

changes in the epidermis were examined with hematoxylin and eosin staining, and melanosomes were visualized using the Fontan-Mason staining method. The preparations were examined using a Carl Zeiss Primo Star microscope (Germany) equipped with a Zeiss AxioCam ERc 5s digital camera (Germany) and ZEN 2 (blue edition) image capture software (Germany). The morphometric determination of the epidermal thickness, % of the epidermal area occupied by melanosomes was performed using the freely distributed ImageJ software, and then the synthetic index of "opacity index" was mathematically determined – the product of the average epidermal thickness by % of the area occupied by melanosomes. Statistical analysis was performed.

Results. The studied parameters in the control group were as follows: epidermal thickness $32,63 \pm 5,39$ mkm. The square of the epidermis section occupied by MS was $0,77 \pm 0,24$. Thus, the opacity index for the epidermis of the control group was 0,251 units. This value was also taken as 100%. On day 31, the experimental animals of both groups received the same UV exposure. The thickness of the epidermis reached $54,89 \pm 10,58$ mkm, the % of the epidermal area occupied by melanosomes was $1,21 \pm 0,32$ %, so the opacity index = $54,89 \times 1,21\% = 0,664$ units, or 264,3%. For the group of free readaptation, the thickness of the epidermis on the 45th, 61st and 121st days of the experiment was $40,8 \pm 4,8$ mkm, $49,93 \pm 11,16$ mkm, $45,18 \pm 9,44$ mkm, respectively. % of MS area reached $1,03 \pm 0,16$ %, $0,91 \pm 0,13$ %, $0,91 \pm 0,25$ % and opacity index, respectively, 0,42 units, or 167,2%, 0,454 units, or 180,8%, 0,411 units, or 163,6%. For the hydroquinone depigmentation group, the thickness of the epidermis on the 45th, 61st and 121st days of the experiment reached $33,05 \pm 4,81$ mkm, $43,68 \pm 13,08$ mkm, $53,49 \pm 5,65$ mkm, respectively. The % of MS area was $0,92 \pm 0,27$ %, $0,79 \pm 0,2$ %, $0,75 \pm 0,2$ % and the opacity index was 0,304 units, or 121,0%, 0,345 units, or 137,3% and 0,401 units, or 159,7%, respectively.

Conclusions. UV irradiation leads to a reliable increase in epidermal thickness, melanosome density in the epidermis on day 31 and then gradually decreases at different rates. The opacity index in both groups was markedly increased during all stages of observation. The density of MS has no significant differences between the experimental groups, while the opacity index on days 45 and 61 of the experiment was reliably lower in the hydroquinone depigmentation group.

Key words: experiment, histology, rats, skin, melanin, in-vivo, melanocytes, receptors.

ORCID and contributionship / ORCID кожного автора та їх внесок до статті:

Sulym H. A.: <https://orcid.org/0000-0002-9822-9545> ^{ABCDEF}

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Sulym Hryhori Anatoliiovych / Сулим Григорій Анатолійович

Sumy State University, Educational and Scientific Medical Institute / Сумський державний університет, На-
вчально-науковий медичний інститут

Ukraine, 40000, Sumy, 31 Sanatorna str. / Адреса: Україна, 40000, м. Суми, вул. Санаторна 31

Tel.: +380956158558 / Тел.: +380956158558

E-mail: g.sulim@med.sumdu.edu.ua

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article / A – концепція роботи та дизайн, B – збір та аналіз даних, C – відповідальність за статистичний аналіз, D – на-
писання статті, E – критичний огляд, F – остаточне затвердження статті.

Received 26.04.2025 / Стаття надійшла 26.04.2025 року

Accepted 14.08.2025 / Стаття прийнята до друку 14.08.2025 року

DOI 10.29254/2077-4214-2025-3-178-237-249

UDC 618.3:618.36-007.1:577.15:612.015.3

Siusiuka V. H., Kyrychenko M. M.

ASSESSMENT OF BIOCHEMICAL MARKERS OF OXIDATIVE STRESS IN WOMEN WITH HYPERTENSIVE DISORDERS OF PREGNANCY

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University (Zaporizhzhia, Ukraine)

kirichenkomihail93@gmail.com

Hypertensive disorders of pregnancy (HDP) are major contributors to maternal morbidity and adverse perinatal outcomes and are linked to oxidative stress (OS). Evaluating OS biomarkers in HDP may refine pathophysiologic understanding and risk assessment. The aim of the study – to evaluate biochemical markers of OS in women with HDP. Prospective controlled study of 65 third-trimester women: HDP group (n=35; gestational hypertension or moderate-to-severe preeclampsia) and controls (n=30). In plasma, protein oxidative modification was measured: aliphatic aldehyde-protein hydrazones (AFG) and carbonyl-protein hydrazones (CFG). Antioxidant enzymes were assessed: superoxide dismutase (SOD) and glutathione reductase (GR). Data are median [Q1-Q3]. Shapiro-Wilk, Mann-Whitney U (between-group), and Wilcoxon signed-rank (paired) tests were used; significance $p < 0.05$. In the HDP group, AFG increased from 4.28 to 6.86 ($p < 0.05$) and CFG from 3.60 to 4.76 ($p < 0.05$) after stimulation. In controls, AFG rose from 2.93 to 4.14 ($p < 0.05$), whereas CFG changed from 2.98 to 3.26 ($p > 0.05$). Between-group differences in AFG and CFG were significant before and after stimulation ($p < 0.05$). Antioxidant enzymes were reduced in HDP: SOD 7.89 [6.17-9.09] vs 13.78 [10.99-16.52] U/mg protein/min ($p < 0.05$); GR 6.70 [6.30-6.95] vs 18.20 [17.03-18.80] $\mu\text{mol/g}$

protein/min ($p < 0.05$). HDP is characterized by heightened protein susceptibility to free-radical damage and reduced enzymatic antioxidant defense (SOD, GR), supporting a central role of oxidative stress in pathogenesis. Combined protein oxidative modification and enzymatic indices may aid prognostication and management in HDP.

Key words: experiment, histology, rats, skin, melanin, in-vivo, melanocytes, receptors.

Connection of the publication with planned research works.

The study is a fragment of scientific research work of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University on the topic "Prediction and prevention of gestation complications in women with comorbid states", state registration number 0121U112325.

Introduction.

Hypertensive disorders of pregnancy (HDP) remain major contributors to maternal morbidity and mortality worldwide. Although numerous studies have sought to elucidate their etiology, the underlying mechanisms are still not fully understood [1, 2]. Pregnancies complicated by HDP are associated with elevated risks of preterm birth (PTB), perinatal death, neurodevelopmental impairment, and long-term cardiovascular and metabolic diseases in the offspring. Moreover, women with a history of HDP face an increased risk of stroke, cardiovascular disease, diabetes, and reduced life expectancy [3]. Therefore, timely diagnosis and appropriate management of HDP are essential to lowering maternal and perinatal mortality [4].

The most frequent and clinically significant manifestation of HDP is preeclampsia (PE), a multisystem condition that markedly increases the risk of adverse perinatal outcomes. Early-onset PE is typically associated with defective placentation and fetal growth restriction, whereas late-onset PE, according to some reports, may result primarily from maternal constitutional factors [5]. Although its pathogenesis remains incompletely understood, studies suggest that both variants are characterized by the release of pro-inflammatory cytokines, extracellular vesicles, reactive oxygen species (ROS), apoptotic material, and anti-angiogenic factors into the maternal circulation [6]. These processes contribute to endothelial dysfunction and systemic inflammation, resulting in impaired organ perfusion and diverse systemic manifestations of PE. Due to widespread vascular injury, PE is regarded as a generalized systemic disorder that may involve the central nervous system, kidneys, liver, and the coagulation system [6-8].

The pathogenesis of PE is multifactorial, reflecting complex interactions among maternal, placental, and systemic components. Abnormal placentation, angiogenic imbalance, immune dysregulation, genetic predisposition, oxidative stress (OS), and endothelial dysfunction collectively contribute to disease development [6]. Core pathophysiological features include generalized arteriolar spasm, endothelial injury, and ischemia, ultimately leading to multiorgan involvement [9, 10].

In recent decades, interest in oxidative-stress biomarkers during the perinatal period has grown considerably, reflecting the recognized role of free radicals in the pathogenesis of multiple conditions. Under physiological pregnancy, OS amplifies the normal systemic inflammatory response but is effectively regulated by antioxidant and detoxification systems. However, pregnancy represents a state in which this equilibrium can be easily disrupted [11]. It is also characterized by increased

susceptibility to OS due to elevated oxygen demand in placental mitochondria. From the earliest weeks of gestation, substantial maternal metabolic changes occur, while the developing placenta begins secreting hormones that modulate nutrient metabolism [12].

Within the human body, the production of ROS and reactive nitrogen species (RNS) occurs constantly, encompassing both radical and non-radical species that differ in their chemical reactivity. A shift in the balance toward oxidants favors the development of OS. Under such conditions, oxidative injury affects macromolecules such as proteins, lipids, carbohydrates, and DNA [13]. Normally, ROS generation is tightly controlled by enzymatic and non-enzymatic antioxidant systems, but their biological effects depend largely on concentration and duration of exposure [14].

Lipid peroxidation (LPO) is considered a central process in OS, mainly because the aldehydes generated during lipid oxidation interact with proteins to form adducts that promote carbonyl stress [15]. While LPO has long been the focus of research, protein oxidation is increasingly recognized as a primary target of free radicals, given the abundance and functional diversity of proteins. LPO further contributes to protein aggregation, organelle disruption, and cellular dysfunction, underscoring the importance of maintaining protein redox balance for normal cellular activity [12].

Free radicals influence multiple reproductive processes. Endothelial dysfunction in pregnancy is often mediated by ROS that damage membrane phospholipids [14]. Excessive ROS production may impair placentation and cause significant cellular injury, leading to structural abnormalities and apoptosis within placental tissues [11]. Successful placentation depends on intricate interactions between trophoblasts, fibroblasts, immune cells, stromal elements, and endothelial cells. Aberrant placentation underlies complications such as preeclampsia, miscarriage, and fetal growth restriction [16]. Inadequate spiral artery remodeling results in hypoxia, which initiates a cascade of adverse events that compromise fetal growth and development [1]. This mechanism – failure of deep placentation and arterial remodeling – is thought to underlie the spectrum of conditions collectively termed the Great Obstetrical Syndromes [17]. Because the placenta is highly vulnerable to OS, oxidative damage in early gestation may predispose to complications later in pregnancy [18].

PE is characterized by defective remodeling of uteroplacental spiral arteries, which leads to unstable blood flow in the intervillous space and repeated hypoxia-reoxygenation cycles [19-21]. Restoration of circulation to previously ischemic tissues may paradoxically intensify cellular injury and organ dysfunction by initiating a complex inflammatory response. In severe cases, ischemia-reperfusion injury can extend beyond the placenta and progress to multiple organ dysfunction syndrome (MODS) [21]. Although reperfusion is essential for restoring oxygen delivery, it triggers harmful processes – sometimes termed the «oxygen paradox» – includ-

ing ROS overproduction, recruitment of pro-inflammatory immune cells, endoplasmic-reticulum stress, and post-ischemic capillary dysfunction (no-reflow). Multiple enzymatic sources appear to mediate reperfusion injury through redox signaling, wherein ROS from one pathway stimulate further ROS generation from others, particularly mitochondria [19-21]. Current evidence points to mitochondria, xanthine oxidase (XO), NADPH oxidases (NOX), and uncoupled nitric oxide synthase (NOS) as the most relevant contributors [21]. Excessive ROS are detrimental and implicated in pregnancy complications such as PE, fetal growth restriction, gestational diabetes, and preterm birth, largely through mechanisms involving abnormal placentation [11].

Recent studies confirm that enhanced OS and LPO are detectable in placental tissues of women with diverse obstetric complications [2, 21-24]. These findings emphasize the central role of OS in the pathogenesis of pregnancy complications, particularly hypertensive disorders.

The aim of the study.

To evaluate biochemical markers of oxidative stress women with hypertensive disorders of pregnancy.

Object and research methods.

This prospective controlled observational study enrolled 65 pregnant women in the third trimester at the Consultative and Diagnostic Department of the Municipal Nonprofit Enterprise "Regional Perinatal Center" of the Zaporizhzhia Regional Council. The main group (n=35) included patients with singleton pregnancies complicated by gestational hypertension (GH) or moderate-to-severe PE, diagnosed according to the current unified clinical guidelines of the Ministry of Health of Ukraine. The control group (n=30) comprised women with singleton physiological pregnancies without signs of hypertensive disorders and with uneventful gestation and delivery [25, 26].

At enrollment, the median gestational age was 30 [29-31] weeks in the main group and 29 [28-30] weeks in the control group. The median maternal age was 31 [27-34] years and 28 [25-32] years, respectively; these differences were not statistically significant ($p>0.05$). No significant between-group differences were also observed for socio-occupational characteristics ($p>0.05$). All women delivered at the same perinatal center.

A panel of biochemical parameters was analyzed in maternal plasma to characterize enzymatic antioxidant activity and OS.

Protein oxidative modification markers were quantified spectrophotometrically by reaction of protein oxidation products with 2,4-dinitrophenylhydrazine (2,4-DNPH) to form hydrazones. Absorbance was measured at 270 nm for aliphatic aldehyde-protein hydrazones (AFG) and at 363 nm for carbonyl-protein hydrazones (CFG). Data were expressed as arbitrary units relative to total protein concentration (a.u./g protein).

Plasma superoxide dismutase (SOD) activity was assessed using a spectrophotometric method that quantifies the enzyme's ability to prevent nitro blue tetrazolium (NBT) reduction by superoxide radicals arising from the interaction of NADH with phenazine methosulfate. The decrease in the rate of formazan formation was recorded at 540 nm and expressed as percent inhibition relative to

control samples. Data were expressed as arbitrary units per mg protein per minute (a. u./mg protein/min).

Glutathione reductase (GR) activity was measured by monitoring NADPH oxidation in the presence of oxidized glutathione (GSSG). Absorbance was recorded spectrophotometrically at 340 nm for 5 minutes. Data were expressed as $\mu\text{mol/g protein/min}$ [27].

All laboratory investigations were conducted at the Educational and Scientific Medical Laboratory Center with vivarium, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University. Analyses were performed using certified spectrophotometric equipment and validated protocols. Results were normalized to total protein concentration and expressed in the corresponding units of measurement.

The study adhered to ethical standards including ICH/GCP principles, the Declaration of Helsinki (1964), the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine, and applicable Ukrainian legislation. Written informed consent was obtained from all participants prior to inclusion.

Statistical analysis was performed using licensed software packages Microsoft Excel and STATISTICA 13. The Shapiro-Wilk test was applied to assess normality of distribution. Between-group differences were analyzed using the Mann-Whitney U test for independent samples, and within-group comparisons were evaluated using the Wilcoxon signed-rank test for paired data.

Research results and their discussion.

A comprehensive assessment of OS markers was performed. Protein oxidative modification was evaluated by measuring aliphatic aldehyde-protein hydrazones (AFG) and carbonyl-protein hydrazones (CFG) in serum from main and control groups before and after in vitro stimulation.

In main group, a significant increase in AFG was observed after stimulation: the median rose from 4.28 to 6.86 ($p<0.05$). This indicates a high susceptibility of protein structures to oxidative modification and reduced effectiveness of antioxidant defense. Concurrently, CFG also increased significantly after stimulation (median 3.60 vs 4.76; $p<0.05$), which may reflect a diminished adaptive reserve of the antioxidant system (table 1).

In control group, the median AFG level also increased after stimulation, from 2.93 to 4.14 ($p<0.05$). In contrast,

Table 1 – Intragroup comparison of protein oxidative modification markers in main group

Marker	Before stimulation	After stimulation	p-value
Aliphatic-protein hydrazones (a.u./g protein)	4.28 [3.91-4.81]	6.86 [6.13-7.44]	$p<0.05$
Carbonyl-protein hydrazones (a.u./g protein)	3.60 [3.27-4.17]	4.76 [4.10-5.57]	$p<0.05$

Note: data are expressed as median [Q1-Q3], where Q1 and Q3 represent the 25th and 75th percentiles, respectively.

Table 2 – Intragroup comparison of protein oxidative modification markers in control group

Marker	Before stimulation	After stimulation	p-value
Aliphatic-protein hydrazones (a.u./g protein)	2.93 [2.44-3.15]	4.14 [3.23-5.28]	$p<0.05$
Carbonyl-protein hydrazones (a.u./g protein)	2.98 [2.79-3.14]	3.26 [2.84-3.39]	$p>0.05$

Note: data are expressed as median [Q1-Q3], where Q1 and Q3 represent the 25th and 75th percentiles, respectively.

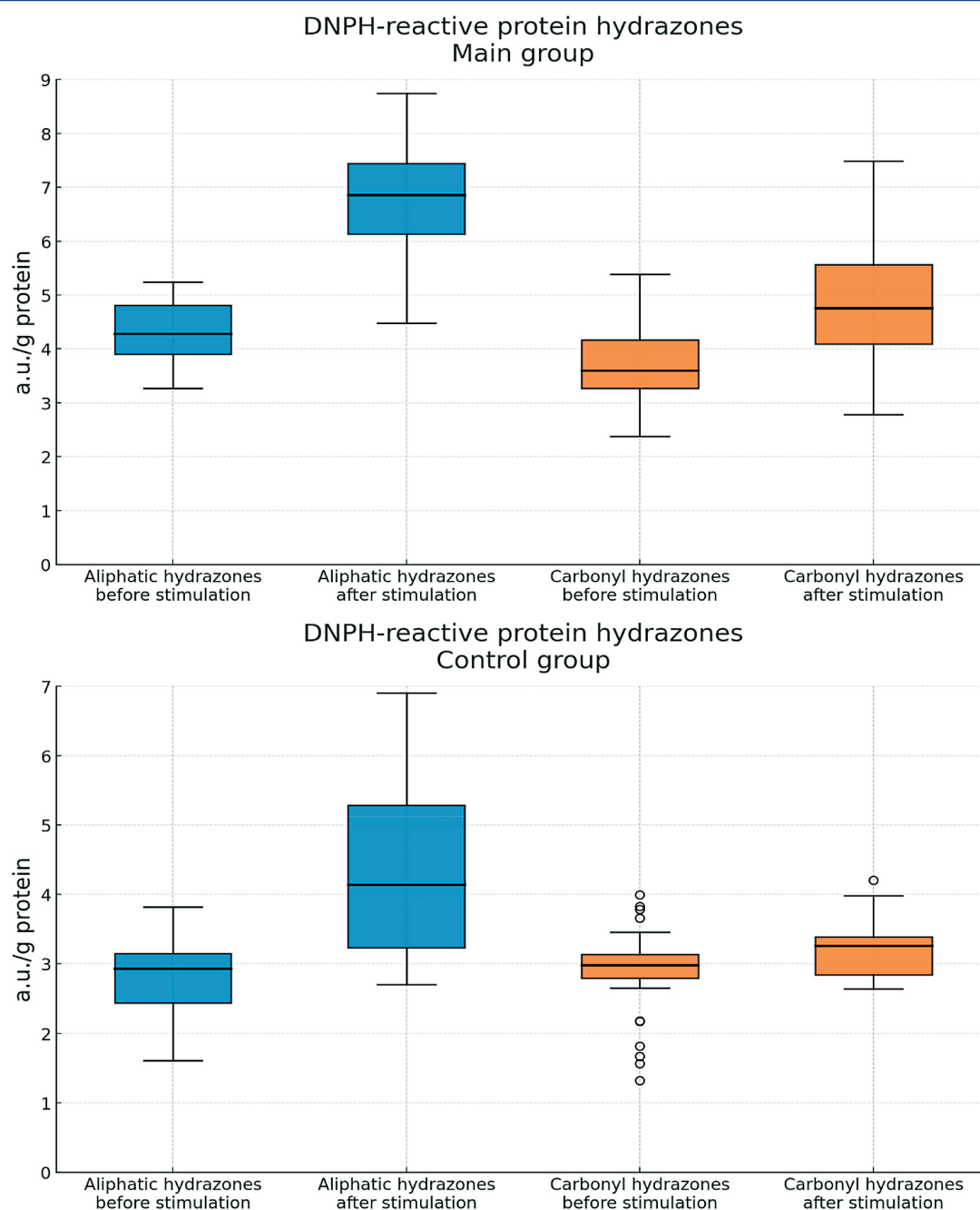


Figure 1 – Intergroup comparison of protein oxidative modification markers.

CFG changed from 2.98 to 3.26, but the difference did not reach statistical significance ($p > 0.05$) which may indicate effective compensatory antioxidant mechanisms (table 2).

Between-group analysis of protein oxidative modification markers (figure 1) revealed statistically significant differences between women with hypertensive disorders and controls for all parameters, both before and after stimulation ($p < 0.05$ for all comparisons).

Significantly higher AFG and CFG in the hypertensive group point to an increased susceptibility of protein structures to free-radical injury (figure 2).

Comparison of SOD and GR activity between the main and control groups revealed statistically significant differences ($p < 0.05$) (table 3). The median GR activity in main group was $6.70 \mu\text{mol/g protein/min}$, whereas in control it was more than 2.5-fold higher at $18.20 \mu\text{mol/g protein/min}$ ($p < 0.05$). The median SOD activity in women

with hypertensive disorders was $7.89 \text{ a. u./mg protein/min}$ versus $13.78 \text{ a. u./mg protein/min}$ in controls, i.e., more than 1.5-fold lower ($p < 0.05$).

These data demonstrate a significantly lower level of antioxidant defense markers in women with hypertensive disorders compared with controls (figure 3).

Overall, the findings align with current concepts regarding the key role of OS in the pathogenesis of hypertensive disorders in pregnancy [3, 5, 6, 9]. Excessive ROS generation, imbalance between pro- and antioxidant mechanisms, and depletion of antioxidant reserves are decisive factors driving endothelial dysfunction, which underlies the systemic manifestations of this complication [6, 8, 14]. The simultaneous decrease in superoxide dismutase and glutathione reductase activities indicates an insufficient enzymatic antioxidant response, consistent with other reports [13, 14].

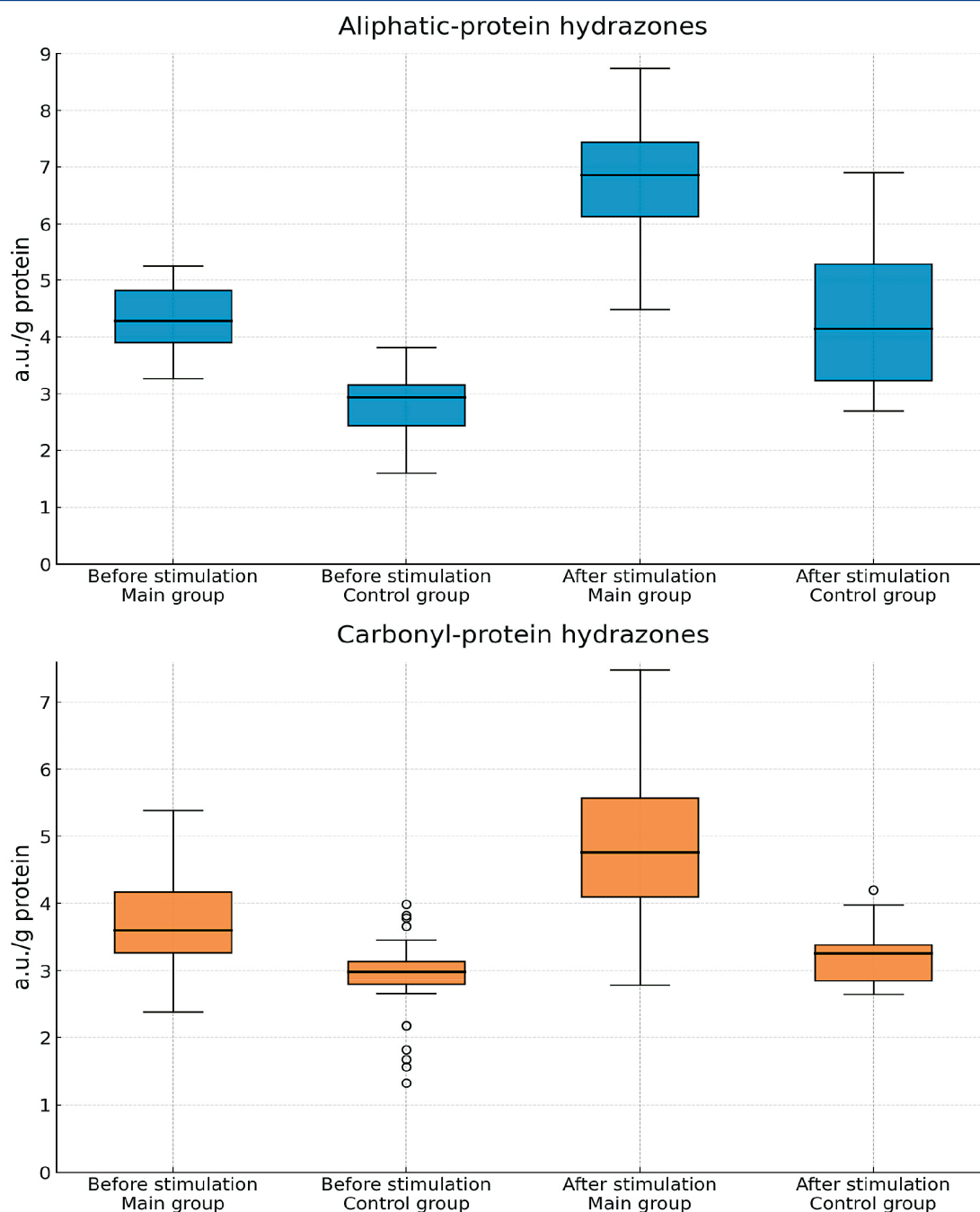


Figure 2 – Dynamics of protein oxidative modification markers within groups.

Furthermore, the results for protein oxidative modification markers indicate increased vulnerability of protein structures to free-radical damage and an inadequate adaptive response under conditions of complicated pregnancy [14, 15]. In the control group, the significant post-stimulation rise in AFG is consistent with the expected physiological response of proteins to ROS-in-

duced modification, whereas the non-significant change in CFG suggests preserved antioxidant system function and its capacity to limit further oxidative protein damage [28, 29].

Taken together, these changes demonstrate the leading role of OS in the development and progression of hypertensive disorders in pregnancy.

Conclusions.

1. The analysis of protein oxidative modification markers demonstrated greater susceptibility of protein structures to free-radical damage in pregnant women with hypertensive disorders of pregnancy (HDP). Between-group comparisons showed significantly higher levels of aliphatic aldehyde-protein hydrazones and carbonyl-protein hydrazones, both before and after in vitro stimulation, in the HDP group

Table 3 – Comparative analysis of oxidative stress markers in main and control groups

Marker	Main group	Control group	p-value
SOD activity (a. u./mg protein/min)	7.89 [6.17-9.09]	13.78 [10.99-16.52]	p<0.05
Glutathione reductase (μmol/g protein/min)	6.70 [6.30-6.95]	18.20 [17.03-18.80]	p<0.05

Note: data are expressed as median [Q1-Q3], where Q1 and Q3 represent the 25th and 75th percentiles, respectively.

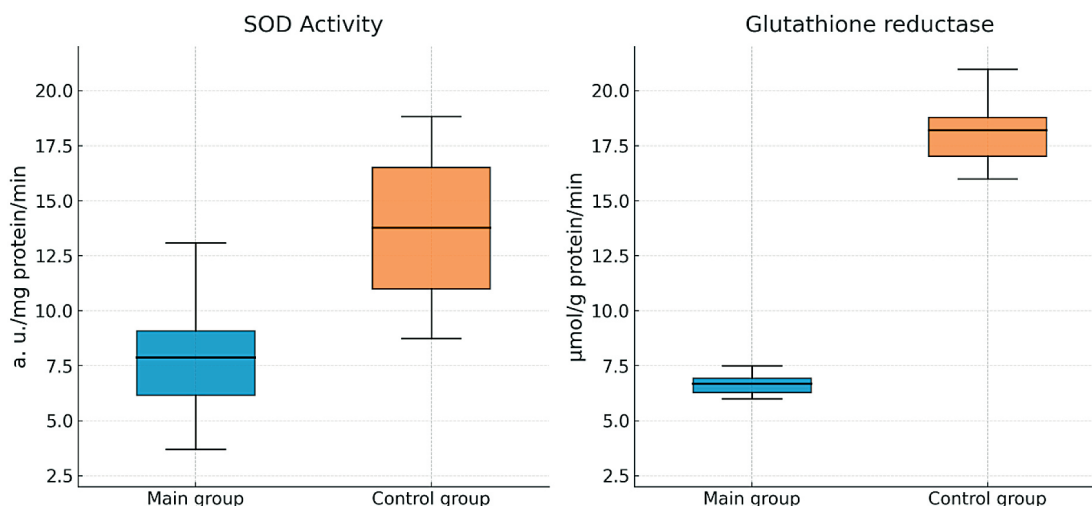


Figure 3 – Comparison of oxidative stress markers, main and control groups.

($p < 0.05$). These findings may indicate depletion of the antioxidant reserve in pregnancies complicated by HDP.

2. In women with HDP, a statistically significant reduction ($p < 0.05$) in the activity of key enzymatic components of the antioxidant defense system was recorded. Median glutathione reductase and superoxide dismutase activities in the main group were more than 2.5-fold and 1.5-fold lower, respectively, than in the control group, indicating impairment of the first-line antioxidant defense in HDP.

3. The results indicate the presence of oxidative stress in women with HDP, evidenced by an imbalance between pro- and antioxidant mechanisms, namely an in-

crease in products of protein peroxidative modification against a background of reduced antioxidant levels. The observed changes are manifestations of oxidative stress and support its role in the pathogenesis of HDP.

Prospects for further research.

It is advisable to assess the prognostic value of protein peroxidative modification markers in combination with other biomarkers, and to evaluate their dynamics under non-pharmacological and pharmacological interventions in the management of pregnant women with HDP.

DOI 10.29254/2077-4214-2025-3-178-

УДК 618.3:618.36-007.1:577.15:612.015.3

Сюсюка В. Г., Кириченко М. М.

ОЦІНКА БІОХІМІЧНИХ МАРКЕРІВ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ У ВАГІТНИХ З ГІПЕРТЕНЗИВНИМИ РОЗЛАДАМИ

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет (м. Запоріжжя, Україна)

kirichenkomihail93@gmail.com

Гіпертензивні розлади під час вагітності (ГР) асоціюються з оксидативним стресом (ОС), який сприяє ендотеліальній дисфункції та несприятливим перинатальним наслідкам. Оцінка біомаркерів ОС у вагітних із ГР може поглибити розуміння патогенезу та допомогти у прогнозуванні ризику. Мета дослідження – оцінити біохімічні маркери ОС у вагітних із гіпертензивними розладами. Проспективне контрольоване спостереження: 65 вагітних у III триместрі; основна група ($n=35$, гестаційна гіпертензія/пreeклампсія помірна або важка), контрольна група ($n=30$, фізіологічна вагітність). У плазмі крові визначали маркери окисної модифікації білків (ОМБ): аліфатичні альдегід-білкові гідразони (АФГ) та карбонільні гідразони (КФГ), а також активність супероксиддисмутази (СОД) і глутатіонредуктази (GR). Статистичний аналіз: критерії Шапіро–Вілкс; Манна–Вітні (міжгрупові порівняння), Вілкоксона (парні порівняння); дані подані як медіана [Q1–Q3], $p < 0.05$. В основній групі після стимуляції зросли АФГ: з 4.28 до 6.86 ($p < 0.05$) та КФГ: з 3.60 до 4.76 ($p < 0.05$). У контрольній групі АФГ підвищилися з 2.93 до 4.14 ($p < 0.05$), тоді як КФГ змінилися з 2.98 до 3.26 ($p > 0.05$). Міжгрупові відмінності за АФГ і КФГ до та після стимуляції були статистично значущими (усі $p < 0.05$). Активність СОД була нижчою в основній групі: 7.89 [6.17–9.09] проти 13.78 [10.99–16.52] U/mg protein/min ($p < 0.05$); GR: 6.70 [6.30–6.95] проти 18.20 [17.03–18.80] $\mu\text{mol/g protein/min}$ ($p < 0.05$). Вагітні з ГР характеризуються підвищеною чутливістю білкових структур до вільнорадикального ушкодження та зниженням ферментативної ланки антиоксидантного захисту (СОД, GR), що підтверджує наявність ОС і його провідну роль у патогенезі ГР. Поєднання маркерів ОМБ з ферментативними показниками може мати прогностичну цінність для ведення вагітних із ГР.

Ключові слова: гіпертензивні розлади під час вагітності, пreeклампсія, оксидативний стрес, супероксиддисмутаза, глутатіонредуктаза.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.

Дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи Запорізького державного медико-фармацевтичного університету на тему «Прогнозування та профілактика ускладнень гестації у жінок з коморбідними станами», номер державної реєстрації 0121U112325.

Вступ.

Гіпертензивні розлади (ГР) під час вагітності залишаються одним з основних ускладнень, що є причиною материнської захворюваності та смертності в усьому світі. Незважаючи на велику кількість дослідницьких зусиль, спрямованих на вивчення її етіології, вона залишається до кінця нез'ясованою [1, 2]. Вагітність, яка ускладнилась розвитком ГР характеризується підвищеним ризиком передчасних пологів (ПП), перинатальної смерті та порушення нейро-розвитку, а також серцево-судинних та метаболічних захворювань у подальшому житті новонароджених. Крім того, жінки, які перенесли ГР під час вагітності, мають підвищений ризик інсульту, серцево-судинних захворювань та діабету, а також скорочену тривалість життя [3]. Тому, своєчасна діагностика та лікування ГР є ключовими для зниження ризику материнської та перинатальної смерті [4].

Найчастішим і найбільш ускладненим клінічним варіантом ГР вагітності є преєклампсія ПЕ, яка має мультисистемний характер та істотно підвищує ризики несприятливих перинатальних наслідків. Рання ПЕ пов'язана з порушеною плацентациєю та затримкою росту плода, тоді як за даними деяких досліджень пізня ПЕ, є наслідком впливу материнських факторів [5]. Хоча вважається, що патогенетичні механізми, які лежать в основі ПЕ, недостатньо вивчені, дослідження свідчать, що в обох випадках має значення вивільнення прозапальних цитокінів, збільшення кількості позаклітинних везикул, активних форм кисню (АФК), апоптотичних залишків та антиангіогенних факторів у системний кровотік [6]. Розвиток ендотеліальної дисфункції матері та системне запалення призводить до зниження перфузії материнських органів та проявляється численними системними симптомами ПЕ. Через ураження ендотелію, ПЕ є глобальним системним синдромом, який уражає багато органів, включаючи центральну нервову систему, нирки, печінку та має вплив на систему згортання крові [6-8].

Патогенез ПЕ є багатофакторним процесом, що включає взаємодію між материнськими, плацентарними та системними факторами. Аномальна плацентация, ангіогенний дисбаланс, імунна дисрегуляція, генетична схильність, оксидативний стрес (ОС) та ендотеліальна дисфункція разом сприяють розвитку ПЕ [6]. Основними патофізіологічними змінами є системний спазм артерій, пошкодження судинного ендотелію та ішемія, що спричиняють пошкодження багатьох органів [9, 10].

Інтерес до біомаркерів ОС в перинатальному періоді почав зростати в минулому столітті, коли було доведено важливість утворення вільних радикалів, що лежать в основі різних захворювань. Під час нормального перебігу вагітності ОС посилює нормальну системну запальну реакцію та зазвичай добре контролюється збалансованим механізмом детокси-

кації. Однак вагітність також є станом, за якого ця адаптація та баланс можуть бути легко порушені [11]. Вагітність – це стан підвищеної чутливості до ОС, який виникає головним чином через підвищену потребу в кисні мітохондріями плаценти [12]. Починаючи з ранніх термінів вагітності в організмі жінки відбуваються метаболічні зміни. У перші тижні після зачаття формується плацента, яка починає виділяти гормони, що впливають на метаболізм усіх поживних речовин [12].

В організмі людини утворюється низка АФК та азоту, і вони можуть бути як радикальними, так і нерадикальними та відповідно, мати різний ступінь реакційної здатності. Порушення біохімічного балансу між оксидантами та антиоксидантами на користь оксидантів, створюють умови для розвитку ОС. В таких умовах відбувається окисне пошкодження біомакромолекул, таких як білки, вуглеводи, ліпіди та ДНК [13]. За фізіологічних умов вироблення АФК жорстко регулюється організмом через дію ферментативних та неферментативних захисних механізмів. Однак вплив АФК на клітини значною мірою залежить від їх концентрації та тривалості дії [14].

Переокисне окислення ліпідів (ПОЛ) розглядають як основний компонент ОС, зокрема, через біореактивність альдегідів, що утворюються в результаті окислення ліпідів, які утворюють сполуки з білками та генерують карбонільний стрес [15]. Хоча ПОЛ перебуває в центрі уваги досліджень, окислення білків, завдяки своїй значній присутності та численним функціям в організмі, було визнано можливою основною мішенню для дії вільних радикалів. ПОЛ пов'язане з агрегацією білків та призводить до порушення органел і клітинних функцій. Підтримка окисно-відновного статусу білків вважається фундаментальною для підтримки нормального функціонування клітин [12].

Вільні радикали впливають на різні репродуктивні процеси. Поширені розлади під час вагітності, такі як дисфункція ендотеліальних клітин, ймовірно, спричинені АФК, які атакують фосfolіпіди клітинних мембран [14]. Надмірне вироблення АФК може призвести до аномальної плацентациї та серйозного пошкодження клітин, руйнуючи нормальні структури, що спричиняє апоптотичні зміни в плаценті [11]. Як відомо, успішна плацентация під час вагітності включає складну взаємодію між різними типами клітин, включаючи клітини трофобласту, фібробласти, а також імунні, стромальні та ендотеліальні клітини. А основною причиною різних ускладнень вагітності, таких як преєклампсія, викидень та затримка росту плода є саме аномальна плацентация [16]. Саме неадекватне ремоделювання спіральних артерій сприяє створенню гіпоксичного середовища, яке запускає складний каскад подій, що впливають на нормальний розвиток і ріст плода [1]. Зазначений механізм, а саме нездатність досягти глибокої плацентациї та ремоделювання спіральних артерій, об'єднує клінічні стани, що мають назву «Великі акушерські синдроми» [17]. Плацента схильна до розвитку ОС, а оксидативне пошкодження на ранніх термінах вагітності сприяє виникненню ускладнень на пізніших термінах вагітності [18].

На сьогодні існує гіпотеза, що при ПЕ збій фізіологічного ремоделювання матково-плацентарних

спіральної артерії призводить до періодичної перфузії міжворсинчастого дерева та призводить до повторних циклів гіпоксії і реоксигенації [19-21]. Як не дивно, відновлення кровотоку до раніше ішемізованої тканини може ще більше посилити пошкодження тканин та дисфункцію органів, викликаючи складну запальну реакцію. Крім того, у важких випадках вплив ішемії та реперфузії на один орган може спричинити пошкодження віддалених органів, що зрештою призведе до синдрому поліорганної дисфункції [21]. Реперфузія, хоча й необхідна для порятунку тканин з кисневим голодуванням, вона викликає парадоксальні тканинні реакції, які підживлюють вироблення АФК (кисневий парадокс), секвестрацію прозапальних імуніцитів в ішемізованих тканинах, стрес ендоплазматичного ретикулу та розвиток постішемного капілярного реперфузійного потоку, що посилює пошкодження тканин. Можливість того, що кілька джерел АФК сприяють реперфузійному пошкодженню в більшості тканин, підтверджується доказами, які демонструють, що редокс-сигналізація дозволяє АФК, що продукуються одним ферментативним джерелом, активувати та посилювати продукцію АФК другим джерелом (наприклад, мітохондріями) [19-21]. В останні десятиліття було докладено значних зусиль для розуміння механізмів, що призводять до надмірного утворення АФК під час реоксигенації тканин або органів, що страждають від нестачі O_2 . Хоча було запропоновано різні джерела утворення АФК, мітохондрії, ксантиноксидаза (ХО), НАДФН-оксидази (NOX) та незв'язана синтаза оксиду азоту (NOS) зараз визнані найбільш ймовірними учасниками [21]. Надмірний рівень АФК є шкідливим та пов'язаний з багатьма ускладненнями вагітності, такими як ПЕ, затримка росту плода, гестаційний цукровий діабет та ПП, шляхом пошкодження плацентації [11].

Останнім десятиліттям з'являється все більше досліджень, які свідчать про переконливі докази того, що посилений ОС та ПОЛ можуть спостерігатися в плаценті жінок з різними акушерськими ускладненнями [2, 21-24]. Зазначені дані демонструють актуальність вивчення значення окислювального стресу в патогенезі ускладненого перебігу вагітності, зокрема ГР.

Мета дослідження.

Оцінити біохімічні маркери окислативного стресу у вагітних з гіпертензивними розладами.

Об'єкт і методи дослідження.

Дослідження було виконано у форматі проспективного контрольованого спостереження та охопило 65 вагітних жінок у III триместрі гестації, які перебували під наглядом у консультативно-діагностичному відділенні Комунального некомерційного підприємства «Обласний перинатальний центр» Запорізької обласної ради. Основну групу ($n=35$) становили пацієнтки з одноплідною вагітністю, перебіг якої був ускладнений гестаційною гіпертензією (ГГ) або ПЕ помірного чи тяжкого ступеня. Діагноз встановлювали відповідно до чинних уніфікованих клінічних настанов Міністерства охорони здоров'я України. До контрольної групи ($n=30$) були включені жінки з одноплідною фізіологічною вагітністю без ознак ГР, у яких перебіг гестації та пологів був неускладненим [25, 26].

Медіана терміну гестації на момент обстеження становила: 30 [29-31] тижні в основній групі, в контрольній групі – 29 [28-30] тижні. Середній вік обстежених: в основній групі: 31 [27-34] роки, в контрольній групі – 28 [25-32] роки, статистично значущої різниці не виявлено ($p>0,05$). За даними соціального та професійного анамнезу статистично значущих відмінностей між групами також не виявлено ($p>0,05$). Всі вагітні народили на базі одного перинатального центру.

У плазмі крові вагітних жінок досліджували біохімічні показники, що відображають активність ферментативної ланки антиоксидантного захисту та вираженість ОС.

Показники окисної модифікації білків (ОМБ) оцінювали спектрофотометричним методом на основі реакції продуктів вільнорадикального окислення білків з 2,4-динітрофенілгідразином (2,4-ДНФГ) з утворенням гідразонів. Спектрофотометричне вимірювання проводили при 270 нм для аліфатичних (АФГ) та 363 нм – для карбонільних гідразонів (КФГ). Значення ОМБ подавали в умовних одиницях на грам білка (ум.од./г білка)

Активність супероксиддисмутази (СОД) у плазмі крові визначали спектрофотометричним методом, що ґрунтується на здатності ферменту конкурувати з нітросинім тетразолієм за супероксидні радикали, які утворюються в результаті взаємодії НАДН з феназинметасульфатом у присутності кисню. У ході реакції нітросиній тетразолій відновлюється до формазану, інтенсивність утворення якого реєстрували спектрофотометрично при довжині хвилі 540 нм. У присутності СОД швидкість відновлення знижується пропорційно до ферментативної активності. Розрахунок здійснювали за відсотком гальмування відновлення нітросинього тетразолію відносно контрольної проби. Результати виражали в умовних одиницях на міліграм білка за хвилину (ум. од./мг білка/хв).

Активність глутатіонредуктази (GR) визначалася за швидкістю окислення NADPH у присутності окисленого глутатіону (GSSG). Вимірювання проводили спектрофотометрично при 340 нм упродовж 5 хвилин. Результати виражали в мікромолях на грам білка за хвилину (мкмоль/г білка/хв) [27].

Лабораторні дослідження проводились на базі Навчально-наукового медико-лабораторного центру (ННМЛЦ) з віварієм Запорізького державного медико-фармацевтичного університету. Усі спектрофотометричні вимірювання проводили на сертифікованому обладнанні відповідно до валідованих лабораторних протоколів. Результати нормували на вміст загального білка та подавали у відповідних одиницях виміру.

Дослідження відповідає сучасним вимогам морально-етичних норм щодо правил ICH / GCP, Гельсінкської декларації (1964 року), Конференції Ради Європи про права людини і біомедицини, а також діючим положенням законодавчих актів України. Перед початком дослідження було отримано письмову інформовану згоду від усіх учасниць.

Статистичний аналіз даних проведено за допомогою ліцензованих стандартних пакетів прикладних програм багатовимірної статистичного аналізу Microsoft Excel та «STATISTICA 13». Гіпотеза про нормальність розподілу досліджуваних показників

перевірялась за допомогою критерію Шапіро-Вілка. Статистична значимість відмінностей оцінювалась за допомогою та непараметричного U-критерія Манна-Вітні для незалежних вибірок та парний критерій Вілкоксона для залежних.

Результати дослідження та їх обговорення.

У межах проведеного дослідження було здійснено комплексну оцінку маркерів окислативного стресу. Оцінку ОМБ здійснювали за показниками білкової пероксидної модифікації – АФГ і КФГ у сироватці крові вагітних основної та контрольної груп до та після стимуляції *in vitro*.

В основній групі виявлено достовірне зростання рівня АФГ після стимуляції: медіана зросла з 4,28 до 6,86 ($p < 0,05$). Це свідчить про високий потенціал до

Таблиця 1 – Внутрішньогрупове порівняння маркерів окислювальної модифікації білків у основній групі

Маркер	До стимуляції	Після стимуляції	значення р
Аліфатичні білкові гідразони (ум.од./г білка)	4.28 [3.91-4.81]	6.86 [6.13-7.44]	$p < 0.05$
Карбонільні білкові гідразони (ум.од./г білка)	3.60 [3.27-4.17]	4.76 [4.10-5.57]	$p < 0.05$

Примітка: дані відображені як медіана [Q1-Q3], де Q1 і Q3 представляють 25-й і 75-й процентилі відповідно.

окислювальної модифікації білкових структур та зниження ефективності антиоксидантного захисту. Водночас після стимуляції статистично достовірно зріс і рівень КФГ: медіана 3,60 проти 4,76 ($p < 0,05$), що може свідчити про зниження адаптаційного резерву антиоксидантної системи (таблиця 1).

У контрольній групі також зафіксовано підвищення рівня медіани АФГ після стимуляції – з 2,93 до

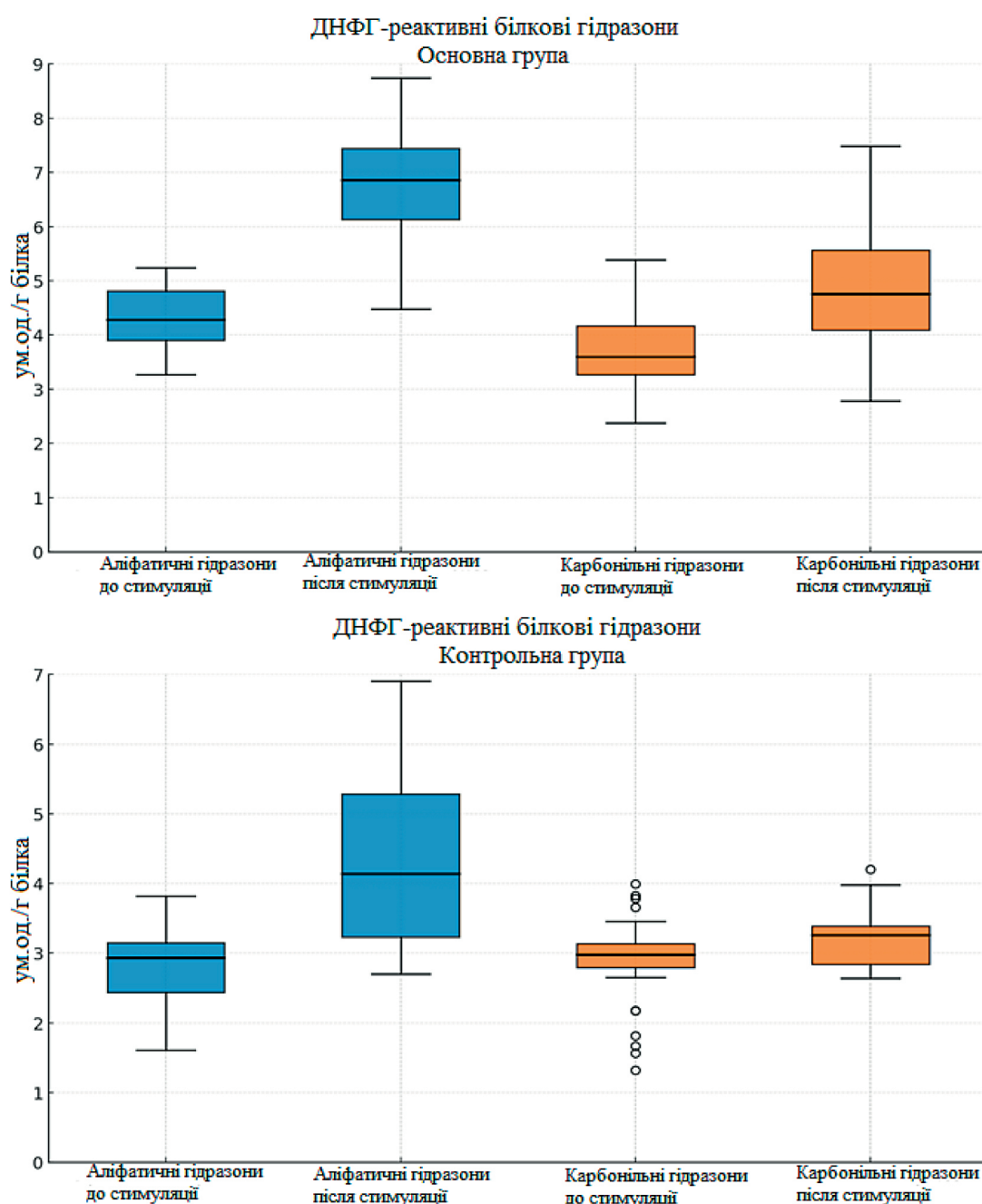


Рисунок 1 – Міжгрупове порівняння маркерів окислювальної модифікації білків.

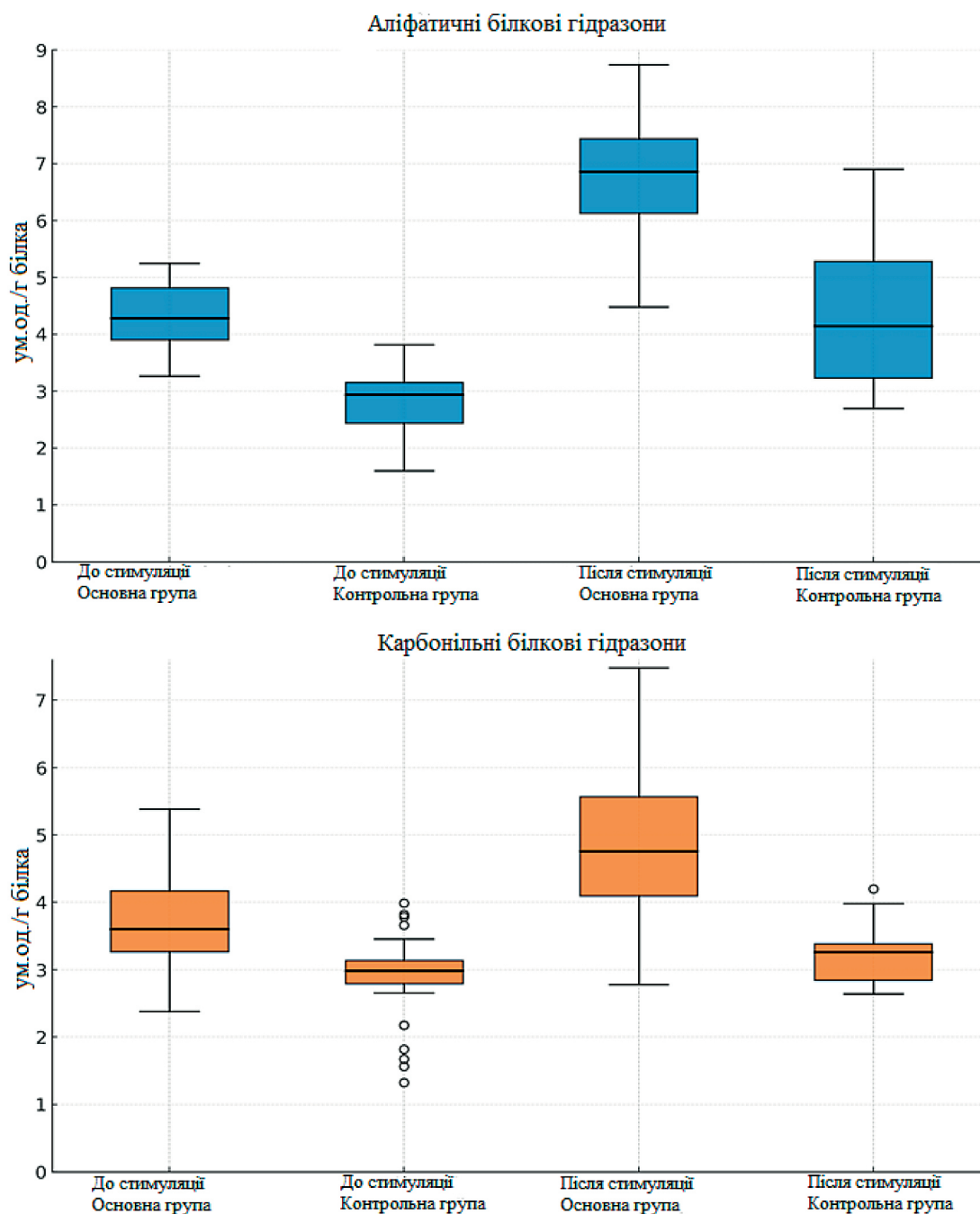


Рисунок 2 – Динаміка маркерів окислювальної модифікації білків у групах.

4,14 ($p<0,05$), Водночас рівень КФГ змінився з 2,98 до 3,26, але зміни не досягли статистичної значущості ($p>0,05$), що може вказувати на ефективну роботу компенсаторних механізмів антиоксидантного захисту (таблиця 2).

Таблиця 2 – Внутрішньогрупове порівняння маркерів окислювальної модифікації білків у контрольній групі

Маркер	До стимуляції	Після стимуляції	значення р
Аліфатичні білкові гідрозони (ум.од./г білка)	2.93 [2.44-3.15]	4.14 [3.23-5.28]	$p<0.05$
Карбонільні білкові гідрозони (ум.од./г білка)	2.98 [2.79-3.14]	3.26 [2.84-3.39]	$p>0.05$

Примітка: дані відображені як медіана [Q1-Q3], де Q1 і Q3 представляють 25-й і 75-й проценти відповідно.

Порівняння показників маркерів ОМБ (рисунки 1) між групами продемонструвало наявність статистично значущих відмінностей між жінками з ГР та контрольною групою за всіма досліджуваними показниками як до, так і після стимуляції (усі показники $p<0,05$).

Статистично достовірно ($p<0,05$) вищі рівні як АФГ, так і КФГ у групі вагітних з ГР вказують на підвищену чутливість білкових структур до вільнорадикального ураження (рисунки 2).

Порівняння показників активності СОД та GR між вагітними з основної та контрольної груп виявило статистично значущі ($p<0,05$) відмінності (таблиця 3). Так медіана активності GR в основній групі склала 6,70 мкмоль/г білка/хв, тоді як контрольній відповідний показник був

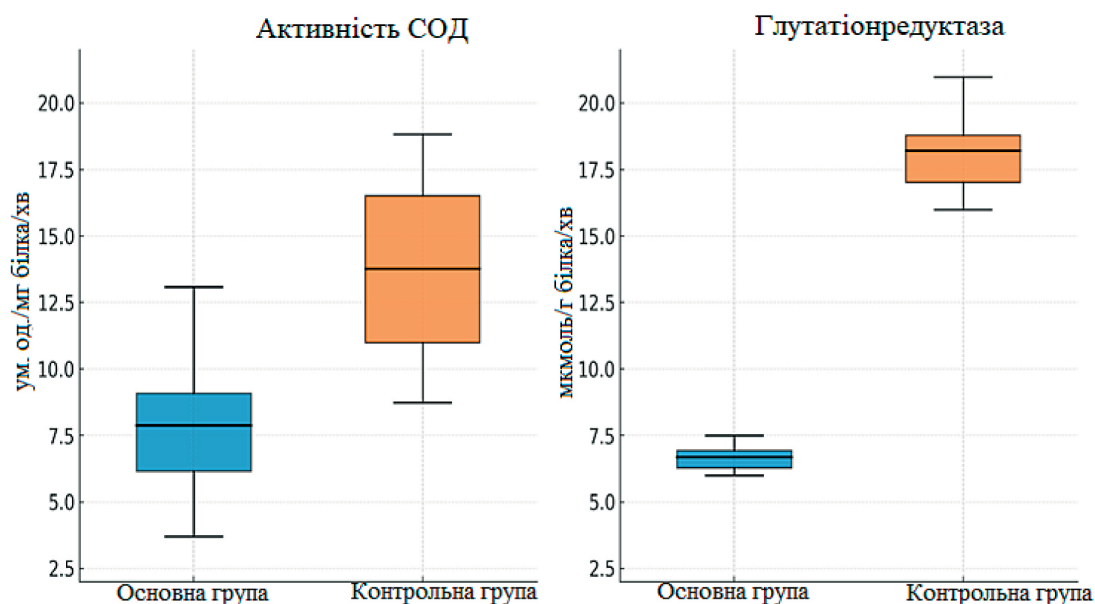


Рисунок 3 – Порівняння маркерів окисного стресу основної та контрольної групи.

вищим ($p < 0,05$) більш ніж у 2,5 рази і склав 18,20 мкмоль/г білка/хв. Медіана активності SOD у пацієнток із ГР склала 7,89 ум. од./мг білка/хв проти 13,78 ум. од./мг білка/хв у контрольній групі, і була більш ніж у 1,5 рази нижчою ($p < 0,05$).

Отримані дані демонструють статистично достовірно ($p < 0,05$) нижчий рівень показників антиоксидантного захисту у жінок з ГР порівняно з жінками з контрольної групи (рисунки 3).

Узагальнюючи результати проведеного дослідження, слід зазначити, що отримані дані узгоджуються з сучасними уявленнями про ключову роль ОС у патогенезі ГР у вагітних [3, 5, 6, 9]. Надмірне утворення АФК, дисбаланс між про- та антиоксидантними механізмами та виснаження антиоксидантного резерву є визначальними чинниками розвитку ендотеліальної дисфункції, яка лежить в основі системних проявів цього ускладнення [6, 8, 14]. Одночасне зниження активності СОД та GR вказує на недостатність ферментативної антиоксидантної відповіді, що узгоджується з даними інших дослідників [13, 14].

Крім того, отримані результати щодо маркерів ОМБ свідчать про підвищену вразливість білкових структур до дії вільнорадикальних механізмів ушкодження та недостатності адаптивної відповіді в умовах патологічного перебігу вагітності [14, 15]. Хоча в контрольній групі спостерігається статистично значиме підвищення рівня АФГ після окисної стимуляції, це явище відповідає очікуваній фізіологічній реакції білкових структур на ROS-індуковану модифікацію. Водночас зміни рівня КФГ не досягли статистичної значущості, що свідчить про збереження функцій антиоксидантної системи та її здатності обмежувати поглиблення окисного ушкодження білків [28, 29].

Сукупність цих змін демонструє провідну роль ОС у розвитку та прогресуванні ГР у вагітних.

Висновки.

1. Проведений аналіз маркерів окисної модифікації білків засвідчив вищу чутливість білкових структур до вільнорадикального ушкодження у вагітних з гіпертензивними розладами. За результатом порів-

Таблиця 3 – Порівняльний аналіз маркерів окисного стресу в основній та контрольній групах

Маркер	До стимуляції	Після стимуляції	значення р
Активність СОД (ум. од./мг білка/хв)	7.89 [6.17-9.09]	13.78 [10.99-16.52]	$p < 0.05$
Глутатіонредуктаза (мкмоль/г білка/хв)	6.70 [6.30-6.95]	18.20 [17.03-18.80]	$p < 0.05$

Примітка: дані відображені як медіана [Q1-Q3], де Q1 і Q3 представляють 25-й і 75-й проценти відповідно.

нянням маркерів між групами встановлено статистично достовірно ($p < 0,05$) вищий рівень альдегідних та карбонільних гідразонів як до, так і після стимуляції в групі вагітних з гіпертензивними розладами. Такі результати можуть свідчати про порушення антиоксидантного резерву в умовах вагітності ускладненої гіпертензивними розладами.

2. У вагітних з гіпертензивними розладами, зафіксовано статистично достовірне ($p < 0,05$) зниження активності ключових ферментів антиоксидантної систем захисту. Так загальні показники рівня глутатіонредуктази та супероксиддисмутази в основній групі були більш ніж у 2,5 та 1,5 рази нижчими за відповідні показники контрольної групи, що вказує на порушення першої лінії антиоксидантного захисту у вагітних з гіпертензивними розладами.

3. Отримані результати свідчать про наявність окисативного стресу у вагітних із гіпертензивними розладами. Це підтверджується дисбалансом між про- та антиоксидантними механізмами, а саме зростанням продуктів білкової пероксидної модифікації в умовах зниженого рівня антиоксидантів. Виявлені зміни є проявом окисативного стресу та підтвердженням його ролі в патогенезі гіпертензивних розладів у вагітних.

Перспективи подальших досліджень.

Рекомендується провести оцінку прогностичної цінності показників білкової пероксидної модифікації у поєднанні з іншими біомаркерами, а також оцінка їх динаміки в умовах впливу нефармакологічних та фармакологічних підходів щодо ведення вагітних з гіпертензивними розладами.

References / Література

- Gil-Acevedo LA, Ceballos G, Torres-Ramos YD. Foetal lipoprotein oxidation and preeclampsia. *Lipids Health Dis.* 2022;21(1):51. DOI: [10.1186/s12944-022-01663-5](https://doi.org/10.1186/s12944-022-01663-5).
- Ortega MA, Garcia-Puente LM, Fraile-Martinez O, Pekarek T, Garcia-Montero C, Bujan J, et al. Oxidative Stress, Lipid Peroxidation and Ferroptosis Are Major Pathophysiological Signatures in the Placental Tissue of Women with Late-Onset Preeclampsia. *Antioxidants (Basel)*. 2024;13(5):591. DOI: [10.3390/antiox13050591](https://doi.org/10.3390/antiox13050591).
- Dimitriadis E, Rolnik DL, Zhou W, Estrada-Gutierrez G, Koga K, Francisco RPV, et al. Pre-eclampsia. *Nat Rev Dis Primers*. 2023;9(1):8. DOI: [10.1038/s41572-023-00417-6](https://doi.org/10.1038/s41572-023-00417-6).
- Afrose D, Chen H, Ranasinghe A, Liu CC, Hennessy A, Hansbro PM, et al. The diagnostic potential of oxidative stress biomarkers for preeclampsia: systematic review and meta-analysis. *Biol Sex Differ*. 2022;13(1):26. DOI: [10.1186/s13293-022-00436-0](https://doi.org/10.1186/s13293-022-00436-0).
- Staff AC. The two-stage placental model of preeclampsia: An update. *J Reprod Immunol*. 2019;134-135:1-10. DOI: [10.1016/j.jri.2019.07.004](https://doi.org/10.1016/j.jri.2019.07.004).
- Afrose D, Alfonso-Sánchez S, McClements L. Targeting oxidative stress in preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2025;44(1):2445556. DOI: [10.1080/10641955.2024.2445556](https://doi.org/10.1080/10641955.2024.2445556).
- Tannetta D, Masliukaite I, Vatish M, Redman C, Sargent I. Update of syncytiotrophoblast derived extracellular vesicles in normal pregnancy and preeclampsia. *J Reprod Immunol*. 2017;119:98-106. DOI: [10.1016/j.jri.2016.08.008](https://doi.org/10.1016/j.jri.2016.08.008).
- Burton GJ, Redman CW, Roberts JM, Moffett A. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications. *BMJ*. 2019;366:12381. DOI: [10.1136/bmj.12381](https://doi.org/10.1136/bmj.12381).
- Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ Res*. 2019;124(7):1094-1112. DOI: [10.1161/CIRCRESAHA.118.313276](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313276).
- Lian R, Zhu BS, Zeng X. An update review of the pathogenesis hypothesis in Preeclampsia. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2022;49(8):170. DOI: [10.31083/j.ceog4908170](https://doi.org/10.31083/j.ceog4908170).
- Joo EH, Kim YR, Kim N, Jung JE, Han SH, Cho HY. Effect of Endogenous and Exogenous Oxidative Stress Triggers on Adverse Pregnancy Outcomes: Preeclampsia, Fetal Growth Restriction, Gestational Diabetes Mellitus and Preterm Birth. *Int J Mol Sci*. 2021;22(18):10122. DOI: [10.3390/ijms221810122](https://doi.org/10.3390/ijms221810122).
- Jovandaric MZ, Babic S, Raus M, Medjo B. The Importance of Metabolic and Environmental Factors in the Occurrence of Oxidative Stress during Pregnancy. *Int J Mol Sci*. 2023;24(15):11964. DOI: [10.3390/ijms241511964](https://doi.org/10.3390/ijms241511964).
- Demirci-Çekiç S, Özkan G, Avan AN, Uzunboy S, Çapanoğlu E, Apak R. Biomarkers of Oxidative Stress and Antioxidant Defense. *J Pharm Biomed Anal*. 2022;209:114477. DOI: [10.1016/j.jpba.2021.114477](https://doi.org/10.1016/j.jpba.2021.114477).
- Grzeszczak K, Łanocha-Arendarczyk N, Malinowski W, Ziętek P, Kosik-Bogacka D. Oxidative Stress in Pregnancy. *Biomolecules*. 2023;13(12):1768. DOI: [10.3390/biom13121768](https://doi.org/10.3390/biom13121768).
- Negre-Salvayre A, Swiader A, Salvayre R, Guerby P. Oxidative stress, lipid peroxidation and premature placental senescence in preeclampsia. *Arch Biochem Biophys*. 2022;730:109416. DOI: [10.1016/j.abb.2022.109416](https://doi.org/10.1016/j.abb.2022.109416).
- Knöfler M, Haider S, Saleh L, Pollheimer J, Gamage TKJB, James J. Human placenta and trophoblast development: key molecular mechanisms and model systems. *Cell Mol Life Sci*. 2019;76(18):3479-3496. DOI: [10.1007/s00018-019-03104-6](https://doi.org/10.1007/s00018-019-03104-6).
- Hoffman MK. The great obstetrical syndromes and the placenta. *BJOG*. 2023;130(3):8-15. DOI: [10.1111/1471-0528.17613](https://doi.org/10.1111/1471-0528.17613).
- Cuffe JS, Xu ZC, Perkins AV. Biomarkers of oxidative stress in pregnancy complications. *Biomark Med*. 2017;11(3):295-306. DOI: [10.2217/bmm-2016-0250](https://doi.org/10.2217/bmm-2016-0250).
- Granger DN, Kvietys PR. Reperfusion injury and reactive oxygen species: The evolution of a concept. *Redox Biol*. 2015;6:524-551. DOI: [10.1016/j.redox.2015.08.020](https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.08.020).
- Kalogiris T, Baines CP, Krenz M, Korthuis RJ. Ischemia/Reperfusion. *Compr Physiol*. 2016;7(1):113-170. DOI: [10.1002/cphy.c160006](https://doi.org/10.1002/cphy.c160006).
- Barboudi A, Varvarousis DN, Kanavros P. The Role of Oxidative Stress-Induced Senescence in the Pathogenesis of Preeclampsia. *Antioxidants*. 2025;14(5):529. DOI: [10.3390/antiox14050529](https://doi.org/10.3390/antiox14050529).
- Wu F, Tian FJ, Lin Y, Xu WM. Oxidative Stress: Placenta Function and Dysfunction. *Am J Reprod Immunol*. 2016;76(4):258-271. DOI: [10.1111/aji.12454](https://doi.org/10.1111/aji.12454).
- Schoots MH, Gordijn SJ, Scherjon SA, van Goor H, Hillebrands JL. Oxidative stress in placental pathology. *Placenta*. 2018;69:153-161. DOI: [10.1016/j.placenta.2018.03.003](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2018.03.003).
- Hu C, Yan Y, Ji F, Zhou H. Maternal Obesity Increases Oxidative Stress in Placenta and It Is Associated With Intestinal Microbiota. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:671347. DOI: [10.3389/fcimb.2021.671347](https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.671347).
- MOZ Ukrayiny. Nakaz № 1437 Standarty medychnoi dopomohy Normalna vahitnist. Kyiv: MOZ Ukrayiny; 2022. 45 s. Dostupno: . [in Ukrainian].
- MOZ Ukrayiny. Nakaz № 151 Yedyni klinichni protokoli pervynnoi, vtryynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy Hipertenzyvni rozlady pid chas vahitnosti, polohiv ta v pislapiologoviy period. Kyiv: MOZ Ukrayiny; 2022. 56 s. Dostupno: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/01/2022_151_ykpm_d_giprozlvagitn.pdf. [in Ukrainian].
- Chekman IS, Bielenichev IF, Nahorna OO, Horchakova NO, Lukianchuk VD, Bukhtiarova NV, et al. Doklinichne vyvchennia spetsyfychnoi aktyvnosti potentsiinykh likarskykh zasobiv pervynnoi ta vtryynnoi neiroproteksii. Kyiv: NMU im. O. O. Bohomoltsya; 2016. 93 s. [in Ukrainian].
- Tejchman K, Kotfis K, Sierńko J. Biomarkers and Mechanisms of Oxidative Stress-Last 20 Years of Research with an Emphasis on Kidney Damage and Renal Transplantation. *Int J Mol Sci*. 2021;22(15):8010. DOI: [10.3390/ijms22158010](https://doi.org/10.3390/ijms22158010).
- Dilek O. Current Probes for Imaging Carbonylation in Cellular Systems and Their Relevance to Progression of Diseases. *Technol Cancer Res Treat*. 2022;21:15330338221137303. DOI: [10.1177/15330338221137303](https://doi.org/10.1177/15330338221137303).

ОЦІНКА БІОХІМІЧНИХ МАРКЕРІВ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ У ВАГІТНИХ З ГІПЕРТЕНЗИВНИМИ РОЗЛАДАМИ

Сюсюка В. Г., Кириченко М. М.

Резюме. Гіпертензивні розлади під час вагітності (ГР) є однією з провідних причин материнської захворюваності та несприятливих перинатальних наслідків і тісно пов'язані з оксидативним стресом (ОС) через ендотеліальну дисфункцію. Кількісна оцінка біомаркерів ОС у вагітних із ГР поглиблює розуміння патогенезу та може поліпшити клінічну оцінку ризику.

Мета – оцінити біохімічні маркери ОС у вагітних із ГР.

Об'єкт і методи дослідження. Проспективне контрольоване спостереження включало 65 жінок у III триместрі, які перебували під наглядом обласного перинатального центру. Основна група (n=35) охоплювала гестаційну гіпертензію або пreeклампсію помірного чи важкого ступеня; контроль (n=30) – фізіологічні одноплідні вагітності. У плазмі оцінювали маркери окисної модифікації білків до та після окисної стимуляції in vitro за допомогою 2,4-динітрофенілгідразину: аліфатичні альдегід-білкові гідразони (АФГ, 270 нм) та карбонільні гідразони (КФГ, 363 нм). Антиоксидантний захист характеризували активністю супероксиддисмутази (СОД, метод з NBT, 540 нм) і глутатіонредуктази (GR, окиснення NADPH, 340 нм). Дані подано як медіана [Q1-Q3]. Нормальність – критерій Шапіро-Вілکا; міжгрупові відмінності – U-критерій Манна-Вітні; парні порівняння – критерій Вілкоксона; значущість p<0.05.

Результати. У групі ГР після стимуляції підвищилися АФГ з 4.28 до 6.86 (p<0.05) і КФГ з 3.60 до 4.76 (p<0.05). У контролі АФГ зросли з 2.93 до 4.14 (p<0.05), тоді як КФГ змінилися з 2.98 до 3.26 без досягнення значущості

($p > 0.05$). Міжгрупові відмінності за АФГ і КФГ були значущими як до, так і після стимуляції (усі $p < 0.05$), що свідчить про підвищену вразливість білкових структур до вільнорадикального ушкодження за ГР. Активність антиоксидантних ферментів була нижчою при ГР: СОД 7.89 [6.17-9.09] проти 13.78 [10.99-16.52] U/mg protein/min ($p < 0.05$); GR 6.70 [6.30-6.95] проти 18.20 [17.03-18.80] $\mu\text{mol/g protein/min}$ ($p < 0.05$).

Висновки. Вагітність, ускладнена ГР, характеризується узгодженим зростанням продуктів білкової пероксидної модифікації на тлі зниження ферментативної ланки антиоксидантного захисту (СОД, GR), що підтверджує провідну роль ОС у патогенезі цих ускладнень. Поєднання маркерів АФГ/КФГ із ферментативними показниками відображає як оксидативне навантаження, так і недостатність захисту та може бути корисним для клінічної оцінки ризику, моніторингу стану й подальшого прогнозування ефективності нефармакологічних і фармакологічних втручань.

Ключові слова: гіпертензивні розлади під час вагітності, преєклампсія, оксидативний стрес, супероксид-дисмутаза, глутатіонредуктаза.

ASSESSMENT OF BIOCHEMICAL MARKERS OF OXIDATIVE STRESS IN WOMEN WITH HYPERTENSIVE DISORDERS OF PREGNANCY

Siusiuka V. H., Kyrychenko M. M.

Abstract. Hypertensive disorders of pregnancy (HDP) are major drivers of maternal morbidity and adverse perinatal outcomes and are mechanistically linked to oxidative stress (OS) through endothelial dysfunction. Quantifying circulating OS biomarkers in HDP may sharpen pathophysiologic understanding and improve risk assessment.

The aim – to evaluate biochemical markers of OS in pregnant women with HDP.

Object and research methods. Prospective controlled observational study including 65 third-trimester women followed at a regional perinatal center. The HDP group ($n=35$) comprised gestational hypertension or moderate-to-severe preeclampsia; controls ($n=30$) had physiological singleton pregnancies. In plasma, protein oxidative modification was profiled by aliphatic aldehyde-protein hydrazones (AFG) and carbonyl-protein hydrazones (CFG) using 2,4-dinitrophenylhydrazine. Antioxidant defense was assessed by superoxide dismutase (SOD) activity (NBT method) and glutathione reductase (GR) activity (NADPH oxidation). Data are median [Q1-Q3]. Normality was tested with Shapiro-Wilk; between-group differences with Mann-Whitney U; paired changes with Wilcoxon signed-rank; significance $p < 0.05$.

Results. In the HDP group, oxidative stimulation increased AFG from 4.28 [3.91-4.81] to 6.86 [6.13-7.44] ($p < 0.05$) and CFG from 3.60 [3.27-4.17] to 4.76 [4.10-5.57] ($p < 0.05$). In controls, AFG rose from 2.93 [2.44-3.15] to 4.14 [3.23-5.28] ($p < 0.05$), whereas CFG changed from 2.98 [2.79-3.14] to 3.26 [2.84-3.39] ($p > 0.05$). Between-group comparisons of AFG and CFG were significant both before and after stimulation (all $p < 0.05$), indicating heightened protein susceptibility to free-radical injury in HDP. Antioxidant enzymes were reduced in HDP: SOD 7.89 [6.17-9.09] vs 13.78 [10.99-16.52] U/mg protein/min ($p < 0.05$); GR 6.70 [6.30-6.95] vs 18.20 [17.03-18.80] $\mu\text{mol/g protein/min}$ ($p < 0.05$).

Conclusions. Pregnancies complicated by HDP exhibit a consistent pattern of elevated protein oxidative modification alongside depressed enzymatic antioxidant capacity, supporting a central role of OS in HDP pathogenesis. The combined panel of AFG, CFG, SOD, and GR captures both oxidative burden and defense insufficiency and may inform clinical risk assessment, monitoring, and future predictive modeling. Larger multicenter cohorts with longitudinal sampling and integration of angiogenic and endothelial markers are warranted to define thresholds and evaluate responsiveness to non-pharmacological and pharmacological interventions.

Key words: hypertensive disorders of pregnancy, preeclampsia, oxidative stress, superoxide dismutase, glutathione reductase.

ORCID and contributionship / ORCID кожного автора та їх внесок до статті:

Siusiuka V. H.: <https://orcid.org/0000-0002-3183-4556> ^{AEF}

Kyrychenko M. M.: <https://orcid.org/0000-0002-8658-9148> ^{BCD}

Conflict of interest / Конфлікт інтересів:

The authors declare no conflict of interest. / Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Kyrychenko Mykhailo Mykhailovych / Кириченко Михайло Михайлович
Zaporizhzhya State Medical and Pharmaceutical University / Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

Ukraine, 69000, Zaporizhzhia, 26 Marii Pryimachenko str. / Адреса: Україна, 69000, м. Запоріжжя, вул. Марії Примаченко 26

Tel.: 0505404430 / Тел.: 0505404430

E-mail: kirichenkomihail93@gmail.com

A – Work concept and design, **B** – Data collection and analysis, **C** – Responsibility for statistical analysis, **D** – Writing the article, **E** – Critical review, **F** – Final approval of the article / **A** – концепція роботи та дизайн, **B** – збір та аналіз даних, **C** – відповідальність за статистичний аналіз, **D** – написання статті, **E** – критичний огляд, **F** – остаточне затвердження статті.

Received 16.04.2025 / Стаття надійшла 16.04.2025 року

Accepted 13.08.2025 / Стаття прийнята до друку 13.08.2025 року