

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Савка Руслан Флорович

УДК 618.3-06:616.8-009.24-02:612.826.33.015.22

Дисертація

СТАН ШИШКОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ У ВАГІТНИХ З ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ

22 – Охорона здоров'я

222 – Медицина

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії. Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело _____ Р.Ф. Савка



Науковий керівник: Бербець Андрій Миколайович, доктор медичних наук,
доцент

Чернівці – 2023

АНОТАЦІЯ

Савка Р.Ф. Стан шишкоподібної залози у вагітних з прееклампсією –
Кваліфікаційна наукова робота на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 22 – Охорона здоров'я, 222 – Медицина. – Буковинський державний медичний університет, МОЗ України, Чернівці, 2023.

У дисертаційній роботі викладено нове вирішення актуальної науково-практичної проблеми – покращення перинатальних результатів при прееклампсії. Задля цього проведено патогенетичне обґрунтування і розробка комплексу діагностичних та прогностичних заходів у вагітних жінок, чия вагітність ускладнилася прееклампсією на фоні порушення функції шишкоподібної залози.

Дослідження проводилось на клінічному матеріалі. У вагітних жінок з діагностованою в III триместрі вагітності прееклампсією встановлені терміни виникнення розладів сну, а також їх структура. Було встановлено рівні мелатоніну при прееклампсії, а також зміни цитокінового профілю вагітних при даній патології. Досліджено рівні плацентарного фактору росту (Placental Growth Factor – PIGF) у жінок із прееклампсією. Оцінювалися патогенетичні механізми ускладнень, що виникають при зниженні мелатоніну на фоні прееклампсії.

У дослідження, яке проводилося на базі відділення патології вагітності Чернівецького обласного перинатального центру, було включено 50 жінок, вагітність яких ускладнилась прееклампсією. Вони були проанкетовані щодо розладів сну під час вагітності. В подальшому з цих вагітних були випадковим методом обрані 32 жінки, у яких виконано біохімічні дослідження: на мелатонін крові, плацентарний фактор росту, а також на прозапальний цитокін IL-6 та протизапальний цитокін IL-10. Контрольну групу склали 33 жінки з неускладненим перебігом вагітності, які спостерігалися у відділенні жіночої консультації Чернівецького обласного перинатального центру.

В результаті проведених досліджень встановлено, що концентрації мелатоніну та PIGF були значно нижчими у жінок з преєклампсією, порівняно зі здоровими вагітними. Зокрема, середній рівень мелатоніну в групі преєклампсії становив 30,98 пг/мл та 55,20 пг/мл у контрольній групі ($p=0,029$). Подібним чином середній рівень PIGF при преєклампсії групи становив 40,03 пг/мл і 213,31 пг/мл у контрольній групі ($p<0,0001$). На противагу цьому, ми спостерігали вищі рівні прозапального цитокіну інтерлейкіну-6 (IL-6) та протизапального цитокіну інтерлейкіну-10 (IL-10) у групі преєклампсії, ніж у контрольній групі. Середня концентрація IL-6 в групі жінок, чия вагітність ускладнилась преєклампсією, становила 270,79 пг/мл, тоді як в контрольній групі – 224,30 пг/мл ($p=0,022$). Аналогічно, середня концентрація IL-10 у групі вагітних з преєклампсією становила 41,90 пг/мл та 30,73 пг/мл у контрольній групі ($p=0,018$).

У жінок з неускладненою вагітністю взаємодію між прозапальним інтерлейкіном-6 і мелатоніном можна описати за допомогою рівняння статистичної регресії.

Нами було проведено прогностичну оцінку впливу вивчених нами біохімічних показників на результати вагітностей обстежених пацієнток. Мелатонін, якщо він присутній в крові вагітної жінки в концентрації, вищій за встановлені нами порогові значення (6,71 pg/ml), з високим ступенем достовірності ($p=0,00173$) знижує шанси на появу клінічних проявів тяжкої преєклампсії.

Грунтуючись на отриманих результатах досліджень, можна передбачити, що плацентарна дисфункція, яка супроводжує преєклампсію, призводить до порушення синтезу мелатоніну, який є антиоксидантом. Дане порушення спричиняє патологічні зміни в тканині плаценти та, як наслідок, провокує клінічні прояви преєклампсії.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше проведено комплексне визначення показників мелатоніну, плацентарного фактору росту, а також представників прозапальних та протизапальних цитокінів (IL-6 та IL-10) у жінок, чия вагітність ускладнилась преєклампсією в III триместрі. Вперше відстежено взаємодію між прозапальним інтерлейкіном IL-6 та мелатоніном на фоні

пreeкламписії, яку описано за допомогою рівняння статистичної регресії. Вперше здійснено прогностичну оцінку деяких біохімічних показників, зокрема, мелатоніну, в розвитку клінічних проявів тяжкої пreeкламписії. Вперше розкрито патогенетичні взаємозв'язки між мелатоніном, плацентарним фактором росту та цитокінами при пreeкламписії та відстежено їхнє клінічне значення.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено і впроваджено в практичну медицину нові підходи для діагностики, прогнозування та профілактики пreeкламписії вагітних на фоні порушення роботи шишкоподібної залози та пов'язаного з цим дефіциту мелатоніну в організмі матері та плода. Запропоновано прогностичні маркери ризику розвитку порушень стану матері, пов'язаних з дефіцитом мелатоніну, на основі розладів сну, що проявляються під час вагітності, ускладненої пreeкламписією.

Ключові слова: вагітність, шишкоподібна залоза, плацента, пreeкламписія, мелатонін, цитокіни, плацентарна дисфункція, матково-плацентрана ділянка, артеріальна гіпертензія.

ANNOTATION

Savka R.F. The state of the pineal gland in pregnant women with preeclampsia. – Qualifying scientific work on manuscript rights.

Thesis for obtaining the scientific degree of Doctor of Philosophy in specialty 22 – Health care, 222 – Medicine. – Bukovinian State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Chernivtsi, 2023.

The thesis presents a new solution to an actual scientific and practical problem – improving perinatal outcomes with such a pregnancy complication as preeclampsia. A pathogenetic substantiation and development of a complex of diagnostic and prognostic measures were carried out in pregnant women whose pregnancies were complicated by preeclampsia against the background of a violation of the pineal gland's function.

The study was conducted on clinical material. In pregnant women with preeclampsia diagnosed in the III trimester of pregnancy, the timing of the occurrence of sleep disorders, as well as their structure, have been established. Melatonin levels in preeclampsia, as well as changes in the cytokine profile of pregnant women with this pathology, were studied. The levels of placental growth factor (PIGF) were also monitored in women whose pregnancy in the third trimester was complicated by preeclampsia. The pathogenetic mechanisms of complications arising from the decrease in melatonin against the background of preeclampsia were evaluated.

50 women whose pregnancy was complicated by preeclampsia participated in the study, which was conducted at the Department of Pregnancy Pathology of the Chernivtsi Regional Perinatal Center, these patients were questioned about their sleep disorders. Later, 32 patients were randomly from this group and they were assayed for the following biochemical markers: melatonin in the venous blood, placental growth factor (PIGF), pro-inflammatory interleukin IL-6 and anti-inflammatory interleukin IL-10. The control group consisted of 33 women with an uncomplicated pregnancy who were observed in the women's consultation department of the Chernivtsi regional perinatal center.

It was established that concentrations of melatonin and PlGF were significantly lower in women with preeclampsia compared to healthy pregnant women. In particular, the average level of melatonin in the preeclampsia group was 30.98 pg/ml and 55.20 pg/ml in the control group ($p=0.029$). Similarly, the mean level of PlGF in the preeclampsia group was 40.03 pg/ml and 213.31 pg/ml in the control group ($p<0.0001$). In contrast, we observed higher levels of the pro-inflammatory cytokine interleukin-6 (IL-6) and the anti-inflammatory cytokine interleukin-10 (IL-10) in the preeclampsia group than in the control group. The average concentration of IL-6 in the group of women whose pregnancy was complicated by preeclampsia was 270.79 pg/ml, while in the control group, it was 224.30 pg/ml ($p=0.022$). Similarly, the average concentration of IL-10 in the group of pregnant women with preeclampsia was 41.90 pg/ml and 30.73 pg/ml in the control group ($p=0.018$). In women with uncomplicated pregnancies, the interaction between proinflammatory interleukin-6 and melatonin can be described using a statistical regression equation.

We also carried out a prognostic assessment of the influence of the biochemical parameters studied by us on the results of the pregnancies of the examined patients. Melatonin, if it is present in the blood of a pregnant woman in a concentration higher than our established threshold values (6.71 pg/ml), with a high degree of reliability ($p=0.00173$) reduces the chances of the appearance of clinical manifestations of severe preeclampsia.

Based on the presented data, we conclude that placental dysfunction, which accompanies preeclampsia, in particular, leads to a violation of the synthesis of melatonin, which is an antioxidant, which causes disorders in the tissues of the mother, placenta, and fetus and, as a result, provokes the appearance of the clinical manifestations of preeclampsia.

The scientific novelty of the obtained results. For the first time, a comprehensive determination of melatonin, placental growth factor, and representatives of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines (IL-6 and IL-10) was performed in women whose pregnancy was complicated by preeclampsia in the 3rd trimester. For the first time, the interaction between the pro-inflammatory interleukin IL-6 and melatonin

against the background of preeclampsia was observed, which was described using a statistical regression equation. For the first time, a prognostic assessment of some biochemical parameters, particularly melatonin, was carried out in the development of clinical manifestations of severe preeclampsia. For the first time, the pathogenetic relationships between melatonin, placental growth factor, and cytokines in preeclampsia were revealed and their clinical significance was monitored.

The practical significance of the obtained results. New approaches have been developed and implemented in practical medicine for the diagnosis, prognosis, and prevention of preeclampsia in pregnant women against the background of disruption of the pineal gland and the associated melatonin deficiency in the mother and fetus. Prognostic markers of the risk of developing maternal disorders associated with melatonin deficiency based on sleep disorders manifested during pregnancy complicated by preeclampsia are proposed.

Keywords: pregnancy, pineal gland, placenta, preeclampsia, melatonin, cytokines, placental dysfunction, utero-placental area, arterial hypertension.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких відображено основні результати дослідження:

1. Савка РФ, Бербець АМ. Шишкоподібна залоза і прееклампсія – сучасний погляд на проблему (огляд літератури). Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2022;21(2):73-9. doi: [10.24061/1727-0847.21.2.2022.28](https://doi.org/10.24061/1727-0847.21.2.2022.28) (Дисертант опрацював огляд літератури, підготував статтю до друку)

2. Savka RF, Berbets AM, Barbe AM, Yuzko OM, Radu MR. Changes in concentrations of melatonin, PlGF, and cytokines in women with preeclampsia. Journal of Medicine and Life. 2023;16(3):471-6. doi: [10.25122/jml-2022-0283](https://doi.org/10.25122/jml-2022-0283) (Дисертант виконав дослідження, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив отримані результати, підготував статтю до друку).

3. Савка РФ, Бербець АМ, Приймак СГ, Юзько ОМ, Бербець ДА. Вплив мелатоніну на кількість цитокінів при прееклампсії. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2023;13(2):98-106. doi: [10.24061/2413-4260.XIII.2.48.2023.14](https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIII.2.48.2023.14) (Дисертант виконав дослідження, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив отримані результати, підготував статтю до друку).

4. Savka RF, Berbets AM. Sleep disorders and changes in melatonin concentrations in pregnant women with preeclampsia. Cell Organ Transpl. 2023; 11(2):in press. Available from: <https://doi.org/10.22494/cot.v11i2.158>

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	11
ВСТУП	12
РОЗДІЛ 1 ШИШКОПОДІБНА ЗАЛОЗА ТА ЇЇ ГОРМОН МЕЛАТОНІН.	17
РОЛЬ ШИШКОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ В ФІЗІОЛОГІЇ ТА ПАТОЛОГІЇ ЖІНОЧОЇ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ ТА В РОЗВИТКУ ПРЕЕКЛАМПСІЇ (огляд літератури)	
1.1 Шишкоподібна залоза та мелатонін: короткі відомості	17
1.2 Прееклампсія: основні дані щодо патогенезу	18
1.2.1 Прееклампсія і мелатонін	19
1.2.2 Прееклампсія і цитокіни	20
1.3 Розлади сну під час вагітності	21
1.4 Плацентарний фактор росту (PlGF), мелатонін і прееклампсія	22
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	27
2.1 Анкетування вагітних жінок щодо якості сну	27
2.2 Визначення показників мелатоніну крові вагітних жінок	28
2.3 Визначення рівнів про-та протизапальних цитокінів в крові вагітних жінок	28
2.4 Визначення рівнів фактору росту плаценти PlGF в крові вагітних жінок і в пуповинній крові	29
2.5 Ультразвукові дослідження	30
2.6 Визначення індексу маси тіла	30
2.7 Визначення темного та світлого часу доби	31
2.8 Статистичні методи обробки результатів	31
2.9 Етичне схвалення дослідження	31
РОЗДІЛ 3 РОЗЛАДИ СНУ У ВАГІТНИХ, ЧИЯ ВАГІТНІСТЬ УСКЛАДНИЛАСЬ ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ В ІІІ ТРИМЕСТРІ ГЕСТАЦІЇ	33
3.1 Анкетування жінок, чия вагітність ускладнилась прееклампсією, щодо розладів сну	33

3.2 Клініко-статистична характеристика перебігу вагітності та пологів, а також стану плода у жінок, вагітність яких ускладнилася преєклампсією в III триместрі	45
3.3 Макроскопічні характеристики плацент та дані щодо гістологічного дослідження плацент	54
3.4 Стан новонароджених та перебіг післяпологового періоду у жінок, включених до груп дослідження	64
РОЗДІЛ 4 ЗМІНИ КОНЦЕНТРАЦІЙ МЕЛАТОНІНУ, ПЛАЦЕНТАРНОГО ФАКТОРУ РОСТУ ТА ЦИТОКІНІВ В КРОВІ ЖІНОК, ЧИЯ ВАГІТНІСТЬ УСКЛАДНИЛАСЬ ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ	69
4.1 Клінічна характеристика груп спостереження	69
4.2 Рівні мелатоніну в крові жінок, чия вагітність ускладнилась преєклампсією в III триместрі	71
4.3 Зміни концентрацій плацентарного фактору (PlGF) росту у жінок, чия вагітність ускладнилась преєклампсією в III триместрі	74
4.4 Зміни концентрацій прозапальних та протизапальних цитокінів у жінок, чия вагітність ускладнилась преєклампсією в III триместрі	75
АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	81
ВИСНОВКИ	94
РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ПРАКТИЧНОГО ВИКОРИСТАННЯ	96
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	97
ДОДАТОК А	131
ДОДАТОК В 1	132
ДОДАТОК В 2	145

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

AUC	area under curve (площа під ROC-кривою)
ELISA	enzyme-linked immune sorbent assay (ферментний імуносорбентний аналіз)
ІНС	immune-histochemical (імуногістохімічний)
IL-1 β	interleukine-1-beta (інтерлейкін-1-бета)
IL-6	interleukine-6 (інтерлейкін-6)
IL-4	interleukine-4 (інтерлейкін-4)
IL-10	interleukine-10 (інтерлейкін-10)
PLGF	placental growth factor (плацентарний фактор росту)
ROC-крива	receiver operating characteristic curve («крива похибок»)
s-FLT	soluble FMS-like tyrosin kinase (розчинна FMS-подібна тирозин-кіназа)
TNF- α	tumor necrotizing factor- α (фактор некрозу пухлин- α)
VEGF	vascular endothelial growth factor (ендотеліальний фактор росту судин)
ЗРП	затримка росту плода
ІМТ	індекс маси тіла
ПД	плацентарна дисфункція
ПЕ	пreeклампсія
ПН	плацентарна недостатність
СЗРП	синдром затримки внутрішньоутробного росту плода
УЗД	ультразвукове дослідження

ВСТУП

Актуальність теми. Преєклампсія (ПЕ), як відомо, будучи системним захворюванням системи мати-плацента-плід, є характерним не тільки для вагітності людини [5, 30, 121, 126, 131]. Преєклампсія характеризується артеріальною гіпертензією, ураженням інших органів: нирок, печінки, зміною стану крові та, нерідко, затримкою розвитку плода [7, 32, 116, 123]. Отже, ключовою ланкою в патогенезі преєклампсії є плацентарна дисфункція. Крім продукції плацентою патологічних молекул, зокрема sFlt-1, що є наслідком слабкої інвазії трофобласту в I триместрі вагітності [73, 76, 124, 169, 175, 176], значну роль у розвитку зазначеного патологічного стану відіграє гіпоксично-реперфузійне пошкодження тканини плаценти [11, 15, 117, 121, 159]. Це пошкодження безпосередньо пов'язане з надмірною секрецією тканиною плаценти антиангіогенних молекул [160, 264] і недостатньою проангіогенних молекул, зокрема, плацентарного фактору росту судин PlGF [13, 15, 143, 267]. Таким чином, в організмі матері виникає масивна ендотеліальна дисфункція, яка прогресивно призводить до підвищення резистентності периферичних судин та активації прокоагулянтних механізмів та імунної відповіді [9, 108, 194], зокрема до збільшення продукції прозапальних та зниження протизапальних цитокінів [11, 59, 106, 194]. В подальшому існує загроза прогресування преєклампсії як патологічного стану, що супроводжується підвищенням артеріального тиску, системною поліорганною недостатністю і навіть набряком головного мозку та судомами [32, 34, 149, 179, 223].

Провідними українськими науковцями, які досліджують проблему, є В.І. Медведь, С.І. Жук, В.В. Камінський, Ю.П. Вдовиченко, С.М. Геряк, С.М. Янюта, І.В. Каліновська та багато інших. Серед зарубіжних авторів провідна роль в цьому питанні А. Baschat, J.S. Barry (США), М. Parra-Saavedra (Іспанія). Водночас, дотепер остаточно не встановлено патогенетичний взаємозв'язок між станом нейроендокринної системи вагітних, зокрема, шишкоподібної залози (епіфізу), та формуванням преєклампсії; не вивчено вплив світлового режиму на перинатальні результати. Порівняно нещодавно (в 1970-х роках) шишкоподібну залозу було визнано активним ендокринним органом, що функціонує у дорослих. Переважна

більшість публікацій щодо роботи шишкоподібної залози в нормі та при різних патологічних станах базуються на експериментальних даних [14, 112, 260]; порівняно невелика кількість робіт присвячена вивченню ролі епіфіза при захворюваннях та патологічних станах у людей. З часів виходу класичної монографії В.І. Грищенка «Роль епіфізу в фізіології та патології жіночої статеві системи» (1979) вкрай мало авторів, як вітчизняних, так і закордонних, цікавилися змінами роботи шишкоподібної залози при патології вагітності і пологів. Тому розлади функції шишкоподібної залози у вагітних та роділь часто не діагностуються, відповідно, неясним залишається вплив даного органу на ускладнення вагітності та пологів, а також на розвиток прееклампсії.

Мета дослідження: Покращити діагностику та оптимізувати шляхи прогнозування патології вагітності та пологів, пов'язаної зі змінами стану шишкоподібної залози при прееклампсії.

Завдання дослідження:

1. Вивчити розлади сну у жінок з прееклампсією за допомогою анкетування вагітних в нормі та при патології (прееклампсія вагітних) щодо порушення сну.
2. Визначити рівні мелатоніну у вагітних жінок залежно від терміну вагітності в нормі та при патології (прееклампсія вагітних).
3. Встановити рівні про- та протизапальних цитокінів у вагітних жінок в нормі та при прееклампсії.
4. Визначити рівні плацентарного фактору росту судин (PIGF) у вагітних жінок в нормі та при прееклампсії.
5. Вивчити патогенетичний зв'язок між розладами функції шишкоподібної залози та розвитком прееклампсії.
6. На основі отриманих даних, розробити прогностичну модель спрямовану на покращення перинатальних результатів при розладах роботи шишкоподібної залози на фоні прееклампсії вагітних.

Об'єкт дослідження: патологія вагітності та пологів, пов'язана з прееклампсією, та роль шишкоподібної залози в її розвитку.

Предмет дослідження: особливості змін концентрацій мелатоніну, показників стану фетоплацентарного комплексу та цитокінів у вагітних з преєклампсією.

Методи дослідження: загальноклінічні, біохімічні, біофізичні, імунологічні, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів.

В роботі проведено комплексне дослідження оцінки впливу шишкоподібної залози на перебіг вагітності, пологів, розвиток плацентарної дисфункції та перинатальні наслідки при преєклампсії, що дозволило виявити нові патогенетичні аспекти розвитку преєклампсії та реалізувати нові підходи у прогнозуванні розвитку та прогресування даного ускладнення вагітності.

Отримано нові наукові дані щодо взаємозв'язку між функцією шишкоподібної залози, зміною активності цитокінової ланки імунної системи та показниками гомеостазу фетоплацентарного комплексу, а саме, плацентарним фактором росту судин, у вагітних жінок при клінічно діагностованій преєклампсії в III триместрі вагітності. Виявлено, що при вказаній патології в крові вагітних спостерігається зниження концентрацій мелатоніну та плацентарного фактору росту, та підвищення рівнів прозапальних цитокінів. Вперше відстежено взаємодію між прозапальним інтерлейкіном ІЛ-6 та мелатоніном на фоні преєклампсії, яку описано за допомогою рівняння статистичної регресії.

Вперше здійснено прогностичну оцінку значення деяких біохімічних показників, зокрема, мелатоніну, в розвитку клінічних проявів тяжкої преєклампсії.

Результати здійсненого системного аналізу та проведеного дослідження дозволили вперше розкрити патогенетичні взаємозв'язки між мелатоніном, плацентарним фактором росту та цитокінами при преєклампсії та відстежити їхнє клінічне значення.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено і впроваджено в практичну медицину нові підходи для діагностики, прогнозування та профілактики преєклампсії вагітних на фоні порушення роботи шишкоподібної залози та пов'язаного з цим дефіциту мелатоніну в організмі матері та плода. Запропоновано

прогностичні маркери ризику розвитку порушень стану матері, пов'язаних з дефіцитом мелатоніну, на основі розладів сну, що проявляються під час вагітності, ускладненої прееклампсією.

Теоретичні положення дисертації та практичні рекомендації за результатами досліджень впроваджені та використовуються в навчальному процесі Буковинського державного медичного університету на додипломному та післядипломному етапах освіти лікарів.

Запропонований комплекс діагностичних та лікувальних заходів впроваджено в лікувальну практику Чернівецького обласного перинатального центру, міського клінічного пологового будинку № 2 міста Чернівці.

Зв'язок дисертації з науковою роботою кафедри. Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри акушерства і гінекології Буковинського державного медичного університету «Збереження та відновлення репродуктивного здоров'я жінок та дівчат при акушерській і гінекологічній патології». Державний реєстраційний номер: 0121U110020. Термін виконання: 01.2021–12.2025 рр.

Особистий внесок здобувача. Дисертантом, сумісно з науковим керівником, доктором медичних наук, доцентом, професором кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету А.М. Бербецем, сформульовано ідею, мету дисертаційної роботи та розробку завдань дослідження. Автором особисто здійснено розробку основних теоретичних і практичних положень роботи, проведено аналіз літературних джерел, в тому числі в базах наукових публікацій Scopus та Web of Science. Здобувач самостійно виконав підбір пацієнтів до клінічних груп; набір і обробку біологічних матеріалів, необхідних для виконання поставлених завдань; здійснив клінічні, акушерські та спеціальні інструментальні дослідження, статистичну обробку, аналіз та узагальнення отриманого масиву наукових даних, стаціонарне лікування та розродження більшості пацієнток, які мали ускладнений перебіг вагітності та були включені до груп дослідження. Дисертант написав усі розділи дисертації, сформулював висновки і практичні рекомендації. У наукових працях, опублікованих із співавторами, здобувачем самостійно зібрано та оброблено матеріал, здійснено

огляд літератури за темою дисертації, узагальнено та сформульовано висновки. При підготовці наукових праць, які опубліковані у співавторстві, використано клінічний матеріал, статистичні дані та огляд літератури автора.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації оприлюднені на Міжнародному симпозіумі «Теорія та практика репродукції людини» (27-28 травня 2022 року), на Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інновації та онкопрофілактика в акушерсько-гінекологічній практиці» (18-19 листопада 2022 року) та на щорічних науково-практичних конференціях співробітників Буковинського державного медичного університету (Чернівці, 2020-2023).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 3 наукові праці, з них 2 статті у фахових виданнях, рекомендованих МОН України для опублікування результатів дисертаційних робіт, причому одне з цих періодичних видань індексується наукометричною базою Scopus, Q4. Також опубліковано 1 статтю в закордонному періодичному виданні з наукового напрямку, за яким підготовлено дисертацію, індексованому в наукометричній базі даних Scopus (видання належить до Q3 за класифікацією Scimago).

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 96 сторінках машинописного тексту, включаючи 12 таблиць та 37 рисунків, і складається із вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», 3 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, що містить 281 джерело (176 латиницею, 105 кирилицею), та додатків. Бібліографічний опис джерел літератури і додатки викладено на 49 сторінках.

РОЗДІЛ 1

ШИШКОПОДІБНА ЗАЛОЗА ТА ЇЇ ГОРМОН МЕЛАТОНІН. РОЛЬ ШИШКОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ В ФІЗІОЛОГІЇ ТА ПАТОЛОГІЇ ЖІНОЧОЇ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ ТА В РОЗВИТКУ ПРЕЕКЛАМПСІЇ

(огляд літератури)

1.1 Шишкоподібна залоза та мелатонін: короткі відомості

Шишкоподібна залоза (в англomовній літературі pineal gland) або епіфіз – важливий ендокринний орган, що відповідає за зміни добового ритму в організмі людини [13, 14, 27]. Цьому органу та його фізіології присвячено досить багато наукових робіт, що вийшли останніми роками [14, 15, 20, 38]. Відомо, що епіфіз розташовується в ділянці III мозкового шлуночка [14, 51], в борозенці між задніми відділами зорових горбів, яка з'єднана з головним мозком порожнистою ніжкою, що йде до намету третього шлуночка. За формою залоза нагадує соснову шишку, яка рідко коли досягає 1 см в довжину [14, 52, 62]. Шишкоподібна залоза вкрита сполучнотканинною капсулою, що дає «перекладини» всередину тканини органу, яка, в свою чергу, складається з пінеалоцитів [14, 15]. Кровопостачання шишкоподібної залози рясне і забезпечується гілками передньої, середньої і задньої мозкових артерій. Між залозою і кровотоком немає гематоенцефалічного бар'єру [15, 77], отже, секретовані гормони потрапляють безпосередньо в кров і не депонуються в тканині шишкоподібної залози.

Найважливішим гормоном шишкоподібної залози вважається мелатонін, що є похідним триптофану – незамінної амінокислоти [72, 82, 84]. Мелатонін є сильним природним антиоксидантом [87, 90, 91]; його молекула захищає мембранний та ядерний компоненти клітини від дії вільних радикалів [11, 12, 14, 93], причому сама молекула мелатоніну до вільного радикалу не окислюється [11, 15]. Існують мембранні та ядерні рецептори до мелатоніну; вони зустрічаються у двох ізоформах, які позначаються «M1» та «M2» [25], причому найбільша густина

рецепторів виявлена в ЦНС людини [120, 267], але також значна кількість їх локалізована в матці та яєчнику [11, 15] та в плаценті [11, 12]. Таким чином, мелатонін має чимале клінічне значення при нормальній та патологічній вагітності, про що буде сказано нижче.

1.2 Преєклампсія: основні дані щодо патогенезу

Преєклампсія – це системний розлад системи «мати-плацента-плід», який є специфічним для вагітності людини [5, 101]. Преєклампсія характеризується появою вперше виявленої гіпертензії в терміні вагітності після 20 тижнів, а також ураженням інших органів, в першу чергу нирок, розладами функції печінки, змінами стану крові та – часто – затримкою росту плода [6, 7, 9]; таким чином, ключовою ланкою патогенезу преєклампсії є дисфункція плаценти. Окрім продукування плацентою патологічних молекул, зокрема, sFlt-1, що є наслідком неякісної інвазії трофобласту в першому триместрі вагітності [39, 73, 74, 76, 124], значну роль в розвитку згаданого патологічного стану відіграє гіпоксично-реперфузійне пошкодження тканини плаценти [5, 11, 121]. Це пошкодження безпосередньо пов'язано з надмірною секрецією тканиною плаценти анти-ангіогенних молекул та недостатньою – про-ангіогенних, зокрема, плацентарного фактору росту судин, PlGF [74, 76, 79]. Таким чином, в материнському організмі виникає масивна ендотеліальна дисфункція, що прогресивно призводить до підвищення опору периферійних судин та активації прокоагулянтних механізмів та імунної відповіді [108, 124], зокрема, до підвищення продукування прозапальних та зниження протизапальних цитокінів [11, 12, 59]. Таким чином, існує небезпека прогресування преєклампсії як патологічного стану, що супроводжується високим артеріальним тиском, системною поліорганною недостатністю та навіть набряком мозку та судомою [9, 18, 22]. Навіть у високорозвинених країнах преєклампсія є причиною до 15% випадків в статистиці материнської смертності [50, 65]. Після розродження патологічні зміни в материнському організмі, що викликані преєклампсією, регресують не одразу [89, 96]. Жінки, що перенесли це ускладнення

вагітності, мають вищі шанси на розвиток гіпертонічної хвороби в подальшому, що зумовлено залишковими явищами ендотеліальної дисфункції, яка, в свою чергу, є результатом оксидативного стресу клітин ендотелію [29, 32, 35]. Більше того, деякі дослідники вважають, що подібна проблема стосується і дітей, народжених матерями, що перенесли преєклампсію; таким чином, ці діти в подальшому належать до групи ризику з розвитку гіпертонічної хвороби, а також таких метаболічних розладів, як цукровий діабет I типу та ожиріння [10, 44].

Отже, хоч преєклампсія і вважається захворюванням матері, її радше слід розглядати, як патологічний стан плаценти, що відображається на здоров'ї як матері, так і плода [62]. Оскільки ключовим фактором плацентарних розладів є оксидативний стрес [5, 15], багато дослідників розглядають мелатонін, як потенційно корисну опцію для лікування преєклампсії [15, 20, 64, 84, 91].

1.2.1 Преєклампсія і мелатонін

Як вже згадувалося, мелатонін є сильним природнім антиоксидантом. У цьому випадку він діє прямим і непрямим шляхом. Прямий шлях полягає у ефективному видаленні форм атомарного кисню з клітин безпосередньо молекулою мелатоніну, тоді як непрямий шлях включає в себе активацію ендогенних антиоксидантних ензимів, а саме: глутатіон-пероксидази, глутатіон-редуктази, супероксид-дисмутази та каталази [77]. Під час нормальної вагітності рівень мелатоніну прогресивно зростає [11, 12]; є дані щодо співдружньої експресії рецепторів до мелатоніну та окситоцину в міометрії перед пологами та під час них [13, 90]. В літературі є повідомлення про зниження рівня мелатоніну при преєклампсії, причому ступінь зниження корелює з тяжкістю процесу [20, 64, 83].

Як було вказано вище, однією з основних патофізіологічних ланок преєклампсії є продукування плацентою молекули sFlt-1 (soluble FMS-like tyrosin-kinase-1) [74, 253]. Надмірна присутність цієї молекули в плазмі крові вагітних асоціюється з артеріальною гіпертензією, протеїнурією, тромбоцитопенією, гломерулярним ендотеліозом, підвищенням рівня печінкових ензимів тощо [7, 9,

18, 29]. У фізіологічному стані ця молекула знаходиться на поверхні мембран ендотеліоцитів і є рецептором до про-ангіогенних агентів, зокрема, до плацентарного фактору росту PlGF [74, 76, 108]. Гіпоксія викликає пост-трансляційне розщеплення ендогліну цього мембранного рецептору до його розчинної форми [124, 144]. В результаті, sFLT-1 здійснює анти-ангіогенну дію та погіршує стан ендотелію, продукування ж плацентарного фактору росту PlGF в цих умовах знижується. Дисфункція ендотелію призводить до підвищення його проникності, результатом чого є набряк тканин [175, 176]. Крім того, оксидативний стрес тканини плаценти викликає підвищення рівня активіну, який також є анти-ангіогенним фактором та посилює вазоконстрикцію шляхом стимуляції вироблення ендотеліну в ендотелії судин [184], що, у поєднанні з підвищенням концентрації sFlt-1, призводить до швидкого прогресування преєклампсії.

Зазначається, що у вагітних з преєклампсією відмічається зниження нічних концентрацій мелатоніну, порівняно зі здоровими вагітними [219], що може свідчити про розлад функціонування шишкоподібної залози при преєклампсії. Однак, зниження рівнів мелатоніну при даній патології викликається не тільки змінами в роботі епіфізу: відомо, що експресія двох найважливіших ферментів, необхідних для синтезу мелатоніну, а саме, аралкіламін-N-ацетилтрансферази та гідроксиіндол-O-метилтрансферази значно знижується в тканині плаценти у жінок, що мають преєклампсію, як і експресія рецепторів до мелатоніну обох типів (M1 і M2); отже, недостатнє синтезування мелатоніну плацентою при преєклампсії досить точно підтверджено [140, 142].

1.2.2 Преєклампсія і цитокіни

Щодо змін цитокінового профілю при преєклампсії: існують дані, що рівні прозапальних цитокінів, зокрема, TNF- α та IL-6, зростають при преєклампсії, тоді як концентрації протизапальних цитокінів, а саме, IL-4 та IL-10, знижуються [78]. Мелатонін навпаки, знижує секрецію прозапальних цитокінів, зокрема, TNF- α [8, 11, 12] та підвищує вироблення протизапальних цитокінів, а саме, IL-10 [269].

Отже, нормалізація рівнів мелатоніну може бути перспективним напрямком в лікуванні преєклампсії вагітних.

Щодо співвідношення між рівнями мелатоніну та плацентарного фактору росту PlGF, що є ключовим у патогенезі розвитку преєклампсії – даних в сучасній літературі вкрай мало, проте в одному з нещодавніх досліджень встановлено, що рівні як мелатоніну, так і плацентарного фактору росту знижуються в пуповинній крові, набраній під час пологів у жінок, чия вагітність ускладнилася затримкою внутрішньоутробного росту плода [16].

Отже, можна зробити висновок, що преєклампсія – складний патологічний процес, значну роль у розвитку якого грає зниження рівнів мелатоніну в організмі вагітної, що є наслідком дисфункції шишкоподібної залози та плаценти. Для розкриття деталей цього патофізіологічного механізму необхідні подальші дослідження.

1.3 Розлади сну під час вагітності

В даний час розлади сну під час вагітності є предметом багатьох досліджень. За даними деяких дослідників, 66-94% вагітних жінок скаржаться на безсоння різного ступеня вираженості [14]. Доведено, що безсоння під час вагітності пов'язане з підвищеним ризиком передчасних пологів [53, 96]. Зокрема, у роботі Jennifer N. Felder та інших співавторів (2017), було відображено, що безсоння у вагітних жінок пов'язане у 1,3 рази вищим ризиком передчасних пологів. У цьому дослідженні взяли участь 2265 вагітних жінок з розладами сну; жінки з розладами сну були старшого віку (старше 34 років), і мали гіпертонічні розлади та надмірну вагу, яка пов'язана з вагітністю, а також мали майже вдвічі більший ризик передчасних пологів, порівняно зі здоровими вагітними жінками, і передчасного розриву плодових оболонок при вагітності до 34 тижнів [14].

Інша публікація описує циркадний ритм, що пов'язаний із запуском пологів, включаючи експресію рецепторів мелатоніну в матці під час доношеної вагітності та взаємодію між мелатоніном і окситоцином вночі. Крім того, останні клінічні

дослідження демонструють важливість індукованого світлом інгібування вироблення мелатоніну в розвитку розладів цієї системи. Також ці автори виявили, що блокування коротких світлових хвиль у синій частині видимого спектру відновлює нічну секрецію мелатоніну. Тому коригування спектрального складу штучного світла може сприяти успішній біологічній адаптації, в тому числі стосовно репродуктивної сфери [53].

У багатьох випадках автори розглядають апное і пов'язані з ним розлади сну. Тому Kneitel A. та співавтори (2018) визначили, що обструктивне апное у вагітних призводить до затримки розвитку плода [24].

Цікаво, що порушення сну пов'язані з підвищенням рівня прозапальних цитокінів у вагітних жінок, що також може спричинити несприятливий результат вагітності. Дуже мало публікацій присвячено безсонню під час вагітності, що виникає «без видимої причин». Недостатньо уваги надається цій проблемі при такому ускладненні вагітності, як преєклампсія. Також приділяється дуже мало уваги світловому режиму вагітних.

Лікування розладів сну під час вагітності описують S. Chaudhry, L.C. Sasser (2018). Зокрема, враховано дані світової літератури щодо застосування мелатоніну, бензодіазепінів, антигістамінних та седативних засобів. Про мелатонін: є докази того, що цей гормон може змінити масу тіла при народженні та подовжити вагітність у лабораторних тварин. У той же час, за даними різних авторів, до 1% вагітних жінок в США приймають мелатонін під час вагітності як біологічну добавку, оскільки Управління з контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів [14] не регулює його обіг. Тому необхідні подальші дослідження безпеки мелатоніну під час вагітності.

1.4 Плацентарний фактор росту (PIGF), мелатонін і преєклампсія

Плацентарний (судинний) фактор росту є ангіогенним білком, який найбільше виражено експресується під час вагітності. Його концентрація добре корелює з функцією плаценти. Плацентарний фактор росту (PIGF) належить до

сімейства білків фактора росту судинного ендотелію (VEGF). Він має тривимірну структуру, що складається з 149 амінокислот. Порівняння з VEGF-A виявило подібність між двома білками, при цьому 53% амінокислотних послідовностей ідентичних між двома білками. VEGF-A був описаний у 1989 році [242].

PlGF, як і інші білки сімейства VEGF, є секретованим димерним глікопротеїном з характерним цистиновим вузлом. Характеризується вузол цей наявністю восьми просторово вирівняних цистеїнів, які беруть участь в утворенні внутрішньо- та міжмолекулярних дисульфідних зв'язків [108]. Винахід PlGF приписується італійській вченній Dr. Maria Graziella Persico, яка описала вперше PlGF у 1991 році. Вона виявила при дослідженні ангіогенного потенціалу плацентарної людини тканини, тому цей білок назвали «фактором росту плаценти» [143].

У 1993 році виявлено було ген людини і його розташування, що кодує утворення PlGF. Він розташований на хромосомі 14 і складається з семи екзонів довжиною 13,7 kb [176]. Описано чотири ізоформи PlGF людини: PlGF-1, PlGF-2, PlGF-3 і PlGF-4 і складаються з 131, 152, 203 і 224 відповідно амінокислот. Вважається, що PlGF-1 і PlGF-2 є основними ізоформами цього фактора і переважно експресуються в плаценті під час вагітності. Крім розміру, ізоформи PlGF також відрізняються тривалістю їх секреторних властивостей і спорідненістю зв'язування з рецепторами [151].

Ранні дослідження, проведені в 1990-х роках на здорових мишах, показали, що PlGF не впливає на ріст і розвиток судин. Однак у дослідженнях, що включали "вимкнення" синтезу PlGF, експериментальні миші, що зазнали впливу патологічних станів, таких як ішемія, запалення та рак, показали серйозні порушення ангіогенної здатності. Їхня недостатня адаптаційна здатність підкреслює роль PlGF у патологічному ангіогенезі [24].

PlGF здійснює свій ангіогенний ефект через прямі та непрямі механізми, індукуючи димеризацію та фосфорилування рецепторів. PlGF активує безпосередньо ендотеліальні клітини, макрофаги та гемопоетичні клітини-попередники шляхом зв'язування з мембранним рецептором, під назвою fms-like-

tyrosin-kinase-1 (Flt-1), і, роблячи це, не тільки інеціює сам запускає ангиогенез, але і збільшує чутливість клітини до судинного ендотеліального і фактору росту VEGF. PlGF діє опосередковано, витісняючи рецептори судинного ендотеліального фактора росту, тоді як розчинна форма цього рецептора, розчинна fms-подібна тирозинкіназа-1 (sFlt-1), надлишково експресується преекламптичною плацентою, має антиангіогенну дію, оскільки зв'язується з PlGF і VEGF у крові, знижуючи їх біодоступність і тим самим зменшуючи їх взаємодію з іншими мембранними ангиогенними рецепторами [96].

Отже, PlGF має ангиогенну дію в материнсько-плодовому комплексі та позитивно впливає на розвиток трофобласта; він широко відомий як ознака прогнозу та діагностики прееклампсії [2]. Крім того, ця молекула привернула увагу багатьох дослідників, особливо щодо плацентарної недостатності або дистресу плода. Наприклад, Larissa N. Bligh, Ristan M. Greer і Sailesh Kumar (2016) виявили, що зниження рівня PlGF було пов'язане з нижчими оцінками за шкалою Апгар, аномальними змінами частоти серцевих скорочень плода під час пологів і зміною рН навколишнього середовища артерії пуповини, характерні для гіпоксії у плода [226].

Sebastian Kwiatkowski та його колеги (2016) виявили, що коли кровотік у матковій артерії та пуповині порушується, що проявляється як «ішемічний плацентарний синдром», зміна співвідношення між PlGF та sFlt-1, як повідомляється, на користь другого [190]. Автори також виявили чітку негативну кореляцію між концентрацією PlGF у плазмі крові вагітних і ступенем порушень кровотоку в матковій артерії та артерії пуповини [143, 144].

Крім того, Zoe A. Broere-Brown та співавтори (2017) продемонстрували у великій кількості випадків (3461 пологів), що низькі рівні PlGF у пуповинній крові, зібраній під час пологів, пов'язані з низькою вагою при народженні та наявністю затримки внутрішньоутробного росту плода, а отже, плацентарної дисфункції [13, 24]. Зв'язок між зниженими рівнями PlGF і плацентарною дисфункцією підтверджується й іншими публікаціями [2, 18]; у деяких з них відзначено порушення ангиогенезу під час вагітності, пов'язані з дефіцитом PlGF [24, 53, 96].

Виходячи з вищевикладеного, можна зробити висновок, що при зниженні рівня PlGF (як в плазмі крові вагітної жінки, так і в пуповинній крові) є надійним діагностичним критерієм преєклампсії та пов'язаної з нею плацентарної дисфункції.

Висновки до розділу:

1. Мелатонін – це гормон, який виділяється шишкоподібною залозою людини та забезпечує ритм добовий організму. Гормон цей діє, як анти-оксидант, впливає на процес вагітності та пологів, а також деякої певної мірою впливає на плід, захищаючи його від стресу.

2. Преєклампсія – це порушення системи «мать-плацента-плід», що проявляється підвищенням артеріального тиску, яке вперше виявляється при терміні вагітності більше 20 тижнів, а також і ураженням інших органів-мішеней, головним чином нирок матері. Під час преєклампсії в організмі матері виникає важка ендотеліальна дисфункція, що поступово призводить до підвищення периферичного судинного опору та активації прокоагулянтних механізмів та імунних реакцій.

3. У вагітних жінок з преєклампсією нічний рівень мелатоніну знижений, порівняно зі здоровими вагітними жінками, що може свідчити про дисфункцію епіфіза при преєклампсії. Є докази того, що рівні запальних цитокінів підвищуються при преєклампсії, тоді як рівні протизапальних цитокінів знижуються. Мелатонін зменшує секрецію запальних цитокінів і, за деякими даними, збільшує вироблення організмом протизапальних цитокінів; втім, щодо протизапальних цитокінів дані літератури дещо різняться.

4. Зниження рівня PlGF (як у плазмі крові вагітних жінок, так і в пуповинній крові) є надійним діагностичним критерієм преєклампсії та дисфункції плаценти.

5. Наявність порушень сну під час вагітності є поширеним клінічним проявом, пов'язаним із ускладненнями вагітності та пологів, такими як гіпертензивні розлади під час вагітності та преєклампсія.

6. Необхідно подальші дослідження для вивчення та виявлення патофізіологічного зв'язку між перерахованими показниками, щоб визначити їх роль у фізіологічній вагітності та вагітності, ускладненій прееклампсією.

Результати розділу висвітлено в наукових працях автора

1. Савка РФ, Бербець АМ. Шишкоподібна залоза і прееклампсія – сучасний погляд на проблему (огляд літератури). Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2022;21(2):73-9. doi: [10.24061/1727-0847.21.2.2022.28](https://doi.org/10.24061/1727-0847.21.2.2022.28)

2. Savka RF, Berbets AM, Barbe AM, Yuzko OM, Radu MR. Changes in concentrations of melatonin, PlGF, and cytokines in women with preeclampsia. Journal of Medicine and Life. 2023;16(3):471-6. doi: [10.25122/jml-2022-0283](https://doi.org/10.25122/jml-2022-0283)).

3. Савка РФ, Бербець АМ, Приймак СГ, Юзько ОМ, Бербець ДА. Вплив мелатоніну на кількість цитокінів при прееклампсії. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2023;13(2):98-106. doi: [10.24061/2413-4260.XIII.2.48.2023.14](https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIII.2.48.2023.14)

4. Savka RF, Berbets AM. Sleep disorders and changes in melatonin concentrations in pregnant women with preeclampsia. Cell Organ Transpl. 2023; 11(2):in press. Available from: <https://doi.org/10.22494/cot.v11i2.158>

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

При проведенні досліджень нами були використані наступні методи: загальноклінічне та спеціальне акушерське обстеження (з'ясування скарг, збір анамнезу, загальносоматичний лікарський огляд, акушерське обстеження, ультразвукові вимірювання), а також спеціальні методи дослідження, наведені нижче.

2.1 Анкетування вагітних жінок щодо якості сну

Проведено анкетування 50-ти вагітних з преєклампсією; наявність преєклампсії діагностували за систолічним артеріальним тиском $AT \geq 140$ мм рт.ст. та діастолічним $AT \geq 90$ мм рт.ст. при двохкратному вимірі з інтервалом більше ніж 4 години, або ≥ 160 мм рт.ст. та діастолічним артеріальним тиском ≥ 110 мм рт.ст., при однократному вимірюванні, а також за наявністю протеїнурії ≥ 300 мг за 24-годинний збір сечі [11-15]. Усі жінки досліджуваної групи мали термін вагітності в межах 30-32 тижнів вагітності, підтверджений розрахунком терміну пологів на основі першого дня останньої менструації, УЗД першого триместру вагітності (11-13 тижнів). Контрольну групу для нашого дослідження склали 33 жінки з неускладненим перебігом вагітності, які спостерігалися у відділенні жіночої консультації Чернівецького обласного перинатального центру; термін вагітності також складав 30-32 тижні. Пацієнтки з екстрагенітальними захворюваннями (хронічна артеріальна гіпертензія, ожиріння, прегестаційний і гестаційний діабет, ендокринні захворювання, анемії та ін.) були виключені як з основної, так і з контрольної груп. Також ми виключали з дослідження пацієнток, про яких було відомо, що вони отримали профілактику преєклампсії аспірином (згідно Наказу МОЗ №151 від 24.01.2022 року). Це також стосувалося як дослідної, так і контрольної групи.

Вагітним ставилися питання про термін вагітності, в якому з'являлися скарги на порушення сну, характер розладів сну, частоту епізодів порушень сну (скільки разів на тиждень відмічався подібний стан) тощо.

Для опитування вагітних жінок, чия вагітність ускладнилась преєклампсією в III триместрі, а також пацієток з неускладненим перебігом гестації, використовувалась анкета, розроблена А.М. Бербецем та співавторами (А. Бербець, 2018, [11, 12]).

Анкета наведена в додатку В 2.

2.2 Визначення показників мелатоніну крові вагітних жінок

Для цього використовували набори мелатоніну ELISA виробництва IBL, Німеччина. Кров брали о 9:00, натще. Біохімічні показники та кров на мелатонін та інші брали в один і той же час, аналіз у всіх пацієнтів проводили в один і той же час доби.

Аналітичний принцип заснований на ферментно-імуній взаємодії. Антитіла проти мелатоніну адсорбувалися на мікролунках. Мелатонін, присутній у біологічних зразках і стандартах, буде зв'язуватися з адсорбованими антитілами. Доданий кон'югат біотину зв'язується з первинними антитілами. Після інкубаційного періоду незв'язані антитіла видаляються, а решта антитіл зв'язуються з комплексом HPR-стрептавідин-комплексом (HPR – horseradish peroxidase, пероксидаза хрому). Після інкубаційного етапу комплекс видаляли промиванням і додавали розчин субстрату. Колір продукту пропорційний кількості мелатоніну. Ферментативну реакцію зупиняють додаванням стоп-розчину. Оптичну щільність вимірювали при довжині хвилі світла 450 нм. Для визначення концентрації мелатоніну в біологічних зразках була побудована калібрувальна крива. Для дослідження використовували автоматичний імуноферментний аналіз термошейкер StatFax 2000. Вихідним матеріалом для дослідження служила венозна кров вагітних жінок.

2.3 Визначення рівнів про-та протизапальних цитокінів в крові вагітних жінок

Ці дослідження проводили з використанням реактивів фірми «Вектор-Бест» (Україна). Усі набори для визначення концентрації цитокінів, зокрема IL-6, IL-10, є імуноферментними. Відповідно до інструкцій до набору, вони містять лунки, що містять моноклональні антитіла, специфічні до окремого цитокіну для кожного набору. Також у перші 6 лунок планшету вносяться по 100 мкл зразків калібрувальних : 0, 5, 20, 50, 200 і 500 мкг/мл. У наступну пару лунок додають по 100 мкл контрольного зразка. Решта лунки заповнюють дослідними зразками – по 100 мкл. Смужки закривали стрічкою та інкубували при 37°C і на протязі 120 хвилин у термостатичному шейкері при 700 обертів за хвилину. Потім лунки промивають 5 разів спеціальним промивним розчином. Наступним кроком є використання кон'югатів №1 і №2. Спочатку в лунки планшета вносили по 100 мкл кон'югату № 1, потім лунки заклеювали стрічкою липкою та інкубували з температурою 37°C тривалістю у 60 хв у термостатичному шейкері з частотою 700 обертів за хвилину. Після того як проходило промивання процедуру повторювали з кон'югатом №2 (час інкубації 30 хвилин). Потім в кожну лунку додають по 100 мкл розчину тетраметилбензидину і витримують 25 хвилин при 18-25°C, потім використовують стоп-реагент. Оптичну густину вимірювали на спектрофотометрі в двохвильовому режимі: головний фільтр – 450 нм, опорний фільтр – в діапазоні від 620 до 655 нм. Вимірювання проводять через 2-3 хвилини після зупинки реакції, але не пізніше 10 хвилин після додавання зупиняючого реагенту. Для цього дослідження використовувався аналізатор StatFax 2000, автоматизований імуноферментний аналіз. Дослідним матеріалом для дослідження була венозна кров.

2.4 Визначення рівнів фактору росту плаценти PIGF в крові вагітних жінок і в пуповинній крові

Дослідження цих біохімічних показників проводиться за допомогою діагностичного набору виробництва IBL (Німеччина). Кожен набір розроблений для твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA) і заснований на принципі «сендвіча». Лунки мікропланшету покриті моноклональними антитілами проти унікального антигенного комплексу молекули PlGF. Зразки пацієнтів, що містять ендогенний PlGF, інкубували в лунках. Після промивання в лунки додавали PlGF-специфічні біотин-пов'язані поліклональні антитіла. Після відмивання та видалення незв'язаних антитіл в лунку додають ферментний комплекс «стрептавідин-пероксидаза хрому». І вже після інкубації незв'язаний ферментний комплекс видаляють промиванням. А кількість зв'язаної пероксидази пропорційна концентрації PlGF у зразку. І вже після додавання розчину субстрату інтенсивність кольору пропорційна концентрації PlGF у зразку пацієнта. Для дослідження використовували автоматичний термічний шейкер для імуноферментного аналізу StatFax 2000.

Біохімічні та імунологічні дослідження проводилися на базі лабораторії при обласному комунальному некомерційному підприємстві «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня».

2.5 Ультразвукові дослідження

Ультразвукове дослідження проводили на апараті УЗД «Toshiba Aplio 300» трансабдомінальним та трансвагінальним датчиками з частотою 5,0 та 7,5 МГц. Використовувались референтні діапазони, рекомендовані Fetal Medicine Foundation (<http://fetalmedicine.org>).

2.6 Визначення індексу маси тіла

Для об'єктивізації стану вагітних при включенні в досліджувану групу розраховували індекс маси тіла за такою формулою: $IMT = \text{вага (кг)} / \text{зріст}^2 \text{ (м)}$; Використали формулу, викладену на офіційному сайті Міністерства охорони

здоров'я України: <https://moz.gov.ua/article/health/jak-viznachtsi-optimalnu-vagu-formula-indeksu-masi-tila>. Враховано ІМТ, розрахований на основі ваги та зросту, зафіксованих в обмінній карті вагітної під час першого візиту до акушера-гінеколога після початку вагітності (кінець I триместру).

2.7 Визначення темного та світлого часу доби

Визначення темряви і світла протягом доби на момент розродження здійснюється за допомогою секундоміра на сайті <http://weather.com> географічно розташований у Чернівці, Україна.

2.8 Статистичні методи обробки результатів

Ми визначали статистичну значущість змін у клінічних дослідженнях за допомогою параметричних критеріїв Стьюдента та Фішера. Також використовували тест-Welch для різних зразків та U-test Mann-Whitney. Ми також застосовували Т-критерій Стьюдента для порівняння безперервних змінних між дослідженими групами, а також критерій тест “N-1” Хі-квадрат для порівняння категоріальних змінних. Для статистичного обчислення результатів аналізу біохімічних показників було проведено застосування тесту Welch для нерівних зразків. Різницю вважали статистично значущою при значенні “p”<0,05. При статистичній обробці матеріалів використовували обчислювальну техніку: IBM-PC-сумісна ЕОМ із наступним програмним забезпеченням: Microsoft Excel та програмного пакету Microsoft Office 365 з індивідуальною ліцензією, а також програмний продукт MedCalc, що призначений для статистичної обробки результатів та медичних і біологічних досліджень.

2.9 Етичне схвалення дослідження

Дослідження було схвалено Комісією з біологічної та медичної етики Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (протокол № 3 від 30 березня 2017 р. та протокол №4 від 22 грудня 2020 р.) і проводилась в суворих відповідно до Етичного кодексу Всесвітньої медичної асоціації (Гельсінська декларація) для експериментів із залученням людей.

Висновки до розділу:

1. Вивчався взаємозв'язок діяльності епіфіза, особливо секреції мелатоніну, зі станом плода і плаценти, якщо вагітність ускладнилася прееклампсією в III триместрі гестації.

2. Набір пацієнток для дослідження проводився послідовно з наступним анкетуванням, дослідженням біохімічних показників біологічних рідин (а саме, крові), диспансерним веденням та спостереженням за перебігом вагітності та пологами при прееклампсії.

Результати розділу висвітлено в наукових працях автора.

1. Савка РФ, Бербець АМ. Шишкоподібна залоза і прееклампсія – сучасний погляд на проблему (огляд літератури). Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2022;21(2):73-9. doi: [10.24061/1727-0847.21.2.2022.28](https://doi.org/10.24061/1727-0847.21.2.2022.28)

2. Savka RF, Verbets AM, Barbe AM, Yuzko OM, Radu MR. Changes in concentrations of melatonin, PlGF, and cytokines in women with preeclampsia. Journal of Medicine and Life. 2023;16(3):471-6. doi: [10.25122/jml-2022-0283](https://doi.org/10.25122/jml-2022-0283)

3. Савка РФ, Бербець АМ, Приймак СГ, Юзько ОМ, Бербець ДА. Вплив мелатоніну на кількість цитокінів при прееклампсії. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2023;13(2):98-106. doi: [10.24061/2413-4260.XIII.2.48.2023.14](https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIII.2.48.2023.14)

РОЗДІЛ 3

РОЗЛАДИ СНУ У ВАГІТНИХ, ЧИЯ ВАГІТНІСТЬ УСКЛАДНИЛАСЬ ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ В ІІІ ТРИМЕСТРІ ГЕСТАЦІЇ

3.1 Анкетування жінок, чия вагітність ускладнилась преекламписією, щодо розладів сну

З метою вивчення причин виникнення, термінів появи та характеру розладів сну у вагітних з преекламписією, що ускладнила перебіг вагітності в ІІІ триместрі, нами було проведено анкетування 50 жінок з означеною патологією. Ці жінки склали основну або дослідну групу. Наявність преекламписії діагностували за систолічним артеріальним тиском ≥ 160 мм ртутного стовпчика, або діастолічним артеріальним тиском ≥ 110 мм ртутного стовпчика, підтвердженням другим вимірюванням артеріального тиску протягом 10 хвилин, а також за наявністю протеїнурії ≥ 300 мг за 24-годинний збір сечі. Усі жінки досліджуваної групи мали термін вагітності в межах 30-32 тижнів вагітності, підтверджений розрахунком терміну пологів на основі першого дня останньої менструації, УЗД першого триместру вагітності (11-13 тижнів). У жодної жінки дослідної групи в першому триместрі не проводився розрахунок ризику преекламписії та не проводилась профілактика преекламписії аспірином. Пацієнтки з розумовими відхиленнями, поведінковими розладами, ознаками інфекційного процесу та важкою екстрагенітальною патологією були виключені з дослідження. Контрольну групу склали 33 вагітних з неускладненим перебігом гестації. Однак, три вагітні контрольної групи відмовилися заповнювати анкету щодо розладів сну, тому в цьому підрозділі контрольна група складається з 30 осіб.

Вагітним ставилися питання про термін, в якому з'являлися скарги на порушення сну (до 12 тижнів вагітності, 12-22 тижні вагітності, 22-30 тижнів вагітності, з 30 тижнів вагітності до терміну пологів), характер розладів сну

(«важко заснути», пробудження вночі 2 і більше разів, «втома та розбитість вранці»), частоту епізодів порушень сну (скільки разів на тиждень відмічався подібний стан) тощо. Крім того, окремо в анкетах ставилися питання щодо умов у приміщенні для сну вдома, зокрема, щодо наявності чи відсутності енергозберігаючих ламп. Для математичного обчислення нами був використаний інструмент «Порівняння пропорцій» («Comparison of proportions») програмного пакету MedCalc.

Результати анкетування вагітних жінок щодо якості їх сну наведені в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Результати анкетування вагітних жінок з преєклампсією щодо якості сну

	Група з преєклампсією (n=50)	Контрольна група (n=30)
Погіршення сну під час вагітності	44 (88%) *	21 (70%)
Значні погіршення сну під час вагітності (окрім однократного пробудження вночі після 30 тижнів)	36 (72%) **	7 (23,33%)
Наявність розладів сну до вагітності	16 (32%)*	3 (10%)
Прийом лікування, пов'язаного з розладами сну, до вагітності	3 (6%)	3 (10%)
Прояви розладів сну:		
немає розладів сну	6 (12%) *	9 (30%)
пробудження вночі	41 (82%) *	17 (56,67%)
утруднене засинання і пробудження вночі	15 (30%) *	0
пробудження вночі і втома вранці	26 (52%) **	0
тільки утруднене засинання	0	1 (3,33%)
тільки втома вранці	0	3 (10%)
інше	0	0

Продовження таблиці 3.1

Час відходу до сну: раніше, ніж 22:00 22:00 – 00:00 00:00 – 02:00 пізніше, ніж 02:00	3 (6%) 41 (82%) 4 (8%) 2 (4%)	2 (6,67%) 26 (86,67%) 2 (6,67%) 0
Сон вдень під час вагітності: ні так, один раз на день так, два рази на день інше	24 (48%) 25 (50%) 1 (2%) 0	16 (53,33%) 14 (46,67%) 0 0
З якого терміну вагітності з'явилися нічні пробудження: - немає пробуджень - до 12 тижнів вагітності - 12-22 тижнів вагітності - 22-30 тижнів вагітності - після 30 тижнів вагітності	6 (12%) * 2 (4%) 4 (8%) ** 13 (26%)* 25 (50%)	9 (30%) 2 (6,67%) 0 2 (6,67%) 17 (56,67%)
Причини пробудження вночі: - немає нічних пробуджень - «заважає живіт/рухи дитини» - бажання піти в туалет - без видимої причини	6 (12%) * 3 (6%) 15 (30%) 26 (52%) **	9 (30%) 6 (20%) 15 (50%) 0
Кількість ночей з пробудженнями, за тиждень: немає 1 раз на тиждень 2-3 рази на тиждень більше 3-х разів на тиждень	6 (12%) * 9 (18%) 8 (16%) 27 (54%) **	9 (30%) 8 (26,67%) 8 (26,67%) 5 (16,67%)
Кількість пробуджень вночі, за 1 ніч: немає 1 раз за ніч 2 і більше рази за ніч	6 (12%) * 10 (20%)* 34 (68%) **	9 (30%) 14 (46,67%) 7 (23,33%)
Час першого пробудження вночі: - немає - 23:00 – 01:00 - 01:00 – 03:00 - 03:00 – 05:00	6 (12%) * 9 (18%) 32 (64%) * 3 (6%)	9 (30%) 6 (20%) 12 (40%) 3 (10%)

Продовження таблиці 3.1

Користування гаджетами (смартфон, планшет, комп'ютер) після 21:00:		
- ні	3 (6%)	0
- менше 30 хв	8 (16%)	3 (10%)
- 30 хв – 1 година	11 (22%) **	23 (76,67%)
- 2 і більше години	28 (56%) **	4 (13,33%)
Наявність вдома енергозберігаючих ламп:		
ні	8 (16%) **	24 (80%)
поза приміщенням для сну	11 (22%)	2 (6,67%)
в приміщенні для сну	31 (62%) **	4 (13,33%)
Зміни сну після госпіталізації (тільки в групі з ПЕ):		
погіршення	10 (20%)	-
покращення	11 (22%)	-
без змін	29 (58%)	-
Прийом ліків для покращення сну:		
ні	24 (48%) *	24 (80%)
так	26 (52%) *	6 (20%)

Примітка. * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,001$, у порівнянні з вагітними з фізіологічним перебігом гестації

Одноразові пробудження, пов'язані з походом в туалет, що з'явилися після 30 тижня вагітності, ми розцінювали, як норму.

З метою лікування порушень сну, жінки, за призначеннями інших лікарів, приймали валеріану (8 випадків з групи з преєклампсією, 4 випадки з контрольної групи), гліцисед (11 випадків з групи з преєклампсією, 2 випадки з контрольної групи), барбовал (7 випадків з групи з преєклампсією). Однак, ефективність даних медикаментів була низькою, оскільки таке лікування не впливало на частоту пробуджень вагітних вночі. Тому після включення цих вагітних до дослідження це лікування було відмінено нами.

У жінок, вагітність яких ускладнилася преєклампсією, в анамнезі вірогідно частіше, порівняно з жінками з неускладненим перебігом гестації, відмічалися порушення сну в анамнезі, тобто, до настання вагітності (16 випадків, 32%, в контрольній групі 3 випадки, 10%, $p < 0,0261$), що продемонстровано на рисунку 3.1.

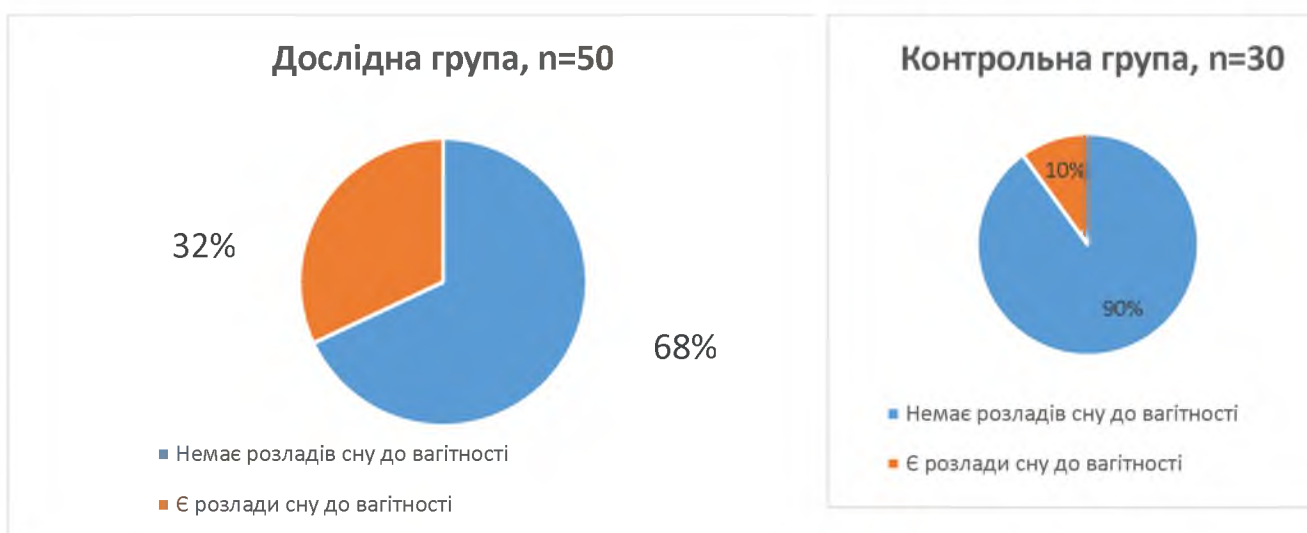


Рисунок 3.1 Наявність розладів сну в анамнезі (до вагітності) у жінок з преєклампсією (%)

Примітка. $p < 0,05$ у порівнянні з групою з фізіологічним перебігом вагітності

Цей факт є доказом наявності порушення функції шишкоподібної залози у обстежених жінок, включених до дослідної групи, ще до настання вагітності.

Між групами також спостерігалася вірогідна ($p < 0,05$) різниця у частоті повної відсутності порушень сну під час вагітності (рисунок 3.2).



Рисунок 3.2 Наявність розладів сну під час даної вагітності у жінок з преєклампсією (%)

Як продемонстровано на рисунку 3.2, в групі з ускладненим перебігом вагітності, а саме, за наявності прееклампсії, жінки вірогідно рідше відмічали повну відсутність порушень сну під час вагітності (6 випадків, 12% проти 9 випадків в контрольній групі, 30%, $p < 0,05$).

Ми не виявили значущої різниці в часі відходу до сну між групами, так само як і в частоті епізодів денного сну (таблиця 3.1).

Натомість, наше анкетування показало, що вагітні, у яких розвинулась прееклампсія у III триместрі гестації, починають відмічати погіршення сну досить рано, а саме в терміні вагітності 12 – 22 тижні (4 випадки, 8 відсотків, тоді як в контрольній групі в цьому терміні гестації порушень сну не відмічалось) та в терміні вагітності 22 – 30 тижнів (13 випадків, 26 відсотків, тоді як в контрольній групі 2 випадки, 6,67 відсотків, $p < 0,05$ в обох випадках). У вагітних контрольної групи подібні скарги з'являються переважно після 30 тижнів (57%, 17 випадків із 30), що проілюстровано на рисунку 3.3.

Як ми вважаємо, така рання поява скарг на порушення сну у жінок з діагностованою в III триместрі прееклампсією свідчить про зниження рівня мелатоніну в їхньому організмі. Причиною цього є власне плацентарна дисфункція, що супроводжує прееклампсію, і при якій плацента виробляє менше мелатоніну, але також і порушення з боку шишкоподібної залози. Дослідження, які підтверджують цю нашу гіпотезу, викладені в наступних розділах дисертації.

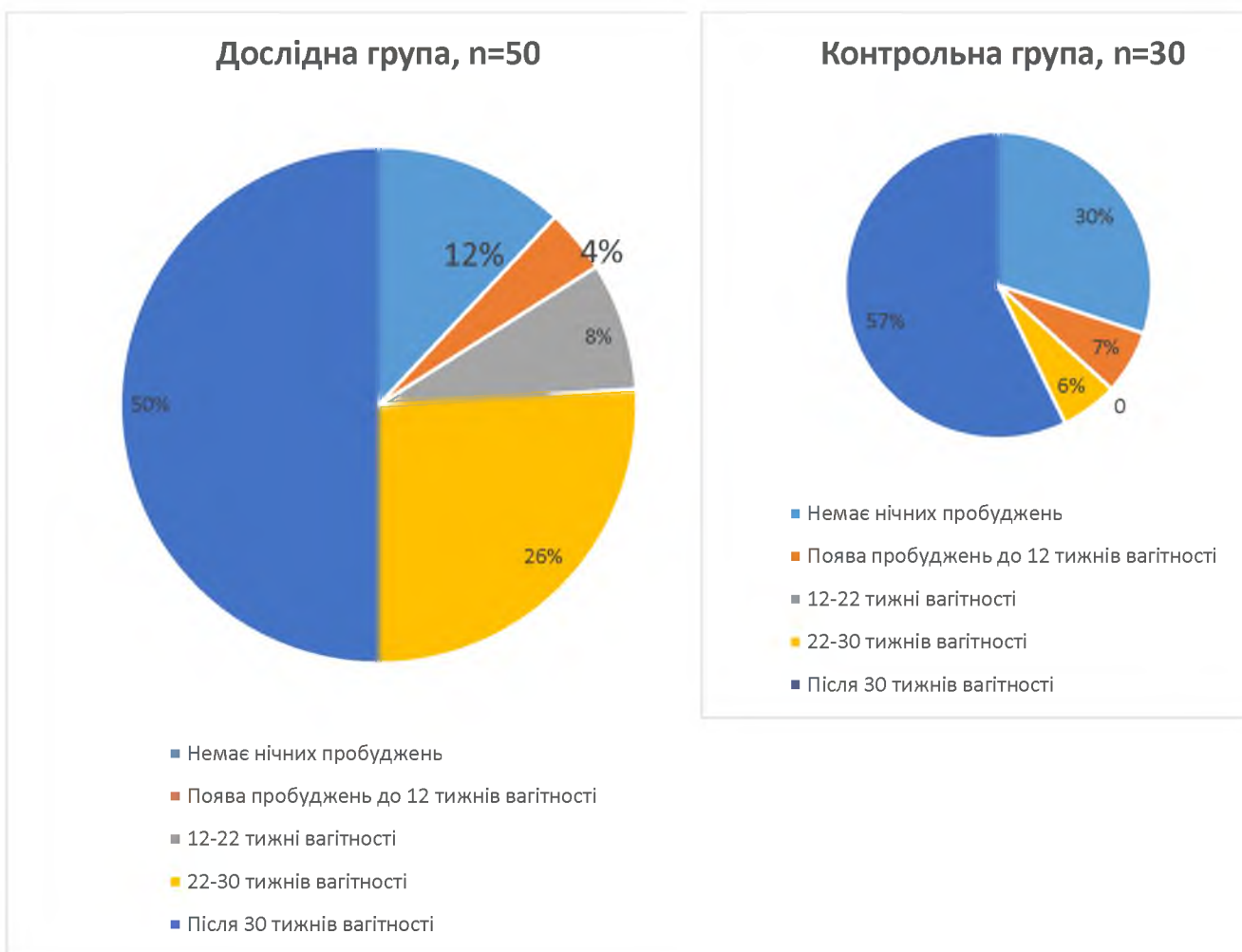


Рисунок 3.3 Термін вагітності, коли вперше проявилися розлади сну у жінок з преєклампсією (%)

Щодо причин нічних пробуджень: наприклад, така відповідь, як «бажання піти в туалет» зустрічалася у 30% опитаних вагітних з групи з преєклампсією і в 50% вагітних з групи контролю, що не склало статистично значимої різниці. Проте, ми відмітили, що більше ніж в половині випадків вагітні (26 із 50 пацієнток, 52%) з преєклампсією відмічали, що пробудження настає «без видимої причини». Подібних скарг взагалі не було відмічено у жінок з неускладненим перебігом вагітності ($p < 0,01$).

Ми не відзначили різниці в частоті скарг на те, що пробудження настає у зв'язку з тим, що «заважає живіт/рухи дитини», між групою з преєклампсією та групою з фізіологічним перебігом вагітності.

Жінки з основної групи вірогідно частіше прокидалися 2 і більше разів за ніч (68% позитивних відповідей: 34 з 50 випадків), порівняно з контролем (7 випадків із 30, що складає 23%, $p < 0,001$), що відображено на рисунку 3.4.

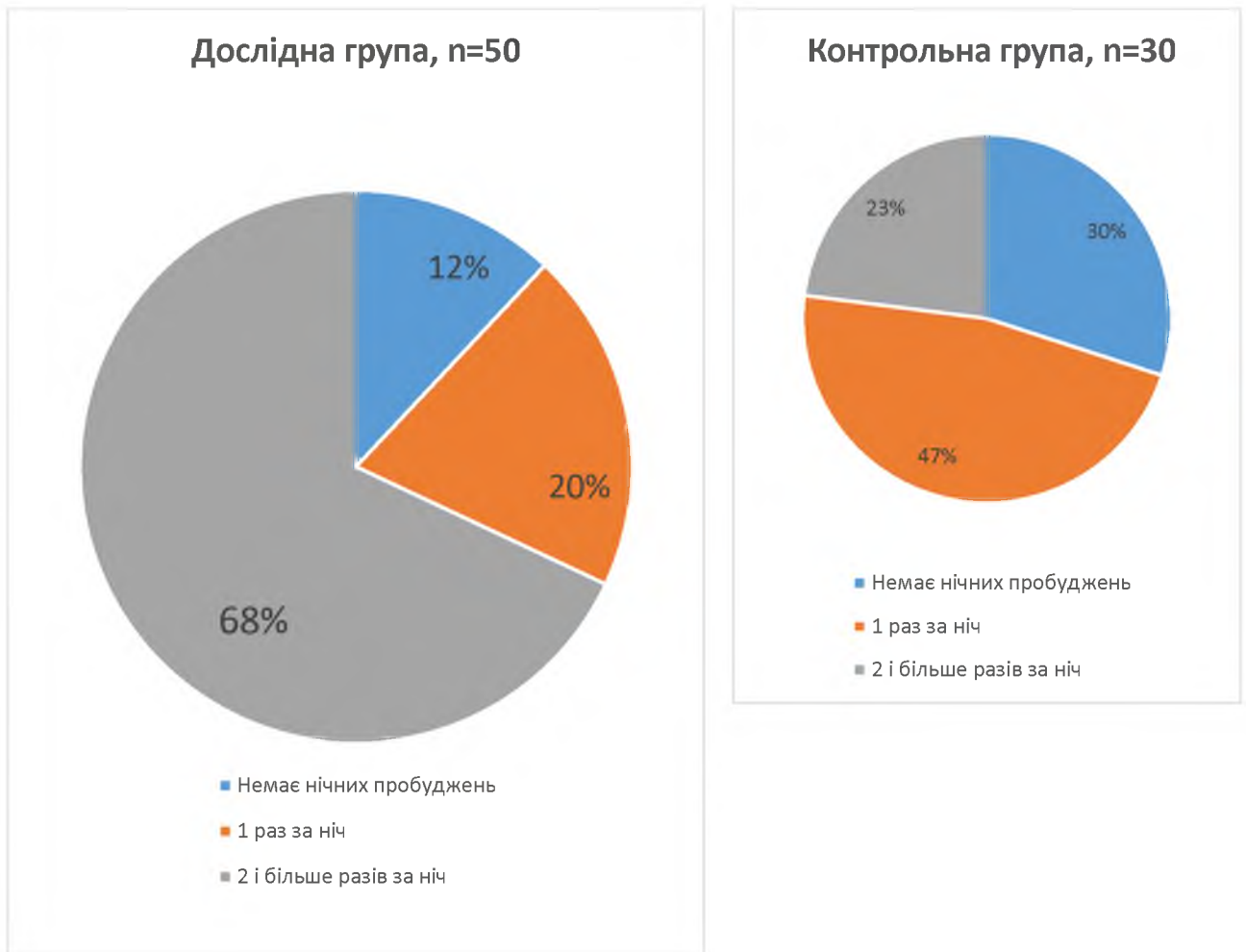


Рисунок 3.4 Кількість ночей з пробудженнями (за ніч) у жінок з преєклампсією (%)

Окрім того, вагітні з преєклампсією вірогідно частіше, порівняно з жінками з фізіологічним перебігом вагітності, прокидалися 3 і більше разів на тиждень, згідно зібраних нами анкетних даних (27 випадки, 54% позитивних відповідей, в контролі – 5 жінок, 17%, $p < 0,001$, рисунок 3.5).

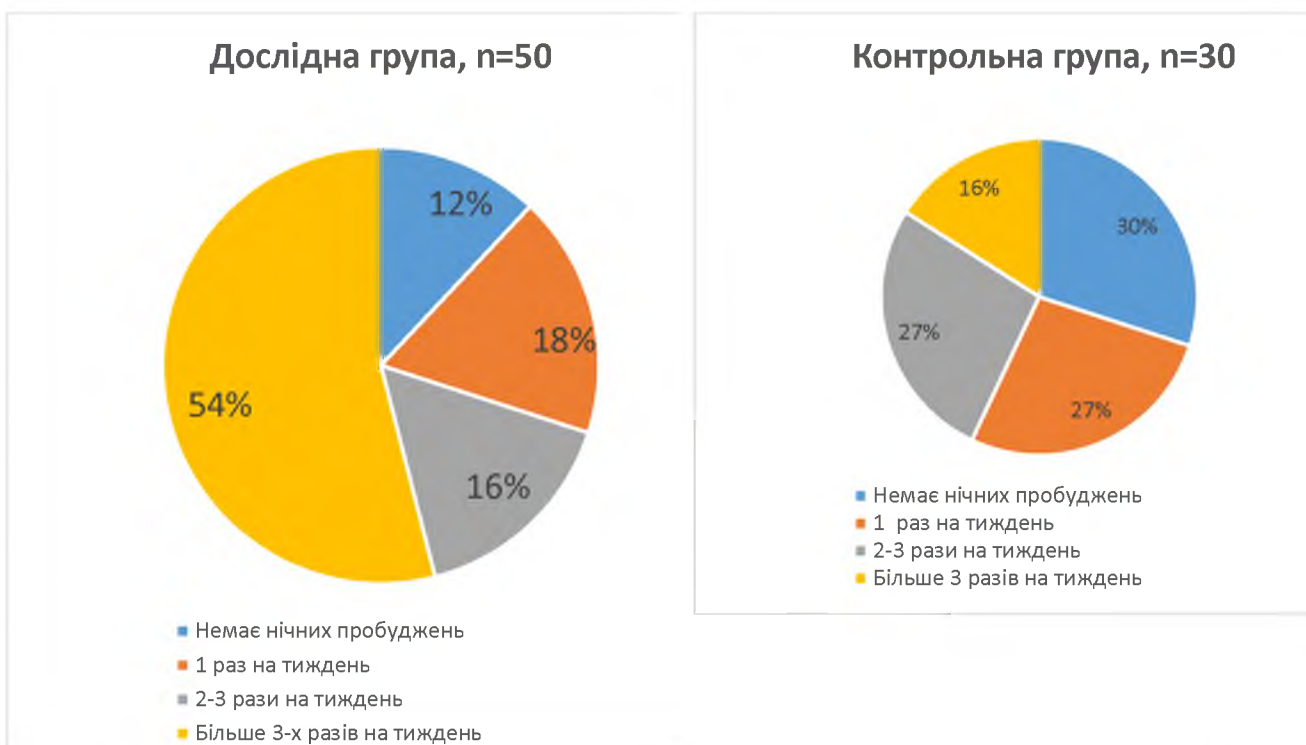


Рисунок 3.5 Кількість пробуджень за тиждень у жінок з преєклампсією (%)

Не було статистично вірогідних відмінностей щодо денного сну між групами вагітних, так само як і щодо часу відходу до сну ввечері: переважна більшість опитаних вагітних жінок засинали між 22:00 і 00:00. Вперше вночі настає пробудження, як зазвичай вказували жінки, між 01:00 і 03:00, як в групі з преєклампсією, так і в контрольній групі. Однак, частота пробудження між 01:00 і 03:00 вірогідно була вищою в групі жінок з преєклампсією, що ускладнила перебіг вагітності в III триместрі, порівняно із жінками з фізіологічним перебігом гестації (рисунок 3.6).

Така різниця говорить про відмінності у функціональній активності шишкоподібної залози між обстеженими групами. Близька до норми ендокринна активність шишкоподібної залози відмічалася у жінок з фізіологічним перебігом вагітності, тоді як у жінок з преєклампсією секреція мелатоніну була вірогідно знижена. Вимірювання, які підтверджують даний факт, викладені нижче, в наступних розділах нашого дослідження.

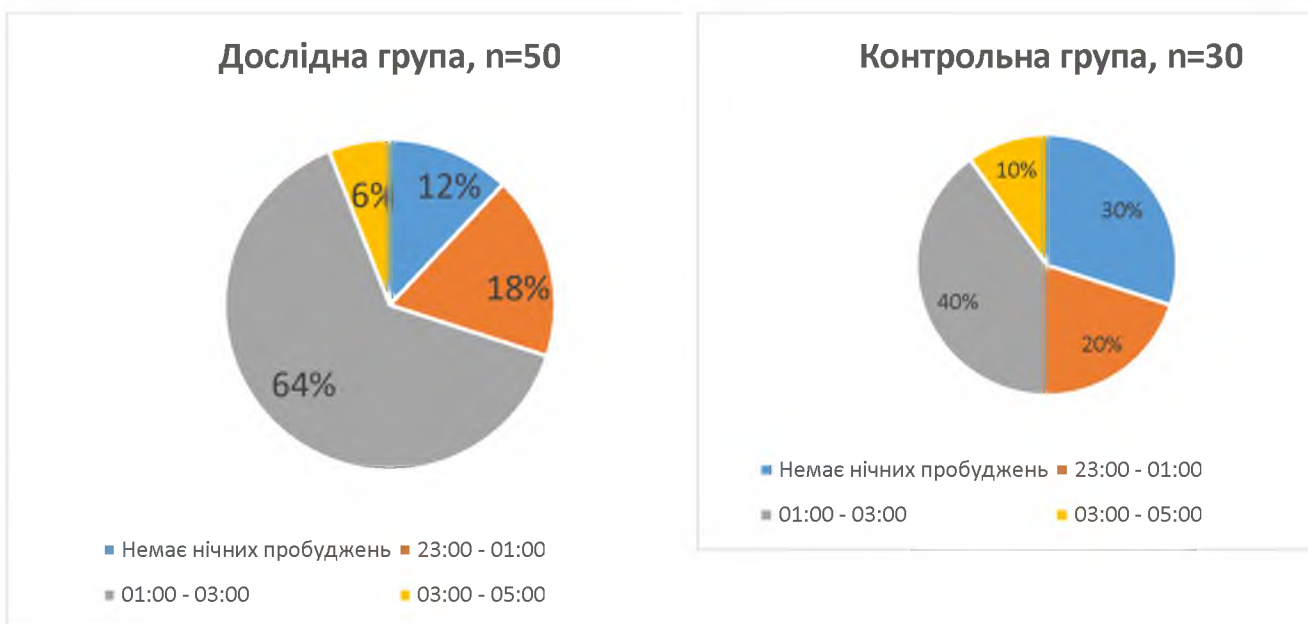


Рисунок 3.6 Розподіл нічних пробуджень (перших) за часом у жінок з прееклампсією (%)

Жінки обох груп (як дослідної, так і контрольної), звісно, користуються електронними гаджетами, проте жінки з прееклампсією, що ускладнила перебіг вагітності в III триместрі, вірогідно частіше (56% проти 13,33% в контрольній групі, $p < 0,01$) користувалися гаджетами (електронними пристроями, переважно смартфонами) більше 2 годин після 21:00 (рисунок 3.7). Існують дослідження, які свідчать про те, що синє світло, емітоване екраном комп'ютера або гаджета, дуже сильно пригнічує гормональну активність шишкоподібної залози [163].

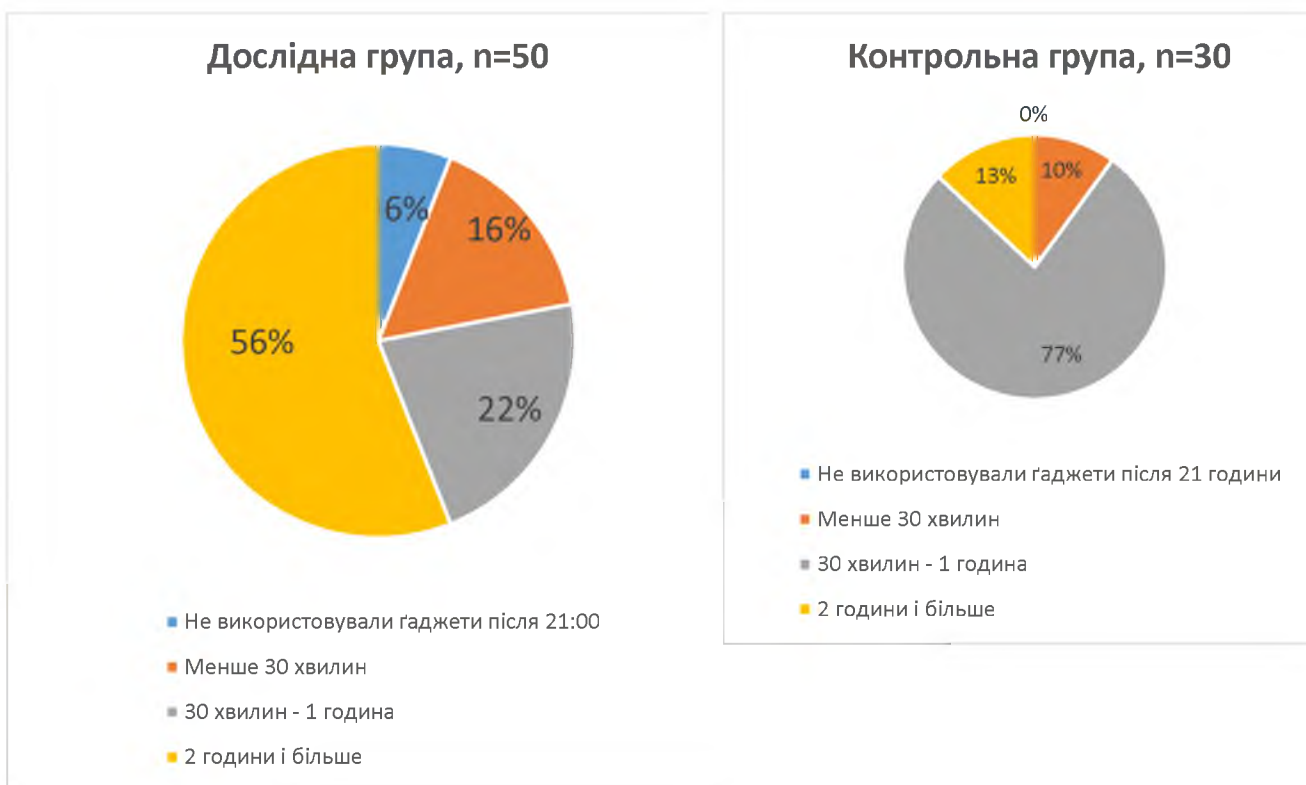


Рисунок 3.7 Користування гаджетами жінками з преєклампсією (%)

Як було встановлено нами в результаті анкетування, вагітні з преєклампсією, що ускладнила перебіг вагітності в III триместрі, вірогідно частіше (в 62% випадків, 31 із 50 опитаних) мали в приміщенні для сну вдома енергозберігаючі лампи «білого» світла, тоді як вагітні контрольної групи – лише в 13% випадків (4 із 30 опитаних, $p < 0,01$), рисунок 3.8.

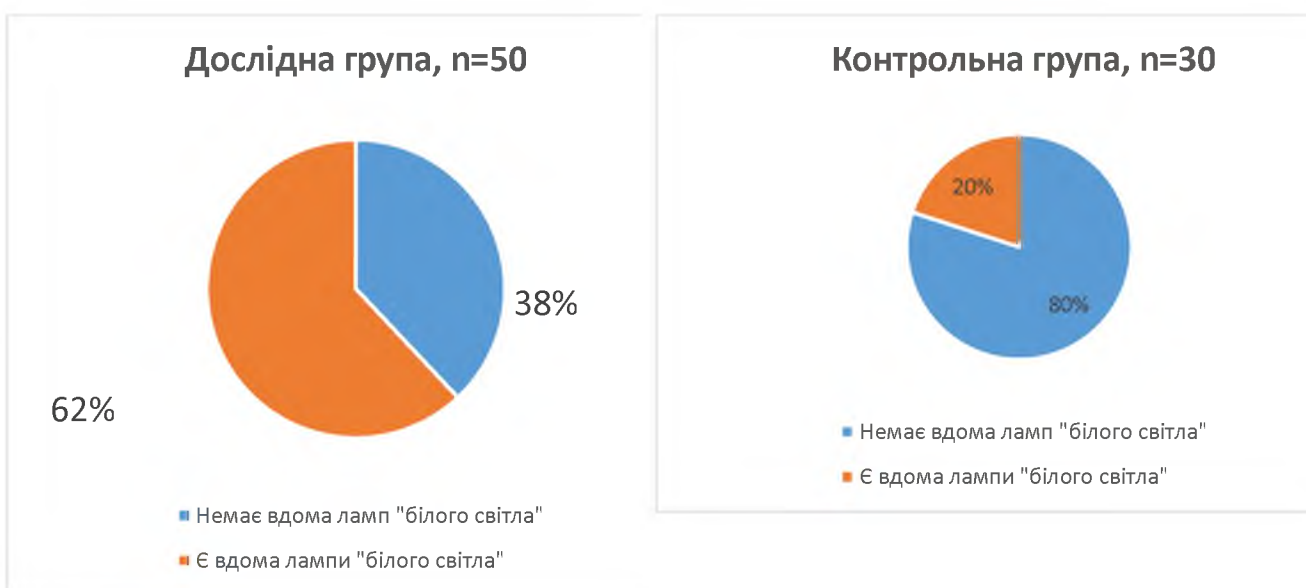


Рисунок 3.8 Наявність ламп «білого» світла в оселях жінок з преєклампсією

Привертає увагу той факт, що вагітні основної групи в 22% випадків (11 із 50) відмічали покращення сну після госпіталізації у відділення патології вагітності. Зазичай, сон нормалізувався на 3 добу після госпіталізації, що проявлялося зменшенням кількості нічних пробуджень (не більше 1 разу за ніч) та відсутністю скарг на «втому та розбитість» вранці.

Відомо, що плацента активно виробляє мелатонін, починаючи з ранніх термінів вагітності [164]. Таким чином, поява скарг на безсоння в другій половині вагітності, на нашу думку, може слугувати ранньою діагностичною ознакою формування плацентарної дисфункції, що реалізується у вигляді прееклампсії в III триместрі гестації. Окрім того, не викликає сумнівів наявність порушень в роботі шишкоподібної залози саме у вагітних з прееклампсією, що було підтверджено нашим опитуванням. В подальшому ми спрямували наші зусилля на встановлення взаємозв'язку між шишкоподібною залозою, плацентарною дисфункцією, прееклампсією та порушеннями сну, ґрунтуючись на кількісних дослідженнях мелатоніну та інших біохімічних показників.

При прееклампсії та при пов'язаній з нею плацентарній дисфункції немає достатнього синтезу мелатоніну плацентою. Враховуючи те, що потреба організму в гормонах, в тому числі в мелатоніні, під час вагітності зростає, ця потреба мала б покриватися, на нашу думку, вищою секреторною активністю шишкоподібної залози. Цього в групі жінок з прееклампсією не відбувається, наслідком чого є вища частота, порівняно зі здоровими вагітними, наявності скарг, наведених в таблиці 3.1, що зумовлено гіршою якістю сну.

Ми вважаємо, що подібна ситуація зумовлена, поруч з іншими факторами, недотриманням вагітними жінками гігієни сну, а саме: користування гаджетами, наявністю в приміщенні для сну енергозберігаючих ламп, пізнім засинанням, відсутністю усталеного режиму відходу до сну (засинання в різний час) тощо.

3.2 Клініко-статистична характеристика перебігу вагітності та пологів, а також стану плода у жінок, вагітність яких ускладнилася преєклампсією в III триместрі

Нами було проведено відстеження та порівняння клініко-статистичних характеристик, а також перебігу вагітності та пологів у жінок обстежених груп, зокрема, пацієток, включених до групи з преєклампсією. Результати представлені нижче (таблиця 3.2).

Таблиця 3.2

Клінічна-статистична характеристика груп жінок, чия вагітність ускладнилася преєклампсією в III триместрі вагітності

	Жінки з ПЕ (n=50)	Контрольна група (n=33)	p
Вік, роки	29,1±3,4	31,2±6,6	0,06
ІМТ під час першого візиту до лікаря при вагітності, кг/м ²	23,8±1,5	24,2±1,6	0,26
Самовільні викидні, n (%)	16 (32%)*	4 (12%)	0,04
Допоміжні репродуктивні технології, n (%)	6 (12%)	2 (6%)	0,37
Пологи 1, n (%)	29 (58%)	26 (78,8%)	0,051
Пологи 2, n (%)	17 (34%)	6 (18,2%)	0,12
Пологи 3, n (%)	3 (6%)	0	0,15
Пологи 4, n (%)	1 (2%)	1 (3%)	0,77

Примітка. Дані представлені, як середнє арифметичне ± стандартне відхилення, або n (%)

Як бачимо з таблиці 3.2, у жінок, чия вагітність ускладнилась преєклампсією в III триместрі, вірогідно частіше в анамнезі були відмічені самовільні викидні (рисунок 3.9).

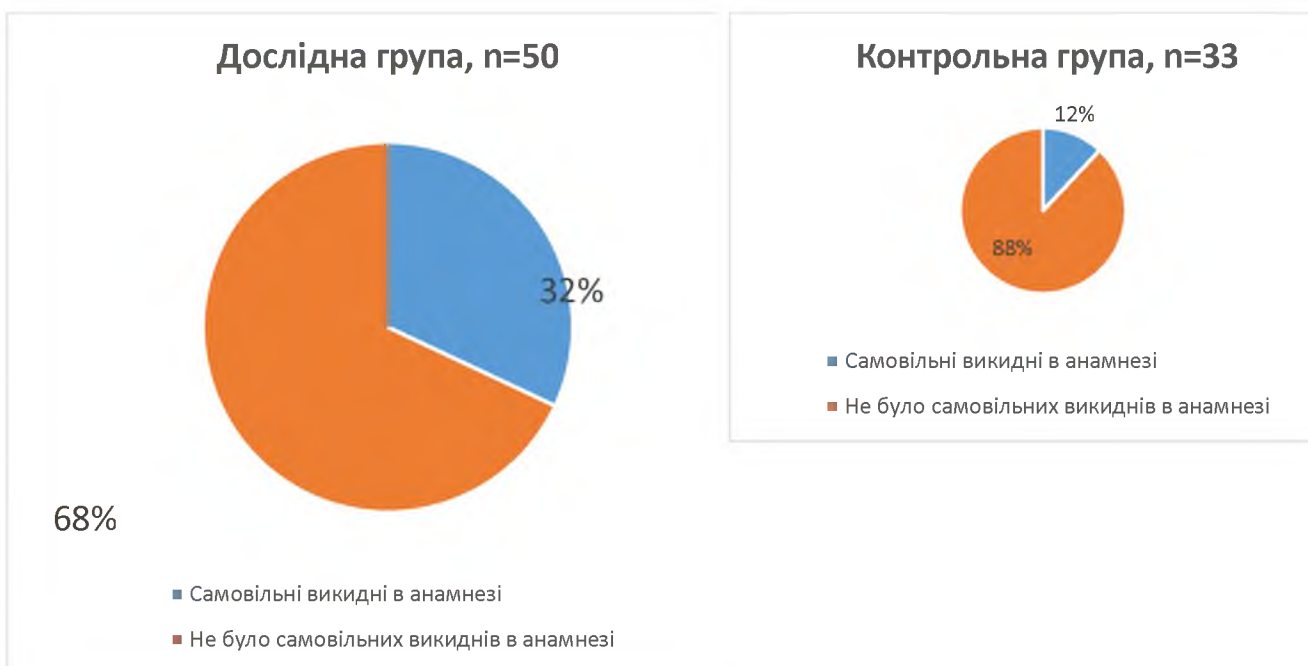


Рисунок 3.9 Відсоток пацієток, які мали в анамнезі самовільні викидні, в групах обстежених жінок, $p=0,04$

Вища частота самовільних викиднів в анамнезі в групі жінок, чия вагітність ускладнилася преєклампсією в III триместрі, на нашу думку, пояснюється тим, що ендометрій після перенесених самовільних викиднів, пов'язаних з ними внутрішньоматкових втручань та субклінічного запалення, не був спроможний забезпечити достатньо якісну інвазію трофобласту в I триместрі гестації, що відобразилося на подальшому перебігу вагітності у жінок дослідної групи у вигляді розвитку симптомокомплексу преєклампсії.

Результати ультразвукової фетометрії у вагітних, включених до досліджуваних груп, представлені в таблиці 3.3.

Ультразвукове сканування III триместру проводили на 36 тижні вагітності у всіх жінок, відібраних для включення до груп дослідження. З вимірюваних параметрів плода ми обрали для включення в дослідження наступні: передбачувану масу плода (обчислювану за формулою Hadlock), біпаріетальний розмір голівки, обвід голівки та обвід живота плода, а також довжину стегнової кістки.

Таблиця 3.3

Результати ультразвукової фетометрії у жінок, чия вагітність ускладнилася преєклампсією в III триместрі гестації

	Жінки з ПД (n=50)	Контрольна група (n=33)	p
Передбачувана маса плода, г	2696,8 ± 163,2	2703,4 ± 173,3	0,86
Біпарієтальний розмір, мм	89,4 ± 11,2	90,3 ± 10,9	0,72
Обвід голівки, мм	316,9 ± 28,6	331,0 ± 30,3	0,035
Обвід живота, мм	312,3 ± 33,9	329,4 ± 43,1	0,047
Довжина стегнової кістки, мм	68,7 ± 10,3	72,4 ± 8,9	0,095

Примітка. Дані представлені, як середнє арифметичне ± стандартне відхилення

Окремі вимірювання були меншими в групі вагітних з преєклампсією, ніж у контрольній групі, а саме: середній обвід голівки плода ($p=0,035$) та середній обвід живота плода ($p = 0,047$), що відображено на рисунках 3.10 та 3.11 відповідно.



Рисунок 3.10 Різниця в середньому обводі голівки плода, за даними ультразвукової фетометрії, між досліджуваними групами, $p=0,035$

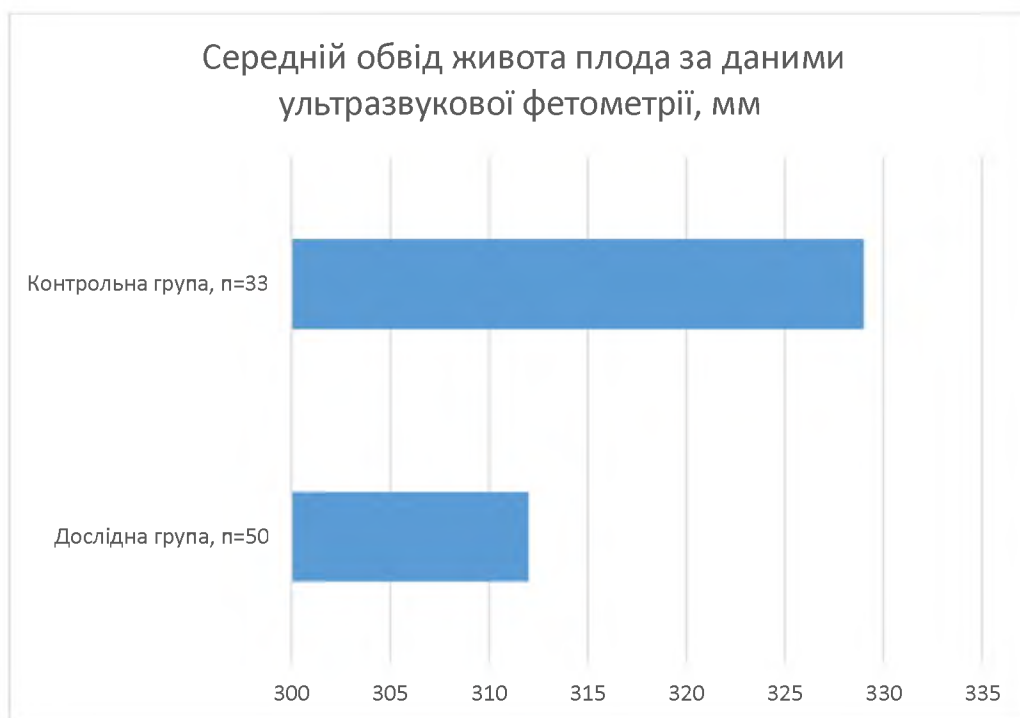


Рисунок 3.11 Різниця в середньому обводі живота плода, за даними ультразвукової фетометрії, між досліджуваними групами, $p=0,047$

На нашу думку зменшення середнього обводу голівки та середнього обводу живота плода, за даними ультразвукової фетометрії, у жінок, чия вагітність ускладнилася преєклампсією в III триместрі, може свідчити про прояви плацентарної дисфункції, що супроводжує таке ускладнення вагітності, як преєклампсія.

Результати вагітності пацієнтів досліджуваних груп представлені в таблиці 3.4.

Як бачимо з даних, наведених в таблиці 3.4, пацієнтки, чия вагітність ускладнилась преєклампсією в III триместрі гестації, народжували в середньому дещо раніше, ніж жінки з контрольної групи: їхній середній термін гестації при розродженні склав $38,8 \pm 1,3$ тижні проти $39,5 \pm 1,0$ тижнів вагітності у пацієток з неускладненим перебігом вагітності ($p=0,01$, рисунок 3.12).

Таблиця 3.4

**Результати вагітності у жінок, чия вагітність ускладнилася
пreekлампсією в III триместрі гестації**

	Жінки з ПЕ (n=50)	Контрольна група (n=33)	p
Термін вагітності при розродженні, тижні	38,8 ± 1,3	39,5 ± 1,0	0,01
Ступінь тяжкості пreekлампсії на момент розродження:			
- помірна пreekлампсія	76% (38 осіб)	-	-
- тяжка пreekлампсія	24% (12 осіб)		
Кесарів розтин, n (%)	11 (22,0%)	4 (12,1%)	0,25
Маса тіла дитини при народженні, г	3150,2 ± 266,5	3164,0 ± 405,9	0,85
Зріст при народженні, см	50,8 ± 1,4	51,5 ± 2,7	0,12
Оцінка за шкалою Апгар (1 ^{ша} хв), бали	7,8 ± 0,43	7,8 ± 0,69	1,0
Оцінка за шкалою Апгар (5 ^{та} хв), бали	8,1 ± 0,41	8,4 ± 0,66	0,01
Пологи в світлий час доби, n (%)	31 (62%)	13 (39,4%)	0,045
Пологи в темний час доби, n (%)	19 (38%)	20 (60,6%)	0,045

Примітка. Дані представлені, як середнє арифметичне ± стандартне відхилення, або n (%).

Середня маса тіла та зріст новонароджених вірогідно між групами не відрізнялися, як і оцінка за шкалою Апгар на першій хвилині. Натомість, привертає увагу той факт, що середня оцінка за шкалою Апгар на п'ятій хвилині життя новонародженого була дещо нижчою в групі жінок, чия вагітність ускладнилася пreekлампсією в III триместрі гестації: 8,1±0,41 бали проти 8,4±0,66 бали в

контрольній групі, $p=0,01$ (рисунок 3.13). На нашу думку, це може бути одним з проявів плацентарної дисфункції, що супроводжує преєклампсію в III триместрі гестації.

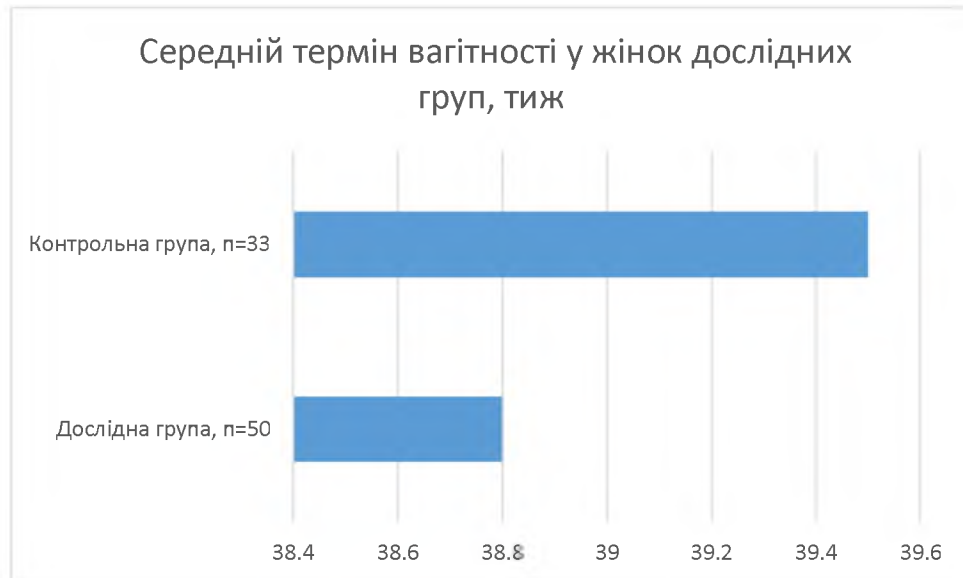


Рисунок 3.12 Різниця в середньому терміні вагітності (в тижнях) при розродженні між досліджуваними групами, $p=0,01$



Рисунок 3.13 Різниця в оцінці стану новонародженого за шкалою Апгар на 5-й хвилині життя між досліджуваними групами, $p=0,01$

Згідно даних, викладених в таблиці 3.4, в групі жінок із преєклампсією, що ускладнила вагітність в III триместрі, немає вірогідного збільшення частоти розродження шляхом кесаревого розтину ($p=0,25$). Водночас, наше дослідження показало, що в групі жінок, чия вагітність ускладнилась преєклампсією в III триместрі, пологи вірогідно рідше, порівняно з групою з фізіологічним перебігом вагітності, відбувалися в темний час доби. Так, за нашими спостереженнями, 62 відсотки випадків пологів в групі з ускладненим перебігом вагітності відбулися в світлий час доби, з урахуванням планових кесаревих розтинів, відповідно, в темний час доби були розроджені 38 відсотків пацієток, включених до дослідної групи. В контрольній групі пологи в світлий час доби відбувалися в 39,4 відсотках випадків, відповідно, розродження в темний час доби відбувалося в 60,6 відсотках випадків. Різниця між дослідною та контрольною групами була достовірною, $p=0,045$ (рисунок 3.14).

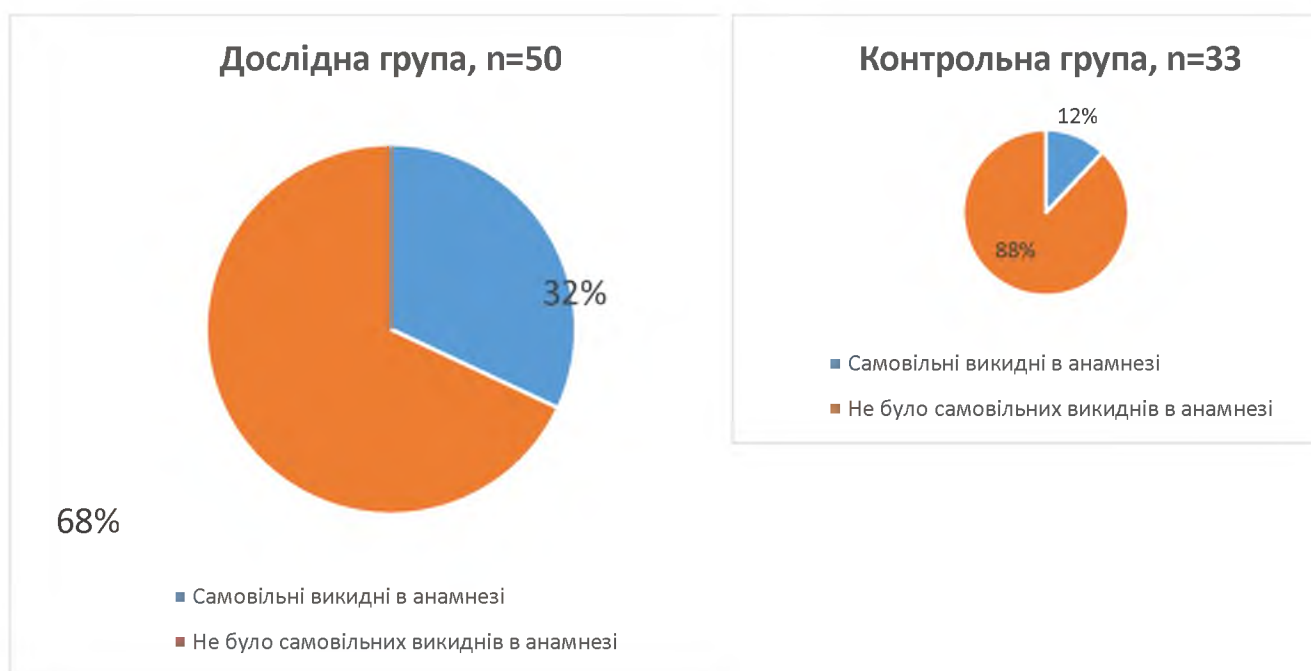


Рисунок 3.14 Частка пологів в світлий і темний час доби в групі жінок, чия вагітність ускладнилась преєклампсією в III триместрі (дослідна група) і в групі жінок з неускладненим перебігом гестації (контрольна група), $p=0,045$

Також в групі жінок з преєклампсією, що ускладнила перебіг вагітності в III триместрі, вірогідно частіше, порівняно з жінками з фізіологічним перебігом гестації, виставлявся діагноз «несправжні перейми в терміні вагітності до 37 тижнів» (12 випадків, 24%, в групі жінок з неускладненим перебігом вагітності 2 випадки, 12,06%, $p=0,033$, рисунок 3.15).

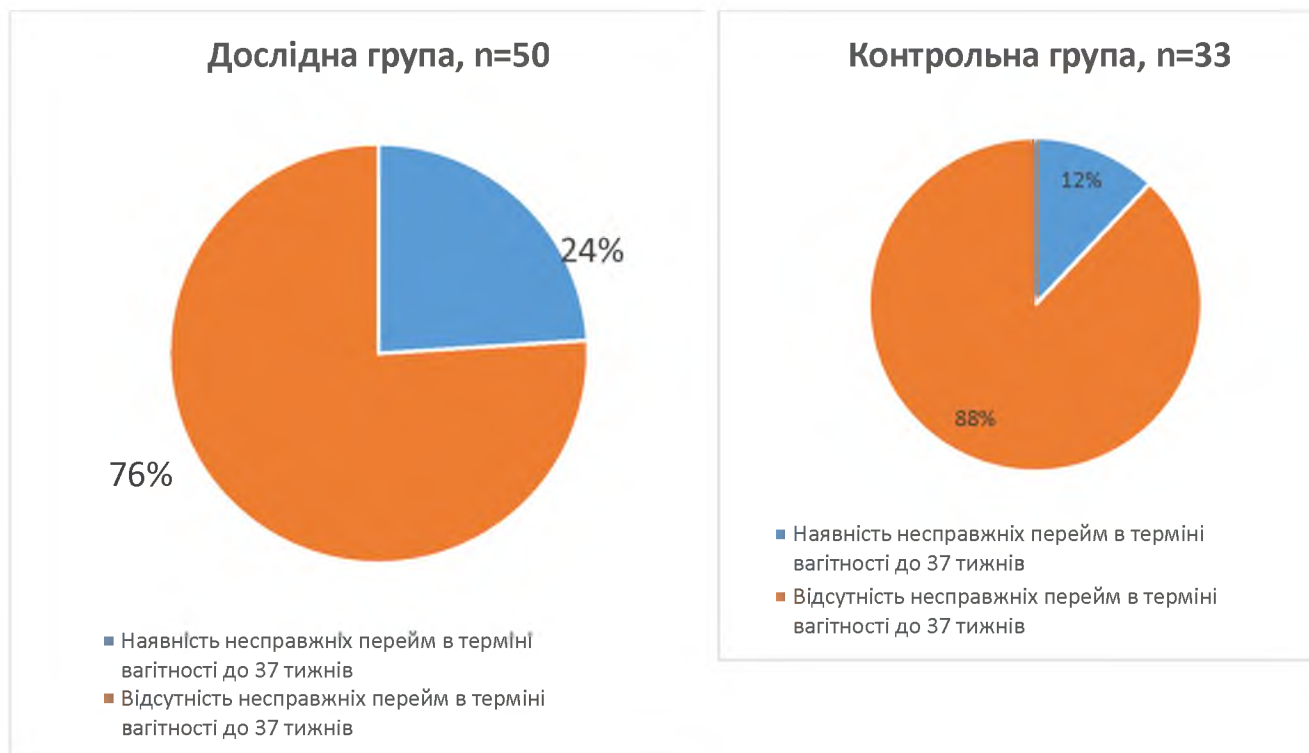


Рисунок 3.15 Частка пацієнтів, яким виставлявся діагноз «несправжні перейми в терміні вагітності до 37 тижнів» в групі жінок, чия вагітність ускладнилась преєклампсією в III триместрі (дослідна група) і в групі жінок з неускладненим перебігом гестації (контрольна група), $p=0,045$

Слід зазначити, що всі вагітні, включені нами до груп дослідження, були розроджені в терміні 37 тижнів вагітності та пізніше. Передчасні пологи були підставою для виключення пацієнтки з групи дослідження.

Що стосується безпосередньо ускладнень пологового акту, нами виявлено, що у жінок основної групи, тобто, у пацієток з преєклампсією, вірогідно частіше, ніж у контролі, спостерігалися аномалії пологової діяльності, а саме, первинна та вторинна слабкість пологової діяльності (11 випадків, 22%, в контрольній групі 1 випадок, 3,33%, $p=0,017$, рисунок 3.16).



Рисунок 3.16 Частка пацієнтів, у яких пологи ускладнилися аномаліями пологової діяльності, в групі жінок, чия вагітність ускладнилась преєклампсією в III триместрі (дослідна група) і в групі жінок з неускладненим перебігом гестації (контрольна група), $p=0,017$

При розгляді оперативних втручань та маніпуляцій, виконаних в пологах, встановлено, що, як вже зазначалося, частота виконання кесаревого розтину між групами вірогідно не відрізнялася: в дослідній групі було виконано 11 операцій (22%) проти 4 операцій (12,1%), $p=0,25$. З них частка ургентних оперативних втручань у основній групі склала 12,0% (6 випадків), що майже у 4 рази вище ніж у контролі: 3,03% (1 випадок), але при $p=0,15$.

Нами також було відмічено 2 випадки порушень відшарування посліду у жінок (виставлявся діагноз «щільне прикріплення плаценти»), вагітність яких ускладнилася преєклампсією, у зв'язку з чим 2 рази було виконано ручне відділення та видалення посліду (4%). В контрольній групі подібних ускладнень зареєстровано не було.

3.3 Макроскопічні характеристики плацент та дані щодо гістологічного дослідження плацент

Ми також вивчали патогістологічні характеристики плацент жінок з преєклампсією, що ускладнила вагітність наших пацієнок в III триместрі гестації. Зокрема, проводили порівняння макроскопічних характеристик плаценти (середня маса та об'єм плаценти) та частоти наявності мікроскопічних ознак плацентарної дисфункції, згідно класифікації R. Redline (2015) [165].

Результати дослідження плацент у жінок, у яких вагітність ускладнилася преєклампсією, представлені в таблиці 3.5.

Таблиця 3.5

Макроскопічні характеристики плацент та дані щодо гістологічного дослідження плацент у жінок, чия вагітність ускладнилася преєклампсією в III триместрі гестації

	Жінки з ПЕ (n=50)	Контрольна група (n=33)	p
Середня маса плаценти, г	504,1 ± 26,5	536,2 ± 29,8	<0,0001
Середній об'єм плаценти, см ³	985,5 ± 58,3	1066,8 ± 42,5	<0,0001
Хронічне запалення ворсин, n (%)	26 (52%)	2 (6,06%)	<0,0001
Масивне відкладання навколорсинкового фібриноїду, n (%)	14 (28%)	1 (3,03%)	0,0058
Прискорене дозрівання ворсин, n (%)	17 (34%)	0 (0,0%)	0,0003
Інфаркти ворсин, n (%)	7 (14%)	1 (3,03%)	0,11
Поєднання двох або більше уражень			
Хронічне запалення ворсин + масивне відкладання навколорсинкового фібриноїду, n (%)	10 (20%)	0	0,0065

Продовження таблиці 3.5

Хронічне запалення ворсин + інфаркти ворсин, n (%)	2 (4%)	0	0,2477
Масивне відкладання навколоворсинкового фібриноїду + інфаркти ворсин, n (%)	1 (2%)	0	0,2477
Хронічне запалення ворсин + масивне відкладання навколоворсинкового фібриноїду + інфаркти ворсин, n (%)	1 (2%)	0	0,2477

Примітка. Дані представлені, як середнє арифметичне \pm стандартне відхилення та n (%).

Дані, що викладені в таблиці, свідчать, що середня маса плаценти та середній об'єм плаценти вірогідно зменшувались в експериментальній групі, порівняно з контролем ($p < 0,0001$ для обох змінних, рисунок 3.17 та 3.18, відповідно).

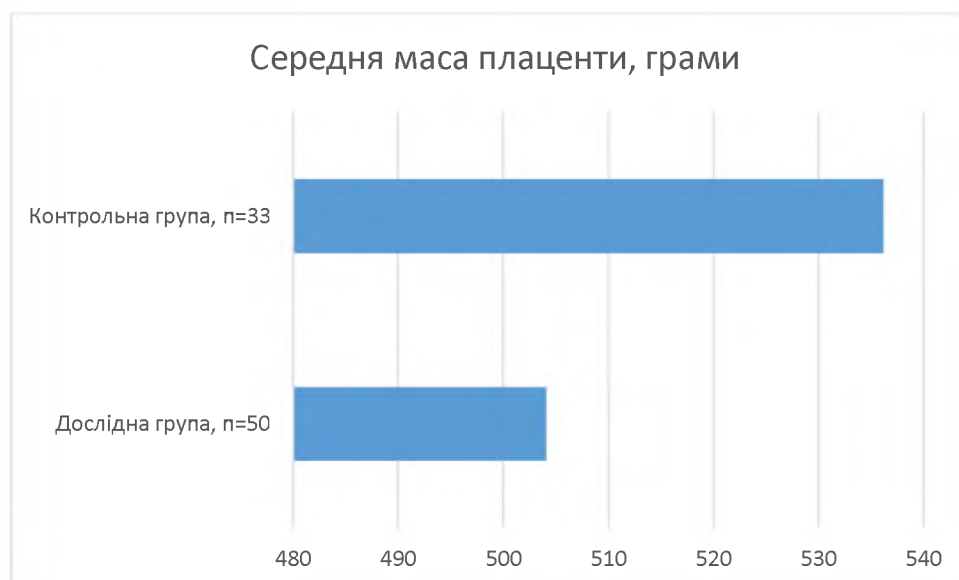


Рисунок 3.17 Різниця в середній масі плаценти між групою жінок з преєклампсією та групою пацієнток з неускладненим перебігом вагітності, $p < 0,0001$



Рисунок 3.18 Різниця в середньому об'ємі плаценти між групою жінок з преєклампсією та групою пацієнок з неускладненим перебігом вагітності, $p < 0,0001$

Такі ураження плаценти [165] спостерігалися в експериментальній групі частіше, ніж у контрольній групі: хронічне запалення ворсин ($p < 0,0001$, рисунок 3.19), масивне відкладення навколоросинкового фібриноїду ($p = 0,0058$, рисунок 3.20), а також прискорене дозрівання ворсинок ($p = 0,0003$, рисунок 3.21).

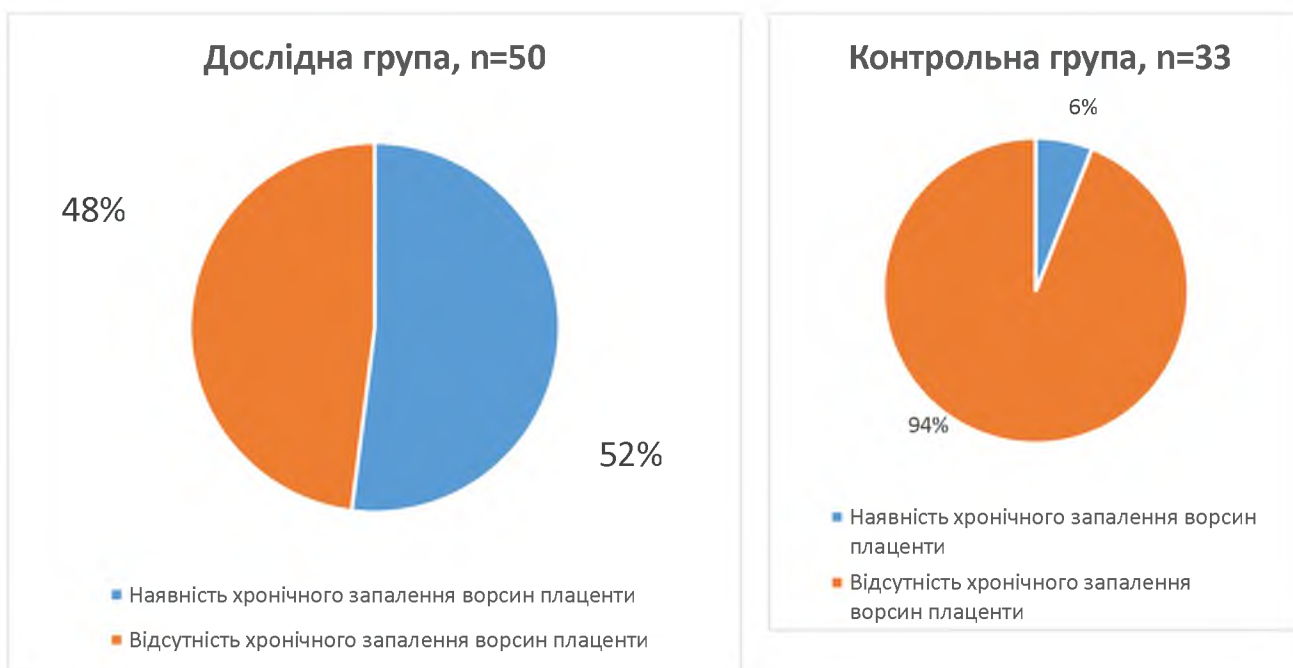


Рисунок 3.19 Частка плацент з хронічним запаленням ворсин в групах дослідження, $p < 0,0001$



Рисунок 3.20 Частка плацент з масивним відкладанням навколорсинкового фібриноїду в групах дослідження, $p < 0,0058$



Рисунок 3.21 Частка плацент з прискореним дозріванням ворсин в групах дослідження, $p < 0,0003$

Кожна плацента експериментальної групи мала принаймні одне ураження, 14 плацент (28% випадків) мали поєднання двох уражень. Жодна плацента контрольної групи не мала більше одного ураження ($p=0,0009$, рисунок 3.22).



Рисунок 3.22 Частка плацент в групах обстежених жінок з двома гістологічно діагностованими ураженнями, $p<0,0009$

Щодо поєднання уражень: наприклад, в основній групі 10 разів (20% випадків) зустрічалося поєднання хронічного запалення ворсин та масивного відкладання навколоворсинкового фібриноїду (в контрольній групі подібне поєднання не відмічалось, $p=0,0065$). Крім того, в групі жінок з преєклампсією по 2 рази (2% випадків) було діагностовано хронічне запалення ворсин у поєднанні з інфарктами ворсин та масивне відкладання навколоворсинкового фібриноїду у поєднанні з інфарктами ворсин. В групі жінок з фізіологічним перебігом вагітності задокументовано два випадки (6,06%) хронічного запалення ворсин, і по 1 випадку (3,03%) інфарктів ворсин та масивного відкладання навколоворсинкового фібриноїду.

Нами також проводилося вивчення морфометричного дослідження плацент за стандартизованим методом Милованова-Брусиловського із додатковим обчисленням плацентарно-плодового коефіцієнту, який характеризує адаптивну перебудову плаценти на органному рівні з оптимізацією материнського кровообігу [157] (таблиця 3.6).

Таблиця 3.6

Морфометричні показники плацент у групі жінок із преєклампсією

	Жінки з ПЕ (n=50)	Контрольна група (n=33)
Середня площа плаценти, см ²	957,83±46,44 *	1028,41±50,09
Плацентарно-плодовий коефіцієнт, $M_{\text{плаценти}}/M_{\text{плода}}$	0,176±0,024*	0,143±0,017

Примітка 1. Дані представлені, як середнє арифметичне ± стандартне відхилення

Примітка 2. * - $p < 0,001$ в порівнянні з контролем

Нами встановлено, що середня площа плаценти в групі жінок, чия вагітність ускладнилася преєклампсією в III триместрі, була вірогідно знижена у порівнянні з групою жінок з неускладненим перебігом вагітності ($p < 0,001$, рисунок 3.23).

Натомість, середній плацентарно-плодовий коефіцієнт (співвідношення маси плаценти до маси плода) у жінок дослідної групи був вірогідно був вищим, порівняно з контрольною групою, і складав $0,176 \pm 0,024$ (у контрольній групі $0,143 \pm 0,017$, $p < 0,001$, рисунок 3.24).

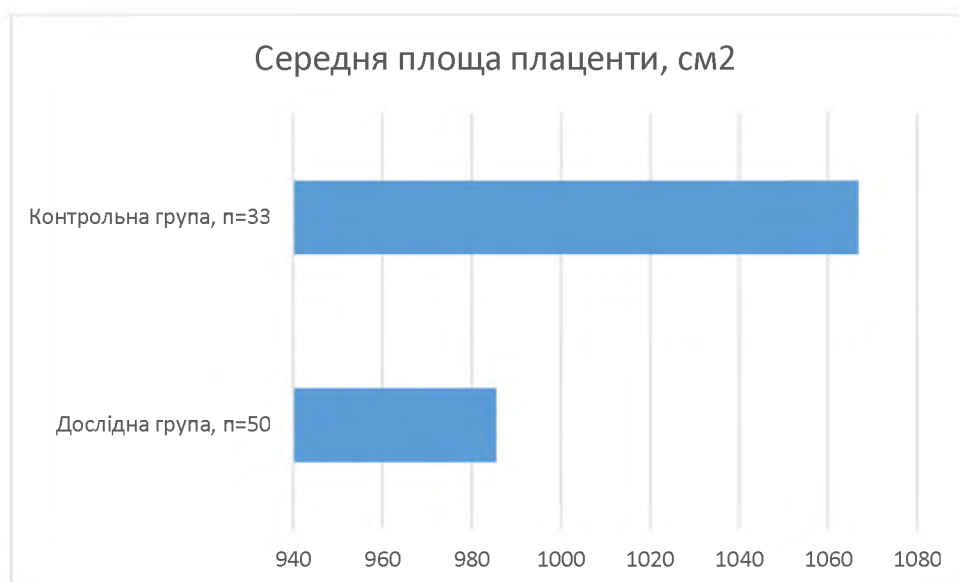


Рисунок 3.23 Різниця в середній площі плаценти між групами обстежених жінок, $p < 0,001$

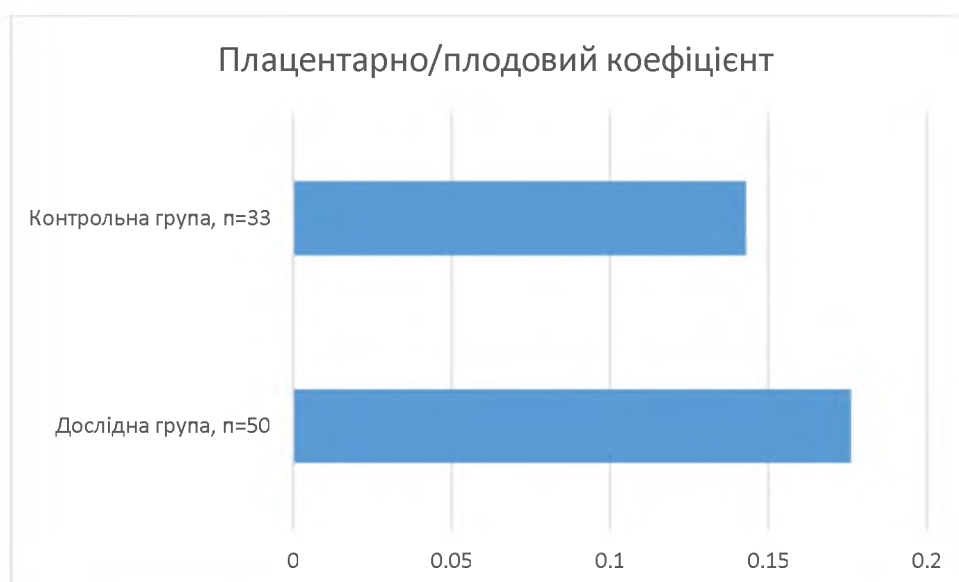


Рисунок 3.24 Різниця в в плацентарно-плодовому коефіцієнті між групами обстежених жінок, $p < 0,001$

Плацентарно-плодовий коефіцієнт – це показник, що свідчить про ефективність метаболізму в плацентарній тканині, і про те, наскільки плацента впливає на ріст внутрішньоутробного плода [157]. Таким чином, можна обґрунтовано стверджувати, що ефективність метаболізму в плацентарній тканині

у жінок з преєклампсією знижена, у порівнянні з жінками з фізіологічним перебігом вагітності.

Додатково до даних патогістологічного дослідження плацент, викладених нами в таблиці 3.5, ми вивчили зміни у плацентах на тканинному рівні, згідно класифікації проявів плацентарної дисфункції (недостатності), запропонованої Миловановим А.П. (1999) (таблиця 3.7).

Таблиця 3.7

Патогістологічні особливості плацент у жінок з преєклампсією

	Жінки з ПЕ (n=50)	Контрольна група (n=33)	p
Гіперплазія судин	8 (16%)	13 (39,39%)	0,0171
Потовщення синцитіокапілярних мембран	16 (32%)	2 (6,06%)	0,0053
Накопичення синцитіальних проліферативних “вузликів”	9 (18%)	19 (57,57%)	0,0002
Фіброз строми ворсин	11 (22%)	2 (6,06%)	0,0519
Зменшена кількість термінальних ворсин	10 (20%)	0	0,0065

Примітка. Дані представлені, як n (%)

За наведеними в таблиці 3.7 результатами, у жінок із преєклампсією, що ускладнила перебіг вагітності в III триместрі, вірогідно частіше, ніж у вагітних з неускладненим перебігом гестації, спостерігались потовщення синцитіокапілярних мембран (p=0,0053, рисунок 3.25).

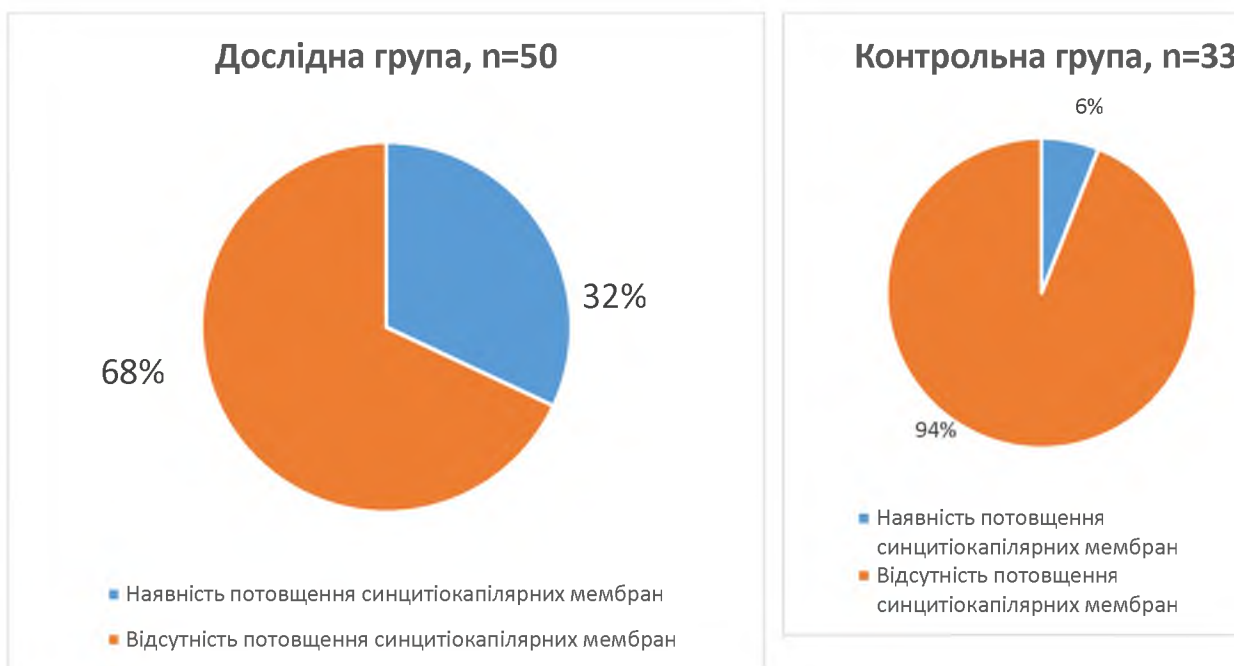


Рисунок 3.25 Частка плацент в групах обстежених жінок з потовщенням синцитіокапілярних мембран, $p=0,0053$

В той же час, в плацентах жінок з преєклампсією вірогідно рідше знаходили гіперплазію судин ($p=0,0171$, рисунок 3.26) та накопичення синцитіальних проліферативних вузликів ($p<0,0002$, рисунок 3.27).

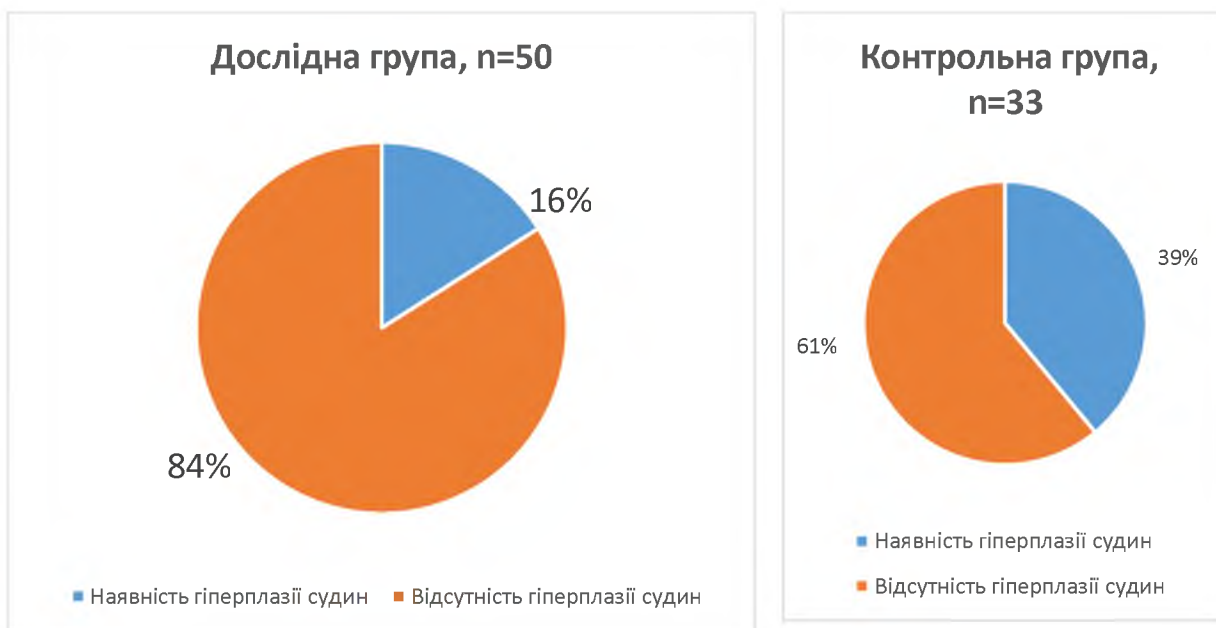


Рисунок 3.26 Частка плацент в групах обстежених жінок з гіперплазією судин, $p=0,0053$



Рисунок 3.27 Частка плацент в групах обстежених жінок з накопиченням синцитіальних проліферативних «вузликів», $p=0,0002$

Як ми вважаємо, із перерахованих в таблиці 3.7 ознак найбільш значимою є зменшення кількості термінальних ворсин, що пов'язано з недостатньою інвазією трофобласту в кінці першого – на початку другого триместру гестації, що в кінцевому підсумку тягне за собою розвиток симптомокомплексу прееклампсії у вигляді підвищення артеріального тиску та протеїнурії, що ускладнюють перебіг вагітності в III триместрі гестації ($p=0,0065$, рисунок 3.28).

Ще у 1991 році Савельєва Г.Н. зі співавторами встановили, що перераховані в таблиці 3.7 ознаки ознаки є проявами хронічної гіпоксії тканини плаценти, причому синцитіальні вузлики та гіперплазія судин є компенсаторно-приспосувальними реакціями, які говорять про адекватну тканинну відповідь на кисневе голодування на останньому місяці гестації [157].



Рисунок 3.28 Частка плацент в групах обстежених жінок, в яких спостерігалася зменшена кількість термінальних ворсин, $p=0,0065$

З літератури відомо, зменшення кількості термінальних ворсин завжди супроводжується недостатністю функції синцитіотрофобласту [157].

3.4. Стан новонароджених та перебіг післяпологового періоду у жінок, включених до груп дослідження

При вивченні даних з індивідуальних карт розвитку дітей, народжених жінками з груп дослідження було виявлено, що середня маса тіла та зріст у дітей, народжених матерями, що мали діагностовану прееклампсію, що ускладнила перебіг вагітності в III триместрі, вірогідно не відрізнялися, порівняно з контрольною групою ($p=0,85$ та $p=0,12$, відповідно). Випадки дистресу плода були підставою для виключення з дослідження.

У групі з ускладненим перебігом вагітності відзначено 15 випадків патологічної втрати маси тіла (10% від початкової маси тіла і більше) дітьми на 2-3 добу після народження, тоді як у контрольній групі – лише 1 випадок (30% та 3,03%, відповідно, $p=0,0024$, рисунок 3.29).

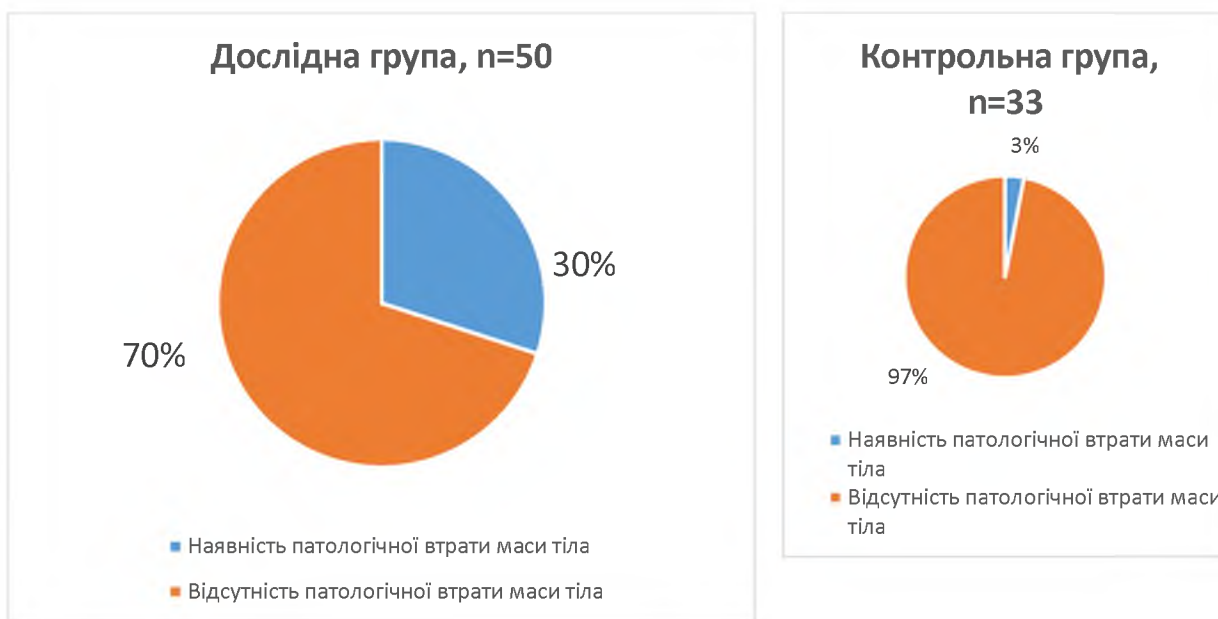


Рисунок 3.29 Частка дітей, народжених жінками з обстежених груп, у яких спостерігалася патологічна втрата маси тіла на 2-3 добу життя, $p=0,0024$

Діти, народжені матерями з ускладненим перебігом вагітності, вірогідно довше знаходились у стаціонарі (у середньому $6,34 \pm 1,92$ діб проти $4,19 \pm 1,34$ діб у контролі, $p < 0,0001$, рисунок 3.30).

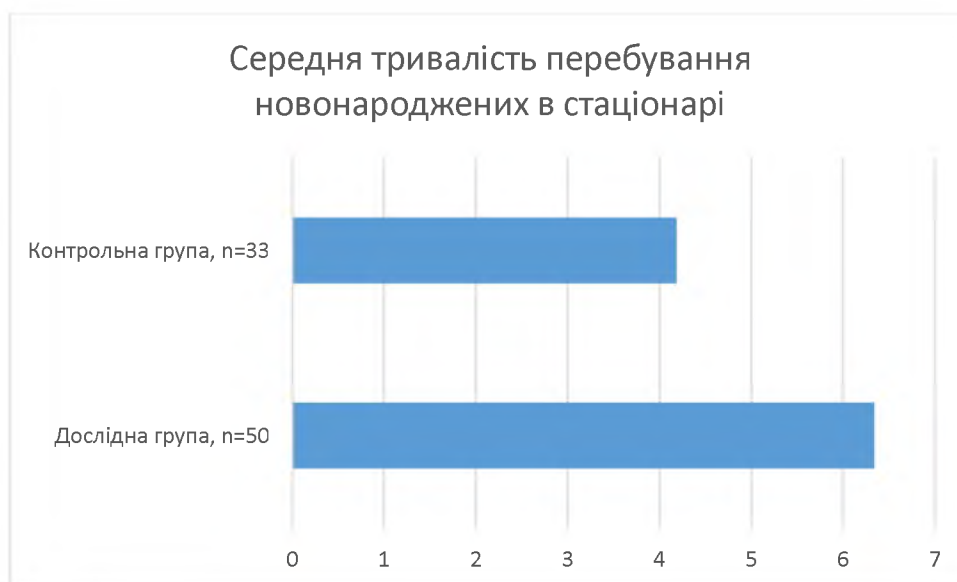


Рисунок 3.30 Порівняння середньої тривалості перебування новонароджених дітей в стаціонарі між дослідною та контрольною групами, $p < 0,0001$

Окрім того, у 6 дітей (12%) народжених жінками, включеними до групи з ускладненим прееклампсією перебігом вагітності, спостерігалися ознаки гіпоксично-ішемічного ураження центральної нервової системи. Щодо дітей, народжених матерями, включеними до групи з фізіологічним перебігом вагітності, то з них ознаки гіпоксично-ішемічного ураження центральної нервової системи спостерігалися в 1 дитини, що склало 3,03% (при порівнянні між дослідною та контрольною групою за даним показником $p=0,15$). Причиною такого стану новонародженого стало дворазове туге обвиття пуповиною навколо шиї, що було діагностоване безпосередньо під час пологів.

Перебіг післяпологового періоду у жінок основної групи відрізнявся вірогідно більшим (порівняно із контролем) терміном перебування породіллі у стаціонарі ($7,59 \pm 2,31$ діб проти $3,35 \pm 1,35$ діб, $p < 0,001$, рисунок 3.31).

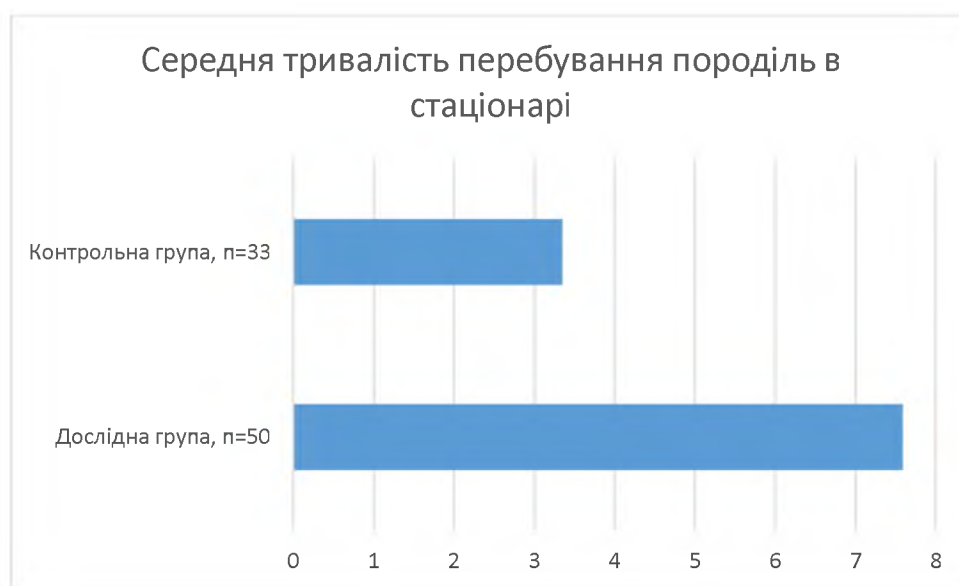


Рисунок 3.31 Порівняння середньої тривалості перебування породіллі в стаціонарі між дослідною та контрольною групами, $p < 0,0001$

Більша тривалість перебування породіллі на стаціонарному лікуванні в післяпологовому періоді пов'язана із наявністю проявів прееклампсії в післяпологовому періоді, а саме: систолічного артеріального тиску ≥ 160 мм ртутного стовпчика, або діастолічного артеріального тиску ≥ 110 мм ртутного

стовпчика, підтвердженим другим вимірюванням артеріального тиску протягом 10 хвилин, а також за наявністю протеїнурії ≥ 300 мг за 24-годинний збір сечі.

Гнійно-септичних ускладнень в післяпологовому періоді в жінок груп дослідження відмічено не було.

Висновки до розділу:

1. Розлади сну у вагітних з прееклампсією, що ускладнює перебіг вагітності в III триместрі, наступали раніше, порівняно з жінками з неускладненим перебігом вагітності: вагітні з прееклампсією вірогідно частіше відмічали погіршення сну, починаючи з терміну вагітності 22-30 тижні (у 26 % випадків), тоді як у вагітних з фізіологічним перебігом гестації подібні скарги з'являлися переважно після 30 тижнів. Поява скарг на безсоння в другому триместрі вагітності може бути наслідком та ранньою діагностичною ознакою формування плацентарної дисфункції, що супроводжується прееклампсією.

2. В третьому триместрі вагітності жінки з прееклампсією, що ускладнювала перебіг їхньої вагітності, вірогідно частіше прокидалися 2 і більше разів за ніч (в 68% випадків), порівняно з контролем (в 23,3% випадків, $p < 0,001$) та 3 і більше разів на тиждень (в 54% випадків, в контролі – в 16,7% випадків, $p < 0,001$), що може бути наслідком порушення функції шишкоподібної залози.

3. Жінки з прееклампсією вірогідно частіше (56% проти 13,33% в контрольній групі, $p < 0,01$) користувалися гаджетами (електронними пристроями, переважно смартфонами) більше 2 годин після 21:00, що також негативно впливає на функцію шишкоподібної залози.

4. У жінок, включених до групи з прееклампсією, середній термін розродження був вірогідно нижчим, порівняно з контролем ($p < 0,01$). Так само в групі з прееклампсією нижчим, порівняно з контролем, був середній бал у новонароджених, згідно шкали Апгар, на 5-й хвилині життя ($p = 0,01$).

5. За нашими спостереженнями, жінки, чия вагітність ускладнилася преєклампсією в III триместрі, вірогідно частіше народжували в світлий час доби – 62 % випадків пологів, відповідно, в темний час доби були розроджені 38 % пацієнок, включених до дослідної групи. В контрольній групі пологи в світлий час доби відбувалися в 39,4% випадків, відповідно, розродження в темний час доби відбувалося в 60,6% випадків. Різниця між дослідною та контрольною групами була достовірною, $p=0,045$

Результати розділу висвітлено в наукових працях автора

1. Савка РФ, Бербець АМ. Шишкоподібна залоза і преєклампсія – сучасний погляд на проблему (огляд літератури). Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2022;21(2):73-9. doi: [10.24061/1727-0847.21.2.2022.28](https://doi.org/10.24061/1727-0847.21.2.2022.28)

2. Savka RF, Berbets AM, Barbe AM, Yuzko OM, Radu MR. Changes in concentrations of melatonin, PlGF, and cytokines in women with preeclampsia. Journal of Medicine and Life. 2023;16(3):471-6. doi: [10.25122/jml-2022-0283](https://doi.org/10.25122/jml-2022-0283)

3. Савка РФ, Бербець АМ, Приймак СГ, Юзько ОМ, Бербець ДА. Вплив мелатоніну на кількість цитокінів при преєклампсії. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2023;13(2):98-106. doi: [10.24061/2413-4260.XIII.2.48.2023.14](https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIII.2.48.2023.14)

4. Savka RF, Berbets AM. Sleep disorders and changes in melatonin concentrations in pregnant women with preeclampsia. Cell Organ Transpl. 2023; 11(2):in press. Available from: <https://doi.org/10.22494/cot.v11i2.158>

РОЗДІЛ 4

ЗМІНИ КОНЦЕНТРАЦІЙ МЕЛАТОНІНУ, ПЛАЦЕНТАРНОГО ФАКТОРУ РОСТУ ТА ЦИТОКІНІВ В КРОВІ ЖІНОК, ЧИЯ ВАГІТНІСТЬ УСКЛАДНИЛАСЬ ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ

4.1 Клінічна характеристика груп спостереження

У дослідженні, яке проводилося у відділенні патології вагітності Чернівецького обласного перинатального центру, брали участь 32 жінки, вагітність яких ускладнилася прееклампсією, і які були випадковим чином обрані з групи, описаної в розділі 3. Ці жінки склали основну або дослідну групу. Наявність прееклампсії діагностували за систолічним артеріальним тиском ≥ 160 мм ртутного стовпчика, або діастолічним артеріальним тиском ≥ 110 мм ртутного стовпчика, підтвердженим другим вимірюванням артеріального тиску протягом 10 хвилин, а також за наявністю протеїнурії ≥ 300 мг за 24-годинний збір сечі. Усі жінки досліджуваної групи мали термін вагітності в межах 30-32 тижнів вагітності, підтверджений розрахунком терміну пологів на основі першого дня останньої менструації, УЗД першого триместру вагітності (11-13 тижнів). У жодної жінки дослідної групи в першому триместрі не проводився розрахунок ризику прееклампсії та не проводилась профілактика прееклампсії аспірином.

Контрольну групу склали 33 жінки з неускладненим перебігом вагітності, які спостерігалися у відділенні жіночої консультації Чернівецького обласного перинатального центру.

Пацієнтки з екстрагенітальними захворюваннями (хронічна артеріальна гіпертензія, ожиріння, прегестаційний і гестаційний діабет, ендокринні захворювання, анемії та ін.) були виключені як з основної, так і з контрольної груп.

Наводимо коротку клініко-статистичну характеристику обстежених груп (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Клінічна-статистична характеристика груп жінок, чия вагітність ускладнилася преєклампсією

	Жінки з преєклампсією (n=32)	Контрольна група (n=33)	p
Вік, роки	28,6±3,7	31,2±6,6	0,053
Вага жінки, кг	74,0±6,6	65,6±8,7	< 0,0001
Термін пологів, тижні	38,0±0,8	38,7±1,2	0,01

Примітка. Дані представлені, як середнє арифметичне ± стандартне відхилення

Як видно з таблиці 4.1, середній вік у основній групі становив 28,59 (95% довірчий інтервал для середнього 27,3 – 29,88 року), у контрольній – 31,24 (28,97 – 33,51) року, даний показник між групами достовірно не відрізнявся ($p=0,053$). Натомість, як видно з таблиці 1, середня вага пацієток, вагітність яких ускладнилася преєклампсією, була вірогідно вищою, порівняно зі здоровими вагітними ($p<0,0001$).

Пологи в основній групі відбувалися вірогідно раніше ($p=0,01$), в середньому в терміні 38,09 тижні (у групі контролю – в 38,67 тижні).

Усі пацієтки народили дітей у терміні вагітності понад 37 тижнів. Випадки важкого дистресу плода були виключені з дослідження.

Результати вагітностей жінок, що були включені до обстежуваних груп, подані в таблиці 4.2.

Таблиця 4.2

**Результати вагітності у жінок, чия вагітність ускладнилася
пreekлампсією**

	Жінки з ПЕ (n=32)	Контрольна група (n=33)	p
Термін вагітності при розродженні, тижні	39,1 ± 1,1	39,5 ± 1,0	0,069
Ступінь тяжкості пreekлампсії на момент розродження: - помірна пreekлампсія - тяжка пreekлампсія	75% (24 особи) 25% (8 осіб)	-	-
Кесарів розтин, n (%)	28 (35,0%)	4 (13,3%)	0,03
Маса тіла дитини при народженні, г	3176,5 ± 274,4	3164,0 ± 405,9	0,88
Зріст при народженні, см	50,3 ± 1,7	51,5 ± 2,7	0,38
Оцінка за шкалою Апгар (1 ^{ша} хв), бали	7,7 ± 0,45	7,8 ± 0,69	0,49
Оцінка за шкалою Апгар (5 ^{та} хв), бали	8,1 ± 0,46	8,4 ± 0,66	0,038

Примітка: Дані представлені, як середнє арифметичне ± стандартне відхилення

Дані, наведені в таблиці 4,2, свідчать про те, що середня маса тіла дітей при народженні між групами вірогідно не відрізнялася (p=0,88), як і зріст новонароджених при народженні (p=0,38).

Крім того, оцінка новонароджених за шкалою Апгар на 5-й хвилині життя була на 0,3 бали вищою в групі пацієток з неускладненою вагітністю, порівняно з жінками, чия вагітність ускладнилась преєклампсією в III триместрі ($p=0,038$).

4.2 Рівні мелатоніну в крові жінок, чия вагітність ускладнилась преєклампсією в III триместрі

Нами було проведено аналіз біохімічних показників у вагітних жінок, чия вагітність ускладнилась преєклампсією в III триместрі, порівняно з пацієтками з неускладненою вагітністю. Забір крові здійснювався шляхом венепункції о 9 годині ранку натще і проводився у всіх пацієток дослідної та контрольної групи в один і той же час доби.

В результаті проведених досліджень було встановлено значне зниження мелатоніну у жінок, чия вагітність ускладнилась преєклампсією в III триместрі, порівняно з пацієтками з неускладненою вагітністю (таблиця 3.3).

Таблиця 4.3

Рівень мелатоніну у венозній крові жінок, чия вагітність ускладнилась преєклампсією в III триместрі

	Жінки з преєклампсією (n=32)	Жінки контрольної групи (n=33)	p
Мелатонін (пг/мл)	30,98 (19,78 – 42,17)	55,20 (36,23 – 74,17)	0,029

Примітки.

1. P розраховано за критерієм Велча (припускаючи нерівні дисперсії).
2. 95% довірчий інтервал для середнього значення вказано в дужках

Як видно з таблиці 4.3, рівень мелатоніну у венозній крові, взятій у жінок, чия вагітність ускладнилась преєклампсією в III триместрі, був достовірно нижчим ($p=0,029$), порівняно зі здоровими жінками. Таким чином, ми можемо

стверджувати, що у випадку наявності такого ускладнення вагітності, як преєклампсія, рівень мелатоніну у венозній крові жінок під час вагітності вірогідно знижується (рисунок 4.1).

Нагадаємо, що забір крові здійснювався о 9-й годині ранку, коли активність шишкоподібної залози, за даними деяких авторів, є мінімальною.

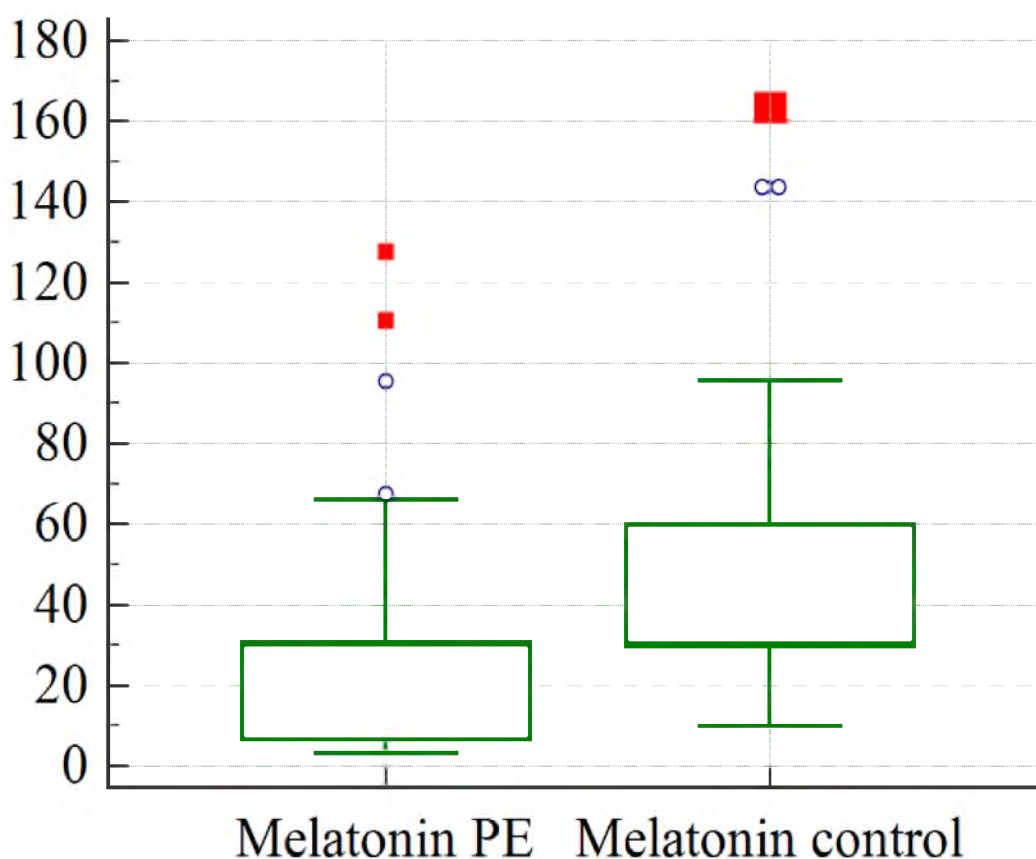


Рисунок 4.1. Графічне порівняння концентрацій мелатоніну у венозній крові, забраній у вагітних жінок з діагностованою преєклампсією в III триместрі: група дослідження (Melatonin PE), контрольна група (Melatonin control).

Як видно з рисунку 4.1, у жінок, чия вагітність ускладнилася преєклампсією в III триместрі, спостерігається вірогідне (в 1,78 рази) зниження рівня мелатоніну у венозній крові, порівняно з жінками з неускладненою вагітністю.

На нашу думку, в цьому випадку зниження рівня мелатоніну в крові вагітних дослідної групи відбувається через прояви плацентарної дисфункції, що супроводжують таке ускладнення вагітності, як преєклампсія, в III триместрі

гестації, і поява яких зумовлена недостатньою інвазією трофобласту в кінці першого – на початку другого триместру вагітності. Детальніше – в розділі «Обговорення результатів дослідження».

4.3 Зміни концентрацій плацентарного фактору (PIGF) росту у жінок, чия вагітність ускладнилась преєклампсією в III триместрі

Результати визначення концентрацій плацентарного фактору росту (placental growth factor – PIGF) у венозній крові жінок, чия вагітність ускладнилась преєклампсією в III триместрі гестації, представлені нижче, в таблиці 4.4.

Таблиця 4.4

Рівні плацентарного фактору росту PIGF у венозній крові жінок, чия вагітність ускладнилась преєклампсією в III триместрі

	Жінки з преєклампсією (n=32)	Жінки контрольної групи (n=33)	p
PIGF (pg/ml)	40,03* (20,39 – 59,67)	213,31 (144,76 – 281,85)	<0,0001

Примітки.

1. P розраховано за критерієм Велча (припускаючи нерівні дисперсії).
2. 95% довірчий інтервал для середнього значення вказано в дужках.

Нами було встановлено, що концентрація плацентарного фактору росту PIGF у венозній крові, забраній від жінок з діагностованою преєклампсією в III триместрі вагітності, була вірогідно зниженою, порівняно з пацієнтками з неускладненою вагітністю: 40,03 pg/ml проти 213,31 pg/ml в групі контролю при $p < 0,0001$.

Графічне відображення співвідношення концентрацій плацентарного фактору росту PlGF між дослідженими групами подано на рисунку 4.2.

Як видно з рисунку 4.2, концентрація плацентарного фактору росту у венозній крові жінок, чия вагітність ускладнилась преєклампсією в III триместрі, була більше ніж в 5 разів зниженою, порівняно з пацієнтками з неускладненим перебігом вагітності.

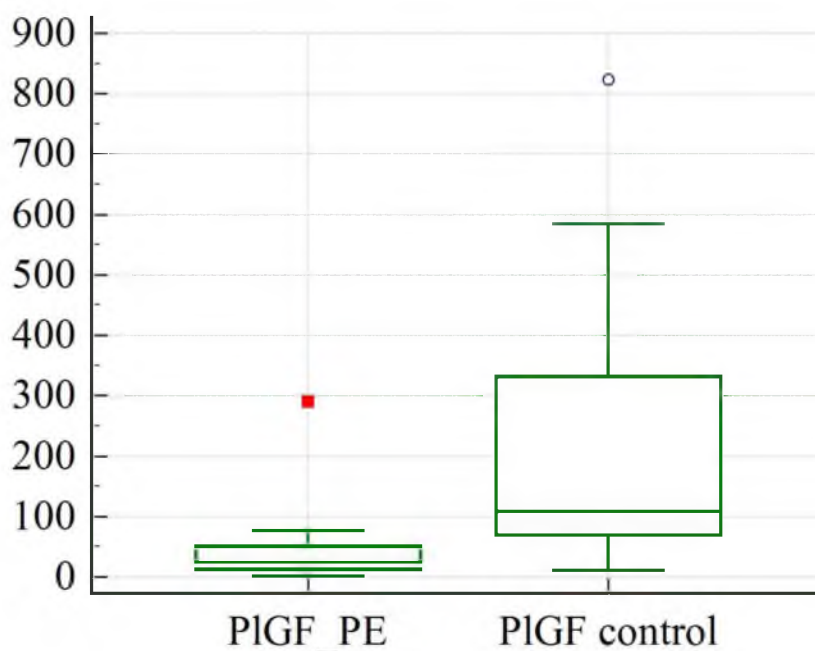


Рисунок 4.2 Графічне порівняння концентрацій плацентарного фактору росту у венозній крові, забраній у вагітних жінок з діагностованою преєклампсією в III триместрі: група дослідження (PIGF_PE), контрольна група (PIGF control).

Зниження концентрації плацентарного фактору росту PlGF на фоні преєклампсії є добре відомим явищем і детально описане в літературі [143, 175, 184, 253, 277]. Детальніше про це – в наступному розділі.

4.4 Зміни концентрацій прозапальних та протизапальних цитокінів у жінок, чия вагітність ускладнилась преєклампсією в III триместрі

Нами було проведено вимірювання рівнів прозапального цитокіну IL-6 та протизапального цитокіну IL-10 у жінок, чия вагітність ускладнилась преєклампсією в III триместрі.

Результати вивчення концентрацій прозапального цитокіну ІЛ-6 у венозній крові обстежених жінок, включених до дослідної та контрольної груп, викладені нами в таблиці 4.5.

Таблиця 4.5

Рівні прозапального цитокіну ІЛ-6 у венозній крові жінок, чия вагітність ускладнилась преєклампсією в III триместрі

	Жінки з преєклампсією (n=32)	Жінки контрольної групи (n=33)	p
ІЛ-6 (pg/ml)	270,79 (248,26 – 293,31)	224,30 (190,94 – 257,67)	0,022

Примітки.

1. P розраховано за критерієм Велча (припускаючи нерівні дисперсії).
2. 95% довірчий інтервал для середнього значення вказано в дужках.

Як свідчать дані, наведені в таблиці 4.5, у венозній крові вагітних жінок, чия вагітність ускладнилася преєклампсією в III триместрі гестації, спостерігається вірогідне ($p=0,022$) підвищення концентрації прозапального цитокіну ІЛ-6, порівняно з пацієнтками з неускладненим перебігом вагітності.

На рисунку 4.3 подано графічне порівняння концентрацій прозапального цитокіну ІЛ-6 у венозній крові, забраній у вагітних жінок з діагностованою преєклампсією в III триместрі, та у крові здорових вагітних жінок. Як бачимо з рисунку, у жінок дослідної групи спостерігається підвищення значень даного показника в 1,21 рази, порівняно з жінками групи контролю.

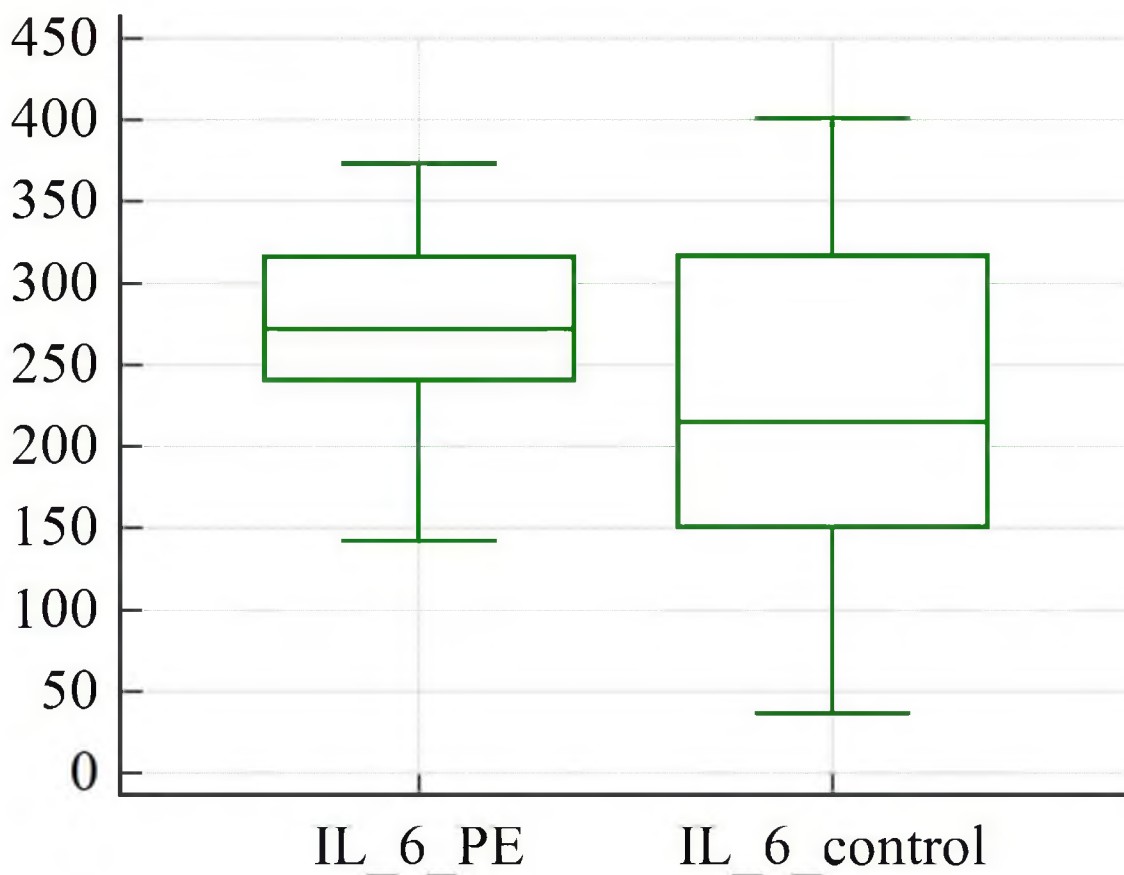


Рисунок 4.3 Графічне порівняння концентрацій прозапального цитокіну IL-6 у венозній крові, забраній у вагітних жінок з діагностованою преєклампсією в III триместрі: група дослідження (IL-6_PE), контрольна група (IL-6_control).

Результати вивчення концентрацій протизапального цитокіну IL-10 у венозній крові обстежених жінок, включених до дослідної та контрольної груп, викладені нами в таблиці 4.6.

Нами було встановлено, і про це свідчать дані, наведені в таблиці 4.6, що у венозній крові вагітних жінок, чия вагітність ускладнилася преєклампсією в III триместрі гестації, спостерігається вірогідне ($p=0,018$) збільшення концентрації протизапального цитокіну IL-10, порівняно зі здоровими вагітними жінками.

Таблиця 4.6

Рівні протизапального цитокіну ІЛ-10 у венозній крові жінок, чия вагітність ускладнилась прееклампсією в ІІІ триместрі

	Жінки з прееклампсією (n=32)	Жінки контрольної групи (n=33)	p
ІЛ-10 (pg/ml)	41,90 (33,88 – 49,93)	30,73 (25,97 – 35,49)	0,018

Примітки.

1. Р розраховано за критерієм Велча (припускаючи нерівні дисперсії).
2. 95% довірчий інтервал для середнього значення вказано в дужках.

Як свідчать дані, наведені в таблиці 4.6, у венозній крові вагітних жінок, чия вагітність ускладнилася прееклампсією в ІІІ триместрі гестації, спостерігається вірогідне підвищення концентрації протизапального цитокіну ІЛ-10, порівняно з пацієнтками з неускладненим перебігом вагітності.

На рисунку 4.4 нами наведено графічне порівняння концентрацій протизапального цитокіну ІЛ-10 у венозній крові, забраній у вагітних жінок з діагностованою прееклампсією в ІІІ триместрі, та у крові здорових вагітних жінок.

Як видно з рисунку, у жінок основної групи, у яких вагітність ускладнилася прееклампсією в ІІІ триместрі гестації, спостерігається підвищення значень даного показника в 1,36 рази, порівняно з пацієнтками, включеними до контрольної групи.

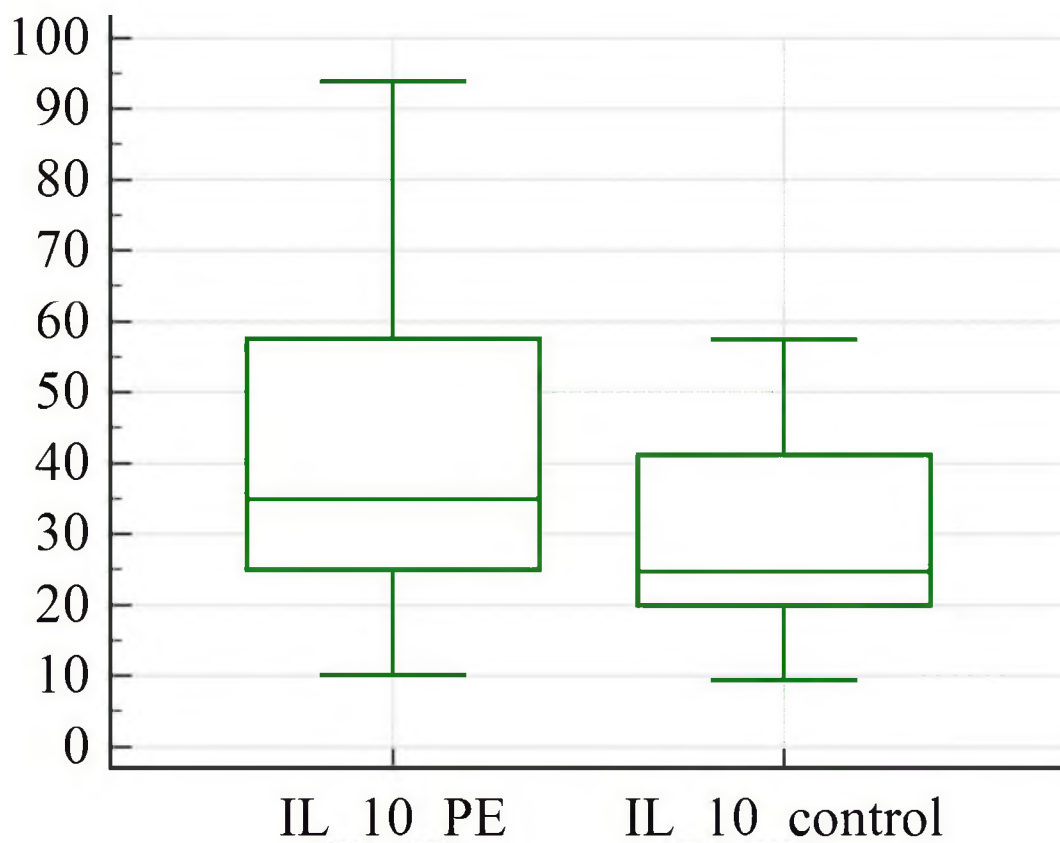


Рисунок 4.4 Графічне порівняння концентрацій протизапального цитокіну ІЛ-10 у венозній крові, забраній у вагітних жінок з діагностованою преєклампсією в III триместрі: група дослідження (ІЛ-10_РЕ), контрольна група (ІЛ-10_control).

Ми провели вивчення кореляційних зв'язків між біохімічними показниками, що вивчалися; втім, нами не було встановлено статистично значимих кореляцій між відстежуваними факторами. Натомість, нами було проведено побудову регресійної моделі з включенням до неї статистично релевантних показників, викладених в цій частині роботи, що дозволяє дати прогностичну оцінку перебігу вагітності у пацієнтів з преєклампсією. Детальніше про це – в наступному розділі.

Висновки до розділу:

1. У вагітних жінок, чия вагітність ускладнилася преєклампсією в III триместрі, спостерігається вірогідне (в 1,78 рази) зниження рівня мелатоніну у

веноній крові, забраній о 9-й годині ранку, порівняно з жінками з неускладненою вагітністю ($p=0,029$).

2. У жінок дослідної групи концентрація плацентарного фактору росту PIGF була більше ніж в 5 разів зниженою, порівняно з пацієнтками з неускладненим перебігом вагітності при $p<0,0001$.

3. У вагітних з діагностованою в III триместрі прееклампсією було виявлено зростання концентрацій прозапального цитокіну IL-6 в 1,21 рази, у порівнянні з жінками контрольної групи ($p=0,022$).

4. У веноній крові вагітних жінок, включених до основної групи дослідження у зв'язку з прееклампсією, відмічалось вірогідне ($p=0,018$) збільшення концентрації протизапального цитокіну IL-10, порівняно зі здоровими вагітними – в 1,36 рази.

Результати розділу висвітлено у наукових працях автора.

1. Савка РФ, Бербець АМ. Шишкоподібна залоза і прееклампсія – сучасний погляд на проблему (огляд літератури). Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2022;21(2):73-9. doi: [10.24061/1727-0847.21.2.2022.28](https://doi.org/10.24061/1727-0847.21.2.2022.28)

2. Savka RF, Berbets AM, Barbe AM, Yuzko OM, Radu MR. Changes in concentrations of melatonin, PIGF, and cytokines in women with preeclampsia. Journal of Medicine and Life. 2023;16(3):471-6. doi: [10.25122/jml-2022-0283](https://doi.org/10.25122/jml-2022-0283)

3. Савка РФ, Бербець АМ, Приймак СГ, Юзько ОМ, Бербець ДА. Вплив мелатоніну на кількість цитокінів при прееклампсії. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2023;13(2):98-106. doi: [10.24061/2413-4260.XIII.2.48.2023.14](https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIII.2.48.2023.14)

4. Savka RF, Berbets AM. Sleep disorders and changes in melatonin concentrations in pregnant women with preeclampsia. Cell Organ Transpl. 2023; 11(2):in press. Available from: <https://doi.org/10.22494/cot.v11i2.158>

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

У нашій роботі ми встановили наступне. В результаті ретельного вивчення клініко-статистичних показників вивчених нами груп, ми виявили, що у жінок, чия вагітність ускладнилася прееклампсією в III триместрі гестації, прояви дисфункції шишкоподібної залози проявляються раніше і є більш вираженими, порівняно з пацієнтками з неускладненим перебігом вагітності.

Поширеність таких ускладнень вагітності, як безпліддя, прееклампсія, викидень або затримка розвитку плода, зростає в усьому світі серед багатьох груп населення. Така тенденція спостерігається через вплив багатьох факторів ризику, серед яких світлове забруднення є суттєво недооціненим фактором [183]. Світлове забруднення, особливо тривале перебування на світлі вночі, наприклад, позмінно працюючих і навіть відвідувачів нічних клубів, негативно впливає на здоров'я людей. На думку багатьох авторів, це може бути пов'язано з безсонням, депресією, захворюваннями серця, порушеннями обміну речовин, ожирінням і раком [184-190]. На підставі переконливих доказів нічне світлове забруднення класифікується Міжнародним агентством з дослідження раку (IACR) як канцероген групи 2A, тобто ймовірний канцероген [191]. У світовій літературі також повідомляється про вплив світлового забруднення на репродуктивну діяльність тварин [192]. Наприклад, підвищена інтенсивність штучного нічного освітлення призводить до підвищення рівня кортикостерону і зниження рівня естрогену у самок птахів [193]. Для ссавців світло вночі також десинхронізує їхнє сезонне розмноження та затримує народження потомства [194]. Усі ці репродуктивні зміни, спричинені тривалим перебуванням на світлі вночі, пояснювалися зниженням рівня мелатоніну у цих тварин.

24-годинний режим освітлення іноді називають «хімічною пінеалектомією» через його пригнічувальний вплив на вироблення мелатоніну шишкоподібною залозою [195]. Тому можна сказати, що результати нашого дослідження, викладені,

в розділі 3, були значною мірою очікувані, адже ми встановили, що, наприклад, жінки з преєклампсією вірогідно частіше (56% проти 13,33% в контрольній групі, $p < 0,01$) користувалися гаджетами (електронними пристроями, переважно смартфонами) більше 2 годин після 21:00, що також негативно впливає на функцію шишкоподібної залози. Світлове випромінювання від гаджета, зокрема, від смартфона, також можна віднести до світлового забруднення, що негативно відображається на функціонуванні шишкоподібної залози у вагітних жінок.

Рівень мелатоніну в рідинах організму знижується після пробудження, у присутності світла [223] або коли сон неглибокий [224]. Встановлено, що сон часто стає поверхневим у третьому триместрі [225], і вагітні жінки, у яких вагітність перебігає без ускладнень, мають більшу тривалість нічного сну та вищі пікові значення та амплітуду секреції мелатоніну в біологічних рідинах [222]. Проведені нами дослідження показали, що ця тенденція не спостерігалася у жінок, вагітність яких ускладнювалася преєклампсією в III триместрі гестації, оскільки в цій групі обстежених вагітних спостерігалася гірша якість сну та більша кількість пробуджень вночі у III триместрі. Скарги, що їх наводили пацієнтки, зокрема пробудження «без видимих причин», а також труднощі з засинанням призводять до зниження секреції мелатоніну (Бербець А.М.) [11-15]. Повідомлялося, що секреція мелатоніну у вагітних жінок корелює з секрецією мелатоніну в пуповинній крові на пізніх термінах вагітності [226]. Крім того, материнський мелатонін стимулює експресію рецепторів мелатоніну у плода за допомогою плацентарних механізмів [227], у зв'язку з чим припускають, що секреція мелатоніну у вагітних впливає на ритм сну і неспання у немовлят після народження [227, 222]. Тому, сприяючи достатній секреції мелатоніну шляхом регулювання ритму сну і неспання під час вагітності, можна досягти не тільки поліпшення якості сну, але і змін з боку плаценти. Це важливий проміжний висновок, який спадає на думку не лише нам, а й іншим дослідникам.

Слід зробити важливе зауваження: наше дослідження відрізняється від інших досліджень, які згадуються в цьому розділі, і які присвячені вивченню розладів сну у вагітних, в першу чергу тим, що ми обрали для включення в дослідну групу

вагітних із преєклампсією в III триместрі гестації. Згідно класифікації Fetal Medicine Foundation (<http://fetalmedicine.org>), всі випадки преєклампсії, що були включені нами до груп обстеження, слід віднести до ранньої преєклампсії, оскільки як підвищення артеріального тиску, так і протеїнурія відмічалися у наших пацієнок задовго до 37 тижнів гестації. Така преєклампсія є чутливою до профілактики аспірином. Саме тому аспіринопрофілактика преєклампсії стала своєрідним «критерієм виключення» пацієнок з наших груп дослідження. Оскільки аспіринопрофілактика передбачена Наказом МОЗ України №151 [71], більшість жінок, що мають фактори ризику розвитку преєклампсії, отримують її, починаючи з кінця першого триместру вагітності. З цим були пов'язані певні труднощі з набором пацієнок до груп дослідження.

Також ми, на відміну від більшості інших авторів, звернули увагу на освітлення, яким користуються вагітні жінки, та на кількість часу, витраченого на користування гаджетами.

Щодо впливу світла на функцію шишкоподібної залози, окрім вже вище сказаного, можемо додати, що слід звернути найпильнішу увагу на більш часту, порівняно зі здоровими вагітними, наявність енергозберігаючих ламп у оселях жінок з преєклампсією: в 62% випадків, тоді як в групі жінок з фізіологічним перебігом вагітності – лише в 13% випадків, $p < 0,05$). У переважній більшості випадків це LED-лампи (термін LED англійською означає – light-emitting diodes, тому коректніше буде використовувати термін «світлодіодні лампи»). Сучасні світлодіодні лампи, за винятком тих, які зроблені за окремою технологією, активно випромінюють світло, близьке за довжиною хвилі до синьої частини видимого спектру (400 – 495 нм), і цим значно пригнічують секрецію мелатоніну у людей, як у дітей, так і у дорослих [163, 230-232]. Існує негативна кореляція між довжиною світлової хвилі та пригніченням синтезу мелатоніну у ссавців [233]. Лампи розжарювання випромінюють світло, яке знаходиться ближче до червоної частини видимого спектру (700 – 780 нм), таким чином, лампи розжарювання менше, порівняно із «синім» світлом, пригнічують синтез мелатоніну [234]. Опосередкованим підтвердженням вищесказаного є той факт, що наші пацієнти з

пreeкламписією в 22% випадків відмічали покращення сну після госпіталізації, адже ми розміщували їх в палаті, де не було світлодіодних ламп, натомість використовувались лампи розжарювання.

Стосовно вивчення перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду та стану новонароджених, дані про що викладені в розділі 3, можемо зазначити, що клінічні результати повністю лягають в канву дисфункції фетоплацентарного комплексу, що тісно пов'язана з пreeкламписією.

Щодо вивчених нами біохімічних показників, результати нашого дослідження були не менш цікавими. По-перше, рівень мелатоніну у венозній крові, взятій у 3-му триместрі гестації у жінок, вагітність яких була ускладнена пreeкламписією, значно знижений, порівняно з пацієнтками з неускладненою вагітністю. Встановлений факт підтверджується іншими дослідженнями [160, 204, 242, 274, 275]. Внаслідок дефіциту мелатоніну посилюється окислювальний стрес, який супроводжує пreeкламписією, що призводить до появи високої кількості циркулюючих активних форм кисню та активних форм азоту; обидва види молекул відіграють важливу роль як вторинні месенджери у багатьох внутрішньоклітинних сигнальних каскадах, однак вони також можуть чинити критичний вплив на патологічні процеси, що відбуваються в організмі вагітної жінки [137, 161, 173].

Одним із найважливіших сигнальних шляхів, що активуються активними формами кисню та азоту, є індукція адгезії нейтрофілів до ендотелію, що супроводжується вивільненням цитокінів і активацією сигнальних шляхів, пов'язаних із запальною відповіддю [11, 12, 106, 194, 247]. Крім того, слабка та недостатня інвазія трофобласта, яка вважається одним із основних патологічних аспектів пreeкламписії [154, 171, 235, 256], призводить до плацентарної гіпоксії, прискорюючи апоптотичний каскад у трофобласті ворсинок; виробництво кількох інших факторів, включаючи мембранні частинки лейкоцитів і тромбоцитів, цитокіни, фактори росту та ангіогенні фактори, також патологічно змінюється у разі аномальної інвазії трофобласта. Ці фактори потім взаємодіятимуть з ендотелієм судин матері, який може бути вже пошкоджений [154, 171, 235, 256].

Ця точка зору, як ми вважаємо, в основному підтверджується результатами, що їх ми встановили в нашому дослідженні.

По-друге, згідно з нашими дослідженнями, плацентарний фактор росту PlGF також має властивість знижуватися у венозній крові жінок, якщо вагітність ускладнена преєклампсією в III триместрі. Цей факт не є чимось новим; він може розглядатися як одне з безсумнівних біохімічних підтверджень наявності преєклампсії у вагітних досліджуваної групи. Існують роботи, в яких згадується зміна концентрації PlGF у крові матері, переважно при преєклампсії [143, 169, 178, 219, 267]. Відомо, що плацентарний фактор росту PlGF відповідає за ангиогенез у плаценті та активно зв'язується з VEGFR-1 (рецептором-1 судинного ендотеліального фактора росту-1), також відомим як FLT-1 (fms-подібна тирозинкіназа-1) та його розчинним варіантом sFLT-1 (розчинна fms-подібна тирозинкіназа-1), яка є ключовою молекулою в патогенезі преєклампсії, переважно через пошкодження ендотелію [144, 169, 178, 217, 270].

Дуже цікавими є наші дані про зміну рівня досліджуваних цитокінів. У нашому дослідженні ми встановили, що концентрації як прозапального IL-6, так і протизапального IL-10 були підвищені у жінок з преєклампсією, порівняно з жінками з неускладненою вагітністю (розділ 5). Загальновідомим є підвищення концентрації прозапальних цитокінів (насамперед IL-6). Одне нещодавнє дослідження стверджує, що ендотеліальні клітини при преєклампсії виробляють значно більше IL-6 і його рецептора gp130 у розчинній формі, що є сигналом запальних змін ендотелію [126, 133, 171, 187, 269]. З іншого боку, більшість авторів вважають, що рівень протизапального IL-10 значно знижується при преєклампсії. Наприклад, дослідження моделі преєклампсії у щурів із зниженою перфузією матки показало, що ішемія плаценти була пов'язана зі зниженням рівня IL-10 і дисфункцією ендотеліальних клітин [126, 171, 187, 264]. Як ключовий імуносупресивний цитокін, IL-10 секретується головним чином клітинами Th2, макрофагами, природними клітинами-кілерами, гранулоцитами, дендритними клітинами та В-клітинами, стимульованими аутоантигенами; нормальна вагітність характеризується зрушенням імунітету в бік Th2 щодо Th1; це зазвичай називають

«поляризацією Th2», яка змінюється у випадку преєклампсії [25, 269]. Інгібування ІЛ-10 протягом другої половини вагітності у мишей призвело до обмеження росту плода, але не вплинуло на тривалість вагітності або результат для плода, що ілюструє важливу, але не критичну роль ІЛ-10 у рості плода [269]. Деякі дослідження на людях показали, що індивідуальні рівні ІЛ-10 істотно не відрізнялися між пацієнтами з преєклампсією та нормотензивними пацієнтами [269]. У нашому дослідженні рівні протизапального цитокіну ІЛ-10 також були, як і у випадку ІЛ-6, підвищеними. Наше припущення полягає в тому, що цей факт можна пояснити включенням до групи дослідження жінок з преєклампсією, підтвердженою протеїнурією та гіпертензією, а також виключенням із групи пацієнтів з ізольованою затримкою росту плода та підтвердженим дистресом плода. Таким чином, ми вважаємо, що ІЛ-10 однозначно відіграє свою захисну роль для плода при преєклампсії.

Ми не виявили залежності від ступеня тяжкості преєклампсії ані стосовно задокументованих нами розладів сну, ані в досліджуваних нами кількісних показниках. Враховуючи вищенаведене, ми свідомо об'єднали пацієнок з помірною преєклампсією та преєклампсією тяжкого ступеня в одну групу.

Ми дослідили кореляційні та регресійні зв'язки між досліджуваними нами кількісними показниками, а саме, концентрацією мелатоніну, плацентарного фактору росту та інтерлейкінів у групах дослідження. Розрахунки проводилися як у дослідній, так і в контрольній групах. Для цього використовувався програмний пакет для медичної статистики MedCalc. До уваги бралися тільки результати з достовірністю $P < 0,05$.

В результаті проведених розрахунків встановлено, що в групі здорових вагітних існує регресійне рівняння, яке включає рівні інтерлейкіну-6 та мелатоніну. Рівняння можна описати як:

$$y = 188.4401 + 0.6700x \quad (P = 0.0373)$$

де: y – рівень інтерлейкіну-6 у крові вагітної контрольної групи,

x – рівень мелатоніну в крові вагітної контрольної групи.

Параметри регресії: коефіцієнт перетину = 188,401 (стандартна похибка 23,2748, $P < 0,0001$), коефіцієнт нахилу = 0,6700 (стандартна похибка = 0,305, $P < 0,0373$).

Діаграма розсіювання з лінією регресії зображена на рисунку 5.1.

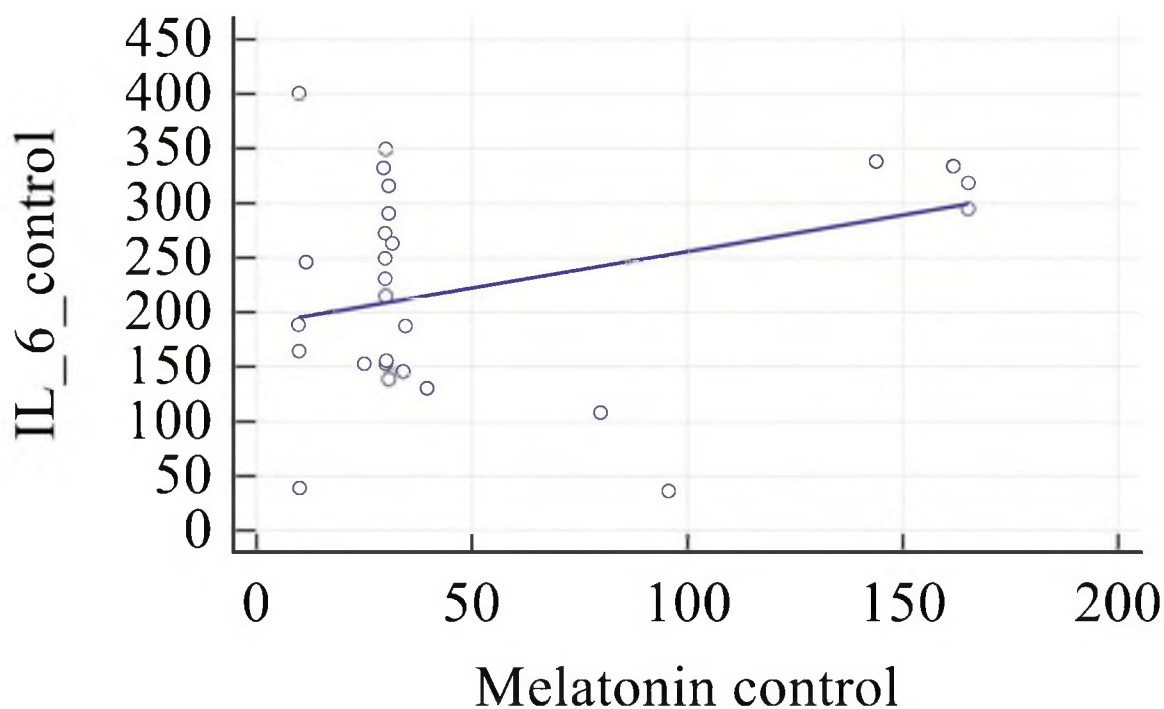


Рисунок 5.1 Діаграма розсіювання та лінія регресії концентрацій прозапального ІЛ-6 та мелатоніну у венозній крові, взятих у жінок, включених до контрольної групи.

Отже, у жінок з неускладненою вагітністю нам вдалося розрахувати рівняння регресії, яке має статистичну значущість і описує взаємозалежність між прозапальним інтерлейкіном-6 і мелатоніном. Як видно з рівняння, у випадку зростання концентрації прозапального ІЛ-6 у крові жінок з неускладненою вагітністю, рівні мелатоніну також зростають. Ми припускаємо, що таким чином реалізується фізіологічна функція мелатоніну, як модератора запальної реакції тканини плаценти. З іншого боку, ми не виявили такої ж статистичної значущості в групі дослідження, ймовірно, через зміну патогенетичних «сигнальних» шляхів у разі преєклампсії, у зв'язку з чим широко відомі протизапальні та антиоксидантні дії мелатоніну не можуть бути повністю реалізовані у випадку преєклампсії. Натомість, в розділі 3 нами встановлено, що у жінок з преєклампсією разом з

підвищенням концентрації в крові прозапального цитокіну IL-6 зростають рівні протизапального цитокіну IL-10. Даний факт ми розцінюємо, як компенсаторний механізм при патології, що вивчалася. Однак, вивести статистично достовірне рівняння регресії між вказаними показниками нам не вдалося.

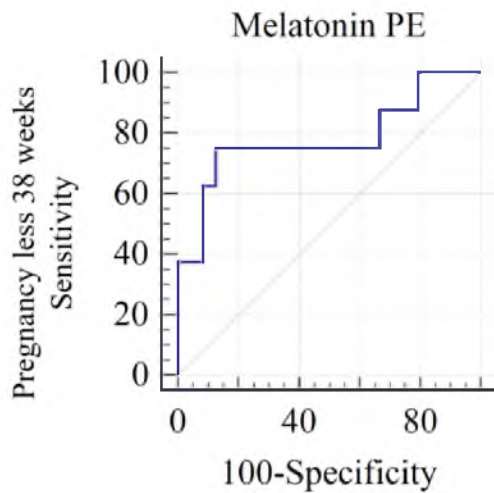
Нами було проведено прогностичну оцінку впливу вивчених нами біохімічних показників на результати вагітностей обстежених пацієнток. Для цього було використано методику побудови «кривої похибок», також відомої, як ROC-curve. Дана методика широко застосовується в клінічній практиці для постановки діагнозу за принципом «так/ні» («1/0», діагноз є/немає). Також методика дозволяє обчислювати порогові значення кількісних показників, використаних у діагностичній та/або прогностичній моделі [128, 143, 166, 175,]. Результат діагностичного тесту часто базується на тому, чи перевищує значення маркера, обраного дослідником, порогове значення. В такому випадку діагноз для конкретного пацієнта є «позитивним» (наявним), а у випадку, якщо порогове значення не перевищене – «негативним» (відсутнім) [166, 175, 204, 215]. Найважливішим аспектом у цьому випадку є правильний вибір кількісної змінної, від якої залежатиме (або ні) якісний показник «1/0». Нами були обрані наступні якісні показники, що характеризували завершення вагітності у обстежених пацієнток: розродження в терміні до 38 тижнів вагітності, що зазвичай зумовлене прогресуванням преєклампсії, а також народження дітей з масою тіла, нижчою за 3000 г, що найчастіше зумовлене дисфункцією плаценти.

Для побудови прогностичної моделі з використанням ROC-кривої, яка використовуватиметься для передбачення обраних якісних показників у вагітних жінок з преєклампсією, ми провели аналіз відстежуваних нами кількісних змінних.

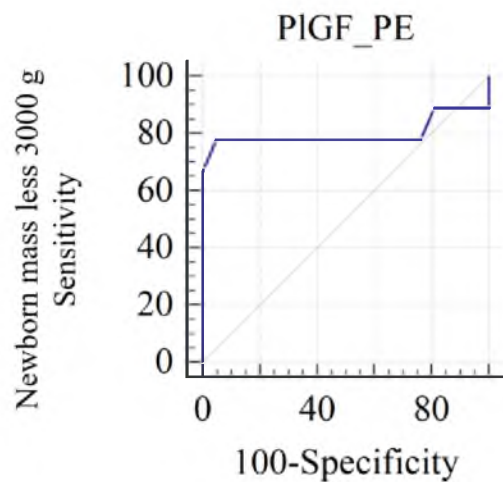
Для побудови ROC-кривих використовували обчислювальний блок «ROC curve analysis» програмного пакету MedCalc виробництва «MedCalc, Software Ltd», Остенд, Бельгія. До уваги бралися результати тільки за умови $p < 0,05$.

Результати побудови ROC-кривих та розроблені на їх основі прогностичні моделі представлені на 5.2.

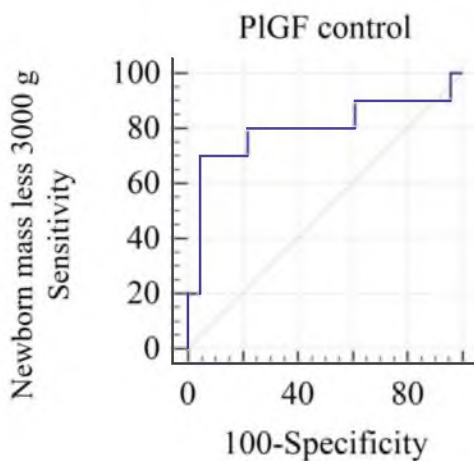
Розглянемо детальніше отримані результати.



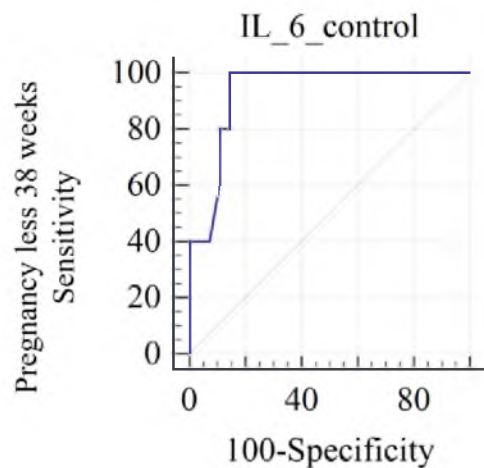
a)



b)



c)



d)

Рисунок 5.2 ROC-криві для оцінки прогностичної здатності відстежених показників: а) мелатоніну для прогнозування розродження до 38 тижнів (жінки з преєклампсією), б) плацентарного фактору росту для прогнозування ваги новонародженого до 3000 г (жінки з преєклампсією), с) плацентарного фактору росту для прогнозування ваги новонародженого до 3000 г (жінки контрольної групи), д) ІЛ-6 для прогнозування розродження до 38 тижнів (жінки контрольної групи).

Отже, нам вдалося побудувати прогностичні ROC-криві для передбачення під час вагітності, яка ускладнилася преєклампсією, наступних подій: розродження до 38 тижнів – за концентрацією мелатоніну (рис. 5.2а), та народження дитини з вагою до 3000 г – за концентрацією плацентарного фактору росту (рис. 5.2б).

Перш за все, звернемо увагу на прогностичну модель «Мелатонін – розродження до 38 тижнів» (рис. 5.2a). Показання до розродження до 38 тижнів вагітності в обстежених жінок з преєклампсією: поява ознак тяжкої преєклампсії (артеріальний тиск 160/110 мм.рт.ст. і вище та/або протеїнурія 3 г на добу і більше).

Параметри побудованої нами прогностичної моделі для жінок з преєклампсією «**Мелатонін – розродження до 38 тижнів**»:

- площа під кривою AUC: 0,781,
- стандартна похибка: 0,118,
- критерій достовірності: $p = 0,0173$,
- асоційований пороговий критерій: $\leq 6,71$ pg/ml,
- чутливість: 75,00%,
- специфічність: 87,50%.

Прогностична модель розроблена для наступних задач та умов: передбачення появи ознак тяжкої преєклампсії під час вагітності у випадку, якщо рівень мелатоніну, виміряний у венозній крові натще о 8 годині ранку при вагітності, ускладненій преєклампсією, складає $\leq 6,71$ pg/ml.

Щодо прогнозування випадків народження дітей з масою тіла, нижчою за 3000 г у жінок, чия вагітність ускладнилась преєклампсією: нам вдалося розкрити прогностичне значення рівнів плацентарного фактору росту PIGF, що вивчались, для передбачення народження дитини з такою масою тіла (рис. 5.2b).

Прогностична модель для жінок з преєклампсією «**PIGF – маса при народженні менше 3000 г**» має наступні параметри:

- площа під кривою AUC: 0,799,
- стандартна похибка: 0,132,
- критерій достовірності: $p = 0,0239$,
- асоційований пороговий критерій: $\leq 12,88$ pg/ml,
- чутливість: 77,78%,
- специфічність: 95,24%.

Прогностична модель розроблена для наступних задач та умов: передбачення народження дитини з масою тіла, нижчою за 3000 г, у випадку, якщо рівень

плацентарного фактору росту PlGF, виміряний у венозній крові натще о 9 годині ранку при вагітності, ускладненій прееклампсією, складає $\leq 12,88$ pg/ml.

Для жінок з неускладненою вагітністю (контрольна група) нам вдалося побудувати прогностичні ROC-криві для передбачення наступних подій: народження дитини з вагою до 3000 г – за концентрацією плацентарного фактору росту PlGF (рис. 5.2c) та розродження до 38 тижнів – за концентрацією IL-6 (рис. 5.2d).

Параметри прогностичної моделі для жінок з неускладненим перебігом вагітності «**PlGF – маса при народженні менше 3000 г**»:

- площа під кривою AUC: 0,800,
- стандартна похибка: 0,107,
- критерій достовірності: $p = 0,0051$,
- асоційований пороговий критерій: $\leq 66,6$ pg/ml,
- чутливість: 70,00%,
- специфічність: 95,65%.

Прогностична модель розроблена для наступних задач та умов: передбачення народження дитини з масою тіла, нижчою за 3000 г у випадку, якщо рівень плацентарного фактору росту PlGF, виміряний у венозній крові натще о 8 годині ранку при неускладненій вагітності, становить $\leq 66,6$ pg/ml.

Параметри прогностичної моделі для жінок з неускладненим перебігом вагітності «**IL-6 – розродження до 38 тижнів**» є наступними:

- площа під кривою AUC: 0,932,
- стандартна похибка: 0,448,
- критерій достовірності: $p < 0,0001$,
- асоційований пороговий критерій: $> 294,69$ pg/ml,
- чутливість: 100,00%,
- специфічність: 85,71%.

Прогностична модель розроблена для наступних задач та умов: передбачення пологів у терміні вагітності до 38 тижнів, якщо рівень прозапального цитокіну IL-

б, виміряний у венозній крові натще о 8 годині ранку при неускладненій вагітності, становить $> 294,69$ pg/ml.

Отримані нами при розробці прогностичних моделей дані пояснюємо наступним чином. Як було продемонстровано протягом всього нашого дослідження, мелатонін – це гормон, що справляє захисний вплив на організм матері та плода і на тканину плаценти. Прогресування прееклампсії до тяжкої є проявом дезадаптації з боку плацентарної тканини. Отже, мелатонін, якщо він присутній в крові вагітної жінки в концентрації, вищій за встановлені нами порогові значення ($6,71$ pg/ml), з високим ступенем достовірності ($p=0,00173$) знижує шанси на появу клінічних проявів тяжкої прееклампсії. Однак, ця прогностична модель має свої недоліки. По-перше, це жорсткі (описані нами вище) умови, які повинні бути виконані при передбаченні імовірності розвитку тяжкої прееклампсії на основі показника мелатоніну у венозній крові вагітної жінки. По-друге, модель передбачає інвазивне медичне втручання – венепункцію та забір крові медичним працівником. На нашу думку, перспективним є напрямок прогнозування майбутніх несприятливих акушерських подій, ґрунтуючись на змінах концентрацій мелатоніну в слині. Таке дослідження неінвазивне, економічно більш доцільне, може бути виконане в амбулаторних умовах, а пацієнтка може здавати біологічний матеріал для нього самостійно. Цьому можуть бути присвячені подальші дослідження.

Для розробки прогностичних моделей з обрахуванням імовірності народження дитини з масою тіла нижче 3000 г в обох групах дослідження використовувався показник PlGF – плацентарний фактор росту. Плацентарний фактор росту (судин) – це ангіогенний білок, експресія якого найбільш виражена під час вагітності. Його концентрація добре корелює з функцією плаценти. Плацентарний фактор росту (PlGF) належить до сімейства білків судинного ендотеліального фактора росту (VEGF). Відомо, що PlGF проявляє свої ангіогенні ефекти як за допомогою прямого, так і непрямого механізмів, викликаючи димеризацію та фосфорилування рецепторів. PlGF безпосередньо активує ендотеліальні клітини, макрофаги та гемопоетичні клітини-попередники шляхом

зв'язування з мембранним рецептором, відомим як *fms-like-tyrosin-kinase-1* (Flt-1), і, роблячи це, не тільки сам запускає ангиогенез, але і підвищує чутливість клітини до судинного ендотеліального фактору росту VEGF. Як уже говорилося вище, PlGF діє опосередковано, витісняючи судинний ендотеліальний фактор росту з рецепторів, тоді як розчинна форма згаданого рецептора, *soluble fms-like-tyrosin-kinase-1* (sFlt-1), що активно експресується плацентою при прееклампсії, має антиангіогенний потенціал, оскільки зв'язується з PlGF та VEGF в крові, зменшує їхню біодоступність, а отже, взаємодію з мембранними проангіогенними рецепторами [143, 178, 243, 267]. Таким чином, PlGF має проангіогенний ефект в материнсько-плодовому комплексі; він широко відомий, як предиктор і діагностичний маркер прееклампсії [108, 124, 143, 219, 267]. Разом з тим, дана молекула привертає увагу багатьох дослідників саме при плацентарній недостатності або при дистресі плода. Наприклад, Larissa N. Bligh, Ristan M. Greer, Sailesh Kumar (2016) встановили, що знижений рівень PlGF асоціюється з нижчою оцінкою за шкалою Apgar, патологічними змінами ритму серцебиття плода в пологах та змінами рН в артеріях пуповини, що характерні для гіпоксії плода [153, 210]. В нашому дослідженні PlGF мав прогностичне значення для народження дітей з масою тіла, нижчою за 3000 г при пороговому значенні показника $\leq 12,88$ pg/ml ($p = 0,0239$). Це, як ми вважаємо, пов'язано з розродженням пацієток при появі ознак прееклампсії тяжкого ступеня, а також з проявами дисфункції плаценти, що супроводжує розвиток прееклампсії. Втім, прогностичне значення показника PlGF для вказаного якісного параметру спостерігалось і в групі жінок з неускладненим перебігом вагітності при пороговому значенні $\leq 66,6$ pg/ml ($p = 0,0051$). Також у нашому дослідженні ми відмітили прогностичне значення прозапального інтерлейкіну ІЛ-6 для прогнозування розродження жінок з неускладненою вагітністю в терміні, ранішому ніж 38 тижнів гестації (асоційований пороговий критерій $> 294,69$ pg/ml, $p < 0,0001$), що, на нашу думку, пов'язано з реакцією субклінічного запалення в тканині плаценти, що, разом з іншими факторами викликає спонтанний початок пологової діяльності.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено клінічне узагальнення та нове вирішення наукової проблеми: покращення прогнозування та діагностики перебігу вагітності, а також перинатальних результатів у жінок, вагітність у яких ускладнилася преєклампсією в III триместрі гестації шляхом впровадження комплексу прогностичних та діагностичних заходів, спрямованих на оцінку функції шишкоподібної залози.

1. Розлади сну у вагітних з преєклампсією, що ускладнює перебіг вагітності в III триместрі, наступали раніше, порівняно з жінками з неускладненим перебігом вагітності: вагітні з преєклампсією вірогідно частіше відмічали погіршення сну, починаючи з терміну вагітності 22-30 тижні (у 26 % випадків), тоді як у вагітних з фізіологічним перебігом гестації подібні скарги з'являлися переважно після 30 тижнів. В третьому триместрі жінки з преєклампсією, що ускладнювала перебіг їхньої вагітності, вірогідно частіше прокидалися без видимої причини 2 і більше разів за ніч (в 68% випадків), порівняно з контролем (в 23,3% випадків, $p < 0,001$) та/або 3 і більше разів на тиждень (в 54% випадків, в контролі – в 16,7% випадків, $p < 0,001$), що є ознаками порушення функції шишкоподібної залози.

2. У вагітних жінок, чия вагітність ускладнилася преєклампсією в III триместрі, спостерігається вірогідне (в 1,78 рази) зниження рівня мелатоніну у венозній крові, забраній о 9-й годині ранку, порівняно з жінками з неускладненою вагітністю ($p = 0,029$), що також є ознакою зниження функції шишкоподібної залози і не залежить від ступеня тяжкості преєклампсії.

3. У вагітних з діагностованою в III триместрі преєклампсією виявлено зростання концентрацій прозапального цитокіну IL-6 в 1,21 рази, у порівнянні з жінками контрольної групи ($p = 0,022$) та відмічалось вірогідне ($p = 0,018$) збільшення концентрації протизапального цитокіну IL-10, порівняно зі здоровими вагітними – в 1,36 рази, що не залежало від ступеня тяжкості преєклампсії.

4. У жінок дослідної групи концентрація плацентарного фактору росту PlGF була в 5 разів нижчою, порівняно з пацієнтками з неускладненим перебігом вагітності при ($p < 0,0001$).

5. Поява скарг на розлади сну, а саме: погіршення сну в 22-30 тижнів вагітності, прокидання без видимої причини 2 і більше разів за ніч та 3 і більше разів за тиждень, є діагностичною ознакою формування плацентарної дисфункції, що супроводжується прееклампсією. Наявність плацентарної дисфункції підтверджується зниженням рівня PlGF у крові жінок з прееклампсією. Збільшення концентрацій прозапального цитокіну IL-6 та протизапального цитокіну IL-10 в групі пацієнток, чия вагітність ускладнилася прееклампсією, на нашу думку, свідчить про відсутність належного модеруючого впливу мелатоніну на цитокінову ланку імунітету таких жінок і про наявність субклінічного запалення.

6. Мелатонін в крові вагітної жінки в концентрації, вищій за встановлені нами порогові значення (6,71 pg/ml), з високим ступенем достовірності ($p=0,00173$) знижує шанси на появу клінічних проявів тяжкої прееклампсії в III триместрі гестації.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ПРАКТИЧНОГО ВИКОРИСТАННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ РОБОТИ

1. Порушення сну вагітної жінки – важлива діагностична ознака, що свідчить про дефіцит мелатоніну в організмі, який призводить до виникнення ускладнень вагітності, зокрема, дисфункції плаценти, що може супроводжуватися преєклампсією в III триместрі гестації. Найважливіший гормон шишкоподібної залози мелатонін може частково справляти компенсаторну дію на стан фетоплацентарного комплексу та плода. З метою прогнозування перебігу вагітності ми пропонуємо визначати концентрацію мелатоніну у венозній крові вагітних жінок з ознаками преєклампсії в III триместрі в терміні 30-32 тижні вагітності. Якщо мелатонін присутній в крові вагітної жінки в концентрації, вищій за встановлені нами порогові значення (6,71 pg/ml), з високим ступенем достовірності ($p=0,00173$) можна прогнозувати відсутність клінічних проявів тяжкої преєклампсії у цієї вагітної жінки.

2. Рекомендовано визначати рівень плацентарного фактору росту PlGF у венозній крові вагітних жінок з ознаками преєклампсії та у здорових вагітних. У жінок з ознаками преєклампсії плацентарний фактор росту має прогностичне значення для народження дітей з масою тіла, нижчою за 3000 г при пороговому значенні показника $\leq 12,88$ pg/ml ($p = 0,0239$), а для жінок з неускладненим перебігом вагітності – при пороговому значенні $\leq 66,6$ pg/ml ($p = 0,0051$).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ:

1. Аксьонова АВ. Атерогенні прогностичні маркери прееклампсії (Аналітичний огляд літератури та власні спостереження). Здоров'я жінки. 2017;6:140-3. doi: [10.15574/HW.2017.122.140](https://doi.org/10.15574/HW.2017.122.140)
2. Аксьонова АВ. Прогнозування розвитку прееклампсії на основі вивчення маркерів атерогенної дисфункції [автореферат]. Київ; 2018. 20 с.
3. Аксьонова АВ, Венцківська ІБ, Біла ВВ, Вітовський ЯМ. Прогностична роль генів ліпідного обміну в ризику розвитку прееклампсії. Лікарська справа. 2017;3-4:108-14.
4. Алієв Р. Особливості ендокринної активності адипозної тканини при метаболічних розладах. Вісник медичних і біологічних досліджень. 2023;26-32. doi: [10.11603/BMBR.2706-6290.2023.1.13323](https://doi.org/10.11603/BMBR.2706-6290.2023.1.13323)
5. Артьоменко ВВ, Берлінська ЛІ. Плацентарний синдром як імовірний фактор ризику розвитку прееклампсії (Огляд літератури). Здоров'я жінки. 2018;6:113-7. doi: [10.15574/HW.2018.132.113](https://doi.org/10.15574/HW.2018.132.113)
6. Артьоменко ВВ, Берлінська ЛІ. Фактори ризику розвитку прееклампсії. Вісник морської медицини. 2018;1:108-14. doi: [10.5281/zenodo.1240781](https://doi.org/10.5281/zenodo.1240781)
7. Артьоменко ВВ, Манасова ГС, Берлінська ЛІ, Кузьмин НВ. Сучасні аспекти етіології та патогенезу прееклампсії з позиції синдрому внутрішньочеревної гіпертензії. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2018;2:20-4. doi: [10.35278/2664-0767.2\(42\).2018.172801](https://doi.org/10.35278/2664-0767.2(42).2018.172801)
8. Барковський ДЄ. Зміни Т-хелпер асоційованих цитокінів при загрозі невиношування вагітності. Запорізький медичний журнал. 2019;21(3):373-6. doi: [10.14739/2310-1210.2019.3.169191](https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.3.169191)
9. Барковський ДЄ. Нейроімунноендокринні маркери прогнозування прееклампсії. Патологія. 2018;15(3):302-8. doi: [10.14739/2310-1237.2018.3.151718](https://doi.org/10.14739/2310-1237.2018.3.151718)
10. Бен АМ, Гнатко ОП, Кучма НР. Чинники ризику та наслідки вагітності в жінок із прееклампсією. Акушерство. Гінекологія. Генетика. 2017;3(2):24-8.

11. Бербець АМ. Мелатонін, прозапальні цитокіни та плацентарна недостатність. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2018;2:24-6. doi: [10.11603/24116-4944.2018.2.8942](https://doi.org/10.11603/24116-4944.2018.2.8942)

12. Бербець АМ. Плацентарна недостатність, мелатонін, про-та протизапальні цитокіни. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2018;1:37-40. doi: [10.11603/24116-4944.2018.1.7502](https://doi.org/10.11603/24116-4944.2018.1.7502)

13. Бербець АМ. Рівні мелатоніну, окремих цитокінів та плацентарного фактора росту в плазмі крові на фоні немедикаментозної корекції функції епіфіза у вагітних жінок із затримкою внутрішньоутробного росту плода. Клітинна та органна трансплантологія. 2020;8(2):140-5. doi: [10.22494/cot.v8i2.113](https://doi.org/10.22494/cot.v8i2.113)

14. Бербець АМ. Шишкоподібна залоза, репродуктивна система та вагітність. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2017;1:20-2. doi: [10.11603/24116-4944.2017.1.7584](https://doi.org/10.11603/24116-4944.2017.1.7584)

15. Бербець АМ, Коньков ДГ, Булавенко ОВ, Таран ОА, Бакун ОВ. Мелатонін, плацентарний фактор росту та гормони плаценти при плацентарній недостатності. Клітинна та органна трансплантологія. 2019;7(2):98-102. doi: [10.22494/cot.v7i2.100](https://doi.org/10.22494/cot.v7i2.100)

16. Бисага НЮ. Сучасні підходи до розродження жінок із затримкою внутрішньоутробного росту плода на тлі прееклампсії. Здоров'я жінки. 2019;1:92-5. doi: [10.15574/HW.2019.137.92](https://doi.org/10.15574/HW.2019.137.92)

17. Бисага НЮ, Корчинська ОО. Сучасні методи прогнозування прееклампсії. Проблеми клінічної педіатрії. 2018;2-3:25-34.

18. Бисага НЮ, Корчинська ОО, Гецько НВ. Сучасні можливості діагностики прееклампсії у вагітних жінок групи високого ризику. Проблеми клінічної педіатрії. 2019;1-3:18-21. doi: [10.24144/1998-6475.2019.43.18-21](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2019.43.18-21)

19. Бисага НЮ, Корчинська ОО, Жултакова С, Адрашчикова Ш, Шлоссеєрова А, Галдунова Г, та ін. Сучасні можливості профілактики прееклампсії у вагітних. Україна. Здоров'я нації. 2018;1(4):123-8.

20. Бородай ІС, Богдан АС. Мелатонін та його застосування в акушерстві. В: Матеріали XVII Міжнар. наук. конф. студентів, молодих вчених та фахівців Актуальні питання сучасної медицини; 2020 Бер 26-27; Харків. Харків; 2020, с. 46.

21. Булавенко ОВ, Вознюк АВ, Титаренко НВ, Кукуруза ІЛ. Інтерлейкін 6 та інтегративний індекс анамнезу, вихідного стану здоров'я, пербігу вагітності як предиктори передчасних пологів у жінок із багатопліддям. Перинатологія та педіатрія. 2018;1:41-7. doi: [10.15574/PP.2018.73.41](https://doi.org/10.15574/PP.2018.73.41)

22. Васильєва І. Сучасні підходи щодо профілактики прееклампсії. З турботою про жінку [Інтернет]. 2018[цитовано 2023 Лип 17];6. Доступно: <https://extempore.info/component/content/article/9-journal/1525-suchasni-pidkhodi-shchodo-profilaktiki-preeklampsiji.html?Itemid=357>

23. Васильєва І. Сучасні підходи щодо профілактики прееклампсії (частина 2). З турботою про жінку [Інтернет]. 2018[цитовано 2023 Лип 17];7. Доступно: <https://extempore.info/ru/component/content/article/9-journal/1572-suchasni-pidkhodi-shchodo-profilaktiki-preeklampsiji-chastina-2.html?Itemid=329>

24. Ващенко ВЛ. Клініко-імунологічні механізми формування макрофагального дисбалансу при прееклампсії та оптимізація підходів до вторинної її профілактики [дисертація]. Полтава; 2021. 218 с.

25. Ващенко ВЛ, Ліхачов ВК, Акімов ОЄ, Тарановська ОО. Фактори диференціації децидуальних макрофагальних субпопуляцій та M2 у вагітних з прееклампсією, порушення їх співвідношення та пошуки шляхів корекції. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2020;20(3):14-9. doi: [10.31718/2077-1096.20.3.14](https://doi.org/10.31718/2077-1096.20.3.14)

26. Венцківська ІБ, Вітовський ЯМ, Загородня ОС. Нові підходи до оцінки стану плацентарного кровообігу при тяжких формах прееклампсії. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2017;2:40-4.

27. Венцківський БМ, редактор. Екстремальні стани в акушерстві та гінекології. Київ; 2017. 166 с.

28. Волохов ІВ, Рибак ВА, Король ВВ. Інноваційні підходи до лікування прееклампсії. В: Матеріали V наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених з

міжнар. участю Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації; 2023 Тра 18; Харків. Харків; 2023, с. 98-100.

29. Говсєєв ДО. Вагітність та пологи у жінок із преєклампсією на тлі ранньої ендотеліальної дисфункції. Сімейна медицина. 2019;1:123-6. doi: [10.30841/2307-5112.1.2019.172335](https://doi.org/10.30841/2307-5112.1.2019.172335)

30. Говсєєв ДО. Прогнозування преєклампсії у жінок з ендотеліальною дисфункцією. Здоров'я жінки. 2019;1:78-81. doi: [10.15574/HW.2019.137.78](https://doi.org/10.15574/HW.2019.137.78)

31. Грищенко ОВ. Значення змін автономної нервової регуляції матері та плоду в жінок із преєклампсією. Перинатологія і педіатрія. 2017;3:32-8. doi: [10.15574/PP.2017.71.32](https://doi.org/10.15574/PP.2017.71.32)

32. Гуменна ІЄ. Перспективи клінічної діагностики і лікування ендотеліальної дисфункції у вагітних з артеріальною гіпертензією. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2018;1:66-71. doi: [10.11603/24116-4944.2018.1.8804](https://doi.org/10.11603/24116-4944.2018.1.8804)

33. Давиденко К. Преєклампсія: рекомендації з діагностики та лікування. Український медичний часопис [Інтернет]. 2019[цитовано 2023 Чер 18]. Доступно: <https://www.umj.com.ua/article/160054/preeklampsiya-rekomendatsiyi-z-diagnostiki-ta-likuvannya>

34. Давиденко К. Хронічна та гестаційна артеріальна гіпертензія у вагітних: рекомендації з діагностики та лікування. Український медичний часопис [Інтернет]. 2019[цитовано 2023 Чер 18]. Доступно: <https://umj.com.ua/uk/novyna-160035-hronichna-ta-gestatsijna-arterialna-gipertenziya-u-vagitnih-rekomendatsiyi-z-diagnostiki-ta-likuvannya#list>

35. Давидова ЮВ, Лиманська АЮ, Огородник АО, Бутенко ЛП. Роль ендотеліальної дисфункції в генезі преєклампсії та шляхи профілактики її виникнення в наступній вагітності. Перинатологія і педіатрія. 2019;2:52-7. doi: [10.15574/PP.2019.78.13](https://doi.org/10.15574/PP.2019.78.13)

36. Дем'яненко АС. Прогнозування та обґрунтування клінічних варіантів перебігу важких форм преєклампсії [автореферат]. Київ; 2020. 19 с.

37. Дем'яненко АС, Леуш ССт, Загородня ОС. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2018;1:53-7. doi: [10.35278/2664-0767.1\(41\).2018.171741](https://doi.org/10.35278/2664-0767.1(41).2018.171741)

38. Дзевульська ІВ, Маліков ОВ. Деякі історичні дані щодо відкриття ендокринних залоз та їх гормонів. Медичний форум. 2022;25:17-22.

39. Дука ЮМ, Ющенко МІ. Аналіз перинатальних наслідків у жінок із високим і критичним рівнем співвідношення sFlt-1/PIGF. Український журнал Здоров'я жінки. 2023;1:21-7. doi: [10.15574/HW.2023.164.21](https://doi.org/10.15574/HW.2023.164.21)

40. Земляна НА. Прогнозування розвитку прееклампсії у вагітних. В: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2021; 2021 Кві 15-16; Запоріжжя. Запоріжжя; 2021, с. 79.

41. Злотнік О. Перебіг неврологічних захворювань у період вагітності: проблеми для акушерства. Медичні аспекти здоров'я жінки. 2021;1:5-8.

42. Іщенко ГІ. Альтернативні методи у веденні прееклампсії. Аналітичний огляд. Український журнал Перинатологія і Педіатрія. 2021;3:56-63. doi: [10.15574/PP.2021.87.56](https://doi.org/10.15574/PP.2021.87.56)

43. Кирильчук МЄ. Роль магнію і деяких вітамінів у профілактиці прееклампсії. Новини медицини та фармації [Інтернет]. 2020[цитовано 2023 Лип 29];3. Доступно: <http://www.mif-ua.com/archive/article/49022>

44. Кириченко ММ. Аналіз результатів вагітностей, що протікали на тлі прееклампсії. В: Колесник ЮМ, редактор. Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених Досягнення сучасної медицини та фармацевтичної науки-2022; 2022 Лют 04; Запоріжжя. Запоріжжя; 2022, с. 35.

45. Клигуненко ОМ, Кравець ОВ, Марзан ОО. Розчин альбуміну як важливий компонент інтенсивної інфузійної терапії в жінок з прееклампсією. Медичні перспективи. 2022;27(4):115-22. doi: [10.26641/2307-0404.2022.4.271184](https://doi.org/10.26641/2307-0404.2022.4.271184)

46. Клигуненко ОМ, Марзан ОО. Вплив вагітності, ускладненої прееклампсією, на основні параметри центральної і периферичної гемодинаміки та

показники об'ємів водних секторів організму. Український медичний часопис. 2021;2:71-3. doi: [10.32471/umj.1680-3051.142.203830](https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.142.203830)

47. Клигуненко ОМ, Марзан ОО. Вплив застосування розчину альбуміну на рівень цитокінів у жінок з преєклампсією в перипартальний період. Український медичний часопис. 2022;3:1-3. doi: [10.32471/umj.1680-3051.149.229089](https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.149.229089)

48. Клигуненко ОМ, Марзан ОО. Динаміка рівня цитокінів у жінок із преєклампсією в контексті включення розчину альбуміну до складу інтенсивної інфузійної терапії. Медицина невідкладних станів. 2022;18(8):66.

49. Коваль ГД, Юзько ОМ, Курченко АІ. Співвідношення TN1, TN2, Treg, TN17 цитокінів перитонеальної рідини у жінок, хворих на ендометріоз, асоційований із безпліддям. Імунологія та алергологія: наука і практика. 2019;4:43-50. doi: [10.37321/immunology.2019.04-06](https://doi.org/10.37321/immunology.2019.04-06)

50. Коньков ДГ, Бевз ГВ, Піскун АО, Боднарчук ОВ. Перспективні напрямки для створення стратегії ефективної медикаментозної профілактики преєклампсії (Огляд літератури). Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;3:49-61. doi: [10.30841/2708-8731.3.2022.262376](https://doi.org/10.30841/2708-8731.3.2022.262376)

51. Корчинська ОО, Костур КП, Криванич НВ, Жултакова С, Андрашчикова Ш, Шлоссерова А, та ін. Сучасні погляди на етіопатогенез преєклампсії. Україна. Здоров'я нації. 2018;1:113-8.

52. Косілова СЄ. Прогнозування розвитку преєклампсії. Клінічна та експериментальна патологія. 2022;21(2):9-13. doi: [10.24061/1727-4338.XXI.2.80.2022.02](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXI.2.80.2022.02)

53. Кузьмин НВ. Оптимізація тактики ведення вагітних групи ризику щодо розвитку преєклампсії: персоніфікація ризиків, можливості прогнозування і таргетної профілактики [дисертація]. Одеса; 2022. 177 с.

54. Кузьмин НВ. Рівні ФНП-А, ІЛ-1, ІЛ-1В і кальциферолу та їхній взаємозв'язок як маркери ендотеліальної дисфункції у вагітних з преєклампсією. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;9-10:88-93. doi: [10.30841/2708-8731.9-10.2021.252600](https://doi.org/10.30841/2708-8731.9-10.2021.252600)

55. Лахно ІВ. Прееклампсія: прогнозування, профілактика та лікування [автореферат]. Київ; 2019. 38 с.

56. Лахно ІВ. Сучасні можливості прогнозування та профілактики прееклампсії. Медичні аспекти здоров'я жінки. 2021;2:17-9.

57. Леміш НЮ. Перебіг вагітності та пологів у жінок із прееклампсією. Український журнал Здоров'я жінки. 2023;1:39-44. doi: [10.15574/HW.2023.164.39](https://doi.org/10.15574/HW.2023.164.39)

58. Ліхачов ВК, Тарановська ОО, Добровольська ЛМ, Ващенко ВЛ, винахідники; Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», патентовласник. Спосіб доклінічного прогнозування прееклампсії за рівнем преплацентарного кровотоку. Патент України № 132404. 2019 Лют 25.

59. Ліхачов ВК, Шиманська ЯВ, Добровольська ЛМ, Акімов ОЄ, Макаров ОГ. Зміни активності індукцибельної по-синтази та аргінази, їхній зв'язок із рівнем про- та протизапальних цитокінів в цервікальному слизу у вагітних з екстракорпоральним заплідненням та загрозою передчасних пологів. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2021;21(3):21-5. doi: [10.31718/2077-1096.21.3.21](https://doi.org/10.31718/2077-1096.21.3.21)

60. Лоскутова ТО. Диференційований підхід до ризику розвитку плацента-асоційованих ускладнень при прееклампсії вагітних. Лікарська справа. 2019;3:36-42. doi: [10.31640/JVD.3.2019\(5\)](https://doi.org/10.31640/JVD.3.2019(5))

61. Лоскутова ТО. Нові підходи до прогнозування прееклампсії у вагітних. Патологія. 2018;15(2):194-8. doi: [10.14739/2310-1237.2018.2.141336](https://doi.org/10.14739/2310-1237.2018.2.141336)

62. Лоскутова ТО. Плацента-асоційовані ускладнення при прееклампсії вагітних. В: Матеріали Всеукр. міждисципл. наук.-практ. конф. Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику; 2018 Бер 01-02; Тернопіль. Тернопіль: Підручники і посібники; 2018, с. 74-5.

63. Маланчин ІМ, Маланчук ЛМ, Лимар ЛЄ, Романчук ЛІ, Кучма ЗМ. Профілактика прееклампсії у вагітних. В: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику; 2018 Бер 01-02; Тернопіль. Тернопіль: Підручники і посібники; 2018, с. 57-9

64. Малачинська МЙ, Вереснюк НС. Вплив мелатоніну на овуляцію та якість ооцитів на етапі планування вагітності. Ліки України. 2019;7:69-72. doi: [10.37987/1997-9894.2019.7\(233\).187012](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2019.7(233).187012)
65. Маринчина ІМ, Трач ОМ. Преєклампсія - актуальна проблема в сучасному акушерстві. In: Proceedings of the XXVII International Scientific and Practical Conference Multidisciplinary academic research and innovation; 2021 May 25-28; Amsterdam, Netherlands. Amsterdam; 2021, p. 288-91.
66. Марічерета ВГ, Гладчук ІЗ, Берлінська ЛІ. Значущість цистатину С в доклінічній діагностиці преєклампсії у вагітних. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2019;2:133-7. doi: [10.11603/24116-4944.2019.2.10933](https://doi.org/10.11603/24116-4944.2019.2.10933)
67. Мартич АМ, Явір ВС, Спічак КО, Сокол ІВ, Говсеєв ДО. Еволюція у поглядах на етіопатогенез розвитку преєклампсії. Український журнал Перинатологія і педіатрія. 2019;4:69-74. doi: [10.15574/PP.2019.80.69](https://doi.org/10.15574/PP.2019.80.69)
68. Марущенко ЮЛ. Оцінка вазорегулюючої функції ендотелію у вагітних з ускладненим перебігом преєклампсії. Акушерство. Гінекологія. Генетика. 2017;3(2):17-23.
69. Медведь ВІ, Жук СІ, Коньков ДГ, Булавенко ОВ, Ткаченко РО, Кукуруза ІЛ. Тяжка преєклампсія. CALM DOWN - алгоритм дій медичного персоналу. Здоров'я жінки. 2017;10:28-33. doi: [10.15574/HW.2017.126.28](https://doi.org/10.15574/HW.2017.126.28)
70. Михайлик-Пішак ЛВ, Пішак ВД. Ультразвукові предиктори розвитку преєклампсії у вагітних високого ризику. Українські медичні вісті. 2022;14(3-4):49-50.
71. Міністерство охорони здоров'я України. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Гіпертензивні розлади під час вагітності, пологів та у післяпологовому періоді». Затверджено Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 24 січня 2022 року № 151. Київ: МОЗ України; 2022. 56 с.
72. Немченко ДІ. Сучасний погляд на провідні ланки патогенезу преєклампсії у вагітних. В: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Сучасні теоретичні та

практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених); 2019 Кві 18-19; Одеса. Одеса; 2019, с. 19-20.

73. Ошовський ВІ, Ніколенко МІ, Полякова ЄМ. Результати вагітностей у пацієнок з надзвичайно високим співвідношенням sFlt-1/PlGF: серія клінічних випадків. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;1:17-20. doi: [10.30841/2708-8731.1.2021.229703](https://doi.org/10.30841/2708-8731.1.2021.229703)

74. Падченко АС, Венцківська ІБ. Роль співвідношення PLGF/SFLT-1 у прогнозуванні преєклампсії (огляд літератури). Український науково-медичний молодіжний журнал. 2019;1:25-34. doi: [10.32345/USMYJ.1\(109\).2019.25-34](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(109).2019.25-34)

75. Первак МП. Патологічні механізми епілептичного синдрому за умов модуляції активності тирозинкінази. Досягнення біології та медицини. 2017;2:70-5.

76. Пилипенко АВ, Медведь ВІ. До питання про клініко-предиктивну цінність співвідношення sFlt-1:PlGF для передбачення плацентарної дисфункції. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;7:21-9. doi: [10.30841/2708-8731.7.2022.272468](https://doi.org/10.30841/2708-8731.7.2022.272468)

77. Пішак ВП, Кривчанська МІ, Ризничук МО, Булик ОР, Лукань ЮР. Мелатонін: біологічна роль та оптимізація його застосування. Буковинський медичний вісник. 2022;26(2):86-90. doi: [10.24061/2413-0737.XXVI.2.102.2022.16](https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXVI.2.102.2022.16)

78. Поладич ІВ, Авраменко СО, Маланчук ОБ, Костенко ОЮ. Особливості циркуляції інтерлейкінів різних класів при багатоплідній вагітності залежно від способу запліднення і терміну гестації. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;1:44-8. doi: [10.30841/2708-8731.1.2021.229711](https://doi.org/10.30841/2708-8731.1.2021.229711)

79. Попель ОК, Говсєєв ДО. Перспективи використання sFLGF, PlGF як біомаркерів преєклампсії, що приєдналися до хронічної гіпертензії. Український журнал Здоров'я жінки. 2022;5:28-34. doi: [10.15574/HW.2022.162.28](https://doi.org/10.15574/HW.2022.162.28)

80. Потапов ВО, Чугунов ВВ, Сюсюка ВГ, Губа НО, Котлова ЮВ. Дослідження психологічного стану вагітних з урахуванням психосоматичного компоненту. 2-ге вид. Дніпро; 2018. 126 с.

81. Пушкарьова ТМ, Скрипченко НЯ. Алгоритм скринінгової діагностики депресивних і тривожно-депресивних розладів у жінок під час вагітності та після пологів. Перинатологія і педіатрія. 2017;1:74-9. doi: [10.15574/PP.2017.69.74](https://doi.org/10.15574/PP.2017.69.74)

82. Пушкашу АВ. Мелатонін та жіноча репродуктивна система. В: Матеріали 103-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2022 Лют 07, 09, 14; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2022, с. 246-7.

83. Пушкашу АВ, Семеняк АВ. Роль мелатоніну при ускладненому перебігу вагітності. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2023;13(2):92-7. doi: [10.24061/2413-4260.XIII.2.48.2023.13](https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIII.2.48.2023.13)

84. Пушкашу АВ, Юзько ОМ. Мелатонін і репродуктивна функція жінки. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2022;21(4):81-8. doi: [10.24061/1727-0847.21.4.2022.50](https://doi.org/10.24061/1727-0847.21.4.2022.50)

85. Рижов ОА, Пенкін ЮМ. Статистичні методи опрацювання результатів медично-біологічних досліджень. Львів: Магнолія 2006; 2022. 160 с.

86. Романенко ТГ, Ігнатюк ТМ, Суліменко ОМ, Єсип НВ. Прогнозування прееклампсії (Огляд літератури). Здоров'я жінки. 2019;3:87-100. doi: [10.15574/HW.2019.139.87](https://doi.org/10.15574/HW.2019.139.87)

87. Романенко ТГ, Суліменко ОМ. Сучасні маркери прогнозування прееклампсії. Здоров'я жінки. 2019;10:77-91. doi: [10.15574/HW.2019.146.77](https://doi.org/10.15574/HW.2019.146.77)

88. Савченко СЄ, Жданович ОІ, Коломійченко ТВ, Рогава ІВ. Стан плода і новонародженого у жінок з прееклампсією та вагітністю після ДРТ. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2019;1:89-94. doi: [10.35278/2664-0767.1\(43\).2019.178100](https://doi.org/10.35278/2664-0767.1(43).2019.178100)

89. Саєвська ЯМ, Савіна ОВ, Салехі ДД, Семеняк АВ. Церебральні ускладнення у пацієнтів з прееклампсією. In: Proceedings of the 9th International scientific and practical conference Science and innovation of modern world; 2023 May 18-20; London, United Kingdom. London: Cognum Publishing House; 2023, p. 97-101.

90. Саєнко В, Коломієць О. Роль мелатоніну в нормальному перебігу вагітності та пологів. В: Матеріали міжвузівської конференції молодих вчених та

студентів Медицини третього тисячоліття; 2019 Сі 29-31; Харків. Харків; 2019, с. 285-6.

91. Свиридова НК, Белкіна ІО, Карпенко НО. Особливості застосування мелатоніну в сучасних умовах – успішний досвід і нові можливості. Український терапевтичний журнал. 2021;3:47-59. doi: [10.30978/UTJ2021-3-47](https://doi.org/10.30978/UTJ2021-3-47)

92. Скрипниченко НЯ, Воробйова ІІ, Мазур ТМ, Ткаченко ВБ. Оцінювання цитокінового статусу жінок з невиношуванням вагітності. Здоров'я жінки. 2019;4:59-63. doi: [10.15574/HW.2019.140.59](https://doi.org/10.15574/HW.2019.140.59)

93. Соколов БВ. Ефект мелатоніну в акушерсько-гінекологічній практиці. В: Матеріали 103-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2022 Лют 07, 09, 14; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2022, с. 250-1.

94. Суліменко ОМ, Романенко ТГ. Маркери ангіогенезу та їх роль у прогнозуванні прееклампсії при багатоплідній вагітності. Український журнал Здоров'я жінки. 2022;3:9-15. doi: [10.15574/HW.2022.160.9](https://doi.org/10.15574/HW.2022.160.9)

95. Сюсюка ВГ, Комарова ОВ, Пейчева ОВ, Аверченко ЄГ, Кочетова ІМ. Рівень гормонів стрес-лімітуючої системи у вагітних із психоемоційними порушеннями, зумовленими тривожністю. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2018;1:112-7. doi: [10.11603/24116-4944.2018.1.8624](https://doi.org/10.11603/24116-4944.2018.1.8624)

96. Ткачук РР. Перебіг вагітності та пологів у жінок із вегетативною дисфункцією, профілактика акушерських та перинатальних ускладнень [дисертація]. Київ; 2020.206 с.

97. Франчук УЯ, Хміль СВ, Маланчук ЛМ, Маланчин ІМ. Оптимізація ранніх маркерів діагностики прееклампсії на тлі метаболічного синдрому. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2022;26(1):49-52. doi: [10.31393/reports-vnmedical-2022-26\(1\)-09](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2022-26(1)-09)

98. Фролова НО, Тезіков ЮВ, Ліпатов ІС. Обґрунтування вибору ангіопротектора діосміну як профілактичного агента прееклампсії. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;1:40-3. doi: [10.30841/2708-8731.1.2021.229710](https://doi.org/10.30841/2708-8731.1.2021.229710)

99. Чермак ВІ. Деякі особливості системи гемостаза у вагітних групи ризику розвитку преєклампсії. In: Proceedings of the XXIX International Scientific and Practical Conference Science, theory and practice; 2021 Jun 08-11; Tokyo, Japan. Tokyo; 2021, p. 337-40.

100. Чонко ОЮ. Профілактика преєклампсії у жінок із передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти в анамнезі [автореферат]. Київ; 2019. 24 с.

101. Шатилович КЛ. Моніторинг системи мати-плацента-плід при преєклампсії. Лікарська справа. 2017;8:95-103.

102. Шуміліна Т, Сливка Я. Сучасні погляди на молекулярні та судинні механізми розвитку преєклампсії. Український науково-медичний молодіжний журнал. 2022;128(1):96-103. doi: [10.32345/USMYJ.1\(128\).2022.96-103](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(128).2022.96-103)

103. Щербина МО, Ліпко ОП, Потапова ЛВ, Щербина ІМ, Мерцалова ОВ, Шелест НВ. Особливості цитокинової регуляції і гемодинамічних показників шийки матки при фізіологічних пологах. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2020;2:185-90. doi: [10.11603/24116-4944.2020.2.11861](https://doi.org/10.11603/24116-4944.2020.2.11861)

104. Щурук НВ. Особливості балансу цитокінів у жінок із репродуктивними втратами в анамнезі в динаміці ускладненої і неускладненої вагітності. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2018;1:132-6. doi: [10.11603/24116-4944.2018.1.8803](https://doi.org/10.11603/24116-4944.2018.1.8803)

105. Ющенко МІ, Дука ЮМ. Сучасний погляд на етіологію та патогенез преєклампсії як основної причини перинатальних втрат. Український журнал Здоров'я жінки. 2022;4:58-68. doi: [10.15574/HW.2022.161.58](https://doi.org/10.15574/HW.2022.161.58)

106. Aggarwal R, Jain AK, Mittal P, Kohli M, Jawanjal P, Rath G. Association of pro- and anti-inflammatory cytokines in preeclampsia. J Clin Lab Anal [Internet]. 2019[cited 2023 Jun 12];33(4):e22834. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jcla.22834> doi: [10.1002/jcla.22834](https://doi.org/10.1002/jcla.22834)

107. Agra IKR, Liao AW, Hoshida MS, Schultz R, Toscano MP, Francisco RPV, et al. Expression of dNK cells and their cytokines in twin pregnancies with preeclampsia.

Clinics (Sao Paulo) [Internet]. 2019[cited 2023 Aug 03];74:e1200. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6820511/pdf/cln-74-1200.pdf> doi: [10.6061/clinics/2019/e1200](https://doi.org/10.6061/clinics/2019/e1200)

108. Albonici L, Benvenuto M, Focaccetti C, Cifaldi L, Miele MT, Limana F, et al. PlGF Immunological Impact during Pregnancy. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020[cited 2023 Aug 03];21(22):8714. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/22/8714> doi: [10.3390/ijms21228714](https://doi.org/10.3390/ijms21228714)

109. Ananth CV, Lavery JA, Friedman AM, Wapner RJ, Wright JD. Serious maternal complications in relation to severe pre-eclampsia: A retrospective cohort study of the impact of hospital volume. *BJOG*. 2017;124(8):1246-53. doi: [10.1111/1471-0528.14384](https://doi.org/10.1111/1471-0528.14384)

110. Ahmed AM, Alqosaibi IA, Mohamed MA, Soliman MG. Evaluation of Some Cytokines and Gene Expressions in Pre-eclampsia. *Pak J Biol Sci*. 2019;22(3):148-53. doi: [10.3923/pjbs.2019.148.153](https://doi.org/10.3923/pjbs.2019.148.153)

111. Alnaes-Katjavivi P, Roald B, Staff AC. Uteroplacental acute atherosclerosis in preeclamptic pregnancies: rates and clinical outcomes differ by tissue collection methods. *Pregnancy Hypertens*. 2020;19:11-7. doi: [10.1016/j.preghy.2019.11.007](https://doi.org/10.1016/j.preghy.2019.11.007)

112. Amaral F, Cipolla-Neto J. A brief review about melatonin, a pineal hormone. *Arch Endocrinol Metab*. 2018;62(4):472-9. doi: [10.20945/2359-3997000000066](https://doi.org/10.20945/2359-3997000000066)

113. Amaral F, Andrade-Silva J, Kuwabara W, Cipolla-Neto J. New insights into the function of melatonin and its role in metabolic disturbances. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2019;14(4):293-300. doi: [10.1080/17446651.2019.1631158](https://doi.org/10.1080/17446651.2019.1631158)

114. Arnao MB, Hernández-Ruiz J. Melatonin and its relationship to plant hormones. *Ann Bot*. 2018;121(2):195-207. doi: [10.1093/aob/mcx114](https://doi.org/10.1093/aob/mcx114)

115. Asghari MH, Ghobadi E, Moloudizargari M, Fallah M, Abdollahi M. Does the use of melatonin overcome drug resistance in cancer chemotherapy? *Life Sci*. 2018;196:143-55. doi: [10.1016/j.lfs.2018.01.024](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.01.024)

116. Baker J, Kimpinski K. Role of melatonin in blood pressure regulation: a n adjunct anti-hypertensive agent. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2018;45(8):755-66. doi: [10.1111/1440-1681.12942](https://doi.org/10.1111/1440-1681.12942)

117. Bakrania BA, Spradley FT, Drummond HA, LaMarca B, Ryan MJ, Granger JP. Preeclampsia: Linking Placental Ischemia with Maternal Endothelial and Vascular Dysfunction. *Compr Physiol*. 2020;11(1):1315-49. doi: [10.1002/cphy.c200008](https://doi.org/10.1002/cphy.c200008)

118. Bhattacharya S, Patel KK, Dehari D, Agrawal AK, Singh S. Melatonin and its ubiquitous anticancer effects. *Mol Cell Biochem*. 2019;462(1-2):133-55. doi: [10.1007/s11010-019-03617-5](https://doi.org/10.1007/s11010-019-03617-5)

119. Bellos I, Karageorgiou V, Kapnias D, Karamanli KE, Siristatidis C. The role of interleukins in preeclampsia: A comprehensive review. *Am J Reprod Immunol* [Internet]. 2018[cited 2023 Jul 18];80(6):e13055. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/aji.13055> doi: [10.1111/aji.13055](https://doi.org/10.1111/aji.13055)

120. Berbets AM, Davydenko IS, Barbe AM, Konkov DH, Albota OM, Yuzko OM. Melatonin 1A and 1B Receptors' Expression Decreases in the Placenta of Women with Fetal Growth Restriction. *Reprod Sci*. 2021;28(1):197-206. doi: [10.1007/s43032-020-00285-5](https://doi.org/10.1007/s43032-020-00285-5)

121. Berlinska LI, Marichereda VG, Pavlovska OM, Petrovskiy YY. Anterior placenta position as a causing factor of pre-eclampsia. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2020;2:191-6. doi: [10.11603/24116-4944.2020.2.11862](https://doi.org/10.11603/24116-4944.2020.2.11862)

122. Bellos I, Karageorgiou V, Kapnias D, Karamanli KE, Siristatidis C. The role of interleukins in preeclampsia: A comprehensive review. *Am J Reprod Immunol* [Internet]. 2018[cited 2023 Jul 06];80(6):e13055. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/aji.13055> doi: [10.1111/aji.13055](https://doi.org/10.1111/aji.13055)

123. Binder J, Kalafat E, Palmrich P, Pateisky P, Khalil A. Should angiogenic markers be included in diagnostic criteria of superimposed pre-eclampsia in women with chronic hypertension? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2022;59(2):192-201. doi: [10.1002/uog.23711](https://doi.org/10.1002/uog.23711)

124. Birdir C, Droste L, Fox L, Frank M, Fryze J, Enekwe A, et al. Predictive value of sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF ratio and PAPP-A for late-onset preeclampsia and IUGR between 32 and 37 weeks of pregnancy. *Pregnancy Hypertens*. 2018;12:124-8. doi: [10.1016/j.preghy.2018.04.010](https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.04.010)

125. Black KD, Horowitz JA. Inflammatory Markers and Preeclampsia: A Systematic Review. *Nurs Res.* 2018;67(3):242-51. doi: [10.1097/nnr.0000000000000285](https://doi.org/10.1097/nnr.0000000000000285)
126. Boeldt D, Bird I. Vascular adaptation in pregnancy and endothelial dysfunction in preeclampsia. *J Endocrinol.* 2017; 232(1):R 27-R44. doi: [10.1530/joe-16-0340](https://doi.org/10.1530/joe-16-0340)
127. Boulanger H, Lefèvre G, Saksi SA, Achiche J, Bailleul S, Ekoukou D, et al. Potential value of placental angiogenic factors as biomarkers in preeclampsia for clinical physicians. *Nephrol Ther.* 2019;15(6):413-29. doi: [10.1016/j.nephro.2018.10.005](https://doi.org/10.1016/j.nephro.2018.10.005)
128. Broumand F, Lak SS, Nemati F, Mazidi A. A study of the diagnostic value of Inhibin A tests for occurrence of preeclampsia in pregnant women. *Electron Physician.* 2018;10(1):6186-92. doi: [10.19082/6186](https://doi.org/10.19082/6186)
129. Brown N, Khan, F, Alshaikh, B, Berka N, Liacini A, Alawad E, et al. CD-34+ and VE-cadherin+ endothelial progenitor cells in preeclampsia and normotensive pregnancies. *Pregnancy Hypertens.* 2019;16:42-7. doi: [10.1016/j.preghy.2019.02.007](https://doi.org/10.1016/j.preghy.2019.02.007)
130. Brown MA, Magee A, Kenny LC, Karumanchi SA, Mccarthy F, Saito S, et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis and management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens.* 2018;13(Suppl 1):291-310. doi: [10.1016/j.preghy.2018.08.022](https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.08.022)
131. Burton GJ, Redman CW, Roberts JM, Moffett A. Pre-eclampsia: Pathophysiology and clinical implications. *BMJ [Internet].* 2019[cited 2023 Jun 22];366:12381. Available from: <https://www.bmj.com/content/366/bmj.12381> doi: [10.1136/bmj.12381](https://doi.org/10.1136/bmj.12381)
132. Butalia S, Audibert F, Côté AM, Firoz T, Logan AG, Magee LA, et al. Hypertension Canada's 2018 guidelines for the management of hypertension in pregnancy. *Can J Cardiol.* 2018;34(5):526-31. doi: [10.1016/j.cica.2018.02.021](https://doi.org/10.1016/j.cica.2018.02.021)
133. Caldeira-Dias M, Luizon MR, Deffune E, Tanus-Santos JE, Freire PP, Carvalho RF, et al. Preeclamptic plasma stimulates the expression of miRNAs, leading to a decrease in endothelin-1 production in endothelial cells. *Pregnancy Hypertens.* 2018;12:75-81. doi: [10.1016/j.preghy.2018.03.001](https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.03.001)

134. Campbell NE, Deer EM, Herrock OT, LaMarca BB. The Role of Different Lymphoid Cell Populations in Preeclampsia Pathophysiology. *Kidney360*. 2022;3(10):1785-94. doi: [10.34067/kid.0001282022](https://doi.org/10.34067/kid.0001282022)
135. Carrascal L, Nunez-Abades P, Ayala A, Cano M. Role of Melatonin in the Inflammatory Process and its Therapeutic Potential. *Curr Pharm Des*. 2018;24(14):1563-88. doi: [10.2174/1381612824666180426112832](https://doi.org/10.2174/1381612824666180426112832)
136. Chaemsaitong P, Sahota DS, Poon LC. First trimester preeclampsia screening and prediction. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(2S):S1071-97. doi: [10.1016/j.ajog.2020.07.020](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.07.020)
137. Chang CC, Huang TY, Chen HY, Huang TC, Lin LC, Chang YJ, et al. Protective Effect of Melatonin against Oxidative Stress-Induced Apoptosis and Enhanced Autophagy in Human Retinal Pigment Epithelium Cells. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2018[cited 2023 Jul 05];2018:9015765. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6098907/pdf/OMCL2018-9015765.pdf> doi: [10.1155/2018/9015765](https://doi.org/10.1155/2018/9015765)
138. Chermak VI. Some features of the hemostasis system in pregnant women at risk of developing preeclampsia. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2021;6:61-5. doi: [10.30841/2708-8731.6.2021.244384](https://doi.org/10.30841/2708-8731.6.2021.244384)
139. Chiarello D, Marín R, Proverbio F, Coronado P, Toledo, F, Salsoso R, et al. Mechanisms of the effect of magnesium salts in preeclampsia. *Placenta*. 2018;69:134-9. doi: [10.1016/j.placenta.2018.04.011](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2018.04.011)
140. Chuffa LGA, Lupi LA, Cuciello MS, Silveira HS, Reiter RJ, Seiva FRF. Melatonin Promotes Uterine and Placental Health: Potential Molecular Mechanisms. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020[cited 2023 Jun 29];21:300. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6982088/pdf/ijms-21-00300.pdf> doi: [10.3390/ijms21010300](https://doi.org/10.3390/ijms21010300)
141. Ciciu E, Paşatu-Cornea AM, Dumitru S, Petcu LC, Salim C, Tuta LA. Utility of sFtl-1 and Placental Growth Factor Ratio for Adequate Preeclampsia Management. *Healthcare (Basel)* [Internet]. 2023[cited 2023 Aug 02];11(3):381. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9914058/pdf/healthcare-11-00381.pdf>
doi: [10.3390/healthcare11030381](https://doi.org/10.3390/healthcare11030381)

142. Cipolla-Neto J. Melatonin as a hormone: new physiological and clinical insights. *Endocr Rev.* 2018;39(6):990-1028. doi: [10.1210/er.2018-00084](https://doi.org/10.1210/er.2018-00084)

143. Creswell L, O'Gorman N, Palmer KR, da Silva Costa F, Rolnik DL. Perspectives on the Use of Placental Growth Factor (PlGF) in the Prediction and Diagnosis of Pre-Eclampsia: Recent Insights and Future Steps. *Int J Womens Health.* 2023;15:255-71. doi: [10.2147/ijwh.s368454](https://doi.org/10.2147/ijwh.s368454)

144. Cui L, Shu C, Liu Z, Tong W, Cui M, Wei C, et al. The expression of serum sEGFR, sFlt-1, sEndoglin and PLGF in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2018;13:127-32. doi: [10.1016/j.preghy.2018.05.011](https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.05.011)

145. Dawood A, Hanif S, Khalid M. Association Between Placenta Previa and Preeclampsia. *JRMC.* 2017;21(3):219-21. doi: [10.14744/etd.2019.66742](https://doi.org/10.14744/etd.2019.66742)

146. Day D, Burgess CM, Kircik LH. Assessing the Potential Role for Topical Melatonin in an Antiaging Skin Regimen. *J Drugs Dermatol.* 2018;17(9):966-9.

147. Devor E, Santillan D, Scroggins S, Warriar A, Santillan M. Trimester-specific plasma exosome microRNA expression profiles in preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33(18):3116-24. doi: [10.1080/14767058.2019.1569614](https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1569614)

148. Dhariwal N, Lynde G. Update in the Management of Patients with Preeclampsia. *Anesthesiol Clin.* 2017;35(1):95-106. doi: [10.1016/j.anclin.2016.09.009](https://doi.org/10.1016/j.anclin.2016.09.009)

149. Deng Y, She L, Li X, Lai W, Yu L, Zhang W, et al. Monitoring hypertensive disorders in pregnancy to prevent preeclampsia in pregnant women of advanced maternal age: Trial mimicking with retrospective data. *Open Med (Wars).* 2022;17(1):1840-8. doi: [10.1515/med-2022-0560](https://doi.org/10.1515/med-2022-0560)

150. De Souza EA, Pisani LP. The relationship among vitamin D, TLR4 pathway and preeclampsia. *Mol Biol Rep.* 2020;47(8):6259-67. doi: [10.1007/s11033-020-05644-8](https://doi.org/10.1007/s11033-020-05644-8)

151. 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)

152. Dou Y, Lin B, Cheng H, Wang C, Zhao M, Zhang J, et al. The reduction of melatonin levels is associated with the development of preeclampsia: a meta-analysis. *Hypertens Pregnancy*. 2019;38(2):65-72. doi: [10.1080/10641955.2019.1581215](https://doi.org/10.1080/10641955.2019.1581215)
153. Draker N, Torry DS, Torry RJ. Placenta growth factor and sFlt-1 as biomarkers in ischemic heart disease and heart failure: a review. *Biomark Med*. 2019;13(9):785-99. doi: [10.2217/bmm-2018-0492](https://doi.org/10.2217/bmm-2018-0492)
154. Eddy AC, Chapman H, George EM. Heparanase regulation of sFLT-1 release in trophoblasts in vitro. *Placenta*. 2019;85:63-8. doi: [10.1016/j.placenta.2019.07.004](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2019.07.004)
155. El-Sayed AAF. Preeclampsia: A review of the pathogenesis and possible management strategies based on its pathophysiological derangements. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2017;56(5):593-8. doi: [10.1016/j.tjog.2017.08.004](https://doi.org/10.1016/j.tjog.2017.08.004)
156. Esposito S, Laino D, D'Alonzo R, Mencarelli A, Di Genova L, Fattorusso A, et al. Pediatric sleep disturbances and treatment with melatonin. *J Transl Med [Internet]*. 2019[cited 2023 Jun 20];17(1):77. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6419450/pdf/12967_2019_Article_1835.pdf doi: [10.1186/s12967-019-1835-1](https://doi.org/10.1186/s12967-019-1835-1)
157. Fan DM, Wang Y, Liu XL, Zhang A, Xu Q. Polymorphisms in interleukin-6 and interleukin-10 may be associated with risk of preeclampsia. *Genet Mol Res [Internet]*. 2017[cited 2023 Jun 29];16(1). Available from: <https://www.funpecrp.com.br/gmr/year2017/vol16-1/pdf/gmr-16-01-gmr.16018588.pdf> doi: [10.4238/gmr16018588](https://doi.org/10.4238/gmr16018588)
158. Filipek A, Jurewicz E. Preeclampsia - a disease of pregnant women. *Postepy Biochem*. 2018;64(4):229-32. doi: [10.18388/pb.2018_146](https://doi.org/10.18388/pb.2018_146)
159. Franchuk U, Khmil S, Orel Yu, Franchuk M, Malanchuk L. Histological Analysis of the Placenta in Patients With Preeclampsia, Taking into Account the Proposed Treatment. *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis*. 2022;29(2):207-13. doi: [10.46389/rjd-2022-1094](https://doi.org/10.46389/rjd-2022-1094)
160. Gaccioli F, Sovio U, Gong S, Cook E, Charnock-Jones DS, Smith GCS. Increased Placental sFLT1 (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase Receptor-1) Drives the

Antiangiogenic Profile of Maternal Serum Preceding Preeclampsia but Not Fetal Growth Restriction. *Hypertension*. 2023;80(2):325-34. doi: [10.1161/hypertensionaha.122.19482](https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.122.19482)

161. Galano A, Reiter RJ. Melatonin and its metabolites vs oxidative stress: From individual actions to collective protection. *J Pineal Res* [Internet]. 2018[cited 2023 Jul 06];65(1):e12514. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jpi.12514> doi: [10.1111/jpi.12514](https://doi.org/10.1111/jpi.12514)

162. Garrido-Gomez T, Dominguez F, Quiñonero A, Diaz-Gimeno P, Kapidzic M, Gormley M, et al. Defective decidualization during and after severe preeclampsia reveals a possible maternal contribution to the etiology. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(40):8468-77. doi: [10.1073/pnas.1706546114](https://doi.org/10.1073/pnas.1706546114)

163. Geifman-Holtzman O, Xiong Y, Holtzman EJ. Gadd45 in Preeclampsia. *Adv Exp Med Biol*. 2022;1360:101-8. doi: [10.1007/978-3-030-94804-7_7](https://doi.org/10.1007/978-3-030-94804-7_7)

164. Genario R, Morello E, Bueno AA, Santos HO. The usefulness of melatonin in the field of obstetrics and gynecology. *Pharmacol Res* [Internet]. 2019[cited 2023 Jun 26];147:104337. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1043661819302889?via%3Dihub> doi: [10.1016/j.phrs.2019.104337](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104337)

165. Geoffroy PA, Micoulaud Franchi JA, Lopez R, Schroder CM. The use of melatonin in adult psychiatric disorders: Expert recommendations by the French institute of medical research on sleep (SFRMS). *Encephale*. 2019;45(5):413-23. doi: [10.1016/j.encep.2019.04.068](https://doi.org/10.1016/j.encep.2019.04.068)

166. Gerasimova EM, Fedotov SA, Kachkin DV, Vashukova ES, Glotov AS, Chernoff YO, et al. Protein Misfolding during Pregnancy: New Approaches to Preeclampsia Diagnostics. *Mol Sci* [Internet]. 2019[cited 2023 Aug 02];20(24):6183. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6941028/pdf/ijms-20-06183.pdf> doi: [10.3390/ijms20246183](https://doi.org/10.3390/ijms20246183)

167. González-González A, Mediavilla MD, Sánchez-Barceló EJ. Melatonin: A Molecule for Reducing Breast Cancer Risk. *Molecules* [Internet]. 2018[cited 2023 Jun 28];23(2):336. Available from:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6017232/pdf/molecules-23-00336.pdf>
doi: [10.3390/molecules23020336](https://doi.org/10.3390/molecules23020336)
168. Goulopoulou S. Maternal Vascular Physiology in Preeclampsia. *Hypertension*. 2017;70(6):1066-73. doi: [10.1161/hypertensionaha.117.08821](https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.117.08821)
169. Graupner O, Lobmaier SM, Ortiz JU, Karge A, Kuschel B. sFlt-1/PlGF ratio for the prediction of the time of delivery. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;298(3):567-77. doi: [10.1007/s00404-018-4840-3](https://doi.org/10.1007/s00404-018-4840-3)
170. Habtemariam S, Daglia M, Sureda A, Selamoglu Z, Gulhan MF, Nabavi SM. Melatonin and Respiratory Diseases: A Review. *Curr Top Med Chem*. 2017;17(4):467-88. doi: [10.2174/1568026616666160824120338](https://doi.org/10.2174/1568026616666160824120338)
171. Hannan NJ, Binder NK, Beard S, Nguyen TV, Kaitu'u-Lino TJ, Tong S. Melatonin enhances antioxidant molecules in the placenta, reduces secretion of soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFLT) from primary trophoblast but does not rescue endothelial dysfunction: An evaluation of its potential to treat preeclampsia. *PLoS One* [Internet]. 2018[cited 2023 Jun 28];13(4):e0187082. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5894956/pdf/pone.0187082.pdf> doi: [10.1371/journal.pone.0187082](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187082)
172. Hayes Ryan D, McCarthy FP, O'Donoghue K, Kenny LC. Placental growth factor: A review of literature and future applications. *Pregnancy Hypertens*. 2018;14:260-4. doi: [10.1016/j.preghy.2018.03.003](https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.03.003)
173. Haram K, Mortensen JH, Myking O, Magann EF, Morrison JC. The Role of Oxidative Stress, Adhesion Molecules and Antioxidants in Preeclampsia. *Curr Hypertens Rev*. 2019;15(2):105-12. doi: [10.2174/1573402115666190119163942](https://doi.org/10.2174/1573402115666190119163942)
174. Hardeland R. Taxon- and Site-Specific Melatonin Catabolism. *Molecules* [Internet]. 2017[cited 2023 Jun 23];22(11):2015. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6150314/pdf/molecules-22-02015.pdf> doi: [10.3390/molecules22112015](https://doi.org/10.3390/molecules22112015)
175. Herraiz I, Llurba E, Verlohren S, Galindo A. Update on the Diagnosis and Prognosis of Preeclampsia with the Aid of the sFlt-1/ PlGF Ratio in Singleton Pregnancies. *Fetal Diagn Ther*. 2018;43(2):81-89. doi: [10.1159/000477903](https://doi.org/10.1159/000477903)

176. Herraiz I, Simón E, Gómez-Arriaga PI, Quezada MS, García-Burguillo A, López-Jiménez EA, et al. Clinical implementation of the sFlt-1/PlGF ratio to identify preeclampsia and fetal growth restriction: A prospective cohort study. *Pregnancy Hypertens.* 2018;13:279-85. doi: [10.1016/j.preghy.2018.06.017](https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.06.017)
177. Hobson SR, Wallace EM, Kingdom JC, Hodges RJ. A Randomized Double-Blinded Placebo-Controlled Intervention Trial of Melatonin for the Prevention of Preeclampsia in Moderate- and High-Risk Women: The MELPOP Trial. *Methods Mol Biol.* 2018;1710:347-52. doi: [10.1007/978-1-4939-7498-6_28](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7498-6_28)
178. Hodel M, Blank PR, Marty P, Lapaire O. sFlt-1/PlGF Ratio as a Predictive Marker in Women with Suspected Preeclampsia: An Economic Evaluation from a Swiss Perspective. *Dis Markers* [Internet]. 2019[cited 2023 Jul 13];2019:4096847. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6710794/pdf/DM2019-4096847.pdf> doi: [10.1155/2019/4096847](https://doi.org/10.1155/2019/4096847)
179. Hromadnikova I, Dvorakova L, Kotlabova K, Krofta L. The Prediction of Gestational Hypertension, Preeclampsia and Fetal Growth Restriction via the First Trimester Screening of Plasma Exosomal C19MC microRNAs. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019[cited 2023 Aug 04];20:2972. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6627682/pdf/ijms-20-02972.pdf> doi: [10.3390/ijms20122972](https://doi.org/10.3390/ijms20122972)
180. Huysmans S, De Hert M, Desplenter F. Melatonin and sleep disorders: Overview of literature and testing in psychiatric practice. *Tijdschr Psychiatr.* 2019;61(12):854-61.
181. Jena MK, Sharma NR, Petitt M, Maulik D, Nayak NR. Pathogenesis of preeclampsia and therapeutic approaches targeting the placenta. *Biomolecules* [Internet]. 2020[cited 2023 Jun 26];10(6):953. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7357118/pdf/biomolecules-10-00953.pdf> doi: [10.3390/biom10060953](https://doi.org/10.3390/biom10060953)
182. Jenabi E, Veisani Y, Khazae S. The Association Between Placenta Previa and Pre-Eclampsia: A Meta-Analysis. *Erciyes Med J.* 2020;42(1):3-6. doi: [10.14744/etd.2019.66742](https://doi.org/10.14744/etd.2019.66742)

183. Karaşin SS, Çift T. The Role of Ischemia-modified Albumin as a Biomarker in Preeclampsia. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2020;42(3):133-9. doi: [10.1055/s-0040-1709662](https://doi.org/10.1055/s-0040-1709662)
184. Karpova NS, Dmitrenko OP, Budykina TS. Literature Review: The sFlt1/PlGF Ratio and Pregestational Maternal Comorbidities: New Risk Factors to Predict Pre-Eclampsia. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023[cited 2023 Jun 27];24(7):6744. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10095124/pdf/ijms-24-06744.pdf> doi: [10.3390/ijms24076744](https://doi.org/10.3390/ijms24076744)
185. Keshavarz E, Sadeghian A, Hakemi AG, Khtibi FT. Prediction of pre-eclampsia development by placenta location: a simple predictor. *J Obstet Gynecol Cancer Res* [Internet]. 2017[cited 2023 Aug 02];2(4):e11945. Available from: https://www.jogcr.com/article/697131_532c0f9f9d241223c210b8655afd699f.pdf doi: [10.5812/jogcr.11945](https://doi.org/10.5812/jogcr.11945)
186. Klockenbusch W, Schmitz R, Brand M, Köster HA, de Murcia KO. Hydroxychloroquine as a Preventive and Therapeutic Option in Preeclampsia - A Literature Review. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2020;80(7):679-85. doi: [10.1055/a-1170-5145](https://doi.org/10.1055/a-1170-5145)
187. Kornacki J, Wirstlein P, Wender-Ozegowska E. Markers of endothelial injury and dysfunction in early- and late-onset preeclampsia. *Life (Basel)* [Internet]. 2020[cited 2023 Jul 12];10:239. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7602169/pdf/life-10-00239.pdf> doi: [10.3390/life10100239](https://doi.org/10.3390/life10100239)
188. Köstlin N, Ostermeir AL, Spring B, Schwarz J, Marmé A, Walter CB, et al. HLA-G promotes myeloid-derived suppressor cell accumulation and suppressive activity during human pregnancy through engagement of the receptor ILT4. *Eur J Immunol.* 2017;47(2):374-84. doi: [10.1002/eji.201646564](https://doi.org/10.1002/eji.201646564)
189. Kozłowski S, Zgliczyńska M, Kosinska-Kaczynska K. Biomarkers of angiogenesis in twin gestations and the risk of preeclampsia - review of the current literature. *Ginekol Pol.* 2020;91(12):773-6. doi: [10.5603/gp.a2020.0133](https://doi.org/10.5603/gp.a2020.0133)

190. Kwiatkowski S, Bednarek-Jędrzejek M, Ksel J, Tousty P, Kwiatkowska E, Cymbaluk A, et al. sFlt-1/PlGF and Doppler ultrasound parameters in SGA pregnancies with confirmed neonatal birth weight below 10th percentile. *Pregnancy Hypertens.* 2018;14:79-85. doi: [10.1016/j.preghy.2018.08.448](https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.08.448)
191. Langston-Cox A, Marshall SA, Lu D, Palmer KR, Wallace EM. Melatonin for the Management of Preeclampsia: A Review. *Antioxidants (Basel)* [Internet]. 2021[cited 2023 Jul 12];10(3):376. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8002171/pdf/antioxidants-10-00376.pdf> doi: [10.3390/antiox10030376](https://doi.org/10.3390/antiox10030376)
192. Laste G, Silva AAD, Gheno BR, Rychcik PM. Relationship between melatonin and high-risk pregnancy: A review of investigations published between the years 2010 and 2020. *Chronobiol Int.* 2021;38(2):168-81. doi: [10.1080/07420528.2020.1863975](https://doi.org/10.1080/07420528.2020.1863975)
193. Licini C, Avellini C, Picchiassi E, Mensà E, Fantone S, Ramini D, et al. Preeclampsia predictive ability of maternal miR-125b: A clinical and experimental study. *Transl Res.* 2021;228:13-27. doi: [10.1016/j.trsl.2020.07.011](https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.07.011)
194. Likhachov VK, Vashchenko VL, Taranovska OO, Dobrovolska LM, Makarov OG. Changes in cell-mediated and humoral immunity indices and levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in cervical mucus in pregnant women of high risk for preeclampsia. *Світ медицини та біології.* 2021;2:79-83. doi: [10.26724/2079-8334-2021-2-76-79-83](https://doi.org/10.26724/2079-8334-2021-2-76-79-83)
195. Litwinska M, Syngelaki A, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Management of pregnancies after combined screening for pre-eclampsia at 19-24 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;52(3):365-72. doi: [10.1002/uog.19099](https://doi.org/10.1002/uog.19099)
196. Liu D, Li Q, Ding H, Zhao G, Wang Z, Cao C, et al. Placenta-derived IL-32 β activates neutrophils to promote preeclampsia development. *Cell Mol Immunol.* 2021;18(4):979-91. doi: [10.1038/s41423-021-00636-5](https://doi.org/10.1038/s41423-021-00636-5)
197. Li W, Cui N, Mazzuca MQ, Mata KM, Khalil RA. Increased vascular and uteroplacental matrix metalloproteinase-1 and -7 levels and collagen type I deposition in hypertension in pregnancy: role of TNF- α . *Am J Physiol Heart Circ Physiol* [Internet].

- 2017[cited 2023 Jul 03];313(3):H491-H507. Available from: <https://journals.physiology.org/doi/prev/20170616-aop/epdf/10.1152/ajpheart.00207.2017> doi: [10.1152/ajpheart.00207.2017](https://doi.org/10.1152/ajpheart.00207.2017)
198. Lv Y, Lu C, Ji X, Miao Z, Long W, Ding H, et al. Roles of microRNAs in preeclampsia. *J Cell Physiol.* 2019;234(2):1052-61. doi: [10.1002/JCP.27291](https://doi.org/10.1002/JCP.27291)
199. Lykhenko O, Frolova AO, Obolenskaya MYu. Creation of gene expression database on preeclampsia-affected human placenta. *Biopolymers and Cell.* 2017;33(6):442-52. doi: [10.7124/BC.000967](https://doi.org/10.7124/BC.000967)
200. Magee LA, Wright D, Syngelaki A, von Dadelszen P, Akolekar R, Wright A, et al. Preeclampsia Prevention by Timed Birth at Term. *Hypertension.* 2023;80(5):969-78. doi: [10.1161/hypertensionaha.122.20565](https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.122.20565)
201. Mahmood D. Pleiotropic Effects of Melatonin. *Drug Res (Stuttg).* 2019;69(2):65-74. doi: [10.1055/a-0656-6643](https://doi.org/10.1055/a-0656-6643)
202. Maitra S, Bhattacharya D, Das S, Bhattacharya S. Melatonin and its anti-glioma functions: a comprehensive review. *Rev Neurosci.* 2019;30(5):527-41. doi: [10.1515/revneuro-2018-0041](https://doi.org/10.1515/revneuro-2018-0041)
203. Malik R, Kumar V. Hypertension in Pregnancy. *Adv Exp Med Biol.* 2017;956:375-93. doi: [10.1007/5584_2016_150](https://doi.org/10.1007/5584_2016_150)
204. Margioulas-Siarkou G, Margioulas-Siarkou C, Petousis S, Margaritis K, Alexandratou M, Dinas K, et al. Soluble endoglin concentration in maternal blood as a diagnostic biomarker of preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;258:366-81. doi: [10.1016/j.ejogrb.2021.01.039](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.01.039)
205. Mariam BA, Gnatko OP, Skuriatina NG. Obstetric and perinatal outcomes in pregnancy with different severity and time of the manifestation of preeclampsia. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології.* 2018;2:110-3. doi: [10.11603/24116-4944.2018.2.9572](https://doi.org/10.11603/24116-4944.2018.2.9572)
206. Mayer-Pickel K, Kolovetsiou-Kreiner V, Stern C, Münzker J, Eberhard K, Trajanoski S, et al. Effect of Low-Dose Aspirin on Soluble FMS-Like Tyrosine Kinase 1/Placental Growth Factor (sFlt-1/PlGF Ratio) in Pregnancies at High Risk for the Development of Preeclampsia. *J Clin Med [Internet].* 2019[cited 2023 Jul 10];8(9):1429.

Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6780316/pdf/jcm-08-01429.pdf> doi: [10.3390/jcm8091429](https://doi.org/10.3390/jcm8091429)

207. Mazlum F, Gharesi-Fard B, Hadinedoushan H, Ghashti YB. Association between interleukin-32 gene polymorphism and susceptibility to preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2021;40(3):218-25. doi: [10.1080/10641955.2021.1958836](https://doi.org/10.1080/10641955.2021.1958836)

208. Meher S, Duley L, Hunter K, Askie L. Antiplatelet therapy before or after 16 weeks' gestation for preventing preeclampsia: an individual participant data meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(2):121-8. doi: [10.1016/j.ajog.2016.10.016](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.10.016)

209. Mora-Palazuelos C, Bermúdez M, Aguilar-Medina M, Ramos-Payan R, Ayala-Ham A, Romero-Quintana JG. Cytokine-polymorphisms associated with Preeclampsia: A review. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2022[cited 2023 Aug 04];101(39):e30870. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9524891/pdf/medi-101-e30870.pdf> doi: [10.1097/md.00000000000030870](https://doi.org/10.1097/md.00000000000030870)

210. Nduhirabandi F, Maarman GJ. Melatonin in Heart Failure: A Promising Therapeutic Strategy? *Molecules* [Internet]. 2018[cited 2023 Jun 20];23(7):1819. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6099639/pdf/molecules-23-01819.pdf> doi: [10.3390/molecules23071819](https://doi.org/10.3390/molecules23071819)

211. Neuman RI, van der Meer MMA, Nieboer D, Saleh L, Verdonk K, Kalra B, et al. PAPP-A2 and inhibin A as novel predictors for pregnancy complications in women with suspected or confirmed preeclampsia. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2020[cited 2023 Aug 03];9(19):e018219. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7792419/pdf/JAH3-9-e018219.pdf> doi: [10.1161/jaha.120.018219](https://doi.org/10.1161/jaha.120.018219)

212. O'Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, Wright A, et al. Accuracy of competing- risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and bio-markers at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;49:751-5. doi: [10.1002/uog.17399](https://doi.org/10.1002/uog.17399)

213. Ojha K, Rawal S, Jha A. Placental pathology in severe pre-eclampsia and eclampsia. *Nep Med J.* 2018;1(1):32-5. doi: [10.3126/nmj.v1i1.20397](https://doi.org/10.3126/nmj.v1i1.20397)
214. Ojeda-Casares H, Paradisi I. The Regulatory Network Played by miRNAs During Normal Pregnancy and Preeclampsia: A Comparative Study. *Microna.* 2021;10(4):263-75. doi: [10.2174/2211536611666211228100811](https://doi.org/10.2174/2211536611666211228100811)
215. Ovayolu A, Turksoy VA, Ovayolu G, Ozek MA, Dogan I, Karaman E. Analyses of interleukin-6, presepsin and pentraxin-3 in the diagnosis and severity of late-onset preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(2):299-307. doi: [10.1080/14767058.2020.1716718](https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1716718)
216. Ozeki A, Oogaki Y, Henmi Y, Karasawa T, Takahashi M, Takahashi H, et al. Elevated S100A9 in preeclampsia induces soluble endoglin and IL-1 β secretion and hypertension via the NLRP3 inflammasome. *J Hypertens.* 2022;40(1):84-93. doi: [10.1097/hjh.0000000000002981](https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000002981)
217. Palmer KR, Tong S, Kaitu'u-Lino TJ. Placental-specific sFLT-1: role in pre-eclamptic pathophysiology and its translational possibilities for clinical prediction and diagnosis. *Mol Hum Reprod.* 2017;23(2):69-78. doi: [10.1093/molehr/gaw077](https://doi.org/10.1093/molehr/gaw077)
218. Panaitescu AM, Wright D, Militello A, Akolekar R, Nicolaidis KH. Proposed clinical management of pregnancies after combined screening for pre-eclampsia at 35-37 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(3):383-87. doi: [10.1002/uog.17419](https://doi.org/10.1002/uog.17419)
219. Pant V, Yadav BK, Sharma J. A cross sectional study to assess the sFlt-1: PlGF ratio in pregnant women with and without preeclampsia. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2019[cited 2023 Jun 29];19(1):266. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6659302/pdf/12884_2019_Article_2399.pdf doi: [10.1186/s12884-019-2399-z](https://doi.org/10.1186/s12884-019-2399-z)
220. Patel S, Rahmani B, Gandhi J, Seyam O, Joshi G, Reid I, et al. Revisiting the pineal gland: a review of calcification, masses, precocious puberty, and melatonin functions. *Int J Neurosci.* 2020;130(5):464-75. doi: [10.1080/00207454.2019.1692838](https://doi.org/10.1080/00207454.2019.1692838)

221. Peixoto AB, Rolo LC, Nardoza LMM, Júnior EA. Epigenetics and Preeclampsia: Programming of Future Outcomes. *Methods Mol Biol.* 2018;1710:73-83. doi: [10.1007/978-1-4939-7498-6_6](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7498-6_6)

222. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on preeclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019;145(Suppl 1):1-33. doi: [10.1002/ijgo.12802](https://doi.org/10.1002/ijgo.12802)

223. Prathima A, Reddi Rani P. Association of placental position with the development of hypertension in pregnancy. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2019;8(1):238-42. doi: [10.18203/2320-1770.ijrcog20185431](https://doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20185431)

224. Priyadarshini A, Upreti P, Nautiyal R, Goyal M. Placental location and development of preeclampsia: a longitudinal study. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2019;8(4):1283-7. doi: [10.18203/2320-1770.ijrcog20191005](https://doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20191005)

225. Quera-Salva MA, Claustrat B. Melatonin: Physiological and pharmacological aspects related to sleep: The interest of a prolonged-release formulation (Circadin®) in insomnia. *Encephale.* 2018;44(6):548-57. doi: [10.1016/j.encep.2018.06.005](https://doi.org/10.1016/j.encep.2018.06.005)

226. Quezada MS, Rodríguez-Calvo J, Villalaín C, Gómez-Arriaga PI, Galindo A, Herraiz I. sFlt-1/PlGF ratio and timing of delivery in early-onset fetal growth restriction with antegrade umbilical artery flow. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;56(4):549-56. doi: [10.1002/uog.21949](https://doi.org/10.1002/uog.21949)

227. Rahman SA, Bibbo C, Olcese J, Czeisler CA, Robinson JN, Klerman EB. Relationship between endogenous melatonin concentrations and uterine contractions in late third trimester of human pregnancy. *J Pineal Res* [Internet]. 2019[cited 2023 Aug 02];66(4):e12566. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6453747/pdf/nihms-1011293.pdf> doi: [10.1111/jpi.12566](https://doi.org/10.1111/jpi.12566)

228. Rana S, Burke SD, Karumanchi SA. Imbalances in circulating angiogenic factors in the pathophysiology of preeclampsia and related disorders. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2 S):1019-34. doi: [10.1016/j.ajog.2020.10.022](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.10.022)

229. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives. *Circulation research*. 2019;124(7):1094-112. doi: [10.1161/circresaha.118.313276](https://doi.org/10.1161/circresaha.118.313276)
230. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia pathophysiology, challenges, and perspectives. *Circ Res*. 2019;124(7):1094-112. doi: [10.1161/circresaha.118.313276](https://doi.org/10.1161/circresaha.118.313276)
231. Reiter RJ, Rosales-Corral SA, Tan DX, Acuna-Castroviejo D, Qin L, Yang SF, et al. Melatonin, a Full Service Anti-Cancer Agent: Inhibition of Initiation, Progression and Metastasis. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2017[cited 2023 Jul 02];18(4):843. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5412427/pdf/ijms-18-00843.pdf> doi: [10.3390/ijms18040843](https://doi.org/10.3390/ijms18040843)
232. Reiter RJ, Rosales-Corral S, Tan DX, Jou MJ, Galano A, Xu B. Melatonin as a mitochondria-targeted antioxidant: one of evolution's best ideas. *Cell Mol Life Sci*. 2017;74(21):3863-81. doi: [10.1007/s00018-017-2609-7](https://doi.org/10.1007/s00018-017-2609-7)
233. Reiter RJ, Tan DX, Rosales-Corral S, Galano A, Zhou XJ, Xu B. Mitochondria: Central Organelles for Melatonin's Antioxidant and Anti-Aging Actions. *Molecules* [Internet]. 2018[cited 2023 Jun 27];23(2):509. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6017324/pdf/molecules-23-00509.pdf> doi: [10.3390/molecules23020509](https://doi.org/10.3390/molecules23020509)
234. Ren Z, Cui N, Zhu M, Khalil RA. Placental growth factor reverses decreased vascular and uteroplacental MMP-2 and MMP-9 and increased MMP-1 and MMP-7 and collagen types I and IV in hypertensive pregnancy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018;315(1):H33-H47. doi: [10.1152/ajpheart.00045.2018](https://doi.org/10.1152/ajpheart.00045.2018)
235. Ridder A, Giorgione V, Khalil A, Thilaganathan B. Preeclampsia: the relationship between uterine artery blood flow and trophoblast function. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019[cited 2023 Jun 23];20(13):3263. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6651116/pdf/ijms-20-03263.pdf> doi: [10.3390/ijms20133263](https://doi.org/10.3390/ijms20133263)
236. Rimawi B, Watkins KK, Smith AK, Badell ML, Sidell N, Rajakumar A. Decidual cells from women with preeclampsia exhibit inadequate decidualization and

reduced sFlt1 suppression. *Pregnancy Hypertension*. 2019;15:64-71. doi: [10.1016/j.preghy.2018.11.003](https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.11.003)

237. Roberts JM, Rich-Edwards JW, McElrath TF, Garmire L, Myatt L. Subtypes of Preeclampsia: Recognition and Determining Clinical Usefulness. *Hypertension*. 2021;77(5):1430-41. doi: [10.1161/hypertensionaha.120.14781](https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.120.14781)

238. Rosner B. *Fundamentals of Biostatistics*. 8th ed. Harvard: Harvard University; 2016. 962 p.

239. Sagrillo-Fagundes L, Assunção Salustiano EM, Ruano R, Markus RP, Vaillancourt C. Melatonin modulates autophagy and inflammation protecting human placental trophoblast from hypoxia/reoxygenation. *J Pineal Res* [Internet]. 2018[cited 2023 Aug 07];65(4):e12520. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jpi.12520> doi: [10.1111/jpi.12520](https://doi.org/10.1111/jpi.12520)

240. Sahu MB, Deepak V, Gonzales SK, Rimawi B, Watkins KK, Smith AK, et al. Decidual cells from women with preeclampsia exhibit inadequate decidualization and reduced sFlt1 suppression. *Pregnancy Hypertens*. 2019;15:64-71. doi: [10.1016/j.preghy.2018.11.003](https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.11.003)

241. Salama-Bello R, Duncan JR, Howard SL, Song J, Schenone MH. Placental Location and the Development of Hypertensive Disorders of Pregnancy. *J Ultrasound Med*. 2019;38(1):173-8. doi: [10.1002/jum.14681](https://doi.org/10.1002/jum.14681)

242. Şalk S, Yurtcu N, Çetin A. Predictive and diagnostic value of serum sVEGFR-1 level in women with preeclampsia: A prospective controlled study. *Turk J Obstet Gynecol*. 2022;19(4):268-74. doi: [10.4274/tjod.galenos.2022.38932](https://doi.org/10.4274/tjod.galenos.2022.38932)

243. Sanchez-Barcelo EJ, Rueda N, Mediavilla MD, Martinez-Cue C, Reiter RJ. Clinical Uses of Melatonin in Neurological Diseases and Mental and Behavioural Disorders. *Curr Med Chem*. 2017;24(35):3851-78. doi: [10.2174/0929867324666170718105557](https://doi.org/10.2174/0929867324666170718105557)

244. Satyanarayanan SK, Su H, Lin YW, Su KP. Circadian Rhythm and Melatonin in the Treatment of Depression. *Curr Pharm Des*. 2018;24(22):2549-55. doi: [10.2174/1381612824666180803112304](https://doi.org/10.2174/1381612824666180803112304)

245. Scuderi L, Davinelli S, Iodice CM, Bartollino S, Scapagnini G, Costagliola C, et al. Melatonin: Implications for Ocular Disease and Therapeutic Potential. *Curr Pharm Des.* 2019;25(39):4185-91. doi: [10.2174/1381612825666191113110225](https://doi.org/10.2174/1381612825666191113110225)
246. Shah MJ, Joshi S. Lateral Placental Location as a Predictor of Preeclampsia Development: A Prospective Study. *J South Asian Feder Obst Gynae* 2021;13(2):87-91. doi: [10.5005/jp-journals-10006-1876](https://doi.org/10.5005/jp-journals-10006-1876)
247. Sharma K, Singh R, Kumar M, Gupta U, Rohil V, Bhattacharjee J. First-trimester inflammatory markers for risk evaluation of pregnancy hypertension. *J Obstet Gynaecol India.* 2018;68(1):27-32. doi: [10.1007/s13224-017-0988-1](https://doi.org/10.1007/s13224-017-0988-1)
248. Skalis G, Katsi V, Miliou A, Georgiopoulos G, Papazachou O, Vamvakou G, et al. MicroRNAs in Preeclampsia. *MicroRNA.* 2019;8(1):28-35. doi: [10.2174/2211536607666180813123303](https://doi.org/10.2174/2211536607666180813123303)
249. Socha MW, Chmielewski J, Pietrus M, Wartęga M. Endogenous Digitalis-like Factors as a Key Molecule in the Pathophysiology of Pregnancy-Induced Hypertension and a Potential Therapeutic Target in Preeclampsia. *Int J Mol Sci [Internet].* 2023[cited 2023 Aug 11];24(16):12743. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10454430/pdf/ijms-24-12743.pdf> doi: [10.3390/ijms241612743](https://doi.org/10.3390/ijms241612743)
250. 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)
251. Sotiriadis A, Hernandez-Andrade E, da Silva Costa F, Ghi T, Glanc P, Khalil A, et al. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in screening for and follow-up of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53(1):7-22. doi: [10.1002/uog.20105](https://doi.org/10.1002/uog.20105)
252. Staff AC, Fjeldstad HE, Fosheim IK, Moe K, Turowski G, Johnsen GM, et al. Failure of physiological transformation and spiral artery atherosclerosis: Their roles in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2 S):S895-S906. doi: [10.1016/j.ajog.2020.09.026](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.09.026)
253. Stepan H, Galindo A, Hund M, Schlembach D, Sillman J, Surbek D, et al. Clinical utility of sFlt-1 and PlGF in screening, prediction, diagnosis and monitoring of

pre-eclampsia and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2023;61(2):168-80. doi: [10.1002/uog.26032](https://doi.org/10.1002/uog.26032)

254. Stepan H, Hund M, Andrzejek T. Combining Biomarkers to Predict Pregnancy Complications and Redefine Preeclampsia: The Angiogenic-Placental Syndrome. *Hypertension.* 2020;75(4):918-26. doi: [10.1161/hypertensionaha.119.13763](https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.119.13763)

255. Su SC, Hsieh MJ, Yang WE, Chung WH, Reiter RJ, Yang SF. Cancer metastasis: Mechanisms of inhibition by melatonin. *J Pineal Res* [Internet]. 2017[cited 2023 Jul 09];62(1). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jpi.12370> doi: [10.1111/jpi.12370](https://doi.org/10.1111/jpi.12370)

256. Sun Y, Liu S, Hu R, Zhou Q, Li X. Decreased placental IL9 and IL9R in preeclampsia impair trophoblast cell proliferation, invasion, and angiogenesis. *Hypertens Pregnancy.* 2020;39(3):228-35. doi: [10.1080/10641955.2020.1754852](https://doi.org/10.1080/10641955.2020.1754852)

257. Swarnamani K, Davies-Tuck M, Wallace E, Mol BW, Mockler J. A double-blind randomised placebo-controlled trial of melatonin as an adjuvant agent in induction of labour (MILO): a study protocol. *BMJ Open* [Internet]. 2020[cited 2023 Jun 20];10(2):e032480. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7044825/pdf/bmjopen-2019-032480.pdf> doi: [10.1136/bmjopen-2019-032480](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-032480)

258. Tabacco S, Ambrosii S, Polsinelli V, Fantasia I, D'Alfonso A, Ludovisi M, et al. Pre-Eclampsia: From Etiology and Molecular Mechanisms to Clinical Tools-A Review of the Literature. *Curr Issues Mol Biol.* 2023;45(8):6202-15. doi: [10.3390/cimb45080391](https://doi.org/10.3390/cimb45080391)

259. Thatal AR, Sharma BK, Narwat Y. Lateral placenta as a predictor for development of preeclampsia. *Indian J Obstet Gynecol Res.* 2020;7(2):216-21. doi: [10.18231/j.ijogr.2020.045](https://doi.org/10.18231/j.ijogr.2020.045)

260. Tan DX, Xu B, Zhou X, Reiter RJ. Pineal Calcification, Melatonin Production, Aging, Associated Health Consequences and Rejuvenation of the Pineal Gland. *Molecules* [Internet]. 2018[cited 2023 Jul 12];23(2):301. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6017004/pdf/molecules-23-00301.pdf> doi: [10.3390/molecules23020301](https://doi.org/10.3390/molecules23020301)

261. Tan MY, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Cicero S, Janga D, et al. Comparison of diagnostic accuracy of early screening for pre-eclampsia by NICE guidelines and a method combining maternal factors and biomarkers: results of SPREE. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(6):743-50. doi: [10.1002/uog.19039](https://doi.org/10.1002/uog.19039)
262. Tang Y, Groom K, Chamley L, Chen Q. Melatonin, a Potential Therapeutic Agent for Preeclampsia, Reduces the Extrusion of Toxic Extracellular Vesicles from Preeclamptic Placentae. *Cells* [Internet]. 2021[cited 2023 Jun 26];10(8):1904. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8393242/pdf/cells-10-01904.pdf> doi: [10.3390/cells10081904](https://doi.org/10.3390/cells10081904)
263. Timofeev AV, Chagovets VV, Drapkina YS, Makarova NP, Kalinina EA, Sukhikh GT. Cell-Free, Embryo-Specific sncRNA as a Molecular Biological Bridge between Patient Fertility and IVF Efficiency. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019[cited 2023 Jul 18];20(12):2912. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6627040/pdf/ijms-20-02912.pdf> doi: [10.3390/ijms20122912](https://doi.org/10.3390/ijms20122912)
264. Tomimatsu T, Mimura K, Matsuzaki S, Endo M, Kumasawa K, Kimura T. Preeclampsia: Maternal Systemic Vascular Disorder Caused by Generalized Endothelial Dysfunction Due to Placental Antiangiogenic Factors. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019[cited 2023 Aug 04];20(17):4246. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6747625/pdf/ijms-20-04246.pdf> doi: [10.3390/ijms20174246](https://doi.org/10.3390/ijms20174246)
265. Uriel M, Infante XCR, Franco SR, Pinilla EAI, Rojas NA. Higher PAPP-A Values in Pregnant Women Complicated with Preeclampsia Than with Gestational Hypertension. *Reprod Sci.* 2023;30(8):2503-11. doi: [10.1007/s43032-023-01176-1](https://doi.org/10.1007/s43032-023-01176-1)
266. Valdés-Tovar M, Estrada-Reyes R, Solís-Chagoyán H, Argueta J, Dorantes-Barrón AM, Quero-Chávez D, et al. Circadian modulation of neuroplasticity by melatonin: a target in the treatment of depression. *Br J Pharmacol.* 2018;175(16):3200-8. doi: [10.1111/bph.14197](https://doi.org/10.1111/bph.14197)
267. Van Bergen T, Etienne I, Cunningham F, Moons L, Schlingemann RO, Feyen J, et al. The role of placental growth factor (PlGF) and its receptor system in retinal

vascular diseases. *Prog Retin Eye Res.* 2019;69:116-36. doi: [10.1016/j.preteyeres.2018.10.006](https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2018.10.006)

268. Veisani Y, Jenabi E, Delpisheh A, Khazaei S. Angiogenic factors and the risk of preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Int J Reprod Biomed.* 2019;17(1):1-10. doi: [10.18502/ijrm.v17i1.3815](https://doi.org/10.18502/ijrm.v17i1.3815)

269. Vilotić A, Nacka-Aleksić M, Pirković A, Bojić-Trbojević Ž, Dekanski D, Krivokuća MJ. IL-6 and IL-8: An Overview of Their Roles in Healthy and Pathological Pregnancies. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022[cited 2023 Jul 10];23(23):14574. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9738067/pdf/ijms-23-14574.pdf> doi: [10.3390/ijms232314574](https://doi.org/10.3390/ijms232314574)

270. Yusuf AM, Kahane A, Ray JG. First and Second Trimester Serum sFlt-1/PlGF Ratio and Subsequent Preeclampsia: A Systematic Review. *J Obstet Gynaecol Can.* 2018;40(5):618-26. doi: [10.1016/j.iogc.2017.07.014](https://doi.org/10.1016/j.iogc.2017.07.014)

271. Walentowicz-Sadlecka M, Domaracki P, Sadlecki P, Siodmiak J, Grabiec M, Walentowicz P, et al. Assessment of the sFlt-1 and sFlt-1/25(OH)D Ratio as a Diagnostic Tool in Gestational Hypertension (GH), Preeclampsia (PE), and Gestational Diabetes Mellitus (GDM). *Dis Markers* [Internet]. 2019[cited 2023 Jun 23];2019:5870239. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6701428/pdf/DM2019-5870239.pdf> doi: [10.1155/2019/5870239](https://doi.org/10.1155/2019/5870239)

272. Wallace B, Peisl A, Seedorf G, Nowlin T, Kim C, Bosco J, et al. Anti-sFlt-1 Therapy Preserves Lung Alveolar and Vascular Growth in Antenatal Models of Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197(6):776-87. doi: [10.1164/rccm.201707-1371OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201707-1371OC)

273. Walters SJ, Campbell MJ, Machin D. *Medical Statistics*. 5th ed. USA: Wiley-Blackwell; 2021. 448 p.

274. Wang D, Liu N, Tian Y, Li Y, Shen X, Chen Y, et al. Expression profile of Let-7s in peripheral blood mononuclear cells of normal and severe preeclampsia pregnant women. *Exp Mol Pathol* [Internet]. 2019[cited 2023 Jun 28];110:104263. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014480018301618?via%3Dihub> doi: [10.1016/j.vexmp.2019.104263](https://doi.org/10.1016/j.vexmp.2019.104263)

275. Winger EE, Reed JL, Ji X, Nicolaides K. Peripheral blood cell microRNA quantification during the first trimester predicts preeclampsia: Proof of concept. *PLoS One* [Internet]. 2018[cited 2023 Aug 03];13(1):e0190654. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5749845/pdf/pone.0190654.pdf> doi: [10.1371/journal.pone.0190654](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190654)

276. Wright D, Dragan I, Syngelaki A, Akolekar R, Nicolaides KH. Proposed clinical management of pregnancies after combined screening for pre-eclampsia at 30-34 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(2):194-200. doi: [10.1002/uog.17309](https://doi.org/10.1002/uog.17309)

277. Wojcik M, Karouni F, Jindal S, Kapaya H. Implementing placental-growth-factor (PLGF) measurements in suspected pre-eclampsia - Challenges in clinical practice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;266:157-62. doi: [10.1016/j.ejogrb.2021.10.006](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.10.006)

278. Xu Q, Song Y, Lu L. Overexpression of let-7d explains down-regulated KDM3A and ENO2 in the pathogenesis of preeclampsia. *Cell Mol Med.* 2021;25(17):8127-39. doi: [10.1111/jcmm.16299](https://doi.org/10.1111/jcmm.16299)

279. Xu Y, Huang X, Xie J, Chen Y, Fu J, Wang L. Let-7i-Induced Atg4B Suppression Is Essential for Autophagy of Placental Trophoblast in Preeclampsia. *Cell Physiol.* 2017;232:2581-9. doi: [10.1002/jcp.25661](https://doi.org/10.1002/jcp.25661)

280. Zhao M, Li Y, Xu L, Hickey A, Groom K, Stone PR, et al. Melatonin prevents preeclamptic sera and antiphospholipid antibodies inducing the production of reactive nitrogen species and extrusion of toxic trophoblastic debris from first trimester placentae. *Placenta.* 2017;58:17-24. doi: [10.1016/j.placenta.2017.08.001](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2017.08.001)

281. Zumaeta AM, Wright A, Syngelaki A, Maritsa VA, Da Silva AB, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia at 11-13 weeks' gestation: use of pregnancy-associated plasma protein-A, placental growth factor or both. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;56(3):400-7. doi: [10.1002/uog.22093](https://doi.org/10.1002/uog.22093)

ДОДАТОК А

Наукові праці, в яких відображено основні результати дослідження:

1. Савка РФ, Бербець АМ. Шишкоподібна залоза і прееклампсія – сучасний погляд на проблему (огляд літератури). Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2022;21(2):73-9. doi: [10.24061/1727-0847.21.2.2022.28](https://doi.org/10.24061/1727-0847.21.2.2022.28)
2. Savka RF, Berbets AM, Barbe AM, Yuzko OM, Radu MR. Changes in concentrations of melatonin, PlGF, and cytokines in women with preeclampsia. Journal of Medicine and Life. 2023;16(3):471-6. doi: [10.25122/jml-2022-0283](https://doi.org/10.25122/jml-2022-0283)
3. Савка РФ, Бербець АМ, Приймак СГ, Юзько ОМ, Бербець ДА. Вплив мелатоніну на кількість цитокінів при прееклампсії. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2023;13(2):98-106. doi: [10.24061/2413-4260.XIII.2.48.2023.14](https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIII.2.48.2023.14)
4. Savka RF, Berbets AM. Sleep disorders and changes in melatonin concentrations in pregnant women with preeclampsia. Cell Organ Transpl. 2023; 11(2):in press. Available from: <https://doi.org/10.22494/cot.v11i2.158>

ДОДАТОК В 1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор

_____ А.С.

_____ 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** прогнозування народження дітей з масою тіла, нижчою за 3000 г у жінок, чия вагітність ускладнилась прееклампсією в III триместрі.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** кафедра акушерства і гінекології Буковинського державного медичного університету, вулиця Буковинська, 1а, Чернівці, 58001, Україна.
Розроблювачі: Савка Руслан Флорович.
3. **Джерела інформації:** Р.Ф. Савка, А.М. Бербець, С.Г. Приймак, О.М. Юзько, Д.А. Бербець. Вплив мелатоніну на кількість цитокінів при прееклампсії. // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2023. – Том XIII, № 2(48) – С. 98-106.
4. **Впроваджено:** у відділенні патології вагітності.
5. **Термін впровадження:** з 01.03.2022 р. по 31.08.2023 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 32 пацієнтки.
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.
8. **Показники ефективності:** прогностична модель дозволяє передбачити народження дітей з масою тіла, нижчою за 3000 г, при рівні плацентарного фактору росту нижче порогового значення 12,88 pg/ml, у пацієток, чия вагітність ускладнилась прееклампсією в III триместрі, у 93,75% випадків.
9. **Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.

«_» _____ 2023 р.

Відповідальний за впровадження

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар
КНП «Новоселицька лікарня»
Руслан РОМАНЮК

Керівник підприємства, в якому проведено впровадження

«__» _____ 2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** прогнозування народження дітей з масою тіла, нижчою за 3000 г у жінок з неускладненим перебігом вагітності.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** кафедра акушерства і гінекології Буковинського державного медичного університету, вулиця Буковинська, 1а, Чернівці, 58001, Україна.
3. **Розроблювачі:** Савка Руслан Флорович.
4. **Джерела інформації:** Р.Ф. Савка, А.М. Бербець, С.Г. Приймак, О.М. Юзько, Д.А. Бербець. Вплив мелатоніну на кількість цитокінів при прееклампсії. // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2023. - Том XIII, № 2(48) – С. 98-106.
5. **Впроваджено:** у відділенні патології вагітності.
6. **Термін впровадження:** з 01.03.2022 р. по 31.08.2023 р.
7. **Загальна кількість спостережень:** 36 пацієнток.
8. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.
9. **Показники ефективності:** прогностична модель дозволяє передбачити народження дітей з масою тіла, нижчою за 3000 г, при рівні плацентарного фактору росту нижче порогового значення 12,88 pg/ml, у пацієнток, чия вагітність ускладнилась прееклампсією в III триместрі, у 91,67% випадків.
9. **Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.

«__» _____ 2023 р.

Відповідальний за впровадження
Завідувач відділення акушерство та гінекології



Олексій АУЗЯК

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар
КНП «Новоселицька лікарня»
Руслан РОМАНЮК

Керівник підприємства, в якому проведено запровадження

«__» _____ 2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** прогнозування народження дітей з масою тіла, нижчою за 3000 г у жінок з неускладненим перебігом вагітності.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** кафедра акушерства і гінекології Буковинського державного медичного університету, вулиця Буковинська, 1а, Чернівці, 58001, Україна.
- Розроблювачі:** Савка Руслан Флорович.
3. **Джерела інформації:** Р.Ф. Савка, А.М. Бербець, С.Г. Приймак, О.М. Юзько, Д.А. Бербець. Вплив мелатоніну на кількість цитокінів при прееклампсії. // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2023. - Том XIII, № 2(48) – С. 98-106.
4. **Впроваджено:** у відділенні патології вагітності.
5. **Термін впровадження:** з 01.03.2022 р. по 31.08.2023 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 36 пацієнток.
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.
8. **Показники ефективності:** прогностична модель дозволяє передбачити народження дітей з масою тіла, нижчою за 3000 г, при рівні плацентарного фактору росту нижче порогового значення 12,88 pg/ml, у пацієнток, чия вагітність ускладнилась прееклампсією в III триместрі, у 91,67% випадків.
9. **Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.

«__» _____ 2023 р.

Відповідальний за впровадження
Завідувач відділення акушерство та гінекології



Олексій АУЗЯК

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар
КНП «Новоселицька лікарня»
Руслан РОМАНЮК

Керівник підприємства, в якому здійснено впровадження

«__» _____ 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** прогнозування народження дітей з масою тіла, нижчою за 3000 г у жінок, чия вагітність ускладнилась преєклампсією в III триместрі.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** кафедра акушерства і гінекології Буковинського державного медичного університету, вулиця Буковинська, 1а, Чернівці, 58001, Україна.
Розроблювачі: Савка Руслан Флорович.
3. **Джерела інформації:** Р.Ф. Савка, А.М. Бербещ, С.Г. Приймак, О.М. Юзько, Д.А. Бербещ. Вплив мелатоніну на кількість цитокінів при преєклампсії. // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2023. - Том XIII, № 2(48) – С. 98-106.
4. **Впроваджено:** у відділенні патології вагітності.
5. **Термін впровадження:** з 01.03.2022 р. по 31.08.2023 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 32 пацієнтки.
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.
8. **Показники ефективності:** прогностична модель дозволяє передбачити народження дітей з масою тіла, нижчою за 3000 г, при рівні плацентарного фактору росту нижче порогового значення 12,88 pg/ml, у пацієнток, чия вагітність ускладнилась преєклампсією в III триместрі, у 93,75% випадків.
9. **Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.

«__» _____ 2023 р.

Відповідальний за впровадження
Завідувач відділення акушерство та гінекології



Олексій АУЗЯК

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор



2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** прогнозування народження дітей з масою тіла, нижчою за 3000 г у жінок, чия вагітність ускладнилась преєклампсією в III триместрі.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** кафедра акушерства і гінекології Буковинського державного медичного університету, вулиця Буковинська, 1а, Чернівці, 58001, Україна.
3. **Джерела інформації:** Савка Руслан Флорович, Д.А. Бербець. Вплив мелатоніну на кількість цитокінів при преєклампсії. // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2023. - Том XIII, № 2(48) – С. 98-106.
4. **Впроваджено:** у відділенні патології вагітності.
5. **Термін впровадження:** з 01.03.2022 р. по 31.08.2023 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 32 пацієнтки.
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.
8. **Показники ефективності:** прогностична модель дозволяє передбачити народження дітей з масою тіла, нижчою за 3000 г, при рівні плацентарного фактору росту нижче порогового значення 12,88 pg/ml, у пацієнток, чия вагітність ускладнилась преєклампсією в III триместрі, у 93,75% випадків.
9. **Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.

«__» _____ 2023 р.

Відповідальний за впровадження

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Генеральний директор
 КНП «Центральна міська клінічна лікарня»
 Віктор ПРОЦ

Керівник відділення з дієго: проведено впровадження
 _____ 2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** прогнозування народження дітей з масою тіла, нижчою за 3000 г у жінок з неускладненим перебігом вагітності.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** кафедра акушерства і гінекології Буковинського державного медичного університету, вулиця Буковинська, 1а, Чернівці, 58001, Україна.
Розроблювачі: Савка Руслан Флорович.
3. **Джерела інформації:** Р.Ф. Савка, А.М. Бербець, С.Г. Приймак, О.М. Юзько, Д.А. Бербець. Вплив мелатоніну на кількість цитокінів при прееклампсії. // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2023. - Том XIII, № 2(48) – С. 98-106.
4. **Впроваджено:** у відділенні патології вагітності.
5. **Термін впровадження:** з 01.03.2022 р. по 31.08.2023 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 36 пацієнток.
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.
8. **Показники ефективності:** прогностична модель дозволяє передбачити народження дітей з масою тіла, нижчою за 3000 г, при рівні плацентарного фактору росту нижче порогового значення 12,88 pg/ml, у пацієнток, чия вагітність ускладнилась прееклампсією в III триместрі, у 91,67% випадків.
9. **Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.

« _ » _____ 2023 р.

Відповідальний за впровадження
 Медичний директор
 Володимир КІРШЕНБЛАТ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Генеральний директор
 КНП «Центральна міська клінічна лікарня»
 Віктор ПРОЦ
 Керівник підрозділу з питань впровадження
 2023 р.

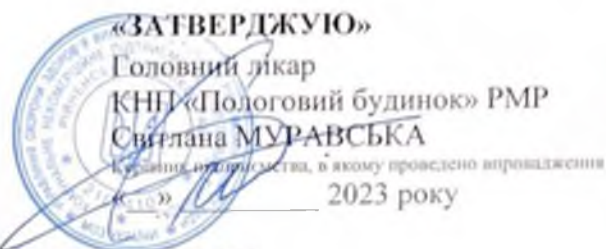


АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** прогнозування народження дітей з масою тіла, нижчою за 3000 г у жінок, чия вагітність ускладнилась преєклампсією в III триместрі.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** кафедра акушерства і гінекології Буковинського державного медичного університету, вулиця Буковинська, 1а, Чернівці, 58001, Україна.
Розроблювачі: Савка Руслан Флорович.
3. **Джерела інформації:** Р.Ф. Савка, А.М. Бербець, С.Г. Приймак, О.М. Юзько, Д.А. Бербець. Вплив мелатоніну на кількість цитокінів при преєклампсії. // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2023. - Том XIII, № 2(48) – С. 98-106.
4. **Впроваджено:** у відділенні патології вагітності.
5. **Термін впровадження:** з 01.03.2022 р. по 31.08.2023 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 32 пацієнтки.
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.
8. **Показники ефективності:** прогностична модель дозволяє передбачити народження дітей з масою тіла, нижчою за 3000 г, при рівні плацентарного фактору росту нижче порогового значення 12,88 pg/ml, у пацієнток, чия вагітність ускладнилась преєклампсією в III триместрі, у 93,75% випадків.
9. **Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.

« » _____ 2023 р.

Відповідальний за впровадження
 Медичний директор
 Володимир КІРШЕНБЛАТ

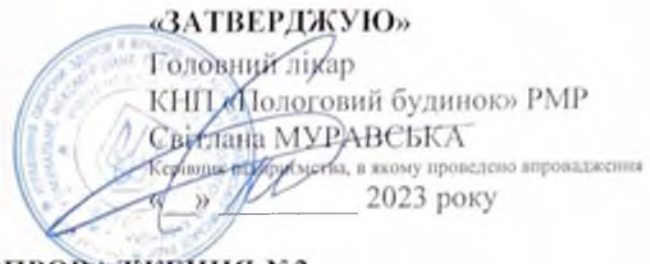


АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ №1

1. **Назва пропозиції для впровадження:** прогнозування народження дітей з масою тіла, нижчою за 3000 г у жінок, чия вагітність ускладнилась прееклампсією в III триместрі.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** кафедра акушерства і гінекології Буковинського державного медичного університету, вулиця Буковинська, 1а, Чернівці, 58001, Україна.
Розроблювачі: Савка Руслан Флорович.
3. **Джерела інформації:** Р.Ф. Савка, А.М. Бербець, С.Г. Приймак, О.М. Юзько, Д.А. Бербець. Вплив мелатоніну на кількість цитокінів при прееклампсії. // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2023. - Том XIII, № 2(48) – С. 98-106.
4. **Впроваджено:** у відділенні патології вагітності.
5. **Термін впровадження:** з 01.03.2022 р. по 31.08.2023 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 32 пацієнтки.
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.
8. **Показники ефективності:** прогностична модель дозволяє передбачити народження дітей з масою тіла, нижчою за 3000 г, при рівні плацентарного фактору росту нижче порогового значення 12,88 pg/ml, у пацієток, чия вагітність ускладнилась прееклампсією в III триместрі, у 93,75% випадків.
9. **Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.

«__» _____ 2023 року

Відповідальний за впровадження:
Завідувачка відділенням патології
вагітних з невиношування
Альона Семенюк



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар

КНП «Пологовий будинок» РМР

Світлана МУРАВСЬКА

Керівниця відділення, в якому проведено впровадження

«__» _____ 2023 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ №2

1. **Назва пропозиції для впровадження:** прогнозування народження дітей з масою тіла, нижчою за 3000 г у жінок з неускладненим перебігом вагітності.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** кафедра акушерства і гінекології Буковинського державного медичного університету, вулиця Буковинська, 1а, Чернівці, 58001, Україна.
- Розроблювачі:** Савка Руслан Флорович.
3. **Джерела інформації:** Р.Ф. Савка, А.М. Бербець, С.Г. Приймак, О.М. Юзько, Д.А. Бербець. Вплив мелатоніну на кількість цитокінів при прееклампсії. // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2023. - Том XIII, № 2(48) – С. 98-106.
4. **Впроваджено:** у відділенні патології вагітності.
5. **Термін впровадження:** з 01.03.2022 р. по 31.08.2023 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 35 пацієнток.
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.
8. **Показники ефективності:** прогностична модель дозволяє передбачити народження дітей з масою тіла, нижчою за 3000 г, при рівні плацентарного фактору росту нижче порогового значення 12,88 pg/ml, у пацієнток, чия вагітність ускладнилась прееклампсією в III триместрі, у 94,3% випадків.
9. **Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.

«__» _____ 2023 року

Відповідальний за впровадження:
Завідувачка відділенням патології
вагітних з невиношування
Альона Семенюк

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Годнюк Л.О.
2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. *Назва пропозиції для впровадження:* прогнозування народження дітей з масою тіла, нижчою за 3000 г у жінок з неукладним перебігом вагітності
2. *Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:* кафедра акушерства і гінекології Буковинського державного медичного університету, вулиця Буковинська, 1а, Чернівці, 58001, Україна.
Розроблювачі: Савка Руслан Флорович.
3. *Джерела інформації:* Р.Ф. Савка, А.М. Бербець, С.Г. Приймак, О.М. Юзько, Д.А. Бербець. Вплив мелатоніну на кількість цитокінів при прееклампсії. // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2023. - Том XIII, № 2(48) – С. 98-106.
4. *Впроваджено:* у відділенні патології вагітності.
5. *Термін впровадження:* з 01.03.2022 р. по 31.08.2023 р.
6. *Загальна кількість спостережень:* 36 пацієнток.
7. *Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:* досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.
8. *Показники ефективності:* прогностична модель дозволяє передбачити народження дітей з масою тіла, нижчою за 3000 г, при рівні плацентарного фактору росту нижче порогового значення 12,88 pg/ml, у пацієнток, чия вагітність ускладнилась прееклампсією в III триместрі, у 91,67% випадків.
9. *Зауваження, пропозиції:* істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.

« » _____ 2023 р.

Відповідальний за впровадження
медичний директор

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Vasyl Rynjuk".

Василь РИНЖУК

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Головного директора
 КП «Чернівецький обласний
 перинатальний центр»
 Однок Л.О.
 Керівник Центру, в якого розроблено впровадження
 05.11.14
 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** прогнозування народження дітей з масою тіла, нижчою за 3000 г у жінок, чия вагітність ускладнилась преєклампсією в III триместрі.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** кафедра акушерства і гінекології Буковинського державного медичного університету, вулиця Буковинська, 1а, Чернівці, 58001, Україна.
Розроблювачі: Савка Руслан Флорович.
3. **Джерела інформації:** Р.Ф. Савка, А.М. Бербець, С.Г. Приймак, О.М. Юзько, Д.А. Бербець. Вплив мелатоніну на кількість цитокинів при преєклампсії. // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2023. - Том XIII, № 2(48) – С. 98-106.
4. **Впроваджено:** у відділенні патології вагітності.
5. **Термін впровадження:** з 01.03.2022 р. по 31.08.2023 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 36 пацієнток.
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.
8. **Показники ефективності:** прогностична модель дозволяє передбачити народження дітей з масою тіла, нижчою за 3000 г, при рівні плацентарного фактору росту нижче порогового значення 12,88 $\mu\text{g/ml}$, у пацієнток, чия вагітність ускладнилась преєклампсією в III триместрі, у 94,4% випадків.
9. **Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.

« » _____ 2023 р.

Відповідальний за впровадження
 медичний директор



Василь РИБЖУК

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Директор
КНП «Вінницького
міського клінічного
пологового будинку №1»
Олександр БАНАХ
Керівник підприємства, у якому проведено впровадження
21.09.2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** прогнозування народження дітей з масою тіла, нижчою за 3000 г у жінок з неускладненим перебігом вагітності.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** кафедра акушерства і гінекології Буковинського державного медичного університету, вулиця Буковинська, 1а, Чернівці, 58001, Україна.
3. **Розроблювачі:** Савка Руслан Флорович.
4. **Джерела інформації:** Р.Ф. Савка, А.М. Бербець, С.Г. Приймак, О.М. Юзько, Д.А. Бербець. Вплив мелатоніну на кількість цитокінів при прееклампсії. // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2023. - Том XIII, № 2(48) – С. 98-106.
5. **Впроваджено:** у відділенні патології вагітності.
6. **Термін впровадження:** з 01.03.2022 р. по 31.08.2023 р.
7. **Загальна кількість спостережень:** 36 пацієнток.
8. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.
9. **Показники ефективності:** прогностична модель дозволяє передбачити народження дітей з масою тіла, нижчою за 3000 г, при рівні плацентарного фактору росту нижче порогового значення 12,88 pg/ml, у пацієнток, чия вагітність ускладнилась прееклампсією в III триместрі, у 91,67% випадків.
9. **Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.

21.09.2023 р.

Відповідальний за впровадження
Медичний директор

Олена АСТАХОВА

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор

КНП «Вінницького

міського клінічного

гінекологічного будинку №1»

Олександр БАНАХ

21.09.2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** прогнозування народження дітей з масою тіла, нижчою за 3000 г у жінок, чия вагітність ускладнилась прееклампсією в III триместрі.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** кафедра акушерства і гінекології Буковинського державного медичного університету, вулиця Буковинська, 1а, Чернівці, 58001, Україна.
Розроблювачі: Савка Руслан Флорович.
3. **Джерела інформації:** Р.Ф. Савка, А.М. Бербець, С.Г. Приймак, О.М. Юзько, Д.А. Бербець. Вплив мелатоніну на кількість цитокінів при прееклампсії. // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2023. - Том XIII, № 2(48) – С. 98-106.
4. **Впроваджено:** у відділенні патології вагітності.
5. **Термін впровадження:** з 01.03.2022 р. по 31.08.2023 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 36 пацієнток.
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.
8. **Показники ефективності:** прогностична модель дозволяє передбачити народження дітей з масою тіла, нижчою за 3000 г, при рівні плацентарного фактору росту нижче порогового значення 12,88 pg/ml, у пацієнток, чия вагітність ускладнилась прееклампсією в III триместрі, у 94,4% випадків.
9. **Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.

21.09.2023 р.

Відповідальний за впровадження
Медичний директор

Олена АСТАХОВА

ДОДАТОК В 2

Анкета «Ваш сон під час вагітності»

1. Чи змінився Ваш сон під час вагітності?

- Не змінився Покращився Погіршився

2. Чи відмічалися у Вас розлади сну до вагітності?

- Ні Так (опишіть детальніше: _____)

3. Чи приймали Ви лікування, пов'язане з розладами сну, до вагітності?

- Ні Так (вказіть, яке: _____)

4. Якщо мають місце розлади сну під час вагітності, в чому вони проявляються?

- Важко заснути Все перераховане
 Прокидаюся вночі Інше (вказіть: _____)
 Почуваюся невиспаною вранці _____)

5. Коли Ви зазвичай лягаєте спати?

- Раніше, ніж 22:00 00:00 – 02:00
 22:00 – 00:00 Пізніше, ніж 02:00

6. Чи спите Ви вдень під час вагітності?

- Ні Так, два рази
 Так, один раз Інше (вказіть: _____)

7. Якщо мають місце розлади сну, в якому терміні вагітності вони розпочалися?

- Немає розладів сну 12-22 тижнів вагітності Після 30 тижнів
 До 12 тижнів вагітності 22-30 тижнів вагітності

8. Якщо Ви прокидаєтесь вночі, з чим це пов'язано?

- Не прокидаюся до ранку «Заважає» живіт
 Встаю в туалет Відволікають думки
 Інше (вказіть: _____)

9. Якщо Ви прокидаєтесь вночі, скільки разів на тиждень це стається?

- Не прокидаюся до ранку 2-3 рази на тиждень
 1 раз на тиждень Більше 3-х разів на тиждень

10. Скільки разів за ніч Ви прокидаєтесь?

- Не прокидаюся до ранку 2-3 рази
 1 раз Більше 3-х разів

11. Якщо прокидаєтесь вночі, о котрій годині зазвичай це стається вперше?

- Не прокидаюся до ранку 01:00 – 03:00
 23:00 – 01:00 03:00 – 05:00

12. Чи маєте Ви звичку дивитись телевізор перед сном?

- Ні Так, 30 хв – 1 година
 Так, менше 30 хв Так, 2 і більше години

13. Чи маєте Ви звичку користуватись гаджетами (смартфон, планшет, комп'ютер) в ліжку перед сном? Якщо так, то скільки часу?

- Ні Так, 30 хв – 1 година
 Так, менше 30 хв Так, 2 і більше години

14. Чи користуєтесь Ви вдома енергозберігаючими лампами?

- Так, вони є в приміщенні, де я сплю
 Так, але їх немає в приміщенні, де я сплю Ні

15. У випадку госпіталізації (якщо мала місце), Ваш сон покращився, чи погіршився?

- Не змінився Погіршився Покращився
 Спочатку погіршився, потім покращився Спочатку покращився, потім погіршився

16. Чи приймаєте Ви лікування для покращення сну під час даної вагітності?

- Ні Так (вказіть яке _____)

Ваші зауваження, якщо є: _____

Дякуємо!