15:117-24. DOI: <https://doi.org/10.2147/ijwh.s378020>. PMID: 36756186; PMCID: PMC9900144.
8. Лазуренко ВВ, Тертишник ДЮ, Борзенко ІБ, Остапенко ВМ, Тіщенко ОМ. Перебіг вагітності та пологів у жінок із цукровим діабетом та плацентарною дисфункцією. Міжнародний медичний журнал. 2022;28(1):29-34. DOI: <https://doi.org/10.37436/2308-5274>
9. Makarchuk OM, Zhurakivska OYa, Ostrovska OM, Rymarchuk MI, Henyk NI, Ostafychuk SO. Angiogenic imbalance as a starting point for the development of placental dysfunction and pregnancy complications in patients with pathology of the fetal environment. *Reproductive health of woman*. 2023;1:5-12. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.1.2023.276243>
10. Kornacki J, Gutaj P, Kalantarova A, Sibiak R, Jankowski M, Wender-Ozegowska E. Endothelial Dysfunction in Pregnancy Complications. *Biomedicines*. 2021;9(12):1756. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines9121756>. PMID: 34944571; PMCID: PMC8698592.
11. Luo H, Liu Y, Song Y, Hua Y, Zhu X. Aquaporin 1 affects pregnancy outcome and regulates aquaporin 8 and 9 expressions in the placenta. *Cell Tissue Res*. 2020;381(3):543-54. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00441-020-03221-w>. PMID: 32542408; PMCID: PMC7431401.
12. Ibrahim A, Khoo MI, Ismail EHE, Hussain NHN, Zin AAM, Noordin L, et al. Oxidative stress biomarkers in pregnancy: a systematic review. *Reprod Biol Endocrinol*. 2024;22(1):93. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12958-024-01259-x>. PMID: 39095896; PMCID: PMC11295331.
13. Grzeszczak K, Lanocha-Arendarczyk N, Malinowski W, Zietek P, Kosik-Bogacka D. Oxidative Stress in Pregnancy. *Biomolecules*. 2023;13(12):1768. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom13121768>. PMID: 38136639; PMCID: PMC10741771.
14. Jomova K, Raptova R, Alomar SY, Alwasel SH, Nepovimova E, Kuca K, et al. Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging. *Arch Toxicol*. 2023;97(10):2499-574. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00204-023-03562-9>. PMID: 37597078; PMCID: PMC10475008.
15. San Martin Ruano C, Miralles F, Mehats C, Vaiman D. The impact of oxidative stress of environmental origin on the onset of placental diseases. *Antioxidants*. 2022;11(1):106. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox11010106>. PMID: 35052610; PMCID: PMC8773163.
16. Xu X, Ye X, Zhu M, Zhang Q, Li X, Yan J. FtMt reduces oxidative stress-induced trophoblast cell dysfunction via the HIF-1 α /VEGF signaling pathway. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023;23(1):131. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12884-023-05448-1>. PMID: 36859279; PMCID: PMC9976428.
17. Yu H, Chen L, Du B. Necroptosis in the pathophysiology of preeclampsia. *Cell Cycle*. 2023;22(14-16):1713-25. DOI: <https://doi.org/10.1080/15384101.2023.2229138>. PMID: 37365800; PMCID: PMC10446795.
18. Zygula A, Kosinski P, Wroczynski P, Makarewicz-Wujec M, Pietrzak B, Wielgos M, et al. Oxidative stress markers differ in two placental dysfunction pathologies: pregnancy-induced hypertension and intrauterine growth restriction. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020: 1323891. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/1323891>. PMID: 32685085; PMCID: PMC7346256.
19. Bicanin Ilic M, Nikolic Turnic T, Ilic I, Nikolov A, Mujkovic S, Rakic D, et al. SARS-CoV-2 Infection and Its Association with Maternal and Fetal Redox Status and Outcomes: A Prospective Clinical Study. *J Clin Med*. 2025;14(5):1555. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm14051555>. PMID: 40095482; PMCID: PMC11899921.

20. Жабченко ІА, Ліщенко ІС, Бондаренко ОМ, Коваленко ТМ. Вплив перенесеної під час вагітності коронавірусної хвороби на перебіг гестації та зміни основних біотопів організму жінки. Репродуктивне здоров'я жінки. 2023;5:20-7. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.5.2023.286765>
21. Nobrega GM, McColl ER, Antolini-Tavares A, Souza RT, Cecatti JG, Costa ML, et al. Placentas From SARS-CoV-2 Infection During Pregnancy Exhibit Foci of Oxidative Stress and DNA Damage. *Am J Reprod Immunol*. 2025;93(1): e70034. DOI: <https://doi.org/10.1111/aji.70034>. PMID: 39739931
22. Vornic I, Buciu V, Furau CG, Gaje PN, Ceausu RA, Dumitru CS, et al. Oxidative Stress and Placental Pathogenesis: A Contemporary Overview of Potential Biomarkers and Emerging Therapeutics. *Int J Mol Sci*. 2024;25(22):12195. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms252212195>. PMID: 39596261; PMCID: PMC11594287.
23. Дядик ОО, Фастовець ОП. Перебіг вагітності, пологів, морфологічні та імуногістохімічні особливості плаценти у вагітних із коронавірусною хворобою COVID-19. Медична інформатика та інженерія. 2022;3:60-8. DOI: <https://doi.org/10.11603/mie.1996-1960.2022.3.13378>
24. Рожковська НМ, Надворна ОМ, Железов ДМ. Дисфункція плаценти у вагітних із посттравматичним стресовим розладом. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2023;1:44-7. DOI: <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2023.1.13939>
25. Поладич ІВ, Костенко ОЮ. Сучасне уявлення про вплив стресу на імунну систему вагітної. Український журнал Здоров'я жінки. 2024;1:79-86. DOI: <https://doi.org/10.15574/HW.2024.170.79>
26. Семенченко ОІ, Жданович ОІ, Коломійченко ТВ. Стан регуляції вегетативної нервової системи вагітних із посттравматичним стресовим розладом. Український журнал Здоров'я жінки. 2023;6:39-44. DOI: <https://doi.org/10.15574/HW.2023.169.39>
27. Берегуляк СО, Якимчук ЮБ, Берегуляк ОО. Вплив стресу на вагітність і пологи в умовах сьогодення. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2022;2:97-101. DOI: <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2022.2.13458>
28. Lakhno IV. The level of pregnancy and childbirth complications among the residents of front-line city of Kharkiv. *The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2024;32(3):306-13. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-50-03>
29. Shchaslyvyi AY, Antonenko SV, Telegeev GD. Comprehensive Review of Chronic Stress Pathways and the Efficacy of Behavioral Stress Reduction Programs. *Int J Environ Res Public Health*. 2024;21(8):1077. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph21081077>. PMID: 39200687; PMCID: PMC11353953.
30. Gerges S, Obeid S, Hallit S. Traversing mental health disorders during pregnancy: Lebanese women's experiences of antepartum depression and anxiety. *Ir J Med Sci*. 2023;192(6):2949-59. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11845-023-03371-0>. PMID: 37081286; PMCID: PMC10117264.
31. Al-Shatanawi TN, Khader Y, Abdel Razeq N, Khader AM, Alfaqih M, Alkouri O, et al. Disparities in Obstetric, Neonatal, and Birth Outcomes Among Syrian Women Refugees and Jordanian Women. *Int J Public Health*. 2023;68:1605645. DOI: <https://doi.org/10.3389/ijph.2023.1605645>. PMID: 38024216; PMCID: PMC10654197.
32. McAuliffe L, Wright BJ, Hazi A, Kinsella GJ. Social support moderates the effect of stress on the cortisol awakening response in dementia family caregivers. *Physiol Behav*. 2021;240:113532. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2021.113532>. PMID: 34289401.
33. Воробей ЛІ. Патогенетичне обґрунтування етіотропної профілактики дистресу плода у вагітних з перинатальними втратами в анамнезі. Вісник проблем біології і медицини. 2020;3:97-102. DOI: <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2020-3-157-97-102>
34. Гайструк НА, Гайструк АН, Мельник АВ, Дубас ЛГ, Льовкіна ОЛ. Патогенетична роль дефіциту вітаміну D та імуннозапальних порушень у розвитку дистресу плода у вагітних із хронічним багатоводдям. Запорізький медичний журнал. 2019;21(5):645-9. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.5.179436>

PROFILE OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR AND OXIDATIVE STRESS MARKERS IN THE BLOOD OF PREGNANT WOMEN WITH CHRONIC POLYHYDRAMNOS: STRATEGIC ANALYSIS OF PATHOGENETIC MECHANISMS UNDERLYING PERINATAL COMPLICATIONS IN THE CONTEXT OF CHRONIC STRESS

N. Gaistruk, A. Melnyk, L. Dubas, A. Gaistruk, O. Bulavenko, V. Klyvak

**National Pirogov Memorial Medical University
(Vinnytsya, Ukraine)**

Summary.

The study examines the pathogenetic mechanisms of fetal distress in pregnant women with chronic polyhydramnios, in light of current scientific evidence.

The purpose of the study to evaluate the informative value of vascular endothelial growth factor (VEGF) concentrations and oxidative stress markers as potential diagnostic and prognostic indicators of fetal distress in pregnant women with chronic polyhydramnios, and to determine their strategic relevance for the early identification and prevention of perinatal complications under conditions of prolonged exposure to exogenous and psycho-emotional stressors.

Materials and methods. Thirty women with physiologic pregnancy and 90 pregnant women with chronic polyhydramnios were enrolled. In blood serum obtained following standard collection and centrifugation procedures, VEGF concentrations were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA); superoxide dismutase and xanthine oxidase activities, as well as malondialdehyde (MDA) and protein carbonyl group concentrations, were determined using standard spectrophotometric methods. Statistical analysis was performed using the Student t test and the Mann-Whitney U test, along with Pearson and Spearman correlation analysis; differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

The research was conducted in accordance with the fundamental principles of bioethics. Statistical analyses were carried out using standard procedures implemented in Microsoft Excel and Statistica SPSS version 10.0 for Windows (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Data are presented as the arithmetic mean $\pm$ standard error of the mean ($M \pm m$). The study was performed as part of the strategic research program of Vinnitsa National Pirogov Memorial Medical University, «Establishing modern aspects of preserving and restoring the health of women of different age groups» (State Registration Number: 01212U109714; January 2020 – December 2024).

Results. Chronic polyhydramnios was associated with a significant 20.2% reduction in VEGF concentration and an 18.4% decrease in superoxide dismutase (SOD) activity, occurring concomitantly with a 29.7% increase in xanthine oxidase activity and accumulation of lipid peroxidation products. The progression to fetal distress was linked to a further deterioration of this imbalance: VEGF levels decreased by 26.4% compared with those in physiologic pregnancy, whereas MDA concentration increased by approximately 1.5-fold.

Conclusions. The molecular basis of fetal distress in the setting of polyhydramnios involves a combination of angiogenic insufficiency and uncontrolled oxidative stress, which is potentiated by exogenous factors, including infection and psychoemotional stress.

Keywords: Angiogenesis; Endothelial Dysfunction; Fetal Distress; Oxidative Stress; Polyhydramnios, Chronic

Контактна інформація:

Гайструк Наталія Анатоліївна – доктор медичних наук, професор, професор ЗВО кафедри акушерства та гінекології № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (м. Вінниця, Україна)

e-mail: anata21@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9726-2028>

Мельник Андрій Володимирович – доктор медичних наук, професор, завідувач ЗВО кафедри медичної та біологічної хімії Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (м. Вінниця, Україна)

e-mail: anderneting@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1315-7958>

Дубас Людмила Григорівна – кандидат медичних наук, асистент ЗВО кафедри акушерства та гінекології № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (м. Вінниця, Україна)

e-mail: womendoc@i.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7706-8781>

Гайструк Анатолій Никифорович – доктор медичних наук, професор, професор ЗВО кафедри акушерства та гінекології № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (м. Вінниця, Україна)

e-mail: anata21@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-5829-5089>

Булавенко Ольга Василівна – доктор медичних наук, професор, завідувач ЗВО кафедри акушерства та гінекології № 2, Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (м. Вінниця, Україна)

e-mail: remedivin@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1207-9046>

Кливак Віталій Васильович – кандидат медичних наук, доцент, доцент ЗВО кафедри акушерства та гінекології № 2, Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (м. Вінниця, Україна)

e-mail: vitaliy.klivak@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2825-884X>

Contact Information:

Nataliia Gaistruck – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology No. 2 of National Pirogov Memorial Medical University (Vinnytsia, Ukraine)

e-mail: anata21@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9726-2028>

Andrii Melnyk – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Medical and Biological Chemistry, Pirogov National Sciences University (Vinnytsia, Ukraine)

e-mail: anderneting@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1315-7958>

Liudmyla Dubas – Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor of Department of Obstetrics and Gynecology No. 2 of National Pirogov Memorial Medical University (Vinnytsia, Ukraine)

e-mail: womendoc@i.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7706-8781>

Anatolii Gaistruck – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology No. 2 of National Pirogov Memorial Medical University (Vinnytsia, Ukraine)

e-mail: anata21@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-5829-5089>

Olga Bulavenko – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Pirogov National Medical University (Vinnytsia, Ukraine)

e-mail: remedivin@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1207-9046>

Vitalii Klivak – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Department of Obstetrics and Gynecology No. 2 of National Pirogov Memorial Medical University (Vinnytsia, Ukraine)

e-mail: vitaliy.klivak@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2825-884X>

Надійшло до редакції 20.09.2025 р.

Підписано до друку 27.11.2025 р.

