

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Буковинський державний медичний університет

Кваліфікаційна
наукова праця на
правах рукопису

Пушкашу Анастасія Василівна

УДК 618.39-021.3:612.826.33}-07-08-084

Дисертація

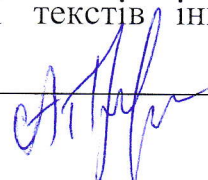
**ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ
ШИШКОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ У ЖІНОК
ІЗ ЗАГРОЗЛИВИМ АБОРТОМ
У ПЕРШОМУ ТРИМЕСТРІ ВАГІТНОСТІ**

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  А.В.Пушкашу

Науковий керівник: Юзько Олександр Михайлович, доктор медичних наук, професор

Чернівці – 2023

АНОТАЦІЯ

Пушкашу А.В. Особливості функціонального стану шишкоподібної залози у жінок із загрозливим абортom у першому триместрі вагітності. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

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

У дисертаційній роботі на основі клінічних досліджень встановлено новий погляд на вирішення актуальної проблеми - загрозливого невиношування в першому триместрі вагітності. Саме для цього було розроблено та проведено комплекс діагностичних, профілактичних, лікувальних та прогностичних заходів у вагітних жінок із загрозливим абортom в першому триместр, використовуючи сучасний погляд на проблему та статистичне моделювання.

Клінічне дослідження включило 40 жінок (дослідна група) із загрозливим абортom у першому триместрі вагітності, які мали симптоми невиношування та 44 жінки (контрольна група) із нормальним перебігом вагітності в першому триместрі без виражених екстрагенітальних патологій. Крім того, серед досліджуваних пацієнтів не було жодної жінки, яка працює вночі. Вивчено зміни концентрації гормонів шишкоподібної залози – мелатоніну та серотоніну у жінок, чия вагітність ускладнилася загрозливим абортom в першому триместрі.

Під час проведення імуноферментного аналізу ELISA (enzyme-linked immune sorbent assay) ми отримали наступні результати. Рівень мелатоніну був значно нижчим у пацієток із загрозою переривання вагітності у порівнянні з жінками із нормальним перебігом вагітності. Крім того, рівень мелатоніну у вагітних вище, ніж у невагітних жінок. Рівень мелатоніну при гематомі до 1 см ($59,31 \pm 10,32$ pg/ml) ($p < 0,001$). Цього не спостерігається

при гематомах розміром понад 1 см, які вважаються більш небезпечними, де концентрація мелатоніну ($93,98 \pm 14,52$ pg/ml). Ці результати можуть свідчити про компенсаторне збільшення вмісту мелатоніну залежно від терміну вагітності: на 10–12 тижні складав $79,03 \pm 9,61$ pg/ml ($p < 0,05$), на 5-6 тижні $93,78 \pm 17,44$ pg/ml. Таким чином, результати визначення рівня серотоніну у крові показали значне підвищення у жінок із загрозою переривання вагітності $739,89 \pm 111,27$ нг/мл, порівняно з нормальною вагітністю $511,05 \pm 140,36$ нг/мл ($p < 0,003$).

Під час ультразвукового обстеження вагітних із загрозовим аборт, де виявлено ретрохоріальну гематому (РХГ) встановлено, що РХГ до 1 см спостерігається майже вдвічі частіше, ніж РХГ більше 1 см у терміні 8–12 тижнів та вдвічі рідше у терміні 5–6 тижнів.

На основі отриманих клініко-лабораторних даних ми оцінили ймовірний вплив порушення функціонального стану шишкоподібної залози на загрозовий аборт та невиношування. Внаслідок використання розробленого комплексу заходів, спрямованих на немедикаментозну корекцію роботи шишкоподібної залози, у вагітних жінок із загрозовим аборт в першому триместрі відзначалося позитивний результат завершення вагітності, порівняно з жінками, у яких подібна корекція не проводилась.

Наукова новизна одержаних результатів. У даній дисертаційній роботі проведено комплексне наукове дослідження впливу гормонів шишкоподібної залози, а саме мелатоніну та серотоніну, на виношування та перебіг на ранніх етапах вагітності, що дозволило дослідити нові патогенетичні аспекти розвитку загрозового аборту в першому триместрі та реалізувати новий комплекс та напрямок лікувально-профілактичних заходів.

Отримано нові наукові дані щодо взаємозв'язку між функцією шишкоподібної залози, зміною концентрації мелатоніну та серотоніну у вагітних жінок при клінічно діагностованому загрозовому аборті в першому триместрі вагітності. Виявлено, що при вказаній патології в крові вагітних

спостерігається зниження концентрацій мелатоніну та підвищення рівня серотоніну. Досліджено корелятивні зв'язки між вказаними показниками.

Вперше проведено оптимізований комплекс діагностичних досліджень та вивчено взаємозв'язок між змінами показників мелатоніну та серотоніну у жінок із загрозливим абортom в першому триместрі. Підтверджено, що рівні мелатоніну вірогідно знижуються, а серотоніну значно підвищуються при досліджуваній патології.

Результати системного аналізу після проведеного дослідження дозволили розробити алгоритм діагностичних, лікувальних, профілактичних та прогностичних заходів, спрямованих на збереження вагітності та зниження показників невиношування на тлі гормональних порушень функції шишкоподібної залози, із використанням необхідних методів корекції рівня мелатоніну та серотоніну у жінок першого триместру вагітності.

Практичне значення одержаних результатів. Проведені дослідження дозволили розробити оновлений комплекс обстежень та лікувально-профілактичних заходів на основі багатофакторного аналізу, що здатні покращити ефективність пролонгування та виношування вагітності з позитивними перинатальними результатами.

Результати дисертаційного дослідження впроваджено в лікувальну практику КНП «Центральна міська клінічна лікарня», ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня», КНП «Чернівецький обласний перинатальний центр», КНП «Кіцманська багатoproфільна лікарня інтенсивного лікування», КНП «Жмеринська ЦРЛ», що підтверджено відповідними актами впровадження.

Ключові слова: вагітність, шишкоподібна залоза, мелатонін, серотонін, загрозливий аборт, невиношування.

ANNOTATION

Pushkashu A.V. Peculiarities of the pineal gland functioning in women with threatened abortion in the first trimester of pregnancy. – 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, which is based on clinical research, presents a new perspective on solving the current problem - threatened abortion in the first trimester of pregnancy. It was for this purpose that a set of diagnostics, preventive, therapeutic and prognostic measures was developed and carried out in pregnant women with threatened miscarriage in the first trimester, using a modern view of the problem and statistical modeling.

The clinical study included 40 women (clinical group) with threatened abortion in the first trimester of pregnancy, who had symptoms of miscarriage, and 44 women (control group) with a normal course of pregnancy in the first trimester without pronounced extragenital pathologies. In addition, among the studied patients there was no woman who works at night. Changes in the concentration of hormones of the pineal gland - melatonin and serotonin - were studied in women, whose pregnancy was complicated by a threatened abortion in the first trimester.

During the ELISA (enzyme-linked immune sorbent assay) analysis, we obtained the following results. Melatonin levels were significantly lower in patients with threatened abortion compared to women with a normal pregnancy. In addition, the level of melatonin in pregnant women is higher than in non-pregnant women. Level of melatonin with retrochorial hematoma (RCH) up to 1 cm (59.31 ± 10.32 pg/ml) ($p < 0.001$). This is not observed with RCH larger than 1 cm, which are considered more dangerous, where the concentration of melatonin (93.98 ± 14.52 pg/ml). These results may indicate a compensatory increase in the content of melatonin depending on the period of pregnancy: at 10-12 weeks it was 79.03 ± 9.61 pg/ml ($p < 0.05$), at 5-6 weeks 93.78 ± 17.44 pg/ml. Thus, the results of

determining the level of serotonin in the blood showed a significant increase in women with a threatened abortion of 739.89 ± 111.27 ng/ml, compared to a normal pregnancy of 511.05 ± 140.36 ng/ml ($p < 0.003$).

During the ultrasound examination of pregnant women with a threatened abortion, where a retrochorial hematoma (RCH) was detected, it was found that a CRH up to 1 cm is observed almost twice as often as a CRH more than 1 cm in the period of 8-12 weeks and twice as rarely in the period of 5-6 weeks.

Based on the obtained clinical and laboratory data, we estimated the probable impact of the pineal gland dysfunction on threatened abortion and stillbirth. As a result of the use of the developed set of measures aimed at non-pharmacological correction of the work of the pineal gland, pregnant women with threatened abortion in the first trimester had a positive outcome of termination of pregnancy, compared to women in whom such correction was not carried out.

Scientific novelty of the obtained results. In this thesis, a comprehensive scientific study of the effect of pineal hormones, melatonin and serotonin, on gestation and the course of pregnancy in the early stages of pregnancy was carried out, which made it possible to investigate new pathogenetic aspects of the development of threatened abortion in the first trimester and implement a new complex and direction of treatment and prevention measures .

New scientific data were obtained on the relationship between the function of the pineal gland, changes in the concentration of melatonin and serotonin in pregnant women with clinically diagnosed threatened abortion in the first trimester of pregnancy. It was found that with the specified pathology in the blood of pregnant women, there is a decrease in the concentration of melatonin and an increase in the level of serotonin. Correlative relationships between the indicated indicators were studied.

For the first time, an optimised set of diagnostic studies was conducted and the relationship between changes in melatonin and serotonin concentrations in women with threatened abortion in the first trimester was studied. It has been confirmed that the levels of melatonin probably decrease, and serotonin

significantly increases with the studied pathology.

The results of the system analysis after the conducted study made it possible to develop an algorithm of diagnostic, therapeutic, preventive and prognostic measures aimed at preserving pregnancy and reducing miscarriage rates against the background of hormonal disorders of the pineal gland for correcting the level of melatonin and serotonin in women in the first trimester of pregnancy.

Practical significance of the obtained results. The conducted research made it possible to develop an updated set of examinations and medical and preventive measures based on multifactorial analysis, which can improve the effectiveness of prolonging and carrying a pregnancy with positive perinatal results.

The results of the research have been implemented in the medical practice of the Central City Clinical Hospital, the Chernivtsi Regional Clinical Hospital, the Chernivtsi Regional Perinatal Center, the Kitsman Multidisciplinary Intensive Care Hospital, and the Zhmerynka Central Hospital.

Key words: pregnancy, pineal gland, melatonin, serotonin, threatened abortion, miscarriage.

Список праць, у яких опубліковані основні результати дисертації:

1. Пушкашу А.В., Юзько О.М. Мелатонін і репродуктивна функція жінки. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2022; 4:81-88. DOI: <https://doi.org/10.24061/1727-0847.21.4.2022.50> (*Дисертант проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку*).

2. Пушкашу А.В., Семеняк А.В. Роль мелатоніну при ускладненому перебігу вагітності. 2023; 2 (48): 92–97. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIII.2.48.2023.13>. (*Дисертант проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку*).

3. Пушкашу А.В., Приймак С.Г. Вплив серотоніну на перебіг вагітності в першому триместрі. Клінічна та експериментальна патологія. 2023; 22(3): 36-41. DOI: <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXII.3.85.2023.06>. (*Дисертант*

проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).

4. Пушкашу А.В. Функціональний стан шишковидного тіла у жінок із загрозливим абортom в першому триместрі – подальші перспективи вагітності. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2023; 4(50): 118-124. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIII.4.50.2023.17>

(Дисертант проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).

Наукові праці, що засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

4. Пушкашу А.В. Значення шишкоподібної залози у вагітних із загрозливим абортom у першому триместрі. XV ювілейний профільний симпозіум УАРМ: Теорія та практика репродукції людини. 2020. *(Дисертант проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання тез та публічну презентацію результатів).*

5. A.V. Pushkashu. Peculiarities of pineal gland functioning in women with threatened abortion during first trimester. Gynecological Endocrinology - the 20th World Congress, Florence, Italy. 2022. *(Дисертант проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання тез та публічну презентацію результатів).*

6. Пушкашу А.В. Особливості впливу мелатоніну та серотоніну на перший триместр вагітності. Що очікувати. Міжнародний симпозіум УАРМ: Теорія та практика репродукції людини. 2022. *(Дисертант проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання тез та публічну презентацію результатів).*

7. A.V. Pushkashu. Impact of melatonin and serotonin secretion on pregnancies with threatened miscarriage. XXVIII European Congress of Perinatal Medicine. 2022. *(Дисертант проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання тез та постерну презентацію результатів).*

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	11
ВСТУП	12
РОЗДІЛ 1. ШИШКОПОДІБНА ЗАЛОЗА ТА ЇЇ РОЛЬ НА ЖІНОЧУ РЕПРОДУКТИВНУ СИСТЕМУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	17
1.1 Сучасний погляд на проблему невиношування та загрози переривання вагітності	18
1.2 Гормони шишкоподібної залози: мелатонін та серотонін	19
1.3 Вплив епіфізу на перебіг вагітності	28
1.4 Патологічні стани вагітності та мелатонін	29
1.5 Особливості сну під час вагітності	31
1.6 Вплив серотоніну на фізіологічні та патологічні стани вагітності	32
1.7 Гормони першого триместру вагітності	34
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	38
2.1. Клінічна характеристика обстежуваних груп вагітних	39
2.2. Визначення показників мелатоніну в крові вагітних жінок із загрозовим абортom та нормальним перебігом вагітності	42
2.3. Визначення показників серотоніну в крові вагітних жінок із загрозовим абортom та нормальним перебігом вагітності	45
2.4. Визначення рівнів репродуктивних гормонів у крові вагітних	48
2.5. Ультразвукові дослідження	48
2.6. Статистичні методи обробки отриманих результатів	49
РОЗДІЛ 3. ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ХОРІОНУ ПРИ НАЯВНОСТІ РЕТРОХОРИАЛЬНОЇ ГЕМАТОМИ	50
Висновки до розділу 3	51
РОЗДІЛ 4. СИНТЕЗ МЕЛАТОНІНУ ПРИ НОРМАЛЬНОМУ ТА УСКЛАДНЕНОМУ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ. ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ З РЕТРОХОРИАЛЬНОЮ ГЕМАТОМОЮ ТА КРАЙОВИМ ВІДШАРУВАННЯМ ХОРІОНУ В АНАМНЕЗІ	52

Висновки до розділу 4	64
РОЗДІЛ 5. КОНЦЕНТРАЦІЯ РІВНЯ СЕРОТОНІНУ У ВАГІТНИХ З ВИСОКИМ РИЗИКОМ ЗАГРОЗИ ПЕРЕРИВАННЯ ВАГІТНОСТІ	66
Висновки до розділу 5	73
РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	74
Висновки до розділу 6	87
ВИСНОВКИ	88
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	90
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	91
ДОДАТОК А	124
ДОДАТОК Б	126

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

VEGF - фактор росту ендотелію судин

FF - фолікулярна рідина

IVF - екстракорпоральне запліднення

MT - мелатонін

ST - серотонін

РХГ - ретрохоріальна гематома

УЗД - ультразвукове дообстеження

APUD (Amine Precurse Uptake and Decarboxylation)-система

ХГЛ, HCG - Хоріонічний гонадотропін людини

ELISA (enzyme-linked immune sorbent assay) - імуноферментного аналіз
обстеження

ВСТУП

Актуальність теми. Загрозливий аборт в першому триместрі вагітності складає від 15 до 20 % від загальної кількості вагітностей. Однією з причиною загрозливого аборту є різке підвищення активних форм кисню та перекису водню. Існують припущення, що зниження рівня мелатоніну в крові може бути пов'язана із розвитком загрозливого аборту. Крім того, мелатонін виконує імуномодельючу роль в організмі. Пінеальний гормон стимулює секрецію прогестерону, який зменшує скоротливу діяльність матки та попереджає імунологічне відторгнення трофобласта.

За останнє десятиліття набуває великий інтерес вивчення ролі гормону шишкоподібної залози мелатоніну в регуляції репродуктивної функції людини взагалі і його участі в процесах ембріонального розвитку, регуляції прогресування та виношування вагітності, розвитку акушерської патології, часу настання пологів та характеру пологової діяльності. Мелатонін є модулятором циркадного репродуктивного материнського ритму. Ще одна основна функція гормону шишкоподібної залози - це антиоксидантна функція, яка дозволяє безпосередньо виводити вільні радикали з яйцеклітини та ембріона, підтримуючи імплантацію та проліферацію. Все більше даних підтверджують цитопротекторний ефект разом з імуномодулюючим ефектом, який може здатися важливим для успішного прогресування вагітності та правильного розвитку плода. Активно досліджується патогенез даного явища, ведуться пошуки новітніх шляхів діагностики, профілактики та лікування. Провідними українськими науковцями, які досліджують проблему, є С.І. Жук, В.І. Подольський, Ю.П. Вдовиченко, В.Є. Дашкевич, С.М. Янюта, Т.В. Коломійченко, Т.М. Тутченко, І.В. Каліновська та багато інших. Серед зарубіжних авторів провідна роль належить А. Baschat, J.S. Barry (США), М. Parra-Saavedra (Іспанія), Gianfranco Carlomagno (Італія), Maryam Ezzat (Іран), Meryem Gencer (Туреччина). Водночас, дотепер остаточно не встановлено патогенетичний взаємозв'язок між станом нейроендокринної системи вагітних, зокрема, шишкоподібної залози

(епіфізу), та загрозу переривання вагітності в першому триместрі. З часів виходу класичної монографії В.І. Грищенка «Роль эпифиза в физиологии и патологии женской половой системы» (1979) досить невелика кількість науковців, як вітчизняних, так і закордонних, цікавилися змінами роботи шишкоподібної залози при патології вагітності і пологів. Насправді лише декілька даних показують, що вагітні, які часто піддаються впливу світла протягом ночі або виконують нічну роботу, мають частіші ускладнення під час вагітності. Ці ускладнення можуть бути пов'язані з дефіцитом секреції мелатоніну. Тому розлади функції шишкоподібної залози у вагітних та роділь не діагностується, відповідно, неясним залишається вплив даного органу на ускладнення при загрозі переривання вагітності в першому триместрі.

На жаль, участь серотоніну (5-НТ) у нервовій і поведінковій пластичності материнства історично нехтували. Серотонін перетворюється на гормон мелатонін, який регулює добові та сезонні зміни метаболізму в організмі і бере участь у регуляції репродуктивної функції. Найвищий вміст серотоніну виявлено в ентерохромафінних клітинах кишечника – апудоцитах або клітинах Кульчицького, сукупність яких є особливим ендокринним органом, що належить до APUD (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation) - системи, а також у тромбоцитах, тучних клітинах сполучної тканини; у незначній кількості — в ЦНС, епітелії бронхів, яєчників, клітинах щитовидної залози, які також належать до APUD-системи.

Серотонін має як судинозвужувальні, так і судинорозширювальні властивості. Сумарний вплив серотоніну на стінку кровоносної судини залежить від: 1) цілісності ендотелію; 2) ступеню активації гладкої мускулатури судин; 3) рівня симпатичного тону; і 4) місцевих (наприклад, PO₂, температура) і хронічних (наприклад, артеріальний тиск) модулюючих факторів. 5₂-серотонінергічні антагоністи запобігають констрикторній дії серотоніну і часто демаскують його дилаторний потенціал

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертація є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету «Сучасні аспекти збереження та відновлення репродуктивного здоров'я жінки при акушерській та гінекологічній патології» (номер державної реєстрації 0116U002939), де дисертант є співвиконавцем.

Мета та завдання дослідження: Розробка раціональних діагностичних та лікувально-профілактичних підходів до тактики ведення вагітності у жінок із загрозовим абортom в першому триместрі на підставі вивчення рівня гормонів шишкоподібної залози, хоріонічного гонадотропіну та РАРР-А, їх впливу на розвиток і виношування вагітності.

Завдання дослідження:

1. Визначити показники гормонів шишкоподібної залози: мелатоніну та серотоніну в крові у першому триместрі у вагітних при загрозовому аборті.
2. Провести оцінку функціонального стану хоріону у вагітних із загрозовим абортom на основі досліджень рівнів хоріонічного гонадотропіну та РАРР-А в крові.
3. Оцінити ультразвукову картину стану хоріону та ретрохоріальної гематоми у жінок із загрозовим абортom в першому триместрі вагітності.
4. Встановити взаємозв'язок рівня гормонів шишкоподібної залози, хоріонічного гонадотропіну, РАРР-А білка в крові та даних ехографічного дослідження на перебіг вагітності у обстежених жінок і результати пологів.
5. Розробити систему лікувально-профілактичних заходів у вагітних із загрозовим абортom в першому триместрі з урахуванням результатів проведених досліджень для прогнозування перебігу вагітності, її пролонгації та своєчасних фізіологічних пологів.

Об'єкт дослідження: патологія вагітності в першому триместрі, пов'язана із загрозовим викиднем, та роль шишкоподібної залози при проявах клінічних ознак.

Предмет дослідження: особливості змін функціонального стану

шишкоподібної залози, а саме концентрацій мелатоніну та серотоніну, розміри ретрохоріальної гематоми в залежності від концентрації мелатоніну у вагітних із загрозливим абортom в першому триместрі.

Методи дослідження: загально-клінічні, фізіологічні, імунологічні, інструментальні, статистичні. загально-клінічні (для відстеження клінічної картини у пацієток, які включені до груп дослідження), імуногістохімічні (для вивчення рівня гормонів мелатоніну та серотоніну в плазмі крові вагітних з нормальним перебігом та із загрозливим абортom), інструментальні (для визначення ультразвукової картини загрозливого аборту), статистичні (для аналізу та узагальнення отриманих результатів).

Наукова новизна отриманих результатів. У дисертаційній роботі: 1. Автором визначено зміни в роботі шишкоподібної залози під час першого триместру вагітності. 2. Вперш вивчено взаємозв'язок між функціональним станом шишкоподібної залози та загрозливим викиднем. 3. Вперше розроблено комплекс діагностичних та лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на якість пролонгування та виношування вагітності шляхом нормалізації функції шишкоподібної залози.

Практичне значення отриманих результатів: Проведені дослідження дозволили розробити оновлений комплекс обстежень та лікувально-профілактичних заходів на основі багатофакторного аналізу, що здатні покращити ефективність пролонгування та виношування вагітності з позитивними перинатальними результатами.

Результати дисертаційного дослідження впроваджено в лікувальну практику КНП «Центральна міська клінічна лікарня», ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня», КНП «Чернівецький обласний перинатальний центр», КНП «Кіцманська багатoproфільна лікарня інтенсивного лікування», що підтверджено відповідними актами впровадження.

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно здійснено науковий пошук в українських та закордонних наукових джерелах, самостійно проведено відбір пацієнтів до основної групи дослідження та

групи контролю, набір матеріалу для визначення концентрації мелатоніну та серотоніну в крові вагітних, самостійно проведено аналіз ультразвукової картини загрозливого аборт, самостійно проведено статистичну обробку отриманих результатів. Автором разом із науковим керівником сформульовані висновки. Автор самостійно та за співавторства підготував наукові дані до публікації. У опублікованих працях автору належить фактичний матеріал і основний творчий доробок.

Апробація результатів роботи. Основний зміст дисертаційної роботи оприлюднено та обговорено на: XV ювілейний профільний симпозіум УАРМ: Теорія та практика репродукції людини. 2020; Gynecological Endocrinology - the 20th World Congress, Florence, Italy. 2022; Міжнародний симпозіум УАРМ: Теорія та практика репродукції людини. 2022; XXVIII European Congress of Perinatal Medicine. 2022.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 8 наукових праць, у тому числі 4 статті у фахових виданнях (у т.ч. 2, що індексуються в наукометричній базі Scopus, у журналі Q4 за класифікацією SCImago Journal & Country Rank), 4 тез доповідей у матеріалах наукових форумів.

Обсяг та структура дисертаційної роботи. Дисертаційна робота викладена на 130 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, 6 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел та 2 додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 89 сторінок друкованого тексту. Робота ілюстрована 11 таблицями та 10 рисунками. Список використаних джерел містить 251 найменування, з них 39 кирилицею та 212 латиницею.

РОЗДІЛ 1.
ШИШКОПОДІБНА ЗАЛОЗА ТА ЇЇ РОЛЬ НА ЖІНОЧУ
РЕПРОДУКТИВНУ СИСТЕМУ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Циркадний ритм присутній майже в усіх організмах і організовує фізіологічні системи в порядку часу, узгоджуючи їх із 24-годинними циклами навколишнього середовища. Фактично, він бере участь у ряді фізіологічних процесів, таких як сон-неспання [7], регуляція температури тіла [8] і секреція гормонів [9]. Крім того, будучи здатним швидко проходити через плаценту, мелатонін надсилає фотоперіодичну інформацію до плоду, підтримуючи диференціювання тканин і гормональний метаболізм [15]. Високі рівні мелатоніну були виявлені в передовуляторній фолікулярній рідині людини [45], знижуючи окислювальний стрес [76, 158], у фолікулах і захищаючи ооцити від пошкодження, викликаного вільними радикалами [46]. У преовуляторній фолікулярній рідині (FF) людини було виявлено тричі вищі рівні мелатоніну, ніж у сироватці крові. Крім того, концентрація мелатоніну була вищою в рідині великих фолікулів, ніж у рідині малих фолікулів у пацієнтів, які проходили екстракорпоральне запліднення (IVF) - перенесення ембріона, що підтверджує його фундаментальну роль у цьому контексті [254]. У фолікулярній рідині мелатонін не виникає виключно завдяки його поглинанню з крові, але може бути синтезований клітинами яєчників, такими як кумулюсні клітини [47]. Таким чином можна покращити функції мелатоніну в яєчниках, що призводить до місцевих специфічних дій. Ця добавка мелатоніну необхідна для зменшення окисного стресу у фолікулах, викликаного процесами, схожими на запалення. Епіфіз, місце синтезу та секреції мелатоніну, стає зрілим після народження. Тому, припускаючи роль мелатоніну під час вагітності, очевидно, що існує тісний зв'язок між материнською секрецією та нормальним розвитком плода та ембріона [252].

1.1 Сучасний погляд на проблему невиношування та загрози переривання вагітності.

Викидні (переривання ускладнень до 22-тижневого терміну вагітності з моменту останнього менструального циклу або при масі плоду менше 500 г) трапляються у 15-20 % від загальної кількості зареєстрованих вагітностей [85, 163, 169]. Частота спонтанних абортів зростає до 15 % у жінок молодше 25 років і до 35 % і більше у жінок старше 38 років [84, 92, 144]. Загрозливий викидень є одним із найчастіших ускладнень у першому триместрі вагітності. Поява сучасних технологій та нових методів терапії не змінила частоти загрози невиношування, яка, як і раніше, становить 15-20 % [43]. До причин невиношування відносяться генні мутації та хромосомні порушення, спадкова схильність, імунні та ендокринні порушення, інфекційні захворювання, тромбофілічні порушення, анатомічні причини (вади розвитку матки, генітальний інфантилізм, гіпоплазія матки, істміко-цервікальна недостатність) [42; 66, 93]. Особливу роль у генезі невиношування надають хронічному ендометриту. Надмірний синтез прозапальних цитокінів веде до активації протромбінази, що призводить до тромбозів судин трофобласту та його відшарування, і в кульмінації – переривання вагітності у першому триместрі. Достовірно відомий факт нижчої частоти успішної імплантації в жінок із хронічним ендометритом проти здорових [22, 88]. Якщо імплантація відбулася і вагітність вдалося зберегти, формується первинна плацентарна недостатність [19]. У генезі причин невиношування важливо виділити роль окислювального стресу [114, 141, 252]. Продукти перекисного окислення ліпідів викликають деструкцію клітинних мембран і, за умов неспроможності системи антиоксидантного захисту, спостерігається модуляція адаптивних реакцій організму [1, 175]. У значної частини жінок, незважаючи на численні дослідження, причина невиношування вагітності залишається незрозумілою [31, 59]. За статистичними даними, втрати вагітності нез'ясованої етіології становлять від 7 до 50%. Більш ніж у половини обстежуваних спостерігається

поєднання тих чи інших причин. Вплив несприятливих екологічних та виробничих факторів, відсутність сімейного благополуччя, низький рівень соціально-економічних умов, ранній початок статевого життя та поширення інфекцій, що передаються статевим шляхом, зростання кількості підлітків, які вже мають низку поєднаних порушень соматичного та репродуктивного здоров'я [32; 47], а також збільшення частки вагітних жінок старшого репродуктивного віку, надають проблемі невиношування особливого значення.

1.2 Гормони шишкоподібної залози: мелатонін та серотонін.

Мелатонін (N-ацетил-5-метокситриптамін) являє собою індоламін, що головним чином, виробляється епіфізом, здійснює численні важливі фізіологічні функції, діючи як антиоксидант, нейтралізатор вільних радикалів, надаючи протизапальну, протипухлинну дію, є регулятором циркадного ритму та має вплив на патофізіологічні механізми вагітності, наприклад, при прееклампсії, при викиднях, при гіпоксії плода [40, 41, 76, 101, 170]. Мелатонін діє через мембранні рецептори. Є два мембранні рецептори мелатоніну-*mt1* і *mt2*. Ці рецептори є класичними G-білок-пов'язаними рецепторами, які пригнічують аденілатциклазу. Рецептори мелатоніну *mt1* і *mt2* присутні у багатьох тканинах, хоча їхня функція ще на етапі вивчення [87, 248]. У ссавців центральною ланкою регуляції циркадних ритмів є супрахіазматичне ядро гіпоталамуса, що діє на периферичний «циркадний годинник». Циркадні коливання залежать від транскрипції/трансляції зворотного зв'язку групи генів, які разом називають «годинними генами» [45]. Мутація будь-якого генів викликає серйозні збої в циркадних ритмах, які експресуються у різних тканинах: серці, печінці, нирках, підшлунковій залозі, м'язовій тканині, надниркових залозах і клітинах, таких як фібробласти та кардіоміоцити. Мелатонін через рецептори мелатоніну *mt1* і *mt2* може змінювати рівень про- та антиапоптотичних білків [71, 95]. У клітинах ворсин трофобласту мелатонін

підвищує їхнє виживання через інгібування втрати мітохондріального мембранного потенціалу, інгібування експресії каспази-9, активації ROCK1 та стимулювання синтезу складних білків [98]. До екстрапінеальних джерел вироблення мелатоніну відносяться ентерохромафінні клітини шлунково-кишкового тракту (ЕС-клітини), основні депо-клітини серотоніну - попередника мелатоніну. Виявлено синтез цього мелатоніну у великій кількості в нейроендокринних клітинах легень, повітроносних шляхів, яєчниках, ендометрії, плаценті, у кірковому шарі нирок і вздовж межі між кірковим і мозковим шаром надниркових залоз, парагангліях, під печінковою капсулою, у жовчному міхурі . Синтез мелатоніну виявлений також і в неендокринних клітинах: опастистих клітинах, тромбоцитах, лімфоцитах (природних кілерів, еозинофільних лейкоцитів), сітківці ока, мозочку, тимусі, підшлунковій залозі. Протягом усього репродуктивного періоду і тваринам і людям властива сезонність розмноження. Сезонним коливанням схильні також якість ембріонів, рівень запліднення, концентрація сперматозоїдів в еякуляті, конденсація хроматину у чоловіків, що максимум припадає на пізню зиму, ранню весну [60, 61, 62, 63].

Сезонні зміни фертильності знаходяться під безпосереднім впливом змін концентрації мелатоніну, що відображається зворотною кореляцією між сезонним піком мелатоніну та низькою сезонною оваріальною активністю у популяції полярних широт. Вагітність – це складний процес із тонко організованими періодами, це: імплантація, децидуалізація, плацентація та пологи [92]. Хронологічні переходи мають вирішальне значення для нормальної вагітності, і будь-які тимчасові зміни можуть мати негативні наслідки для розвитку плода та/або материнського здоров'я [64, 65, 80; 157].

Основною причиною розвитку акушерської патології є аномальна плацентації. Порушення плацентації – найчастіші причини мимовільного абортів, прееклампсії, передчасних пологів та відшарування плаценти [159]. У людей пік секреції мелатоніну припадає на другу половину ночі та ранній ранок [104; 157]. На тваринних моделях, вагітних щурах, що зазнавали

впливу світла в період сну, що імітувало нічну зміну, спостерігали зміни в години пік плазматичної глюкози та лептину у тримісячного потомства [3, 4, 6, 95]. Мелатонін сприймається як гомеостатичний гормон, який регулює деякі аспекти фізіології плода. Однією з функцій мелатоніну в плаценті є модуляція антиоксидантної системи [114; 143] прямим шляхом або регулюючи експресію антиоксидантних ферментів, таких як каталаза, супероксиддисмутаза [145]. Водночас, у своїй роботі Лисенко А.А., досліджуючи кореляційні зв'язки рівнів VEGF (фактор росту ендотелію судин) та мелатоніну, встановив, що при зміні метаболізму плаценти на тлі внутрішньоутробної гіпоксії (високий рівень VEGF та низький PEGF) спостерігається фізіологічна концентрація мелатоніну. В даному випадку протекторна роль цього гормону пояснюється його здатністю зменшувати утворення активних форм кисню шляхом активації таких антиоксидантних систем, як супероксиддисмутаза (СОД) та каталаза [50].

Експресія рецепторів мелатоніну спостерігається у всіх структурних елементах ворсинчастого хоріону. Автори продемонстрували зниження експресії мелатоніну у 2,1 рази у вагітних з фетоплацентарною дисфункцією та прееклампсією, що, враховуючи регуляторні та ангіотропні ефекти мелатоніну, пов'язано з порушенням мікроциркуляції, трофіки у плаценті, які є морфологічним проявом розвитку плацентарної дисфункції [101, 152, 168, 215, 232, 235, 241].

Крім того, мелатонін має потужні антиоксидантні ефекти. При вивченні затримки росту плода на тваринній моделі виявлено плацентарну ішемію та збільшення рівня 8-гідрокси-2-дезоксигуанозину (8-OHdG, тобто маркера окисного пошкодження ДНК) [148]. Таким чином, затримка росту та пошкодження ДНК було зупинено, коли щури отримували дозу мелатоніну [136]. У плаценті людини не виявлено жодних змін в експресії антиоксидантних ферментів (СОД, каталази). Опубліковані дані японських вчених (2015), які показали, що введення мелатоніну під час вагітності впливає на масу тіла плода та вагу плаценти [65, 66, 113, 147, 176].

Мелатонін індукує експресію білка активності MN-SOD та каталази [145]. Припускають, що мелатонін може бути використаний для лікування захворювань, що характеризуються плацентарною ішемією (ЗВУР, преєклампсія) [148, 253, 254]. Ці дослідження доводять, що мелатонін покращує плодовоплацентарну гемодинаміку [150] і збільшує кровотік, цей ефект пов'язаний з «No-залежними механізмами» [144], також як це відбувається в плацентарних артеріях за рахунок чутливості до вазорелаксуючих речовин, таких як брадикінін, і зниження скорочувальної реакції на норадреналін [108]. Крім того, мелатонін гальмує перекисне окиснення ліпідів у плаценті, печінці матері та плода при холестазі під час вагітності [155]. Цікаво, що оральний прийом мелатоніну збільшив рівень глутатіонпероксидази в плаценті японських жінок із вагітністю 7 та 9 тижнів вагітності [98]. Мелатонін зменшує рівень оксидативного стресу у фолікулах і надає протекторну дію на ооцити при шкідливому впливі вільних радикалів [99].

Мелатонін та ремоделювання судин. Мелатонін пригнічує ендогенну експресію VEGF і фактор, що індукується гіпоксією-1 α в пухлинних клітинах [147]. За даними інших досліджень, мелатонін індукує експресію VEGF і матриксної металопротеїнази (МП)-2 [115]. Також мелатонін прискорює репарацію кісткового дефекту у кролів [149]. Усі ці опосередковані свідчення показують, що мелатонін може контролювати ремоделювання судини. Тим не менш, інші дані показали зниження ангиогенезу пухлини у тварин, які отримували мелатонін [151], а також зниження рівня проліферації та міграції ендотеліальних клітин пупкової вени людини, спричиненої фактором зростання ендотелію судин [146; 166].

Екстрапінеальне вироблення мелатоніну: плацента. Найважливіші ферменти, що забезпечують синтез мелатонінаарилалкіламін N-ацетилтрансферазу (AA-NAT) та гідроксиіндол омілтрансферазу (HIOMT). Ці ферменти експресуються переважно місці синтезу мелатоніну – в епіфізі [129] та плаценті людини. Таким чином, плаценту людини можна розглядати

як екстрапінеальне джерело мелатоніну. У зв'язку з цим експресії (мРНК і білок) AA-NAT та HIOMT були виявлені в плацентарних клітинах трофобласту та плаценті людини [52, 78, 107, 135].

Роль мелатоніну у розвитку ембріона. Концентрація мелатоніну в крові матері під час вагітності збільшується, досягаючи максимуму до кінця терміну. Присутність мелатоніну була продемонстрована і в амніотичній рідині. Рецептори мелатоніну широко поширені у плода людини, починаючи з ранніх термінів. Існують вагомі докази того, що мелатонін бере участь у фетальній нейропротекції [186, 212, 233]. Вплив мелатоніну на розвиток плода не може бути обмежений тільки регуляцією циркадного ритму. Пригнічення мелатоніну в плазмі матері за допомогою безперервної дії світлом протягом другої половини вагітності показав кілька ефектів на розвиток плода (на тваринній моделі) [212, 224]. По-перше, це вплинуло на внутрішньоутробний ріст плода. По-друге, у надниркових залозах плода в природних умовах це помітно відбилося на рівні мРНК експресії генів, «годинних генах», знизився вміст і змінився ритм вироблення кортикостерону. По-третє, ця зміна спричинила пригнічення стероїдогенезу *in vitro* фетальними наднирниками. Коли мати отримувала добову дозу мелатоніну вночі, ці зміни не спостерігалися. [73, 100, 239]. В іншому дослідженні, на вівцях, виявили, що мелатонін має пряму гальмуючу дію на норадреналін; причиною затримки внутрішньоутробного зростання [81, 96, 230]. Встановлено, що у жінок, які працюють у вечірню чи нічну зміну, збільшено або зменшено тривалість менструального циклу, зазначається дисменорея, виявлено зміни у тривалості та обсязі менструальної кровотечі [12, 82, 226]. Ці симптоми є суб'єктивними, оскільки вони корелюють зі змінами гормонального профілю яєчників і гіпофіза [107, 240].

Робоче середовище також впливає результати вагітності. Зміна роботи під час вагітності також пов'язана з високим ризиком передчасних пологів та/або низькою масою тіла плода для даного гестаційного віку, спонтанних абортів [79]. Зміна роботи та зміна часових поясів впливає на здоров'я через

зниження загальної кількості сну. Концентрація ФСГ у жінок, які сплять менше 8 год/добу, знижується до 1/5 порівняно з жінками, тривалість сну яких вище [172, 226]. Повне або часткове позбавлення сну збільшує амплітуду лютеїнізуючого гормону, естрадіолу та ФСГ, а збільшення рівня естрогену пов'язане з підвищеним ризиком раку молочної залози [95, 100].

Мелатонін та екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ). Однією з важливих причин жіночої безплідності є погана якість ооцитів. Активні форми кисню (АФК), як правило, вивільняються у фолікулі яєчника під час овуляції, і підвищення їхнього рівня може бути причиною порушення дозрівання яйцеклітини. Мелатонін використовували в рамках допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), прагнучи покращити якість ооцитів у програмі ЕКЗ. Успіх запліднення збільшився після лікування мелатоніном. Частота запліднення була на 50% вищою у циклі лікування мелатоніном (20,2%) [158]. У 2012 році, Unfer та співавт. повідомили, що всі діти, народжені від матерів, які отримували мелатонін, були здорові. Даних про токсичну дію мелатоніну під час лікування не надходило. Середньосмертельна доза для мишей навіть не могла бути створена, оскільки смертність не спостерігалася навіть після введення дуже високих доз, до 800 мг/кг, мелатоніну [101].

Мелатонін та функція яєчників. Мелатонін концентрується в яєчнику при системному введенні [177]. Дослідження показали, що високі рівні мелатоніну виявляються у преовуляторній фолікулярній рідині у концентраціях, які набагато вищі, ніж у сироватці крові [136; 168]. Важливою функцією мелатоніну є його вплив на синтез прогестерону – одного з основних гормонів для збереження вагітності. Він є важливим регулятором синтезу прогестерону, при цьому спостерігається прямо пропорційна залежність [13, 74].

Мелатонін та фетальна нейропротекція. Вже не залишається сумнівів щодо участі мелатоніну у найважливіших складних фетальних процесах розвитку. По-перше, він індукує циркадні ритми у потомства. По-друге,

надає прямий вплив на розвиток нервової та ендокринної системи. У невеликому клінічному дослідженні мелатонін перорально призначали новонародженим з асфіксією при пологах, і було показано значне зменшення окислювального стресу за рахунок зниження в плазмі крові рівня малонового діальдегіду та нітрат/нітритів [65, 96, 211]. Це дослідження має дуже вагомий доказ ефективності мелатоніну при асфіксії: 3 з 10 немовлят померли у групі контролю, у той час як жодного випадку смерті не зафіксовано у групі використання мелатоніну [193]. Концепція фетального програмування та мелатонін. Фетальне програмування є новою концепцією, яка пов'язує умови довкілля під час розвитку ембріона та плода з ризиком захворювань у потомства пізніше, у житті. Sandek та співавт. асоціювали рівень мелатоніну та мимовільний аборт [177]. Відомо, що причини викидня умовно можна розділити на дві категорії: причини, пов'язані з хромосомними аномаліями і причини, пов'язані зі змінами у внутрішньоматковому середовищі. Багато досліджень показали в патофізіології загрозового викидня і невиношування роль окислювального стресу. Активні форми кисню, викликаючи пошкодження мембран з утворенням пероксидів та гідрпероксидів ліпідів, негайно призведуть до викидня [129]. Спонтанні аборти, за деякими версіями, пов'язані з пінеальною недостатністю, у тих випадках, коли не виявляється хромосомна аномалія та структурні зміни в матці. Гіпотеза ця заснована, знову ж таки, на виражених антиоксидантних властивостях мелатоніну. Мелатонін грає роль у зменшенні скорочувальної здатності матки з допомогою зменшення продукції простагландинів і запобігання імунологічного відторгнення трофобласта з допомогою стимулювання секреції прогестерону. Крім того, бере участь у регуляції розвитку органів плода, забезпечує успішну адаптацію новонародженого до позаутробного життя та профілактики втрати вагітності. Жінки із діагнозом ЗВУР показують підвищені значення показників оксидативного стресу у сироватці крові, що свідчить про наявність оксидативного стресу. У потомства відзначається підвищення

рівня перекисного окислення ліпідів і є високий артеріальний тиск, ніж 38 у підібраних за віком дітей із нормальною масою тіла при народженні. Вагітних щурів годували їжею з низьким вмістом білка, отримали потомство з підвищеним артеріальним тиском і підвищеною судинозвужувальною реакцією на ангіотензин 2. ЗВУР викликає епігенетичні модифікації окремих генів у плаценті, а також печінці, серці, підшлункових залозах, надниркових залозах і. Резюмуючи, мелатонін є сильним нейтралізатором вільних радикалів. Мелатонін легко проникає через плаценту та гематоенцефалічний бар'єр плода та відіграє ключову роль у регуляції розвитку органів плода. Ускладнення вагітності внаслідок оксидативного стресу впливають на розвиток плода через епігенетичний процес [170, 238].

Мелатонін та неповноцінне харчування матері. Адекватне харчування під час вагітності має важливе значення для зростання та розвитку плода. Неповноцінне харчування матері може суттєво вплинути на зростання плода та внутрішньоутробне програмування. Плацента може виступати як датчик поживних речовин, змінюючи рівень надходження поживних речовин та наявності гормонів у фетоплацентарних тканинах у зв'язку з екологічними проблемами. Існує все більше доказів, що пов'язують уповільнення зростання плода з розвитком програмування серцево-судинних, метаболічних захворювань та нервово-психічних розладів. Неповноцінне харчування матері під час вагітності може призвести до затримки росту, що пов'язано з підвищеним стресом. У щурів, що народилися від матерів, які зазнали низькобілкової дієти, при антенатальному прийомі антиоксидантів матір'ю попередить розвиток гіпертонії та судинної дисфункції у дорослому житті.

Таким чином, мелатонін може діяти як антиоксидант при неповноцінному харчуванні матері. Дослідження показали, що невелике обмеження вживання білка під час вагітності спричиняє зміну фенотипу за допомогою епігенетичних змін у конкретних генах.

Мелатонін та материнський стрес: темпи розвитку людського

суспільства, що прискорюються, призводять до розвитку соціального стресу, що є рушійною силою еволюції, реалізація якого здійснюється за допомогою епіфіза та його гормону мелатоніну [94, 207, 231]. Є припущення, що хронічний материнський стрес, характерний для великих міст, сприяє підвищеній секреції кортикостероїдів, які проникають через плаценту та здатні пригнічувати формування епіфізу у плода. На підтвердження думки проводить статистичний аналіз середньої ваги епіфізу зрілого плода, який, за його даними, знизився майже вдвічі. Вплив факторів, що стресують, і вдень, і вночі (нічний шум літаків, автомобілів, яскраве світло нічних міст, перегляд телепередач вночі) з повним руйнуванням чергування періодів сну і неспанья, природного для людини, - причина епігенетичних змін людської популяції. Добре відомо, що пренатальна дія глюкокортикоїдів і стресу призводить до порушення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової функції, що впливає на потомство. Материнський стрес може порушити розвиток у плода циркадних ритмів через вплив на глюкокортикоїдні рецептори, які вже є в ембріональному періоді розвитку [91, 96, 228]. Результати показують, що в нащадків, що народилися від матерів, що зазнавали стресу, є розлади сну. Мелатонін грає роль при порушенні сну у потомства шляхом модуляції прозапальних цитокінів [189, 237, 244]. Значне зниження нічного рівня мелатоніну, як показали порівняльні дослідження, спостерігалось у жінок із депресивним синдромом під час вагітності та після пологів.

У Японії вивчили ритм сну-неспанья, рівень мелатоніну у вагітних жінок з гестаційною гіпертензією та з порушенням обміну речовин. При розвитку преєклампсії [157, 246, 250] та ГСД симпатична нервова система активується. Більше того, у хворих з преєклампсією часто виникає порушення сну, вагітні з ГСД часто мають труднощі із засипанням. Вплив світла вночі через нерегулярний сон збільшує частоту підвищеного АТ [111, 231], що призводить до ускладнень вагітності. Метою дослідження вчених було з'ясування особливостей секреції мелатоніну, якості сну, ритму сон-неспанья у вагітних жінок із ускладненнями. Інгібування секреції

мелатоніну спостерігається у дорослих з ожирінням, метаболічним синдромом, інсулінорезистентністю. Експерименти з щурами показали, що мелатонін стимулює вихід інсуліну та знижує рівень вільних жирних кислот. Високий рівень мелатоніну, який спостерігається під час сну, викликає вазодилатацію, пригнічення симпатичної нервової системи та гіпотонію [167]. Мелатонін підвищує рівень цитоплазматичного кальцію та монооксиду азоту в ендотеліальних клітинах, тим самим збільшуючи вазодилатацію, призводить до зниження у сироватці крові рівня норадреналіну. У Республіці Корея (2016) повідомили про зв'язок перинатального материнського стресу та депресивних симптомів під час вагітності та зниження когнітивного розвитку у 6-місячних немовлят з урахуванням пренатального впливу свинцю, який, як відомо, негативно впливає на розумовий розвиток [142]. Продовжуються великі дослідження розуміння регуляції синтезу і механізмів дії мелатоніну. Не залишає сумнівів, що мелатонін – необхідний елемент для успішного завершення вагітності через різноманітність механізмів взаємодії його з імунною та ендокринною системою.

Зниження рівня мелатоніну призводить до порушень з боку вагітності (пreekлампсія, викидень, неонатальні неврологічні розлади). Світлове опромінення в нічний час, збільшення світлового проміжку або його зміщення збільшують ризик розвитку порушень у процесі гестації, внаслідок придушення вироблення ендogenous мелатоніну. Враховуючи добре відому роль мелатоніну у пригніченні вільних радикалів, запропонований нами комплекс заходів, що сприяє стимуляції вироблення ендogenous мелатоніну, під час вагітності може допомогти зменшити наслідки окисного стресу.

1.3 Вплив епіфізу на перебіг вагітності.

Вагітність - це важливий період у житті жінки, під час якого відбуваються значущі зміни в її фізіології та репродуктивній системі. Один

із важливих факторів, який може впливати на перебіг вагітності, є епіфіз, або шишковидна залоза. Епіфіз виробляє гормон мелатонін, який регулює циркадні ритми та має важливий вплив на різні фізіологічні процеси. Цей реферат присвячений дослідженню впливу епіфізу на перебіг вагітності.

Епіфіз виробляє мелатонін, гормон, який регулює циркадні ритми організму. Цей гормон допомагає забезпечити регулярність і синхронізацію біологічних процесів, включаючи сон і пробудження, що може бути важливим під час вагітності для забезпечення нормального сну і активності.

Мелатонін, вироблений епіфізом, може впливати на функцію яєчників та гіпоталамус-гіпофізарно-надниркову систему, що регулює менструальний цикл та фертильність жінки. Вплив мелатоніну на ці системи може мати значення для концепції та перебігу вагітності.

Дослідження показують, що мелатонін може впливати на перебіг вагітності на різних етапах, включаючи імплантацію зародка, формування плаценти, ріст плода та інші аспекти. Вплив мелатоніну на вагітність може бути пов'язаний з його антиоксидантною дією, яка допомагає захищати плід від окислювання і стресу та впливом на синтез прогестерону [89, 213].

Епіфіз та вироблений ним мелатонін грають важливу роль у регуляції фізіологічних процесів в організмі жінки під час вагітності. Розуміння цього впливу може мати практичне значення для покращення догляду за вагітними жінками та оптимізації процесу вагітності та пологів.

1.4 Патологічні стани вагітності та мелатонін.

Патологічні стани вагітності включають в себе різноманітні ускладнення, які можуть виникнути під час вагітності і впливати на здоров'я матері та плода. Мелатонін, гормон, який виробляється епіфізом, може мати вплив на деякі з цих станів, але його роль в розвитку та лікуванні цих патологій ще досліджується. Нижче розглянемо деякі патологічні стани вагітності та їх можливий зв'язок з мелатоніном.

Загрозливий аборт, також відомий як загроза переривання вагітності, є вагомим ускладненням вагітності, коли існує загроза передчасного припинення вагітності та втрати плода. Цей стан може бути пов'язаний з різними факторами, такими як гормональні зміни, інфекції, патології структури матки тощо. Щодо зв'язку між мелатоніном і загрозливим аборт, існують певні наукові вимірювання та теорії, які варто розглянути. Мелатонін відомий своєю антиоксидантною дією, яка допомагає захищати клітини від окислювального стресу. Загрозливий аборт може виникнути внаслідок пошкодження клітин плода або плаценти, і антиоксидантна дія мелатоніну може допомогти зменшити цей ризик. Мелатонін також впливає на функцію судин та ендотелію, який вистилає судини. Порушення функції судин може сприяти виникненню загрозливого аборт [193, 232, 247]. Мелатонін може покращити функцію ендотелію та підвищити вазодилатацію судин, що корисно під час вагітності. Мелатонін може мати вплив на імунну систему, регулюючи відповідь імунної системи організму. Загрозливий аборт може бути пов'язаний із запаленням та імунною реакцією. Мелатонін може впливати на ці процеси та допомагати зменшити імунну відповідь, яка може сприяти загрозливому аборт.

Преєклампсія - це серйозне ускладнення вагітності, яке характеризується високим артеріальним тиском, білками в сечі та ураженнями органів. Хоча точна причина преєклампсії не зовсім зрозуміла, деякі дослідження показують, що низький рівень мелатоніну може бути пов'язаний із збільшеним ризиком цього ускладнення [202, 232]. Мелатонін відомий своєю антиоксидантною дією, і низький рівень мелатоніну може призвести до підвищення окислювального стресу, що впливає на ендотелій судин та збільшує артеріальний тиск.

Затримка росту плода (ЗРП) вагітності може виникнути, коли плід не росте на очікувану гестаційну норму. Існують докази, що мелатонін може впливати на ріст плода шляхом регулювання кровопостачання до плаценти та

виразок судин [17, 225, 236]. Низький рівень мелатоніну може сприяти недостатньому кровопостачанню до плаценти, що може призвести до ЗРП.

Гестаційний цукровий діабет, який виникає впродовж вагітності, відомий як гестаційний цукровий діабет [111, 204, 243]. Є деякі докази того, що мелатонін може впливати на глюкозовий обмін та інсулінову чутливість організму. Зниження рівня мелатоніну може сприяти розвитку цукрового діабету вагітних жінок.

Вагітність може супроводжуватися психічними станами, такими як депресія та безсоння. Мелатонін має вплив на сон і настрій. Зменшення рівня мелатоніну може сприяти розвитку психічних розладів під час вагітності.

Загалом, роль мелатоніну в розвитку та лікуванні патологічних станів вагітності ще потребує подальших досліджень. Хоча є деякі докази зв'язку між мелатоніном та патологічними станами вагітності, потрібно більше наукових даних для розуміння точних механізмів цих взаємозв'язків і для розробки ефективних методів профілактики та лікування.

1.5 Особливості сну під час вагітності.

Сон під час вагітності може бути суттєво різним від сну у звичайному стані, оскільки вагітність вносить зміни в фізіологію та комфорт жінки: змінені циркадні ритми, частіші пробудження, різні сновидіння, сонливість та втома, Зміна позиції під час сну, болі та дискомфорт, сон належного тривалості. Важливо зауважити, що кожна вагітність унікальна, і сон може різнитися в кожного індивіда [5, 6, 10, 11, 250].

Вагітність може впливати на циркадні ритми сну і пробудження через великий вплив гормональних змін та фізичних змін у жіночому тілі.

Вагітність може призвести до збільшення частоти пробуджень вночі. Це може бути зумовлено необхідністю відвідування туалету через збільшену роботу нирок або дискомфортом від зростання живота.

Під час вагітності жінки можуть мати більше яскравих і живих сновидінь, що можуть бути пов'язані з емоційними змінами та гормональними коливаннями.

Багато жінок відзначають збільшену сонливість та втому в перший триместр вагітності, що може бути пов'язано зі змінами в рівнях гормонів.

Зі зростанням живота жінки зазвичай переходять зі спини на бічне положення для забезпечення комфортного сну. Це рекомендується для запобігання обмеженню кровопостачання до матки та плаценти.

Деякі вагітні жінки можуть відчувати болі у спині, суглобах або череві під час сну. Це може бути пов'язано з фізичним навантаженням та розслабленням суглобів, що відбувається під час вагітності.

Сон під час вагітності дуже важливий для відновлення енергії та забезпечення здоров'я як для матері, так і для плода. Незважаючи на зміни у сні, вагітним жінкам важливо забезпечити належну тривалість сну [142, 205].

1.6 Вплив серотоніну на фізіологічні та патологічні стани вагітності.

Дивно, що участь серотоніну (5-НТ) у нервовій і поведінковій пластичності материнства історично нехтували. Серотонін є філогенетично давнім нейромедіатором, який широко поширений у ключових областях мозку, впливаючи на емоційний стан, імпульсивність, навчання та пам'ять, увагу, сон, агресію та нейровегетативний контроль [29, 30, 111].

Серотонін може перетворюватися на гормон мелатонін, який регулює добові та сезонні зміни обміну речовин в організмі та бере участь у регуляції репродуктивної функції. Найбільший вміст серотоніну в ентохромафінних клітинах кишечника – аподокитах, сукупність яких є особливим ендокринним органом, що належить до системи APUD (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation), а також у тромбоцитах, тучних клітинах сполучної тканини; у мінорних продуктах – у центральній нервовій системі, епітелії бронхів, яєчників, клітинах щитоподібної залози, які також належать до системи APUD [31, 121].

Клітини, що синтезують серотонін, у мозку згруповані в тому, що спочатку було описано як дев'ять ядер зв'язків середнього та заднього мозку [33, 140, 162]. Серед ядер шва найбільшим є дорсальне ядро шва (DR, група В7), що лежить трохи нижче мозкового водопроводу і містить приблизно одну третину всіх клітин серотоніну в мозку. Ближнє та більш вентрально розташоване серединне ядро шва (MR, група В8) містить один із наступних за величиною кластерів серотонінових клітин [35, 181, 189].

Крім того, серотонін має як судинозвужувальні, так і судинорозширювальні властивості. Констрикторна дія моноаміну може бути зумовлена: 1) прямою активацією гладкої мускулатури судин; у більшості кровоносних судин це відбувається за допомогою S₂-серотонінергічних рецепторів; 2) аугментація (ампліфікація) дії інших ендогенних вазоконстрикторів, таких як катехоламіни, ангіотензин II і простаноїди; 3) вивільнення норадреналіну з адренергічних нервів. Розширювальна дія серотоніну може бути зумовлена: 1) активацією ендотеліальних клітин, які вивільняють ендотеліальний релаксуючий фактор(и); ця відповідь, здається, опосередкована S_i-серотонінергічними рецепторами; 2) пряме гальмування гладкої мускулатури судин; 3) пригнічення адренергічної нейротрансмісії шляхом дії на S_i-серотонінергічні преюнкційні рецептори; 4) вивільнення інших ендогенних медіаторів. Сумарний вплив серотоніну на стінку кровоносної судини залежить від: 1) цілісності ендотелію; 2) ступінь активації гладкої мускулатури судин; 3) рівень симпатичного тону; 4) місцеві (наприклад, P_{o2}, температура) і хронічні (наприклад, артеріальний тиск) модулюючі фактори. S₂-серотонінергічні антагоністи запобігають констрикторній дії серотоніну і часто демаскують його дилататорний потенціал [192, 194]. Вагітні виділяють більшу кількість серотоніну зі загрозою викидня, метаболіту 5-гідроксиіндолоцтової кислоти (5-HT), ніж здорові вагітні. Подальше збільшення виведення метаболітів спостерігалось у відповідь на тепловий стрес, і дослідження припустили, що збільшення продукції ST може бути залучено до індукції звичних абортів [209, 223].

Таким чином, було встановлено, що активність плазмової моноаміноксидази (МАО), яка є прогестерон-залежною, також може бути важливою під час вагітності для запобігання надмірним рівням серотоніну у плазмі. У випадках загрози викидня спостерігається зниження вироблення прогестерону. Прогестерон викликає гіперполяризацію клітин міометрія, його відсутність підвищує збудливість і провідність міометрія і піддає його всім скорочувальним подразникам [111, 235].

Серотонін грає важливу роль у регуляції різних фізіологічних процесів у людському організмі, включаючи настрій, сон, апетит, терморегуляцію та багато інших. Вплив серотоніну на вагітність вивчається та розглядається з кількох аспектів: вплив на нервову систему, сон, еметичний рефлекс, вагу та апетит. Цей гормон відомий своєю роллю в регулюванні настрою та емоційного стану. Під час вагітності жінки можуть відчувати емоційні коливання, а також боротьбу з депресією або тривожністю. Низький рівень серотоніну може бути пов'язаний зі збільшеним ризиком розвитку депресії вагітних, що може вплинути на психічний стан жінки [223, 247].

Серотонін регулює фізіологічні процеси, пов'язані зі сном. Збалансований рівень серотоніну сприяє здоровому сну, а відповідно низький рівень серотоніну може вплинути на якість сну. Під час вагітності жінки можуть стикатися зі змінами у сні та втомленістю [251].

Цікаво, що впливає на контроль за блювотою, і зменшений рівень серотоніну може бути пов'язаним зі схильністю до блювоти. Ранкова нудота та рвоти, характерні для багатьох вагітних жінок, можуть бути пов'язані з цим. Крім того, серотонін впливає на апетит і контроль ваги. Знижений рівень серотоніну може призвести до змін у харчових звичках та збільшення апетиту, що може впливати на набір зайвої ваги під час вагітності.

1.7 Гормони першого триместру вагітності.

Хоріонічний гонадотропін людини (ХГЛ) є першим гормоном, який виробляється після запліднення та прикріплення оплідку до стінки матки.

Цей гормон виробляється хоріоном, тканиною, яка формується з оплідку та є першою джерелом гормонів під час вагітності. Головною функцією ХГЛ є збереження жовтого тіла в яєчниках, яке виробляє прогестерон. Прогестерон важливий для підтримки легенів матки, що забезпечує утримання плода та його розвиток.

ХГЛ є основним гормоном, визнаним у тестах на вагітність. Високий рівень в перший місяць вагітності свідчить про успішне запліднення та наявність плода. Зниження концентрації може вказувати на патологічні стани, такі як прогалини у розвитку плода або праплезія.

RAR-А, або Retinoic Acid Receptor-Related Orphan Receptor Alpha, є білком, який відіграє важливу роль у регулюванні гормональних процесів під час вагітності [203, 208]. Цей білок відомий своєю асоціацією з ретиноєвою кислотою та регуляцією генів, які впливають на фізіологічні та патологічні стани вагітності. У цьому розділі розглядається роль RAR-а в контексті вагітності, його фізіологічні функції та можливий вплив на розвиток плода та стани вагітності.

RAR-А є одним із членів сімейства білків-рецепторів ядерних ретиноїдів, які регулюють генетичні процеси в клітинах. Він виявляє виражені функції у регулюванні різних гормональних шляхів та фізіологічних процесів під час вагітності, включаючи: регуляцію експресії генів, які впливають на ріст і розвиток плода, включаючи розвиток органів і систем; регуляція процесу імплантації плода в стінку матки, забезпечуючи успішну вагітність; впливає на гормональний фон вагітної жінки, забезпечуючи належний рівень гормонів, необхідних для підтримки вагітності; відіграє роль у розвитку плаценти, що є важливим органом для забезпечення обміну речовин між матір'ю та плодом [251]. Наявність або відсутність RAR-А в організмі вагітної жінки може впливати на розвиток плода та ризик виникнення патологічних станів вагітності. Наприклад, дефіцит RAR-А може призвести до аномалій розвитку плода, а також підвищити ризик передчасного пологів та інших ускладнень вагітності.

Це білок сімейства альфа 2-мікроглобулінів, який синтезується фібробластами і відноситься до протеаз. PAPPA-A продукується плацентою і децидуальною оболонкою. PAPPA інгібує проліферативну активність лімфоцитів, що забезпечує пригнічення імунологічної реактивності материнського організму по відношенню до плоду. Чинить вплив на мінералізацію матриксу та розвиток кровоносних судин. При вагітності рівень постійно зростає. При наявності у плоду трисомії 21,13 або 18 пар хромосом рівень PAPPA значно знижений, особливо в I триместрі вагітності.

Естрогени - це група жіночих статевих гормонів, включаючи естрадіол та естриол, які виробляються яєчниками та плацентою під час вагітності. Естрогени впливають на ріст матки, розвиток грудей та зміни в слизовій оболонці вагінального каналу. Вони також грають важливу роль у розвитку плода та підготовці до пологів. Естрогени допомагають забезпечити належний ріст матки та нормальний розвиток плода. Їх рівні збільшуються під час вагітності, і зниження їх рівнів може вказувати на можливі ускладнення вагітності [165, 227].

Прогестерон - це жіночий статевий гормон, який виробляється жовтим тілом в яєчниках та плацентою під час вагітності. Прогестерон виконує ключову роль у підтримці ендометрія та утриманні стінок матки для прийому оплідку. Він сприяє розслабленню матки, запобігаючи передчасному відторгненню плода, і регулює циклічні зміни в ендометрії для забезпечення вдалої імплантації оплідку. Прогестерон є важливим гормоном для збереження вагітності та успішного виношування плода. Його недостатність може призвести до загрозливих станів, таких як прапозія або аномальний розвиток плода.

Прогестино-недостатність - це стан, при якому недостатність прогестерону в організмі може призвести до передчасного відторгнення плода. Зниження рівнів прогестерону може бути пов'язане із дефектами жовтого тіла в яєчниках, а також зі змінами в продукції hCG. Це стан може призвести до абортів або прапозії.

Аналіз і розуміння змін в гормональному фоні під час вагітності є важливим для діагностики та лікування ускладнених станів. Важливо здійснювати регулярний моніторинг гормонального стану вагітної жінки та вчасно корегувати в разі виявлення аномалій для ефективного пролонгування вагітності.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження виконували відповідно до положень Конвенції ради Європи про права людини та біомедицину, основних положень ICH, GCP (1996 р.), Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000 р.), Гельсінської декларації «Рекомендації для лікарів із проведення біомедичних досліджень із залученням людини» (1964 р.), рекомендацій Комітету з біоетики при Президії АНМ України (2002 р.), наказу МОЗ України №690 від 23.09.2009 р. «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань та Типового положення про комісії з питань етики», з урахуванням змін внесених наказом МОЗ України № 304 від 06.05.2014 а також внесених змін Європейського Парламенту та Ради ЄС від 16 квітня 2014р. (Постанова ЄС №536/2014) щодо клінічних випробувань лікарських засобів для людини. При виконанні роботи керувалися загальними положеннями про порядок проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань відповідно до статей 7 та 8 Закону України «Про лікарські засоби» з урахуванням вимог Директиви 2001/20/ЄС Європейського Парламенту та Ради ЄС.

Формуляр інформованої згоди та карта обстеження пацієнта схвалені комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичний університету (БДМУ) МОЗ України (м. Чернівці). Це передбачало дотримання концепції інформованої згоди, з урахуванням переваг користі над ризиком шкоди, принципу конфіденційності та поваги до особистості пацієнта за його особистим підписом.

При проведенні досліджень нами були використані наступні методи: загальноклінічне та спеціальне акушерське обстеження (з'ясування скарг,

збір анамнезу, загальносоматичний лікарський огляд, акушерське обстеження), а також спеціальні методи дослідження, наведені нижче.

2.1. Клінічна характеристика обстежуваних груп вагітних

У зв'язку з поставленою метою нами було обстежено 40 вагітних жінок із загрозовим абортom в першому триместрі (основна група), які перебували на стаціонарному лікуванні в гінекологічному відділенні КНП «Міський клінічний пологовий будинок №2» (м.Чернівці) та 44 вагітних жінки (контрольна група), що стали на облік по веденню вагітності в жіночій консультації КНП «Міський клінічний пологовий будинок №2» (м.Чернівці).

У основну групу ввійшли пацієнтки, які звернулися зі скаргами на кровянисті виділення зі статевих шляхів у першому триместрі вагітності (до 12 тижнів 6 днів), ниючий біль понизу живота та з виявленими ретрохоріальними гематомами на ультразвуковому обстеженні.

У контрольну групу ввійшли соматично здорові вагітні жінки в першому триместрі вагітності (до 12 тижнів 6 днів). Критеріями включення в контрольну групу стали: репродуктивний вік 18-38 років, самостійні вагітності без застосування додаткових репродуктивних технологій (IVF), відсутність важкої екстрагернітальної патології, відсутність роботи у нічний час.

У всіх пацієнток основної та контрольної груп забір крові на обстеження рівнів мелатоніну та серотоніну відбувалося в 07:00-8.00 ранку із дотриманням усіх рекомендацій.

Встановлено, що у дорослому віці рівень мелатоніну залишається низьким впродовж дня. Звечора рівні починають зростати, досягаючи піку між 02:00 і 03:00, а потім знову падають до низьких денних концентрацій вранці. Тому нами проводився забір крові всім вагітним у один і той самий час о 7.00.- 8.00. Середнє значення мелатоніну в сироватці зранку о 08.00 складає 3,8-80,4 пг / мл. Виробництво мелатоніну значно зростає під час вагітності (у першому триместрі вагітності до 611,4 пг/мл) з найвищим

рівнем у третьому триместрі до 1372 пг/мл та різко знижується після пологів до 158 пг/мл, що свідчить про плацентарне утворення мелатоніну для підтримки нормального розвитку вагітності.

Під час звернення вагітних із загрозливим абортom до стаціонару, які ввійшли в основну групу, на першому етапі обстеження включало детальний збір анамнезу у вагітної жінки із ретельним вивченням спадкового, соматичного, гінекологічного і акушерського анамнезу, перенесених інфекційних, екстрагенітальних захворювань та оперативних втручань. Отримано згоду жінки на проведення обстеження та на участь у дослідженні.

З анамнезу відомо, що у ОГ вагітність була першою у 20, повторною теж у 20, у КГ першою у 23, повторною у 21, попередні вагітності ускладнювалися невиношуванням вагітності у ОГ: у 5-ти випадках самовільним викиднем, 4-х відмерлою вагітністю, 1-му передчасні пологи, у КГ: у 3-х самовільним викиднем, 4-х відмерлою вагітністю. Таким чином, не виявлено достовірної різниці невиношування вагітності в анамнезі (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Дані анамнезу у вагітних основної та контрольної груп

Дані анамнезу	Основна група (n=40)	Контрольна група (n=44)
Самовільний викидень	5	3
Завмерла вагітність	4	4
Передчасні пологи	1	

Результати вагітності та пологів є не втішними в обох групах: ми розглядали контрольну групу, як групу здорових вагітних, у яких перший триместр вагітності перебігав без ускладнень, однак результати подальшого перебігу вагітності та пологів суттєво не відрізнялися у групах. Ускладнення наведено у таблиці 2.2.

Результати вагітності та пологів

	Основна група (n=23)	Контрольна група (n=44)
Нормальні пологи	9 (39,13 %)	21 (47,72%)
Передчасний розрив плодових оболонок	3 (13,04 %)	4 (9,09 %)
Аномалії пологової Діяльності	2 (8,7 %)	7 (15,91 %)
Багатоводдя	1 (4,35 %)	1 (2,27 %)
Передчасні пологи	1 (4,35 %)	3 (6,82 %)
Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти	1 (4,35 %)	2 (4,55 %) (рівень МТ достовірно знижений у одному випадку)
Дисфункція плаценти	3 (13,04 %)	-
Синдром затримки розвитку Плоду	1 (4,35 %)	-
Дистрес в пологах	1 (4,35 %)	4 (9,09 %)
Гестоз	1 (4,35 %)	1 (2,27 %)

З отриманих результатів можна зробити висновки про незначну відмінність у кількості ускладнень двох груп, крім дисфункції плаценти та синдрому затримки розвитку плоду, які були тільки у основній групі, гестозів, які виявлялися у основній групі вдвічі частіше. Однак дистрес у пологах, аномалії пологової діяльності виявлено вдвічі частіше у контрольній групі. Таким чином, ускладнення, пов'язані з функціонуванням плаценти, спостерігалися саме у основній групі, що підтверджує результати нашого дослідження про вплив мелатоніну на розвиток хоріону та плаценти.

Кесаревим розтином завершено вагітність та пологи у 12 випадках контрольної групи (27,3 %), з яких у половини випадків ургентний кесарів розтин (50 %). У основній групі аналогічна ситуація – 12 випадків кесаревого розтину (30 %), однак ургентний кесарів розтин у одному випадку (8,3 %). Основні покази до кесаревого розтину у групах – рубець на матці, аномалії пологової діяльності, що не піддаються медикаментозній корекції, сідничне передлежання. Виконано кесаревий розтин у обох групах з передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти. Таким чином суттєвих відмінностей кількості та результатів оперативних пологів не виявлено.

Другий етап передбачав повноцінне клініко-лабораторне обстеження, передбачене наказами МОЗ України, яке включало клінічні, функціональні, лабораторні обстеження, ультразвукову оцінку ехоструктури органів малого тазу.

На наступному етапі за допомогою імуноферментного обстеження ELISA (enzyme-linked immune sorbent assay) було обстежено концентрації мелатоніну та серотоніну в крові.

На четвертому етапі у клінічну практику було впроваджено розроблений алгоритм лікувально-профілактичних заходів.

Дисертаційна робота пройшла експертизу у комісії з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету (протокол № 2 від 19.10.2023 року).

2.2. Визначення показників мелатоніну в крові вагітних жінок із загрозливим абортom та нормальним перебігом вагітності

З цією метою ми використовували набори Melatonin ELISA, виробництва IBL, Німеччина.

Принцип аналізу ґрунтується на імуноферментній взаємодії. Антитіла до мелатоніну адсорбовані на мікролунках. Мелатонін в біологічних та стандартних зразках зв'язується з адсорбованими антитілами. Доданий біотин-кон'югат зв'язується з первинно-зв'язаними антитілами. Після етапу

інкубації не зв'язані антитіла вимиваються, а ті, що залишилися, зв'язуються з HPR-стрептавідин-комплексом (HPR – horseradish peroxidase, пероксидаза хрому). Після етапу інкубації даний комплекс вимивається, і додається розчин субстрату. Забарвлення продукту пропорційне кількості мелатоніну. Ферментна реакція зупиняється додаванням стоп-розчину. Оптична щільність вимірюється при довжині світлової хвилі 450 нм. Будується калібрувальна крива, за допомогою якої визначається концентрація мелатоніну в біологічних зразках. Для дослідження використовувався автоматичний імуоферментний аналізатор-термошейкер StatFax 2000. Матеріал для дослідження венозна кров.

Процедура аналізу дотримується основного принципу конкурентного ELISA, згідно з якою існує конкуренція між біотинільованим та небіотинільованим антигеном для фіксованого числа сайтів, зв'язуючих антитіла. Кількість біотинільованого антигену, зв'язаного з антитілом, обернено пропорційна концентрації аналіту в зразку. Коли система знаходиться у рівновазі, вільний біотинільований антиген видаляється стадією промивання і пов'язаний з антитілом біотинільований антиген визначається використанням стрептавідину лужної фосфатази як маркеру і п-нітрофенілфосфату як субстрату. Кваліфікація невідомих досягається шляхом порівняння ферментативної активності невідомих з кривою відповідності, підготовленої за допомогою відомих стандартів.

Набір зберігли при температурі навколишнього середовища 2-8° С подалі від нагрівання або прямого сонячного світла.

Методика проведення.

1. Колона кондиціонування:

1. Поміщали екстракційні колони у полістирол або скляні пробірки (12 x 75 мм).
2. Додавали 1 x 1 мл метанолу (нерозбавленого) до колонок. Розчинник проходив через колону центрифугуванням протягом 1 хв. Видаляли елюат.

3. Додавали 1 x 1 мл бідистильованої води до колонок. Розчинник проходив через колону центрифугуванням протягом 1 хв. Видаляли елюат.

4. Вносили зразки без затримки, щоб уникнути висихання колон.

2. Внесення зразка:

5. Поміщали екстракційні колони у відповідні маркіровані полістирольні або скляні пробірки (12 x 75 мм).

6. Додавали 0,5 мл стандартів, контролів та зразків до колон.

7. Додавали 0,5 мл бідистильованої води до колон. Проводили розчин через колону центрифугуванням протягом 5 хв. Видаляли елюат.

3. Промивання

8. Додавали 2 x 1 мл 10 % метанолу в бідистильовану воду до колонок. Розчинник проходив через колону центрифугуванням протягом 5 хв при. Видаляли елюат.

4. Елювання екстракту:

9. Поміщали екстракційні колони у нові, відповідно марковані полістирольні пробірки (12 x 75 мм).

10. Додавали 1 мл метанолу (нерозбавленого) до колонок. Розчинник проводили через колону центрифугуванням протягом 5хв.

11. Видаляли колони з пробірок. Уникали крапель, що залишились у колонах.

5. Випаровування та відновлення екстракції:

12. Випарювали метанол до сухості, використовуючи центрифугу для випарювання.

13. Відновлювали зразки з 0,15 мл бідистильованої води.

14. Змішували вихровим міксером 1 хв і негайно аналізували.

Виконували наступну процедуру.

1. Прокапали 50 мкл кожного екстрагованого стандарту, екстрагований контроль і екстрагований зразок у відповідні лунки мікропланшету.

2. Прокапали 50 мкл мелатоніну біотину в кожну лунку.

3. Прокапали 50 мкл мелатоніну анти -сироватки в кожну лунку.

4. Покрили клейкою фольгою, струсили пластину ретельно. Інкубували 14-20 годин при 2-8 ° С.
5. Видалили клейку фольгу. Видалили інкубаційний розчин. Промили планшет. Видалили надлишковий розчин, торкнувшись перевернутою пластиною паперового рушника.
6. Прокапали 150 мкл свіжоприготованого ферментного кон'югату в кожен лунку.
7. Покрийте пластину новою клейовою фольгою. Інкубуйте 120 хвилин при кімнатній температурі (18-25 ° С) на орбітальному шейкері (500 об / хв).
8. Видаліть клейку фольгу. Видалити інкубаційний розчин. Промивайте планшет 3 х з 250 мкл розбавленого промивного буфера. Видаліть надлишок розчину, натиснувши перевернутим планшетом на паперовий рушник.
9. Для додавання субстрату та стоп-розчину використовували 8-канальну мікропіпетку. Прокапування проводити в ті ж часові інтервали для Субстрату та Стоп розчину.
10. Прокапали 200 мкл розчину субстрату у кожен лунку.
11. Інкубували 40 хвилин при кімнатній температурі (18-25 ° С) на орбітальному шейкері (500 об / хв)
12. Зупинили реакцію субстрату, додаючи до кожної лунки 50 мкл стоп розчину.
13. Виміряли оптичну густину фотометром при 405 нм (референтна довжина хвилі: 600-650 нм) протягом 60 хвилин після піпетування стоп-розчину.

Розрахунок результатів

Отримані стандарти (ось у, лінійні), наносяться навпроти їхньої концентрації (осі х, логарифмічна) за допомогою автоматизованого методу. Концентрація зразків прочитана безпосередньо зі стандартної кривої.

2.3. Визначення показників серотоніну в крові вагітних жінок із загрозливим абортom та нормальним перебігом вагітності

Підготовка зразка (дериватизація серотоніну до N- ацилсеротоніну) є

частиною розведення зразка і досягається інкубацією відповідного зразка з реагентом для ацилювання. Процедура аналізу дотримується основного принципу конкурентного, згідно з якою існує конкуренція між біотинільованим та небіотинільованим антигеном для фіксованого числа сайтів, що зв'язують антитіла.

Кількість біотинільованого антигену, зв'язаного з антитілом, обернено пропорційна концентрації аналіту в зразку. Коли система знаходиться у рівновазі, вільний біотинільований антиген видаляється стадією промивання і пов'язаний з антитілом біотинільований антиген визначається використанням стрептавідину лужної фосфатази як маркера і п-нітрофенілфосфату як субстрату. Кількісне визначення невідомих досягається шляхом порівняння ферментативної активності невідомих з кривою відповідності, підготовленою за допомогою відомих стандартів.

Набір зберігали при температурі навколишнього середовища 2-8° С подалі від нагрівання або прямого сонячного світла.

Методика виконання

1. Прокапали 50 мкл кожного зразка в скляні пробірки.
2. Прокапали 100 мкл розбавленого буферу для аналізу до кожної пробірки, змішали (прокрутили).
3. Прокапали 25 мкл реагенту для ацилювання в кожну пробірку. Змішали (прокрутили) кожну пробірку негайно після піпетування.
4. Покрили пробірки. Інкубували 15 хвилин при 37 ° С у водяній бані.
5. Прокапали 1 мл розбавленого буфера аналізу в кожну пробірку. Змішали (прокрутили).
6. Центрифугували всі пробірки протягом 10 хв.

Процедура тесту

1. Прокапали 50 мкл кожного стандарту, ацильований контроль та ацильований зразок у відповідні лунки мікропланшету.
2. Прокапали 50 мкл серотоніну біотину в кожну лунку.
3. Прокапали 50 мкл серотоніну анти сироватки в кожну лунку.

4. Покрили мікропланшет з клейкою фольгою. Інкубували 90 хвилин при кімнатній температурі (18-25 ° C) на орбітальному шейкері (500 об / хв) .
5. Видалили клейку фольгу. Видалили інкубаційний розчин. Промили планшет 3 х з 250 мкл розбавленого промивного буфера. Видалили надлишковий розчин, торкнувшись перевернутою пластиною на паперового рушника.
6. Прокапали 150 мкл свіжоприготованого ферментного кон'югату в кожен лунку.
7. Покрили мікропланшет з клейкою фольгою. Інкубували 60 хвилин при кімнатній температурі (18-25 ° C) на орбітальному шейкері (500 об / хв) .
8. Видалили клейку фольгу. Видалити інкубаційний розчин. Промили планшет промивним буфером. Видалили надлишок розчину, натиснувши перевернутою пластиною на паперовий рушник.
9. Для додавання субстрату та стоп-розчину використовували 8-канальну мікропіпетку. Піпетування проводили в ті ж часові інтервали для субстрату та стоп розчину.
10. Піпетували 200 мкл розчину субстрату ПНФФ у кожен лунку.
11. Інкубували 60 хвилин при кімнатній температурі (18-25 ° C) на орбітальному шейкері (500 об / хв) .
12. Зупинили реакцію субстрату, додаючи до кожної лунки 50 мкл ПНФФ стоп розчину. Коротко змішували вміст, обережно струшуючи пластину.
13. Виміряли оптичну густину фотометром при 405 нм (референтна довжина хвилі 600-650 нм) протягом 60 хвилин після піпетування стоп-розчину).

Більше 98 відсотків циркулюючого серотоніну локалізовано в тромбоцитах і виділяється при згортанні крові. Кров за допомогою венепункції набирали в пластикові пробірки, що містять цитрат як антикоагулянт (наприклад, 10 мл Monovette NC з 1 мл розчину цитрату з SARSTEDT). Зразки зберігали та центрифугували при кімнатній температурі протягом 10 хв для отримання плазми, багаті тромбоцитами ПБТ). ПБТ - супернатант потім переноситься в іншу пробірку і підраховуються

тромбоцити.

Для вимірювання серотоніну у плазмі крові, вільної від тромбоцитів (ПВТ), аліквоту ПВТ центрифугували протягом 10 хв при 4°C. 50 мкл супернатанту використовували в для вимірювання вільного (не зв'язаного з тромбоцитами) серотоніну.

Так як деякі харчові продукти та ліки містять значну кількість серотоніну, можуть призвести до зміненого рівня серотоніну, пацієнтам рекомендовано утриматися від їжі, багатій серотоніном, як наприклад, авокадо, банани, кава, сливи, ананас, помідори, волоські горіхи, також як і від деяких препаратів, наприклад, аспірин, нікотин.

2.4. Визначення рівнів репродуктивних гормонів у крові вагітних.

Визначення вільного бета-ХГЛ та РАРР-А є частиною пренатального скринінгу в першому триместрі у терміні вагітності 10-12 тижнів. Застосовується для раннього підтвердження вагітності та динамічного контролю за її перебігом, оцінки ризику аномалій розвитку плода та ускладненої вагітності, що розраховується програмами PRISCA або ASTRAIA.

Для визначення ХГЛ та РАРР-А матеріалом є венозна кров. Результат отримували методом імунохемилюмінесцентного аналізу (ECLIA).

Дані щодо рівня ХГЛ та РАРР-А взято з індивідуальних карт вагітних.

2.5. Ультразвукове дослідження

УЗД у вагітних контрольної групи проводилося у терміні вагітності 10-12 тижнів, у вагітних основної групи у терміні 5-12 тижнів, що обумовлено наявністю ускладнень – появи кров'янистих виділень та скарг на больові відчуття. При проведенні УЗД зверталася увага на розміри ретроплацентарної гематоми та стан ембріонів. Дослідження проводились на таких ультразвукових діагностичних апаратах: MyLab 40GP №13218, рік випуску 2015, лінійні розміри: 0 – 180мм ± 2,0мм (вул. Рівненська 8, КНП

МКПБ №2); Affiniti 50 “Philips №US715D0228, рік випуску 2017, лінійні розміри 0 – 180мм ± 2,0мм (вул. Небесної Сотні 5-А, Чернівецький ОМДЦ); Logiq P5 “GE” №50843SU2, рік випуску 2018, лінійні розміри 0 – 180мм ± 2,0мм (вул. В.Трепка 1-А, Yuzko medical center).

2.6. Статистичні методи обробки отриманих результатів

Статистичний аналіз виконували за загальноприйнятими методами варіаційної статистики. Достовірність оцінювали за t-критерієм Стьюдента. Відмінності визнавали істотними при рівні значимості $p \leq 0,05$. Також аналіз проводився за допомогою програмного забезпечення MedCalc, розробленого компанією «MedCalc Software», розташованою в Остенде, Бельгія. U-критерій Манна-Уїтні використовувався для оцінки результатів для невеликих груп, а P-значення 0,05 вважалося значущим. Кореляційний аналіз нами проведено системі Microsoft Excel, для визначення коефіцієнта кореляції застосували метод квадратів (метод Пірсона).

РОЗДІЛ 3

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ХОРІОНУ ПРИ НАЯВНОСТІ РЕТРОХОРІАЛЬНОЇ ГЕМАТОМИ

Враховуючи, що визначення хоріонічного гонадотропіну, мелатоніну та серотоніну у контрольній групі проводилося у 10-12 тижнів вагітності під час першого пренатального скринінгу, отримані результати дослідження для достовірності даних порівнювали з аналогічними показниками вагітних основної групи теж у 10-12 тижнів вагітності. Вагітні основної групи зверталися зі скаргами починаючи з 5 тижнів вагітності, тому нами проводився аналіз гормонів залежно від терміну вагітності. При УЗД підтверджено також життєздатність ембріонів.

З досліджень Еджаза 2020 [9] встановлено плацентарний синтез мелатоніну, тому очевидно, що при порушенні кровопостачання хоріону, кількість гормонів, що в ньому утворюються, повинні зменшуватися. Однак отримані результати були дещо іншими, що свідчить про можливість компенсаторного поза плацентарного синтезу мелатоніну.

Підтвердженням нашої думки є отримані результати хоріонічного гонадотропіну, який у вагітних основної групи склав $53,63 \pm 2,56$ нг/мл, контрольної $45,85 \pm 3,71$ нг/мл. Таким чином достовірної різниці не виявлено ($p=0,05$) не дивлячись на наявність РХГ. Також не виявлено достовірної різниці при подальшому нормальному та ускладненому перебігу вагітності. У вагітних в терміні 8-9 тижнів рівень хоріонічного гонадотропіну плазми в крові $47,68$ нг/мл, а в 5-6 тижнів $40,55$ нг/мл, що вказує на зростання кількості з терміном вагітності.

Наступним показником, який відображає стан хоріону та ембріону є асоційований з вагітністю протеїн А плазми (РАРР-А). У вагітних основної групи в крові у терміні 10-12 тижнів склав $3,6 \pm 1,23$ мМо/мл, а в контрольній – $3,12 \pm 1,07$ мМо/мл. У вагітних в терміні 8-9 тижнів рівень асоційованого з вагітністю протеїну А плазми в крові $1,93$ мМо/мл, а в 5-6 тижнів $0,778$ мМо/мл (табл.3.1).

Таблиця 3.1.

Функціональний стан хоріону у першому триместрі вагітності

Термін вагітності	Хоріонічний гонадотропін, основна група, нг/мл	Хоріонічний гонадотропін, контрольна група, нг/мл	РАРР-А, основна група, мМо/мл	РАРР-А, контрольна група, мМо/мл
10-12	53,63 ±2,56	45,85±3,71	3,6 ±1,23	3,12±1,07
8-9	47,68	-	1,93	-
5-6	40,55	-	0,778	-

Таким чином достовірної різниці ми не виявили, не дивлячись на наявність ретрохоріальної гематоми та порушення кровопостачання в результаті утворення ретрохоріальної гематоми. Також не виявлено достовірної різниці в обстежених жінок при подальшому нормальному та ускладненому перебігу вагітності.

Висновки до розділу 3.

1. У вагітних з наявністю ретрохоріальної гематоми та життєздатними ембріонами спостерігається збереження гормональної функції хоріону, зокрема рівень хоріонічного гонадотропіну та РАРР-А, не дивлячись на відшарування та формування гематоми різних розмірів, не відрізняється від показників контрольної групи.

РОЗДІЛ 4

СИНТЕЗ МЕЛАТОНІНУ ПРИ НОРМАЛЬНОМУ ТА

УСКЛАДНЕНОМУ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ.

ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ З РЕТРОХОРІАЛЬНОЮ

ГЕМАТОМОЮ ТА КРАЙОВИМ ВІДШАРУВАННЯМ ХОРІОНУ В

АНАМНЕЗІ

Визначення мелатоніну у сироватці крові проводилося в 40 вагітних із ознаками загрози переривання вагітності, зокрема, наявністю кров'янистих виділень чи ретрохоріальної гематоми, які складали основну групу, та в 44 вагітних контрольної групи, у яких вагітність була без ускладнень у першому триместрі. Набір матеріалу проводився зранку з 8.00 до 9.00. Для оцінки стану ембріону проводилося також визначення рівня хоріонічного гонадотропіну в крові та асоційованого з вагітністю протеїну А плазми (РАРР-А).

Дані літератури суперечливі щодо синтезу мелатонігу, тому ми проводили визначення мелатоніну впродовж першого триместру, починаючи з 5 тижнів вагітності. Оскільки плацента відіграє ключову роль у численних патологіях вагітності, виробництво мелатоніну плацентою нами вивчалось в контексті вагітності з високим ризиком.

Синтез мелатоніну у першому триместрі вагітності при нормальному та ускладненому перебігу вагітності

Для оцінки та аналізу впливу мелатоніну на перебіг вагітності, частоту ускладнень у пацієток із ознаками загрози переривання вагітності з наявністю кров'янистих виділень чи ретрохоріальної гематоми отримані результати порівнювали з результатами аналогічних показників у контрольній групі практично здорових вагітних, клініко-анамнестичні характеристики яких практично не відрізнялися від таких у пацієток ОГ.

Визначення концентрації мелатоніну вказувало на збереження динаміки зростання з терміном вагітності. Разом з тим, при порівнянні з

групою здорових вагітних і при співставленні з показниками фізіологічної норми, спостерігався ряд суттєвих кількісних змін.

Враховуючи, що вагітні ОГ були у різному терміні вагітності, а вагітні КГ у терміні 10-12 тижнів, нами сформовано три підгрупи в ОГ. Доцільність формування трьох підгруп обумовлена проведенням якісного статистичного аналізу та динамічним спостереженням за змінами рівню мелатоніну у крові залежно від терміну вагітності.

Таким чином в першу підгрупу ОГ (1ПГОГ) увійшли 23 вагітні в терміні 10-12 тижнів, в другу ПГОГ – 13 вагітних у терміні 8-9 тижнів і в третю ПГОГ – 4 вагітних у терміні 5-6 тижнів. Три підгрупи сформовано в процесі роботи, так як відомо, що рівень мелатоніну повинен зростати з терміном вагітності, що пов'язано з синтезом його у хоріоні та плаценті.

В результаті роботи виявлено, що показники рівня мелатоніну залежали від розмірів ретрохоріальної гематоми. Нами проведено також кореляційний аналіз між розмірами гематоми (при цьому враховувалися максимальні розміри гематоми) та кількістю мелатоніну. Встановлено позитивний кореляційний зв'язок, що становив 0,451. Дані представлено на рисунку 1.

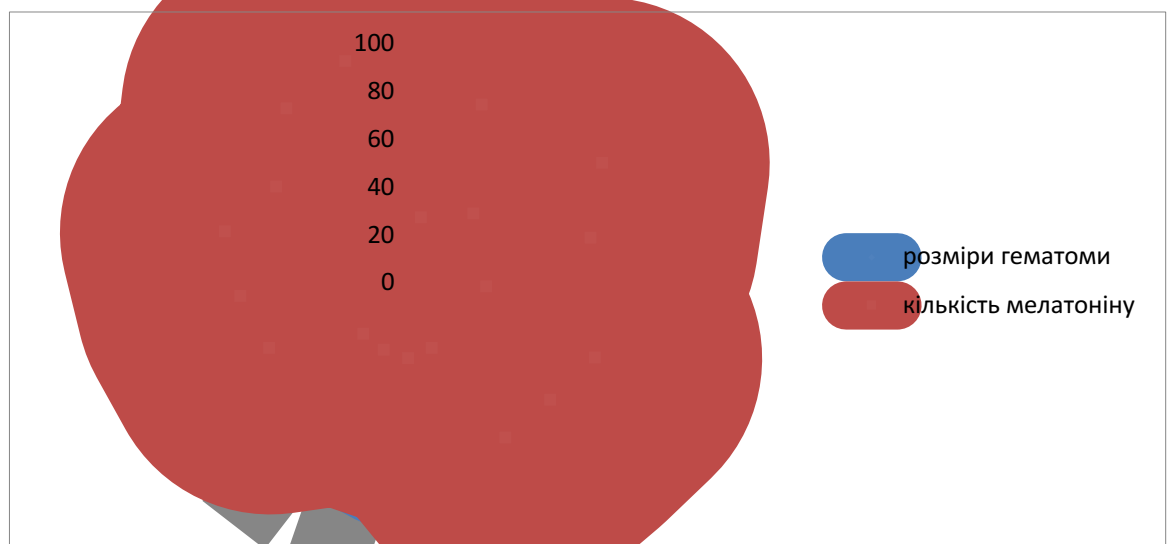


Рис. 4.1 Графічне зображення розмірів ретрохоріальної гематоми та рівня мелатоніну.

Відповідно, нами проводився розрахунок мелатоніну в залежності від

розмірів гематоми до 1 см, більше 1 см і з крайовим відшаруванням хоріону (табл. 3.1).

Таблиця 4.1.

Розміри ретрохоріальної гематоми у основній групі залежно від терміну вагітності.

Підгрупи	До 1 см, n (%)	Більше 1 см, n (%)	Крайове відшарування, n (%) та наявність гематоми до 1 см
10-12 (n=23)	15 (65,2)	6 (26,1)	2 (8,7)
8-9 (n=13)	7 (53,8)	5 (38,5)	1 (7,7)
5-6 (n=4)	1 (25)	2 (50)	1 (25)
Всього	23	13	4

Графічно структура розмірів гематоми зображено на рис. 3.2

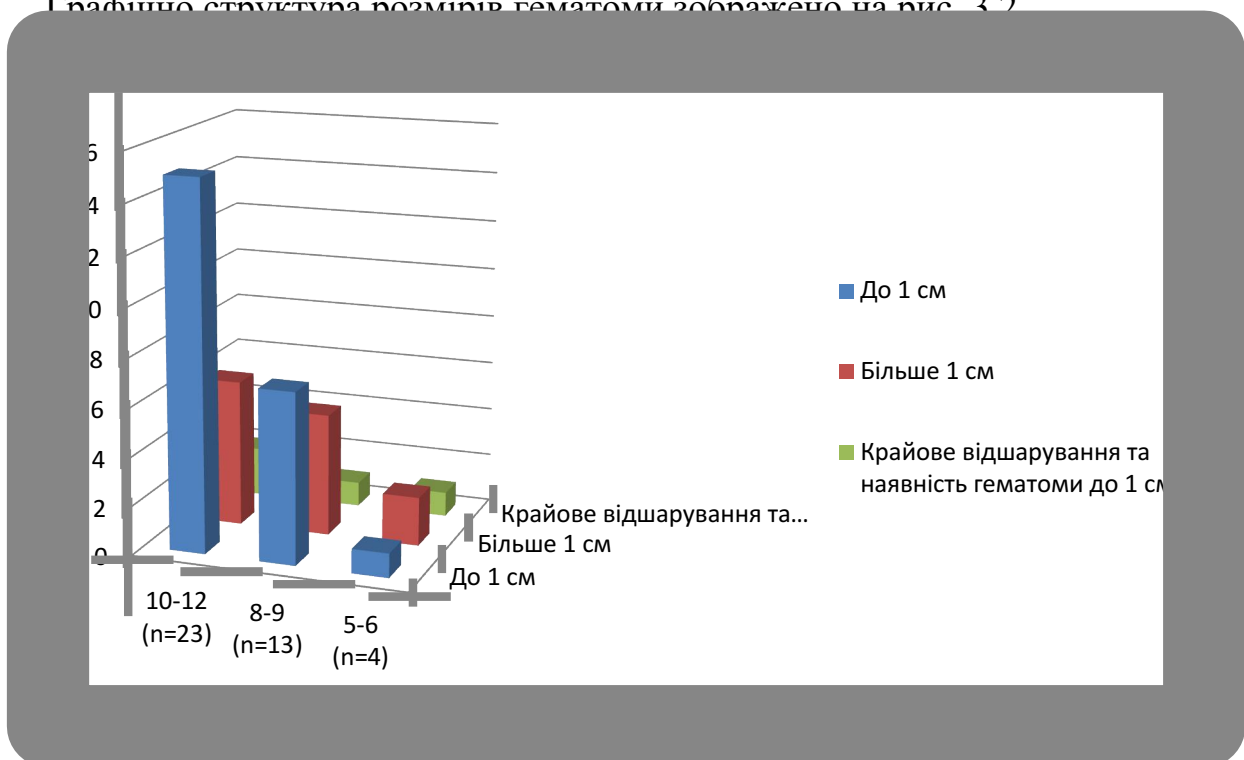


Рис. 3.2. Розміри гематоми у різні терміни вагітності.

Встановлено, що ретрохоріальна гематома до 1 см спостерігається майже вдвічі частіше, ніж більше 1 см у терміні 8-12 тижнів та вдвічі рідше у терміні 5-6 тижнів, у терміні вагітності 8-9 тижнів майже з однаковою

частотою, що може свідчити про розвиток компенсаторних механізмів з прогресуванням вагітності, що призупиняють прогресування гематоми та кровотечу. Даний факт слід враховувати при лікуванні вагітності у різних термінах.

Щодо крайового відшарування, спостерігається незначна тенденція у підгрупах, особливо з 8 тижнів вагітності, тобто у I та II ПГОГ.

Не дивлячись на різні розміри гематоми, ступінь відшарування, ембріони зберігали життєздатність, вагітність прогресувала. Життєздатність ембріонів та їх стан встановлено при УЗД та аналізі результатів рівня хоріонічного гонадотропіну в крові та асоційованого з вагітністю протеїну А плазми.

Наступним у роботі було визначення мелатоніну у вагітних з різними розмірами ретрохоріальної гематоми.

Встановлено зниження мелатоніну у всіх підгрупах ОГ ($p < 0,05$). Також встановлено достовірне зниження рівню мелатоніну при збільшенні терміну вагітності, що не відповідає даним фізіологічного зростання кількості мелатоніну під час вагітності та показникам у КГ, тому можна використовувати визначення мелатоніну як прогностичного маркера ускладнень вагітності у першому триместрі. У випадку гематом до 1 см достовірне зниження мелатоніну, що не завжди спостерігається при гематомах більше 1 см, які є більш небезпечними для вагітності (табл. 4.2.).

Таблиця 4.2.

Порівняльна характеристика кількості мелатоніну у основній та контрольній групах та при різних розмірах ретрохоріальної гематоми та крайовому відшаруванні хоріону (пг/мл).

	Контрольна група (n=44)	Основна Група	РХГ до 1 см	РХГ більше 1 см	Крайове відшарування, РХГ до 1 см
Контроль	124,27±9,12	-	-	-	-

на група					
Основна група 10-12 т.в.	-	(n=23) 79,03± 9,61**	(n=15) 63,61± 12,08**	(n=6) 93,98± 14,52*	(n=2) 92,08± 10,39*
Основна група 8-9 т.в.	-	(n=13) 84,69± 23,11*	(n=7) 59,31± 10,32**	(n=5) 127,7± 52,04	(n=1) 47,3
Основна група 5-6 т.в.	-	(n=4) 93,78± 17,44*	(n=1) 78,59	(n=2) 103,51± 57,22	(n=1) 89,51

Примітка

* $p < 0,05$

** $p < 0,001$

Враховуючи, що вагітні КГ це в основному вагітні у терміні 10-12 тижнів вагітності, зокрема, під час проведення першого біохімічного обстеження, нами проведено ретельний аналіз саме з I ПГОГ, де вагітні з аналогічним терміном вагітності. В результаті ми бачимо достовірну різницю $p < 0,001$ у вагітних з розмірами ретрохоріальної гематоми до 1 см на відміну вагітних із ретрохоріальної гематоми більше 1 см, де $p < 0,05$. Ризики та небезпека для ембріону та плоду зростають з розміром гематоми та об'ємом крововтрати, однак секреція мелатоніну у таких вагітних наближається до показників КГ. Аналогічна тенденція у випадку крайового відшаруванні хоріону, але тут питання об'єму крововтрати, який може бути межовим для адекватної підтримки життєдіяльності ембріону. Дані щодо підвищеної секреції мелатоніну при загрозливих станах можуть свідчити про компенсаторне підвищення мелатоніну для подальшого збереження вагітності.

У II ПГОГ є теж певні особливості. Перш за все це знижений рівень мелатоніну у групі, де розміри ретрохоріальної гематоми менше 1 см та при крайовому відшаруванні хоріону. При порівнянні з I ПГОГ незначне

зниження, що є очевидним, так як розміри хоріону є меншими. Але за наявності ретрохоріальної гематоми більше 1 см значне достовірне підвищення мелатоніну, яке перевищує вдвічі кількість мелатоніну з ретрохоріальною гематомою до 1 см, є навіть більшим, ніж при терміні вагітності 10-12 тижнів у I ПГОГ та у КГ.

У терміні вагітності 5-6 тижнів схожі результати щодо динаміки менших значень мелатоніну при розмірах ретрохоріальної гематоми до 1 см, крайовому відшарування плаценти та зростання показників зі збільшенням гематоми понад 1 см. Кількісні показники при меншому терміні (5-6 тижнів) є більшими, ніж у 10-12 тижнів, що підтверджує нашу думку щодо компенсаторного підвищення мелатоніну у надзвичайно небезпечних умовах, коли ембріону загрожує загибель.

Підвищення рівня мелатоніну при ретрохоріальній гематомі більше 1 см може бути обумовлено підвищенням синтезу як у хоріоні, так і ЦНС, як реакції на стрес для компенсації та нормалізації стану плода в екстремальних умовах порушення кровопостачання та подальшого розвитку вагітності. Тобто, підвищення сонливості, втомлюваність у першому триместрі при ускладненому перебігу вагітності є важливими для компенсаторного підвищення мелатоніну, що необхідно враховувати при веденні таких пацієнток і надавати їм відповідні рекомендації щодо повноцінного відпочинку та сну.

Враховуючи, що мелатонін синтезується в хоріоні, регулює злиття цитотрофобластів ворсинок клітин, утворення синцитіотрофобласту, зберігає апоптоз ворсинчастого цитотрофобласта для сприяння розвитку синцитіотрофобласту завдяки паракринній, аутокринній та/або внутрішньокринній дії рецепторів MT1 і MT2 у плаценті (дані Verteramo R, Pierdomenico M, Greco P, Milano C. The Role of Melatonin in Pregnancy and the Health Benefits for the Newborn), зрозумілим є зниження мелатоніну при появі ознак загрози переривання вагітності з розвитком ретрохоріальної гематоми.

Підтвердженням нашої гіпотези щодо підвищеного синтезу мелатоніну

за межами хоріону, як реакція на стрес, є нормальний рівень ХГ, що може бути доказом компенсаторного функціонування хоріону та збереження вагітності, не дивлячись на достовірне зниження чи підвищення мелатоніну у критичних випадках.

Позитивний кореляційний зв'язок між мелатоніном та розмірами ретрохоріальної гематоми також підтверджує нашу гіпотезу щодо компенсаторного підвищення мелатоніну при прогресуванні ретрохоріальної гематоми.

Перебіг вагітності та пологів з ретрохоріальною гематомою та крайовим відшаруванням хоріону в анамнезі (табл.4.3, рис.4.3.)

Враховуючи, що мелатонін сприяє утворенню синцитіотрофобласту, можна вважати, що подальший перебіг вагітності та пологів залежить від розвитку трофобласту та хоріону в першому триместрі вагітності. Очевидно, що подальші результати вагітності залежать від рівня мелатоніну у першому триместрі. У зв'язку з цим нами проведено ретельний аналіз перебігу вагітностей та пологів вагітних основної та контрольної груп.

Таблиця 4.3

Порівняльна характеристика подальшого перебігу вагітності при різних розмірах ретрохоріальної гематоми та рівня мелатоніну

Основна група	РХГ до 1 см нормальний перебіг -кількість n - % - МТ пг/мл	РХГ до 1 см ускладнений перебіг -кількість n - % - МТ пг/мл	РХГ більше 1 см нормальний перебіг -кількість n - % - МТ пг/мл	РХГ більше 1 см ускладнений перебіг -кількість n - % - МТ пг/мл
10-12 т.в. (n=21)	7 46,7 60,06	8 53,3 66,07	3 50 85,15	3 50 102,77
8-9 т.в.	2	5	1	4

(n=12)	28,6	71,4	20	80
	50,22	62,94	57,8	145,17
5-6 т.в.	1	-	1	1
(n=3)	33,3		33,3	33,3
	78,59		71,18	135,84

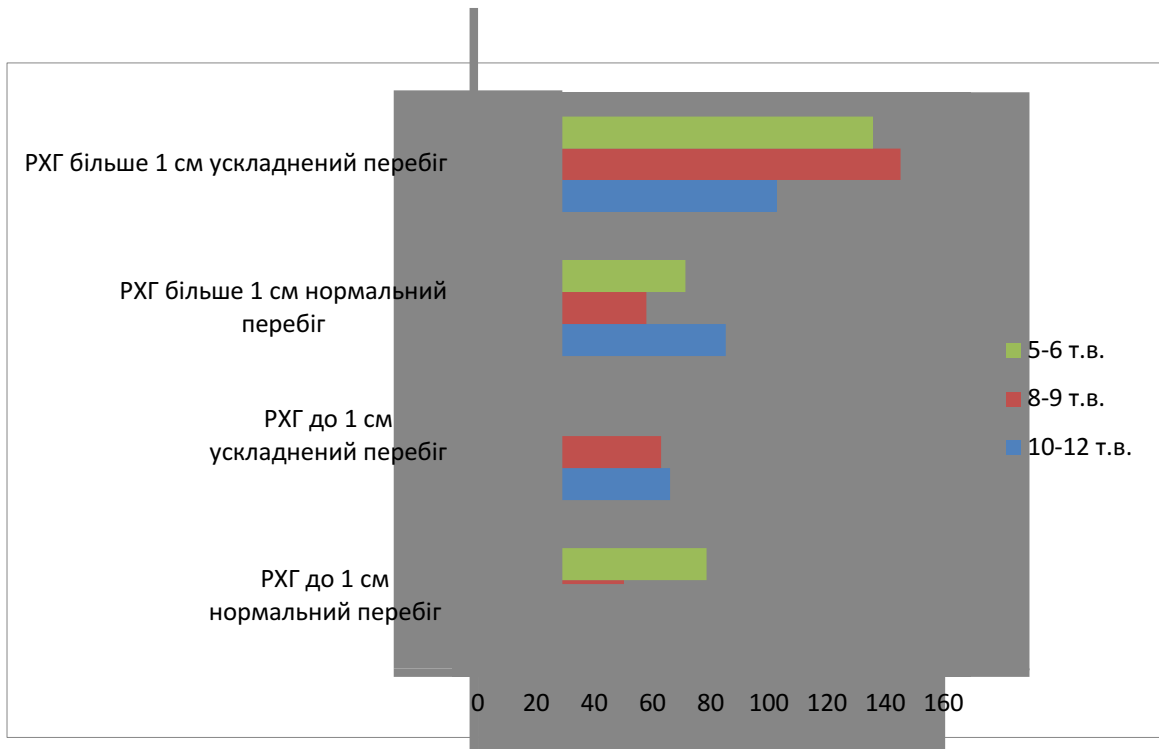


Рис. 4.3. Рівень мелатоніну залежно від розмірів ретрохоріальної гематоми та подальшого перебігу вагітності та пологів

Знаючи показники мелатоніну у першому триместрі вагітності можна прогнозувати подальший перебіг вагітності.

У ІПГОГ у випадку ретрохоріальної гематоми до 1 см подальший нормальний перебіг вагітності та пологи у 7 (46,7 %) , тобто менше половини, у всіх інших випадках вагітність та пологи ускладнені, більше 1 см у 50 % нормальний перебіг вагітності та пологів.

У випадку ретрохоріальної гематоми до 1 см з подальшим нормальним перебігом вагітності та пологів маємо достовірно нижчий рівень мелатоніну 60,06 пг/мл, де вагітність та пологи ускладнені, 66,07 пг/мл, відповідно. У такому випадку за наявності ретрохоріальної гематоми визначення

мелатоніну може бути прогностичною ознакою для подальшого ведення вагітності.

При ретрохоріальній гематомі більше 1 см у 3-х (50 %) з подальшим нормальним перебігом вагітності та пологів мелатоніну достовірно нижчий 85,15 пг/мл, при ускладненому перебігу 102,77 пг/мл ($p < 0,05$).

У 2ПГОГ у випадку ретрохоріальній гематомі до 1 см у 3 з подальшим нормальним перебігом вагітності та пологів у 2-х (28,6 %) маємо нижчий рівень мелатоніну 50,22 пг/мл, де вагітність та пологи ускладнені у 5 (71,4 %), МТ 62,94 пг/мл, більше 1 см з подальшим нормальним перебігом вагітності та пологів у 1-му (20 %) низький рівень мелатоніну 57,8 пг/мл, де вагітність та пологи ускладнені у 4 (80 %), мелатоніну 145,17 пг/мл ($p < 0,05$).

У 3 ПГ ОГ у випадку ретрохоріальній гематомі до 1 см у 1 (33,3 %) мелатоніну 78,59 пг/мл сідничне передлежання, більше 1 см у 2 (66,7 %) випадку, нормальний перебіг мелатоніну 71,18 пг/мл, патологічний мелатоніну 135,84 пг/мл.

При крайовому відшаруванні у двох нормальний перебіг вагітності та пологів: у 6 тижнів мелатоніну 89,51 пг/мл та 8 тижнів мелатоніну 47,3 пг/мл, ускладнені у 11-12 тижнів мелатоніну 92,08 пг/мл.

Таким чином у всіх випадках подальшого ускладненого перебігу вагітності за наявності ретрохоріальній гематомі спостерігається тенденція до підвищеного рівня мелатоніну у першому триместрі вагітності.

Для виключення інших факторів, які б могли впливати на синтез мелатоніну проведено ретельний аналіз акушерського анамнезу у основній та контрольній групах. Однак відмінностей між групами не виявлено.

Нами проведено аналіз синтезу мелатоніну у вагітних обох груп, де мали місце нормальні пологи без акушерських ускладнень чи екстрагенітальної патології. У КГ рівень мелатоніну 141,39 пг/мл, що відповідало нормі у 10-12 тижнів, у ОГ 69,18 пг/мл, тобто визначення мелатоніну, його показники у першому триместрі можуть бути прогностичним маркером подальшого перебігу вагітності та пологів. Низькі

значення у основній групі підтверджують нашу думку щодо вираженого компенсаторного підвищення мелатоніну при більш загрозливих станах, яким є прогресування кровотечі та збільшення ретрохоріальної гематоми.

Середні показники мелатоніну при передчасному відшаруванні нормально розташованої плаценти у КГ 95,17 пг/мл, ОГ 35,56 пг/мл, передчасних пологах у КГ 177,72 пг/мл, ОГ 65,83 пг/мл, аномаліях пологової діяльності у КГ 127,46 пг/мл, ОГ 184,56 пг/мл, передчасному розриві плодових оболонок у КГ 83,58 пг/мл, ОГ 80,56 пг/мл, тобто при ускладненнях, пов'язаних з патологією плаценти, спостерігається визначена закономірність – підвищення рівня мелатоніну при критичних станах у КГ (передчасні пологи), як і при ретрохоріальній гематомі більше 1 см, у ОГ, де відшарування нормально розташованої плаценти – зі зниження мелатоніну, що можна використовувати у поєднанні з іншими факторами ризику, як маркер прогнозу відшарування нормально розташованої плаценти. Ускладнення, які не пов'язаних з патологією плаценти, відмінностей між КГ та ОГ не мають, що вказує на значну роль мелатоніну у підтримці вагітності. Пов'язані з розвитком хоріону та плаценти ускладнення, які спостерігалися тільки в ОГ супроводжуються різким зниженням мелатоніну: дисфункція плаценти 58,28 пг / мл та синдром затримки розвитку плоду 32,68 пг / мл.

Можливості прогнозування перебігу вагітності та пологів

В процесі виконання роботи нами встановлено залежність подальшого перебігу вагітності від рівня мелатоніну у першому триместрі вагітності. Така особливість спостерігається при ретроплацентарних гематомах до 1 см, де рівень мелатоніну достовірно нижчий, ніж у контрольній групі. У терміні 8-9 тижнів вагітності нормальний перебіг вагітності у 28,6 %, ускладнений у 71,4 %, у терміні 10-12 тижнів вагітності нормальний перебіг вагітності у 46,7 %, ускладнений у 53,3 %, тобто переважання ускладненого перебігу при зниженні мелатоніну.

При ретроплацентарних гематомах більше 1 см, рівень мелатоніну

достовірно нижчий, ніж у контрольній групі у терміні вагітності 10-12 тижнів вагітності та 8-9 тижнів, де нормальний перебіг вагітності у 50 та 20 % відповідно, і немає достовірної різниці при подальшому ускладненому перебігу вагітності у 50 та 80 % відповідно.

Таким чином можемо відмітити, що зниження мелатоніну майже у всіх випадках передуює подальшому ускладненому перебігу вагітності та пологів, крім випадків небезпечних гематом більше 1 см, де рівень мелатоніну відповідає контрольній групі, однак, не дивлячись на компенсаторне підвищення мелатоніну у 50 % (10-12 тижнів вагітності) та 80 % (8-9 тижнів вагітності), спостерігається ускладнений перебіг вагітності та пологів.

Нормальний рівень хоріонічного гонадотропіну може бути доказом функціонування хоріону та збереження вагітності, не дивлячись на достовірне зниження мелатоніну. Недостатній рівень МТ може свідчити про порушення синтезу МТ центрального генезу, у той час підвищення МТ при РХГ більше 1 см може бути обумовлено підвищенням синтезу як у ЦНС, як реакції на стрес для компенсації та нормалізації стану плода в екстремальних умовах порушення кровопостачання для подальшого розвитку вагітності. Отримані результати є важливими для формування рекомендацій дотримання режиму сну та відпочинку для повноцінного утворення МТ у ЦНС.

Враховуючи отримані результати та дані хоріонічного гонадотропіну в крові та асоційованого з вагітністю протеїну А плазми, що свідчать про задовільний стан ембріону, нами проведено пошук кореляційних взаємозв'язків між мелатоніном і хоріонічним гонадотропіном, мелатоніном і асоційованим з вагітністю протеїном А плазми.

При проведенні кореляційного аналізу між мелатоніном і хоріонічним гонадотропіном коефіцієнт кореляції 0,17, тобто взаємозв'язку не виявлено.

Наступним було виявлення взаємозв'язку між мелатоніном і асоційованим з вагітністю протеїном А плазми.

Вважається, що відіграє значну роль в інвазії трофобласта через його активність з системою інсуліноподібного фактора росту. Згідно даних

літератури фактори росту інсуліну активують вихідні сигнальні шляхи в активній або незв'язаній формі. Однак вони зазвичай пов'язані зі стабілізуючими білками в кровообігу, пригнічуючи біодоступність фактора росту. Асоційований з вагітністю протеїн А плазми є синцитіотрофобластною протеазою для білка, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту; його протеазна активність розщеплює комплексний фактор росту, вивільняючи його для стимулювання мітогенних сигнальних шляхів. Високі концентрації асоційованого з вагітністю протеїну А плазми вивільняють більше інсуліноподібного фактора росту для біоактивності, що призводить до посиленого росту; низькі концентрації асоційованого з вагітністю протеїну А плазми залишили б фактори росту у зв'язаному стані, що призвело б до зниження росту. В першому триместрі асоційований з вагітністю протеїн А передбачає подальшу функцію плаценти. Однак дані літератури щодо прогнозування перебігу вагітності та пологів виходячи з отриманих результатів асоційованого з вагітністю протеїну А плазми є суперечливими.

Мелатонін у свою чергу також впливає на інсуліноподібний фактор росту, зниження рівня мелатоніну збільшує транспорт глюкози до ембріонів, що потім може підвищити окислювальний стан клітин шляхом зменшення поглинання вільних радикалів, підвищення окисного метаболізму. Формування видів окислювального стресу буде прямим наслідком гіперглікемії, що призводить до різних діабетичних ембріопатій. Крім того, нещодавні звіти продемонстрували, що поліморфізм гена рецептора мелатоніну 1В (MTNR1B) може впливати на секрецію інсуліну та сприйняття глюкози підшлунковою залозою (Laste G et al., 2021). Огляд Liao та його колег показав участь у регуляції гомеостазу глюкози під час вагітності, зниження рівня мелатоніну позитивно корелює з підвищеним ризиком глікемічного розладу, а введення мелатоніну знижує ризик глікемічного порушення.

Виходячи з наведених даних літератури, нами проведено кореляційний

аналіз у вагітних основної та контрольної групи при нормальному та ускладненому перебігу вагітності та пологів.

У контрольній групі де вагітність перебігала без ускладнень та закінчилася нормальними пологами встановлено позитивний кореляційний зв'язок, що становив 0,5, де ускладнений перебіг вагітності та пологів – негативний кореляційний зв'язок, що становив - 0,3.

У основній групі де вагітність перебігала без ускладнень та закінчилася нормальними пологами встановлено позитивний кореляційний зв'язок, що становив 0,6, де ускладнений перебіг вагітності та пологів – не виявлено взаємозв'язку. Так як не встановлено взаємозв'язку, нами проведено додатково аналіз залежно від розмірів гематоми при ускладненому перебігу вагітності та пологів: при гематомах більше 1 см сильний негативний взаємозв'язок -1, при гематомах менше 1 см не встановлено взаємозв'язку (0,2). Таким чином можна зробити висновок, що при одночасному визначенні мелатоніну та асоційованому з вагітністю протеїну А плазми можна прогнозувати перебіг вагітності та пологів: при нормальних чи дещо знижених обох показниках прогноз сприятливий. У випадку зниження одного з показників та підвищення другого слід очікувати ускладнений перебіг вагітності та пологів. Дані результати можна використовувати для профілактики можливих ускладнень.

Висновки до розділу 4.

1. Рівень мелатоніну за наявності ретрохоріальної гематоми у першому триместрі є достовірно нижчим, з розвитком вагітності знижується до 16 %, що можна використовувати для прогнозування збереження вагітності залежно від рівня мелатоніну та розмірів ретрохоріальної гематоми.

2. У випадку ретрохоріальної гематоми до 1 см у будь-якому терміні вагітності до 12 тижнів спостерігається достовірно нижчий рівень мелатоніну ($p < 0,001$), ніж при гематомі більше 1 см, де не встановлено достовірної різниці. Встановлено наявність позитивного кореляційного зв'язку між

розмірами гематоми та рівнем мелатоніну, що підтвердило наші результати залежності рівня мелатоніну від розмірів ретрохоріальної гематоми.

3. Встановлено, що з розвитком вагітності з'являються компенсаторні механізми, що призупиняють прогресування гематоми та кровотечу оскільки ретрохоріальна гематома до 1 см спостерігається вдвічі частіше, ніж більше 1 см у терміні 8-12 тижнів та вдвічі рідше у терміні 5-6 тижнів, у терміні вагітності 8-9 тижнів майже з однаковою частотою. Даний факт є важливим при лікуванні кровотеч при вагітності у різних термінах.

4. Натомість, при ускладненому перебігу вагітності та пологів, рівень мелатоніну є вищим, ніж при нормальному перебігу, що можна розцінювати як компенсаторне підвищення для збереження вагітності.

5. Якщо врахувати, що рівень мелотоніну є вищим при ускладненому перебігу вагітності та пологів і при гематомі більше 1 см, не відрізняється достовірно від контрольної групи, можна зробити висновок, про регулюючий вплив мелатоніну на перебіг вагітності та його позахоріальне компенсаторне підвищення, як реакція на стрес.

6. Встановлено, що подальший перебіг вагітності та пологів залежать від рівня мелатоніну у першому триместрі вагітності: знижений рівень мелатоніну при ускладненнях пов'язаних з розвитком плаценти, таких як дисфункція, передчасне відшарування, синдром затримки розвитку плоду, що може бути маркером прогнозування ускладнень, профілактику яких можливо зробити шляхом раціонального сну та відпочинку.

7. Одночасне визначення мелатону і асоційованого з вагітністю протеїному А плазми можна використовувати для прогнозування ускладнень та своєчасної їх профілактики.

РОЗДІЛ 6

КОНЦЕНТРАЦІЯ РІВНЯ СЕРОТОНІНУ У ВАГІТНИХ З ВИСОКИМ РИЗИКОМ ЗАГРОЗИ ПЕРЕРИВАННЯ ВАГІТНОСТІ

Материнство — це час значних фізіологічних, нейронних і поведінкових змін, які необхідні жінкам для народження своїх немовлят і догляду за ними. Фізіологічні зміни, що лежать в основі нейронної та поведінкової пластичності матері, були в центрі уваги багатьох досліджень, з особливим наголосом на ролі пептидних і стероїдних гормонів, таких як окситоцин, пролактин, естрадіол і прогестерон [20, 21, 22]. Однак набагато менше досліджено функції класичних нейромедіаторних систем для стійкого встановлення поведінки матері під час пологів або збереження поведінки під час лактації та після неї.

Серотонін може перетворюватися на гормон мелатонін, який регулює добові та сезонні зміни метаболізму в організмі і бере участь у регуляції репродуктивної функції. Найвищий вміст серотоніну виявлено в ентохромафінних клітинах кишечника – апудоцитах або клітинах Кульчицького, сукупність яких є особливим ендокринним органом, що належить до APUD (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation)-системи, а також у тромбоцитах, тучних клітинах сполучної тканини; у незначній кількості — в ЦНС, епітелії бронхів, яєчників, клітинах щитовидної залози, які також належать до APUD-системи.

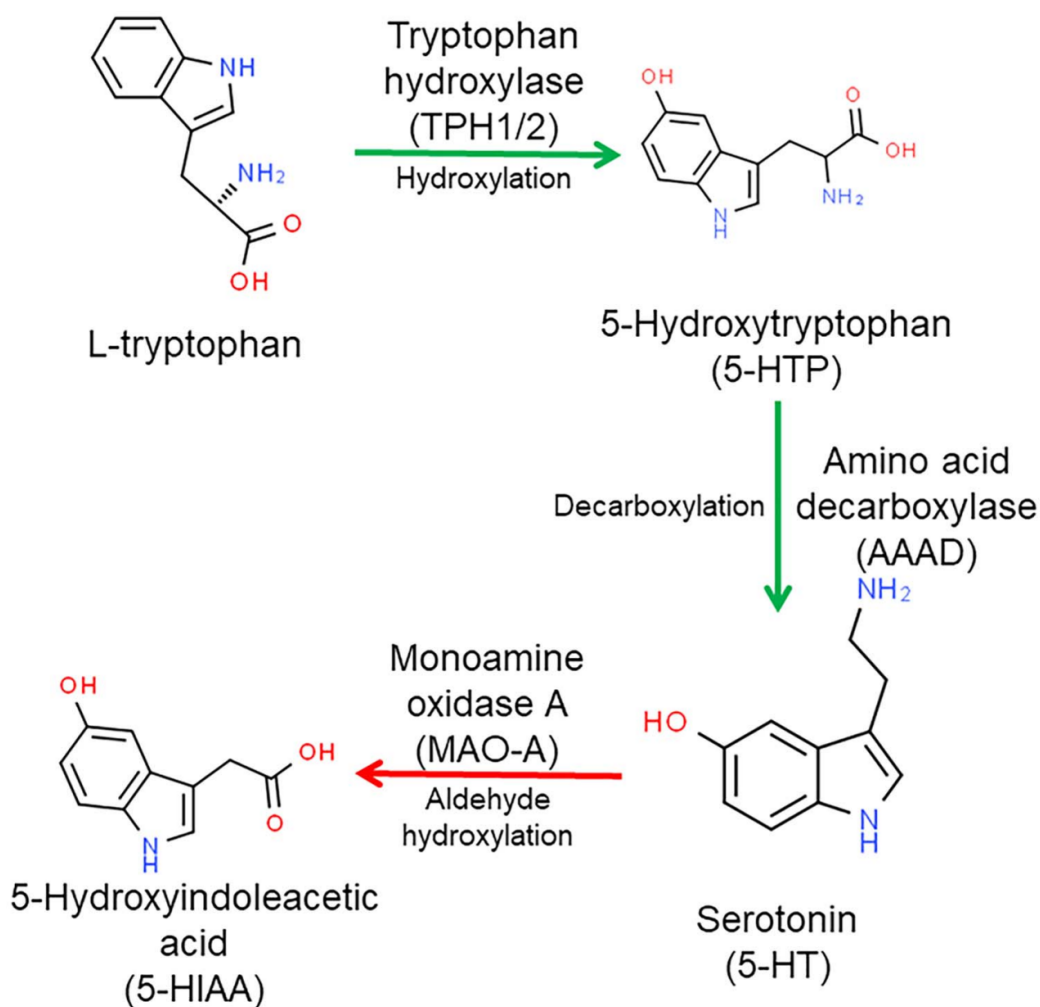


Рис. 5.1. Синтез і метаболізм 5-НТ. TPH1/2 каталізує гідроксилювання L-триптофану до 5-НТР. AAAD стимулює декарбоксілювання 5-НТР для отримання НТ. MAO-A метаболізує 5-НТ до 5-НІАА.

Встановлено, що активність моноаміноксидази (MAO) в плазмі, яка є прогестеронзалежною також може бути важливою для запобігання надмірним рівням вільного 5-НТ у плазмі під час вагітності. У випадках загрозливого аборту спостерігається зниження вироблення прогестерону.

Прогестерон викликає гіперполяризацію клітин міометрія, його відсутність підвищує збудливість і провідність в міометрії і піддає його всім скорочувальним подразникам. Гормональні зміни, що проявляються у випадках загрозливого аборту є вторинними по відношенню до процесу аборту.

Зміни рівня мелатоніну та серотоніну в плазмі можуть бути пов'язані з

розвитком загрози переривання вагітності. Гормони епіфіза стимулюють секрецію прогестерону, який знижує скорочувальну активність матки і перешкоджає імунологічному відторгненню трофобласта. Спостереження спонукали нас вивчити плазмові концентрації серотоніну у випадках загрози переривання вагітності.

Ми провели аналітичне дослідження випадок-контроль, щоб вивчити зміни рівня серотоніну у вагітних жінок із клінічними проявами загрози переривання вагітності порівняно з жінками з нормальною вагітністю (табл.5.1., рис 5.1.). Метою нашого дослідження було дослідити, як діє вищевказаний гормон епіфіза під час ускладненої вагітності в першому триместрі. Основною умовою цього дослідження було спостереження за закінченням вагітності пологами та їх результатами.

Таблиця 5.1.

Рівень серотоніну у венозній крові, отриманий при зазрозі переривання вагітності відносно нормальної вагітності

	Жінки з зазрозливим абортот (n=40)	Контрольна група (n=44)	P-критерій
Serotonin (ng/ml)	739,89±111,27	511,05±140,36	0,003
1. Значення P було розраховано за допомогою тесту Велча (припускаючи нерівні дисперсії) 2. 95% довірчий інтервал для середнього вказано в дужках			

У таблиці 1 наведені рівні серотоніну у венозній крові пацієнтів обох груп. Концентрація серотоніну у венозній крові жінок з діагностованою ЗА була в 1,5 раза вищою, ніж у жінок з неускладненою вагітністю ($p < 0,003$).

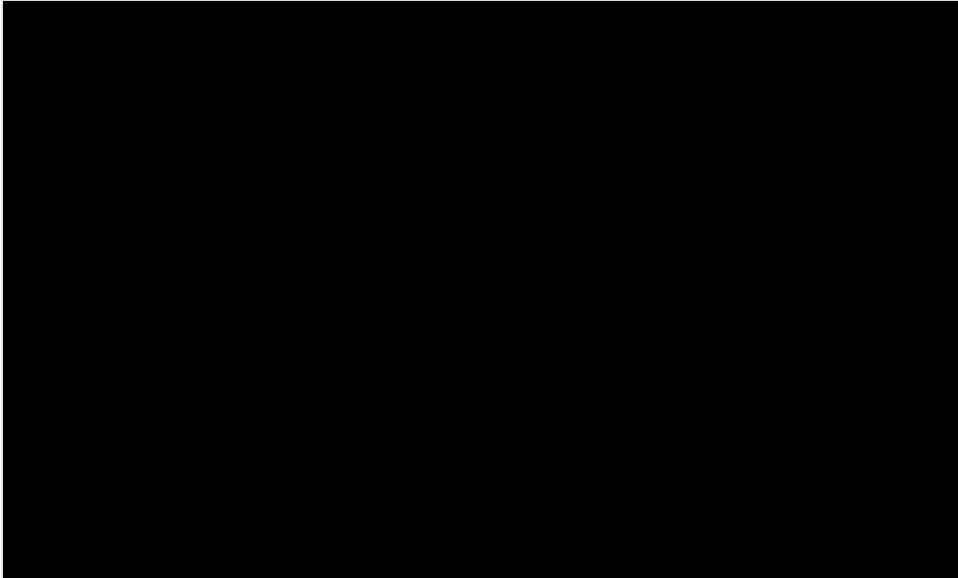


Рис. 5.2. Графічне порівняння концентрації серотоніну у вагітних основної та контрольної груп.

Таким чином, результати рівня серотоніну у венозній крові показали екстремальне зростання у жінок. із загрозою переривання вагітності $739,89 \pm 111,27$ нг/мл порівняно з нормальною вагітністю $511,05 \pm 140,36$ нг/($p < 0,003$)

Серотонін є не тільки нейромедіатором, але й надзвичайно важливим середовищем для міжклітинного зв'язку серед багатьох типів клітин під час ембріогенезу. Більшість даних про серотонінову роль в ембріогенезі були отримані з модельних систем, в яких можна проводити остаточні функціональні експерименти, неможливі на ембріонах людини з етичних причин. Серотонін, що виробляється матір'ю, передається ембріону, що розвивається, через плацентарне поглинання та транспорт. Плацентарний 5-НТ є основним джерелом цього нейромедіатора для розвитку мозку плода.

Останні дані показали, що серотонін є ключовою сигнальною молекулою і є середовищем для спілкування між клітинами під час ембріогенезу. Таким чином, відповідна сигналізація вимагає тонкого балансу та правильних концентрацій серотоніну в специфічних локаціях.

Важливо, що SERT, мембранний білок, який транспортує серотонін через клітинну мембрану, діє як ключовий регулятор доступності серотоніну

як всередині, так і поза клітинами. Хоча назва «інгібітор зворотного захоплення» для сполук, які блокують SERT, спрямовані на транспортування серотоніну в клітини, SERT також може працювати навпаки, щоб забезпечити джерело серотоніну для оточуючих клітин.

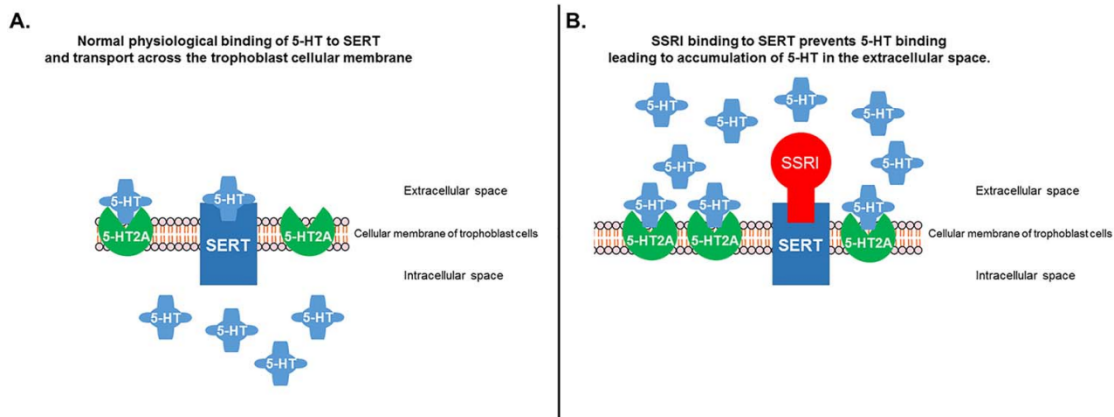


Рис. 5.3. Нормальна передача сигналів 5-НТ у плаценті та вплив СІЗЗС на цей сигнальний шлях.

Примітка. (А) У нормальних клітинах трофобласту 5-НТ зв'язується з SERT і транслокується в клітину, після чого її дія припиняється.

(В) У клітинах трофобласту, які зазнали впливу СІЗЗС, цей фармацевтичний агент конкурентно зв'язується з SERT, що запобігає 5-НТ від зв'язування з цим білком.

Отже, збільшення позаклітинних концентрацій 5-НТ доступне для зв'язування з 5НТ(2А)R та іншими подібними рецепторами, що знаходяться всередині плазматичної мембрани, які можуть опосередковувати шляхи передачі сигналів 5-НТ.

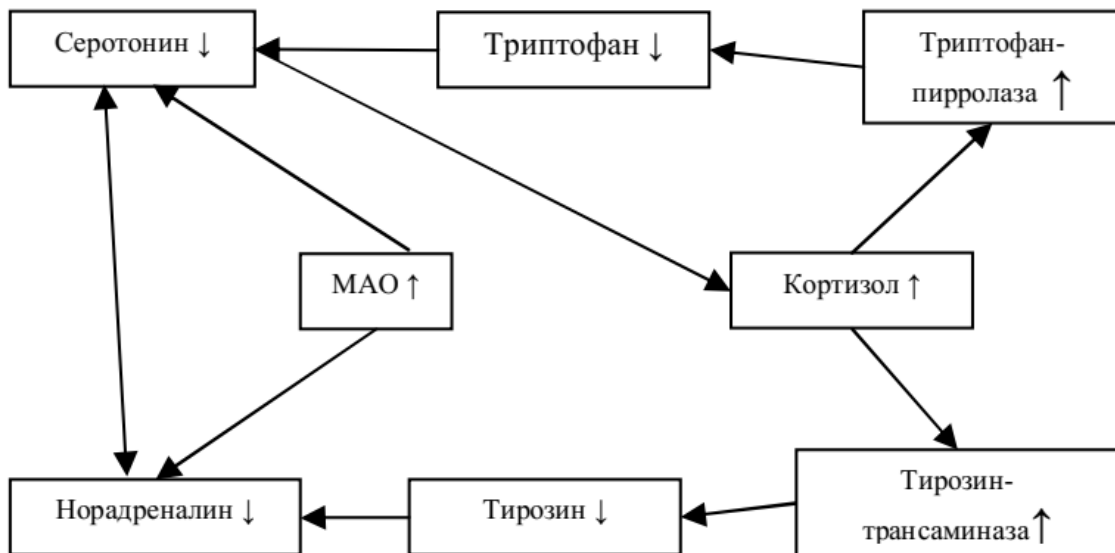


Рис. 5.4. Біохімічний механізм зниження серотонінергічної активності (цитовано за Н. М. Максимовою та ін., 2007)

Отже, можна вважати, що у вагітних з загрозливим абортот та тривожним станом змінюється як абсолютна концентрація цих сполук у клітинних структурах мозку, а й порушується рівноважний стан серед них – «баланс», властивий здоровому організму (Kasper S., 2001). Теорія балансу підтримується фактом, що ядра шва (центр серотонінергічної системи в головному мозку) та locus coeruleus (центр норадренергічної системи) є взаємозалежними структурами. Серотонінергічна та норадренергічна системи перебувають у реципрокних відносинах (активація однієї системи веде до гальмування іншої та навпаки) та емоційна реактивність організму значною мірою визначається балансом їх активностей.

У вагітних основної групи, що склали 40 жінок, майже у всіх був підвищений серотонін, крім 4 жінок (10%). Всі вони перебували в стані тривоги та страху за майбутню дитину та результат вагітності, що за даними науковців призвело би до зниження показників. Але у 90% випадків ми маємо значно підвищену концентрацію серотоніну. Це можна пояснити гіпопрогестеронемією у жінок з загрозою викидня. Тому розглядаємо зміну концентрації серотоніну як вторинний процес, що не потребує специфічного лікування. Натомість обов'язковим є призначення препаратів прогестерону.

У випадку появи кров'янистих виділень, наявності ретрохоріальної гематоми та ознак загрози переривання вагітності призначаються препарати прогестерону до 18-22 тижнів вагітності, що було призначено всім вагітним основної групи. Однак, нами призначено прогестерон до 36 тижнів вагітності 9 вагітним основної групи. Прогестерон призначено за згодою пацієнтів, протипоказів до призначення прогестерону до 36 тижнів вагітності не було. В результаті нормальних пологів у восьми випадках та кесаревому розтині у одному випадку, народилися живі доношені малюки з середньою масою тіла 3767,8 грам. По шкалі Апгар одна дитина 9-10 балів, одна дитина 9-9 балів, семеро – 8-9 балів. Для порівняння визначено аналогічні показники у вагітних контрольної та основної групи, що приймали прогестерон до 22 тижнів вагітності. Встановлено середнє значення маси тіла у основній групі з прогестероном до 22 тижнів 2043,4 грам, по шкалі Апгар 8-9 балів 13 дітей, 8-8 балів 3 дитини, 7-8 балів 6 дітей, 7-9 балів одна дитина, 6-7 балів одна дитина. У контрольній групі маса тіла 3280,9 грам, по шкалі Апгар 9-10 балів одна дитина, 8-10 балів одна дитина, 8-9 балів 25 дітей, 8-8 балів 3 дитини, 7-8 балів 7 дітей, 7-9 балів одна дитина, 7-7 балів двоє дітей, 6-7 балів троє дітей, 3-5 одна дитина.

Не слід забувати за немедикаментозне лікування, таке як фізичні вправи або психотерапія, слід розглядати як лікування першої лінії під час періоду вагітності. Докази вказують на те, що застосування СІЗЗС (селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну) під час вагітності викликає переривання та/або тривожні важливі події під час ембріонального розвитку і органогенезу, який ініціює каскад подій, що спричиняють спонтанні аборти та серйозні вроджені вади розвитку.

А у жінок з нормальною вагітністю, що склали 44 жінки, у 50 % випадків серотонін значно нище за нормальні показники. Це свідчить проте, що здорові вагітні, не маючи акушерських та екстрагенітальних проблем, підсвідомо переживають за здоров'я майбутньої дитини та мають страх за результат вагітності. Що призводить до зниження концентрації серотоніну.

Такі жінки потребують консультацію штатного психолога під час вагітності.

Висновки до розділу 5.

1. Рівень серотоніну був вищим у пацієток з загрозою абортів порівняно з неускладненою вагітністю. Ми припускаємо, що загрозовий аборт призводить до порушення синтезу антиоксиданту серотоніну.

2. Зміни в плазмі 5-гідрокситриптаміну у випадках загрозового абортів є наслідком, а не причиною абортів, тому вагітні потребують лікування акушерської патології, а саме призначення прогестерону.

3. Серотонін є ключовою сигнальною молекулою і є середовищем для спілкування між клітинами під час ембріогенезу.

4. Застосування препаратів прогестерону до 36 тижнів вагітності у основній групі сприяло народженню дітей з масою 3767,8 грам, на відміну від вагітних, що приймали прогестерон до 22 тижнів, де середній показник маси становив 2043,4 грам.

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Шишкоподібна залоза (епіфіз) належить до проміжного мозку та функціонує як залоза внутрішньої секреції, основними функціями якої є регуляція циркадних (добових) біологічних ритмів, нормалізація імунних реакцій, ендокринних зв'язків, метаболізму, нейтралізація дії гормонів стресу, пристосування організму до змінних умов освітлення, від чого залежить її активність.

Нами проводилося вивчення основних гормонів шишковидної залози – мелатоніну (МТ) та серотоніну (СТ).

Вважається, що клітини шишкоподібної залози в світлий час доби виділяють СТ, а в темний час доби починають синтезувати МТ, при цьому інформація до шишкоподібної залози про ступінь зовнішнього освітлення поступає від сітківки по симпатичних волокнах, що є важливим для нормального функціонування залози.

МТ, також відомий як 5-метокси-N-ацетилтриптамін, є нейроендокринним гормоном, який в основному виробляється в ШЗ, регулюється рівнем світла; температура, вологість, електромагнітні хвилі також впливають на секрецію мелатоніну, та дотримується циркадного ритму [1, 2]. Це ендогенно утворений індоламін, що містить дві функціональні групи: 5-метоксигрупу та N-ацетильний бічний ланцюг, які визначають його специфічність та амфіфільність. Біосинтез МТ починається з його попередника триптофану, і складається з чотирьох ферментативних етапів, але, як відомо, беруть участь принаймні шість ферментів. У біосинтезі МТ серотонін-N-ацетилтрансфераза є ферментом, що обмежує швидкість, а СТ є важливим проміжним продуктом [3, 4, 5].

Початковим етапом біогенезу мелатоніну є гідроксилювання молекули триптофану в п'ятому положенні індольного ядра з утворення 5-гідрокситриптофану, яке каталізує триптофан-5-гідроксилаза. 5-

гідрокситриптофан піддається декарбоксілюванню з утворенням 5-гідрокситриптаміну (серотоніну). Реакцію каталізує гідрокситриптофан-декарбоксилаза. Серотонін в епіфізарних клітинах піддається N-ацетилюванню з утворенням N-ацетилсеротоніну під дією серітонінацетилтрансферази. Останній з допомогою ключового ферменту синтезу мелатоніну – O-метилтрансферази, яка перетворює 5-гідроксигрупу ідолного на метоксигрупу, завершує утворення мелатоніну. Донором метальної групи в цій реакції є S-аденозилметіонін. Мелатонін не накопичується пінеалоцитами, а одразу надходить у кров і транспортується у комплексі з альбуміном, а також гемоглобіном (70%).

Період напіврозпаду МТ в кровообігу, як правило, короткий і коливається в діапазоні 30-60 хв [6], у середньому складає 28,4 хвилини. Рецептори для мелатоніну знайдені на клітинах мембран практично всіх органів, а також у ядрах (може діяти за цитозольним механізмом). Біологічний ефект мелатоніну полягає у гальмуванні секреції гонадотропінів, тиреоїдних гормонів, соматотропну, гормонів наднирників. Показано, що мелатонін викликає надзвичайно специфічну гальмівну дію – прискорює процес засинання і на електроенцефалограмі викликає картину, що відповідає повільно хвильовому сну. Крім ролі універсального синхронізатора ендогенних біологічних ритмів, мелатонін проявляє антиоксидантні властивості. Встановлено захисні властивості мелатоніну щодо ДНК при дії іонізуючої радіації. Мелатонін активує глутанінпероксидазу та інактивує нітрикоксидазу.

Мелатонін активує імунні клітини через стимуляцію продукції цАМФ, вироблення імунокомпетентними клітинами опіоїдних пептидів. У свою чергу, імунна система регулює секрецію мелатоніну. Так у-інтерферон стимулює синтез мелатоніну епіфізом. Спектр ефектів мелатоніну надто широкий. До них належить також регуляція статевого дозрівання, участь у регуляції сну, функції шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної системи, антистресорні ефекти, проти судомна дія. Продукція епіфізом мелатоніну

здійснюється у вечірні години в темну фазу доби). На світлі продукція мелатоніну пригнічується. У нічний час доби симпатичні нервові закінчення секретиують норадреналін, який діє переважно на α -адренорецептори пінеалоцитів, стимулюючи синтез мелатоніну. На світлі продукція норадреналіну і відповідно продукція мелатоніну знижуються. Синтезований у пінеалоцитах мелатонін надходить у кров, де зв'язується з альбумінами (транспортна форма мелатоніну). В органах і тканинах-мішенях мелатонін звільняється від альбуміну і зв'язується з специфічними рецепторами на мембрані клітини-мішені. Зв'язування з рецепторами відбувається за рахунок метильної групи, що розташована у 5-му положенні індольного кільця мелатоніну. Потім, гормон-рецепторний комплекс проникає в ядро клітини і реалізує свою дію на рівні ядерного хроматину. Не зв'язаний з рецептором вільний мелатонін швидко гідроксильється в шостому положенні індольного кільця. Потім, у печінці відбувається сульфатна (за участю ФАФС – фосфоаденозилфосфосульфату та сульфотрансферази) або глюкоронова (за участю УДФ-глюкоронової кислоти й УДФ-глюкоронілтрансферази) кон'югації утвореного гідроксипохідного триптофану (шляхом сульфатної кон'югації метаболізується 70-80% мелатоніну). Високі концентрації МТ стимулюють секрецію СТ епіфізом, а низькі пригнічують.

МТ має амфіфільні властивості, що дозволяє легко дифундувати та перетинати всі мембрани. Завдяки своїм численним діям МТ працює як циркадний регулятор, природний антиоксидант, протизапальний і онкостатичний засіб, на додаток до багатьох інших функцій [8, 9]. Що стосується протизапальних і циркадних регуляторних функцій, дослідження Hobson та ін., 2018 показує кореляцію між циркадним годинником та імунною системою. Підкреслюється, що МТ є потужним з точки зору циркадної регуляції проліферації лімфоцитів, посилення фагоцитозу та стимулювання виробництва цитокінів, що є необхідним для нормального розвитку вагітності. Таким чином, в умовах акушерства та росту плода МТ є важливим для попередження передчасних пологів, гестаційного діабету і

пreekлампсії [10, 11, 12].

Більшість ендogenous виробництва МТ відбувається в ШЗ, що регулюється рівнем світла. Проте дослідження McCarthy R 2019 з використанням тканин плаценти та яєчників людини повідомляють про ферменти, що синтезують мелатонін, здатні перетворювати СТ на МТ. Такі непінеальні джерела не регулюються світлом і тому не демонструють циркадних коливань. Однак систематичної оцінки метаболізму ендogenous циркулюючого МТ під час прогресування вагітності та визначення плаценти як джерела МТ під час вагітності не повідомлялося [26].

Низьке вироблення МТ в епіфізі може спричинити розвиток спонтанного аборт у випадках, коли аномалії матки та/або хромосомні аномалії були виключені. Повторна втрата вагітності вважається пов'язана з окисним пошкодженням та імунологічним дисбалансом; у цьому контексті мелатонін діє як прямий потужний поглинач вільних радикалів з імуномодулюючою дією. Крім того, МТ стимулює секрецію прогестерону та пригнічує синтез простагландинів, які є потужними індукторами викидня та передчасних пологів [13, 14, 15].

МТ має вплив на індукцію та блокування апоптозу ворсинчастого цитотрофобласта, сприяє розвитку синцитіотрофобласту завдяки паракринній, аутокринній та/або внутрішньокринній дії рецепторів МТ1 і МТ2 у плаценті [16, 17, 18], які використовуються плацентою для підтримки балансу між цитотрофобластом ворсинок і синцитіотрофобластом, таким чином, сприяє нормальному розвитку плаценти. Злиття цитотрофобластів ворсинок клітин утворює синцитіотрофобласт за допомогою регульованого МТ процесу [19].

Крім того, плацентарний МТ взаємодіє з рецепторами МТ1 і МТ2 та активними формами кисню, щоб зменшити окисне пошкодження плаценти. Оскільки МТ захищає плаценту від антиоксидантної дії, він отримав роль регулятора плацентарного гомеостазу [20]. У першому триместрі вагітності рецептор МТ1 більш важливий для сприяння синціалізації цитотрофобласту

ворсинок шляхом захисту трофобластичних клітин від окислювальних пошкоджень і посилення апоптозу в змінених [21].

Участь СТ під час вагітності є недостатньо вивченою. СТ є філогенетично давнім нейромедіатором, який широко поширений у ключових областях мозку, впливаючи на емоційний стан, імпульсивність, навчання та пам'ять, увагу, сон, агресію та нейровегетативний контроль [22]. Також знаходиться разом з МТ в ентерохромафінних клітинах кишечника – аподокитах, сукупність яких є особливим ендокринним органом, що належить до системи APUD (Amine Precurse Uptake and Decarboxylation), тромбоцитах, тучних клітинах сполучної тканини; епітелії бронхів, яєчників, клітинах щитоподібної залози, які також належать до системи APUD [23]. Вважається, що при загрозі викидня збільшується кількість СТ, що може призвести до індукції звичних абортів [24].

Доказова база ефективності МТ та СТ наразі формується, однак, аналіз частоти позитивного перебігу вагітності у пацієток показав суттєве значення впливу на перебіг вагітності та пологів, наявність ускладнень при порушенні синтезу [25, 26]. Дотримання режиму сну та відпочинку також сприяють позитивному ефекту.

Як відомо з досліджень Де Алмейда Чуффа та ін., 2019, важливими є основні функції МТ, такі як децидуалізація та імплантація, що робить цей період визначальним для нормального розвитку вагітності, тому отримані результати можуть використовуватися для прогнозування подальшого перебігу вагітності та результатів пологів [7]. У зв'язку з цим нами проведено аналіз функціонального стану ШТ при нормальному перебігу вагітності, пологів та ускладненому перебігу.

Визначення МТ, СТ проведено у вагітних основної та контрольної груп.

Результати вагітності та пологів є не втішними в обох групах: ми розглядали КГ, як групу здорових вагітних, у яких перший триместр вагітності перебігав без ускладнень, однак результати подальшого

перебігу вагітності та пологів суттєво не відрізнялися у групах. У зв'язку з цим нами сформовано підгрупи залежно від подальшого нормального перебігу вагітності, пологів, та ускладненого перебігу вагітності, пологів. Ускладнення наведено у таблиці 6.1 та рисунку 6.1.

Таблиця 6.1

Результати вагітності та пологів

	Основна група (n=23)	Контрольна група (n=44)
Нормальні пологи	9 (39,13 %)	21 (47,72%)
Передчасний розрив плодових оболонок	3 (13,04 %)	4 (9,09 %)
Аномалії пологової діяльності	2 (8,7 %)	7 (15,91 %)
Багатоводдя	1 (4,35 %)	1 (2,27 %)
Передчасні пологи	1 (4,35 %)	3 (6,82 %)
Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти	1 (4,35 %)	2 (4,55 %) (рівень МТ достовірно знижений у одному випадку)
Дисфункція плаценти	3 (13,04 %)	-
Синдром затримки розвитку плоду	1 (4,35 %)	-
Дистрес в пологах	1 (4,35 %)	4 (9,09 %)
Гестоз	1 (4,35 %)	1 (2,27 %)

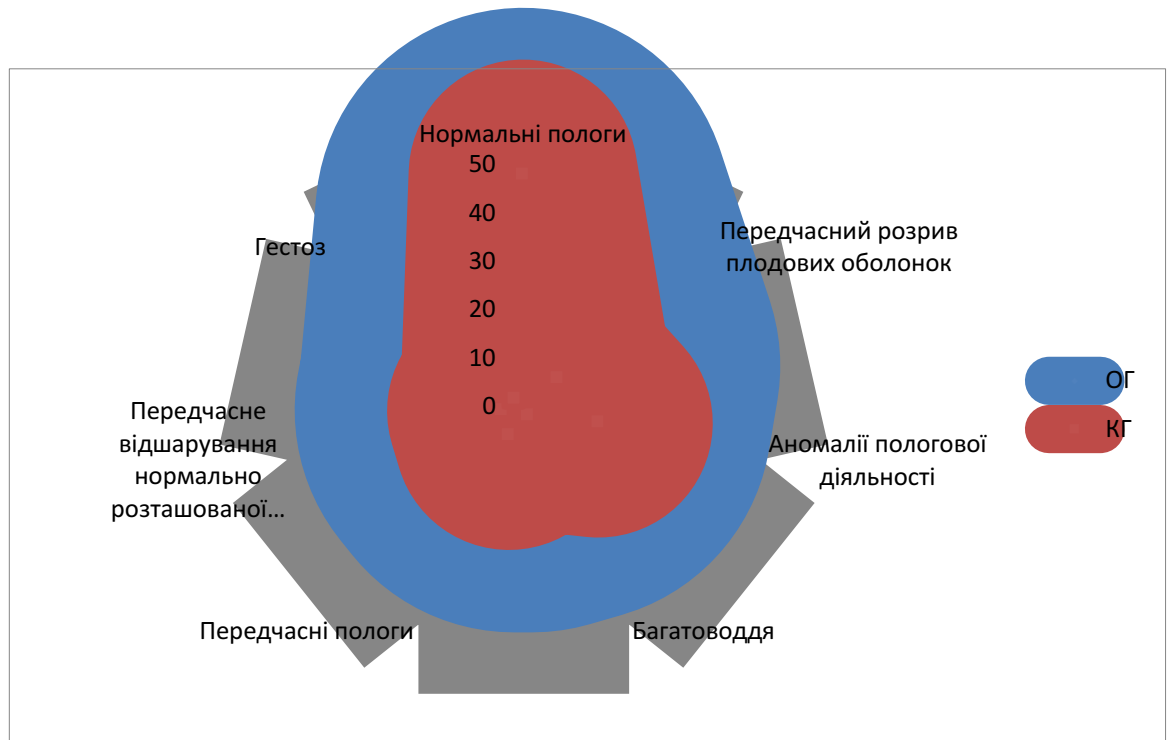


Рис. 6.1. Схематичне зображення перебігу вагітності та пологів у вагітних контрольної та основної груп.

З отриманих результатів можна зробити висновки про незначну відмінність у кількості ускладнень двох груп, крім дисфункції плаценти та синдрому затримки розвитку плоду, які були тільки у основній групі, гестозів, які виявлялися у основній групі вдвічі частіше. Однак дистрес у пологах, аномалії пологової діяльності виявлено вдвічі частіше у контрольній групі. Таким чином, ускладнення, пов'язані з функціонуванням плаценти, спостерігалися саме у основній групі, що підтверджує результати нашого дослідження про вплив МТ на розвиток хоріону та плаценти.

Кесаревим розтином завершено вагітність та пологи у 12 випадках контрольної групи (27,3 %), з яких у половини випадків ургентний кесарів розтин (50 %). У основній групі аналогічна ситуація – 12 випадків кесаревого розтину (30 %), однак ургентний кесарів розтин у одному випадку (8,3 %). Основні покази до кесаревого розтину у групах – рубець на матці, аномалії пологової діяльності, що не піддаються медикаментозній корекції, сідничне передлежання. Виконано кесаревий розтин у обох групах з передчасним

відшаруванням нормально розташованої плаценти. Таким чином суттєвих відмінностей кількості та результатів оперативних пологів не виявлено.

В результаті роботи виявлено, що показник рівня МТ та СТ залежить від розмірів РХГ, тому нами проводився розрахунок гормонів ШЗ залежно від розмірів РХГ – до 1 см та більше 1 см. Для визначення достовірності показників отримані результати порівнювали з контрольною групою, де вагітність та пологи були з нормальним перебігом (табл. 6.2, рис. 6.2).

Таблиця 6.2

**Порівняльна характеристика кількості мелатоніну (пг/мл)
та серотоніну (нг/мл) у основній та контрольній групах при
різних розмірах ретрохоріальної гематоми при нормальному та
ускладненому перебігу вагітності, пологів**

	КГ (n=44: -21 з нормальним перебігом, -23 з ускладнени м)	ОГ РХГ до 1 см (n=17: -6 з нормальним перебігом, -11 з ускладненим)	ОГ РХГ більше 1 см (n=6: -3 з нормальним перебігом, -3 з ускладненим)
Мелатонін	-124,9±15,84 -123,7±14,29	-82,99±27,52 -68,7±7,1**	-86,35±7,55* -101,6 ±33,32
Серотонін	-354,48±61,57 -654±138,57*	-537,13±168,76 -690,03±105,2**	-783,89±160,93** -622,17±147,65*

Примітка

*p < 0,05

**p < 0,001

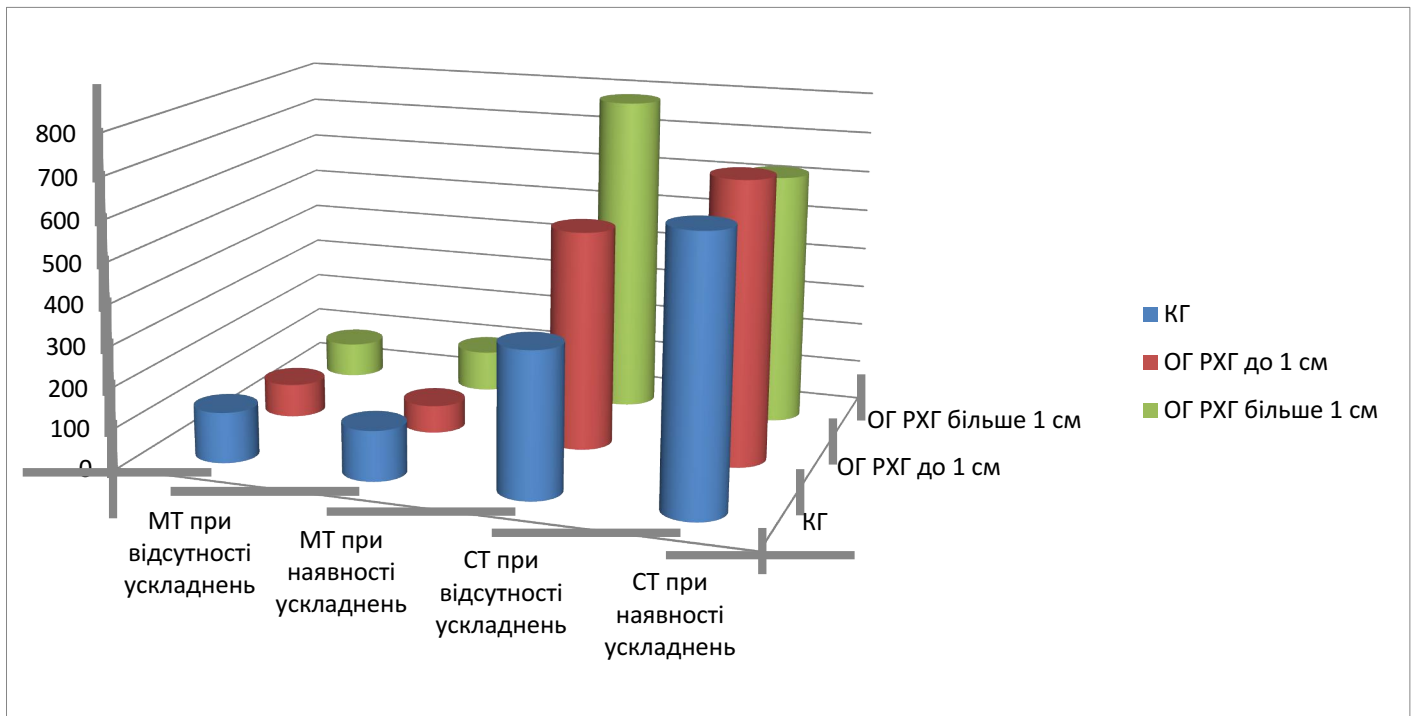


Рис. 6.2. Дані порівняльної характеристики основної та контрольної груп залежно від кількості мелатоніну (пг/мл) та серотоніну (нг/мл) при різних розмірах ретрохоріальної гематоми при нормальному та ускладненому перебігу вагітності, пологів.

Згідно отриманих результатів встановлено наявність РХГ до 1 см втричі частіше, при цьому рівень МТ не є достовірно нижчий при порівнянні з КГ ($p > 0,05$) однак при РХГ, яка більше 1 см та є небезпечною для ембріона спостерігається достовірно зниження у випадку подальшого нормального перебігу вагітності та пологів. При подальшому ускладненому перебігу вагітності при РХГ до 1 см спостерігається значно виражене достовірно зниження МТ ($p < 0,001$), на відміну від РХГ більше 1 см, де при ускладненому перебігу вагітності не виявлено достовірної різниці ($p > 0,05$).

У своєму дослідженні Карсі, 2019, стверджує, що подібно до того, як плацентарний МТ може проникати в кров матері, МТ плазми матері може переходити в плаценту без змін. У плаценті МТ, як вважають, захищає мононуклеарні ворсинчасті цитотрофобласти від апоптозу, тому вони здатні безперервно регенерувати, зливаючись із шаром синцитіотрофобласта та підтримувати його здоровим. Цей шар знаходиться в прямому контакті з

материнською кров'ю і забезпечує обмін газів, поживних речовин і відходів. Одним із можливих пояснень початкового зниження рівня мелатоніну в сироватці крові в першому триместрі є те, що плацентарні мітохондрії та поліморфноядерні лейкоцити генерують велику кількість супероксидних вільних радикалів, що може призвести до тимчасового зниження рівня мелатоніну в сироватці крові матері, щоб захистити тканини, що розвиваються, від окисного стресу [22]. Результати нашого дослідження частково підтвердили результати – у основній групі при РХГ до 1 см з подальшим ускладненим перебігом вагітності та пологів рівень МТ є достовірно зниженим, тому наступним завданням нашого дослідження було визначення СТ, який є проміжним гормоном для синтезу МТ.

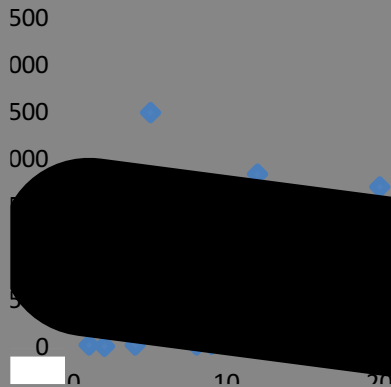
Кількість СТ на відміну від мелатоніну є підвищеною у всіх підгрупах, не дивлячись на те, що СТ є проміжним гормоном у синтезі МТ, тому нами проведено визначення кореляційного взаємозв'язку у підгрупах. Підвищення СТ майже вдвічі у основній групі у порівнянні з контрольною групою, де вагітність та пологи перебігали без ускладнень, спостерігається як при РХГ більше 1 см, так і при РХГ менше 1 см. Також виявлено підвищення СТ у контрольній групі, де вагітність та пологи були з ускладненнями. Отримані результати кореляційного аналізу відображено у таблиці 3.

Таблиця 6.3

Результати кореляційного аналізу кількості мелатоніну (пг/мл) та серотоніну (нг/мл) у основній та контрольній групах при різних розмірах ретрохоріальної гематоми при нормальному та ускладненому перебігу вагітності, пологів

	КГ	ОГ РХГ до 1 см	ОГ РХГ більше 1 см
3 нормальним перебігом вагітності	R=-0,14	R = -0,05	R = 0,97
3 ускладненим перебігом вагітності	R = 0,39	R = -0,3	R = 0,77

нрку 6.3.



стонином у вагітних контрольної групи з подальшим ускладненим перебігом вагітності та пологів.

Встановлено позитивні взаємозв'язки у контрольній групі з ускладненим перебігом другої половини вагітності, пологів та сильні позитивні взаємозв'язки у випадку РХГ більше 1 см не залежно від подальшого перебігу вагітності. Таким чином можна зробити висновок про порушення синтезу МТ у ЦНС. Підтвердженням нашої думки є отримані результати ХГТ, який у вагітних основної групи склав $53,63 \pm 2,56$ нг/мл, контрольної $45,85 \pm 3,71$ нг/мл. Таким чином достовірної різниці не виявлено ($p=0,05$) не дивлячись на наявність РХГ. Також не виявлено достовірної різниці при подальшому нормальному та ускладненому перебігу вагітності.

У вагітних основної групи, що склали 40 жінок, майже у всіх був підвищений серотонін, крім 4 жінок (10%). Всі вони перебували в стані тривоги та страху за майбутню дитину та результат вагітності, що за даними науковців призвело би до зниження показників. Але у 90% випадків ми маємо значно підвищену концентрацію серотоніну. Це

можна пояснити гіпопрогестеронемією у жінок з загрозою викидня. Тому розглядаємо зміну концентрації серотоніну як вторинний процес, що не потребує специфічного лікування. Натомість обов'язковим є призначення препаратів прогестерону.

У випадку появи кров'янистих виділень, наявності ретрохоріальної гематоми та ознак загрози переривання вагітності призначаються препарати прогестерону до 18-22 тижнів вагітності, що було призначено всім вагітним основної групи. Однак, нами призначено прогестерон до 36 тижнів вагітності 9 вагітним основної групи. Прогестерон призначено за згодою пацієнтів, протипоказів до призначення прогестерону до 36 тижнів вагітності не було. В результаті нормальних пологів у восьми випадках та кесаревому розтині у одному випадку, народилися живі доношені малюки з середньою масою тіла 3767,8 грам. По шкалі Апгар одна дитина 9-10 балів, одна дитина 9-9 балів, семеро – 8-9 балів. Для порівняння визначено аналогічні показники у вагітних контрольної та основної групи, що приймали прогестерон до 22 тижнів вагітності. Встановлено середнє значення маси тіла у основній групі з прогестероном до 22 тижнів 2043,4 грам, по шкалі Апгар 8-9 балів 13 дітей, 8-8 балів 3 дитини, 7-8 балів 6 дітей, 7-9 балів одна дитина, 6-7 балів одна дитина. У контрольній групі маса тіла 3280,9 грам, по шкалі Апгар 9-10 балів одна дитина, 8-10 балів одна дитина, 8-9 балів 25 дітей, 8-8 балів 3 дитини, 7-8 балів 7 дітей, 7-9 балів одна дитина, 7-7 балів двоє дітей, 6-7 балів троє дітей, 3-5 одна дитина (табл.6.4).

Результати пологів

	Контрольна група	Основна група застосування прогестерону до 36 тижнів вагітності	Група порівняння застосування прогестерону до 22 тижнів вагітності
Вага новонароджених, грам	3280,9	3767,8	2043,4
Апгар 9-10 балів	2,5 %	12,5 %	
Апгар 9-9 балів		12,5 %	
Апгар 8-9 балів	59,2 %	88 %	54,2 %
Апгар 8-8 балів	6,9 %		12,5 %
Апгар 7-7 балів, 7-8, 7-9	22,8 %		29,2 %
Апгар 6-7 балів	6,1 %		4,1 %
Апгар 3-5 балів	2,5 %		

Нормальний рівень ХГТ може бути доказом функціонування хоріону та збереження вагітності, не дивлячись на достовірне зниження МТ. Значне підвищення рівня СТ та недостатній рівень МТ може свідчити про порушення синтезу МТ центрального генезу, у той час підвищення МТ при РХГ більше 1 см може бути обумовлено підвищенням синтезу як у ЦНС, як реакції на стрес для компенсації та нормалізації стану плода в екстремальних умовах порушення кровопостачання для подальшого розвитку вагітності. Отримані результати є важливими для формування рекомендацій дотримання

режиму сну та відпочинку для повноцінного утворення МТ у ЦНС.

Висновки.

1. У випадку загрози переривання вагітності у першому триместрі з утворенням ретрохоріальної гематоми у подальшому зберігаються ризики ускладненого перебігу вагітності у 60,87 % випадків.

2. При визначенні гормонів шишковидній залозі встановлено наявність достовірного збільшення серотоніну з одночасним достовірним зниженням мелатоніну зі збереженням позитивного взаємозв'язку між гормонами, що свідчить про порушення синтезу мелатоніну у ЦНС. Підтвердженням є нормальний рівень хоріонічного гонадотропіну та збереження життєздатності ембріонів.

3. Оскільки встановлено порушення утворення гормонів у шишкоподібній залозі, дотримання рекомендацій щодо повноцінного відпочинку може позитивно вплинути на подальші результати вагітності та пологів.

ВИСНОВКИ

1. При загрозовому аборті та наявній ретрохоріальній гематомі до 1 см ми виявили достовірне зниження рівня мелатоніну в крові ($63,61 \pm 12,08$ пг/мл) ($p < 0,001$). При ретрохоріальній гематомі більше 1 см спостерігається тенденція до підвищення рівня мелатоніну в крові до $127,7 \pm 52,04$ пг/мл ($p > 0,05$). Існує позитивний кореляційний зв'язок (0,451) з розмірами ретрохоріальної гематоми. Тобто, можна говорити про регулюючий вплив мелатоніну на перебіг вагітності та його позахоріальне компенсаторне підвищення, як реакції на стрес. Слід відмітити, що рівень серотоніну в крові у вагітних з загрозовим абортom підвищений $690,03 \pm 105,2$ пг/мл ($p < 0,05$) не залежно від розмірів ретрохоріальної гематоми.

2. У вагітних при загрози абортu з наявною ретрохоріальною гематомою та життєздатнім ембріоном спостерігається збереження гормональної функції хоріону, зокрема рівень хоріонічного гонадотропіну $45,85 \pm 3,71$ нг/мл ($p \geq 0,05$) та PAPP-A $3,12 \pm 1,07$ мМо/мл ($p > 0,05$), що не відрізняється від показників контрольної групи.

3. Розміри ретрохоріальної гематоми у жінок із загрозовим абортom у 8-9 тижнів виявляються з однаковою частотою, як до 1 см, так і більше 1 см, у 10-12 тижнів вдвічі частіше при розмірах до 1 см.

4. У жінок із загрозовим абортom виявлено кореляційний взаємозв'язок між мелатоніном і асоційованим з вагітністю протеїном А плазми, який залежав від перебігу вагітності. При прогресуванні вагітності, яка закінчилася фізіологічними пологами встановлено позитивний кореляційний зв'язок (0,6). При наявності ретрохоріальної гематоми більше 1 см виявлено сильний негативний кореляційний взаємозв'язок (-1), а при ретрохоріальних гематомах менше 1 см його не виявлено (0,2).

5. Визначення в крові рівня мелатоніну та асоційованому з

вагітністю протеїну А плазми може бути використано для прогнозування перебігу вагітності та пологів. У випадку зниження одного з показників та підвищення іншого слід очікувати ускладнений перебіг вагітності та пологів.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У випадку появи кров'янистих виділень, наявності ретрохоріальної гематоми та ознак загрози при знижених показниках мелатоніну з одночасним підвищенням рівня серотоніну в крові рекомендовано призначати препарати прогестерону у середніх терапевтичних дозах, що сприяє покращенню подальшого перебігу та пролонгуванню вагітності.
2. Одночасне визначення в крові вмісту мелатоніну та асоційованого з вагітністю протеїном-А плазми можна використовувати для прогнозування ускладнень вагітності та пологів, своєчасної їх профілактики. Тобто, при зниженні в крові рівня мелатоніну та підвищенні асоційованого з вагітністю протеїну-А плазми слід очікувати ускладненого перебігу вагітності та пологів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. 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)
2. 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
3. Бербець А. Деякі показники гормонального та імунного статусу у вагітних з плацентарною недостатністю. 99 підсумкова наукова конференція професорсько-викладацького складу БДМУ; 12, 14, 19 лютого 2018 року; Чернівці: БДМУ; 2018. р. 186.
4. Бербець АМ, Барбе АМ, Юзько ОМ. Світло і вагітність - результати експерименту. Клінічна та експериментальна патологія. 2017;16(4):13-7 156. Западнюк ІП, Западнюк ВІ, Захарія ЕА, Западнюк БВ. Лабораторные животные: разведение, содержание, использование в эксперименте. Київ: Вища школа; 1984. 383 р.
5. 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/coly7i2.100](https://doi.org/10.22494/coly7i2.100)
6. Бербець АМ. Зміни сну, гормонального балансу та цитокінового профілю у вагітних з плацентарною недостатністю. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2018;41(1):20-5
7. Бербець АМ. Мелатонін, прозапальні цитокіни та плацентарна недостатність. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2018;22(2):24-6
8. Бербець АМ. Плацентарна недостатність, мелатонін, про- та протизапальні цитокіни. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2018;21(1):37-40

9. 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)
10. Бербець АМ. Розлади сну та зміни концентрацій мелатоніну в слині вагітних із плацентарною недостатністю, реалізованою у вигляді затримки внутрішньоутробного росту. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2019;23(1):60-6
11. Бербець АМ. Розлади сну у вагітних із затримкою внутрішньоутробного розвитку плода. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2018;22(1):160-3
12. Бербець АМ. Шишкоподібна залоза, репродуктивна система та вагітність. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2017;23(1):20-2
13. 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)
14. Бойчук АВ, Овчарук ВВ, І ХО. Діагностика й корекція порушень у вагітних із дисфункцією плаценти. *Ob Gyn Genetics*. 2017;3(2):5-7.
15. 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.
16. Вдовиченко С., Сальніков С. Шляхи зниження перинатальної патології при ретрохоріальних гематомах та аномалії розташування плаценти. *Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики*, 2022, 2 (2):13-18. <https://doi.org/10.52705/2788-6190-2022-02-2>
17. Вдовиченко, С., Жук, С., Сальніков С. Акушерські та перинатальні аспекти ретрохоріальних гематом. *Репродуктивне здоров'я жінки*, 2021, (7-8), 51–56. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.7-8.2021.250834>

- 18.Вдовиченко, С., Сальніков, С. Невиношування у жінок з ретрохоріальними гематомами у І триместрі. Репродуктивне здоров'я жінки, 2021, (9-10), 73–78. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.8.2022.272543>
- 19.Венцківський БМ, редактор. Екстремальні стани в акушерстві та гінекології. Київ; 2017. 166 с.
- 20.Злотнік О. Перебіг неврологічних захворювань у період вагітності: проблеми для акушерства. Медичні аспекти здоров'я жінки. 2021;1:5-8.
- 21.Лісова КМ, Каліновська ІВ, Токар ПЮ. Зміни гормонального статусу у вагітних з невинношуванням у ранні терміни гестації. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2020;10(4):35-40. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.X.4.38.2020.3>
- 22.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)
- 23.Ошовський ВІ, Ніколенко МІ, Полякова ЄМ. Результати вагітностей у пацієнок з надзвичайно високим співвідношенням sFlt-1/PIGF: 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)
- 24.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)
- 25.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.
- 26.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)

- 27.Пушкашу АВ, Приймак СГ. Вплив серотоніну на перебіг вагітності в першому триместрі. Клінічна та експериментальна патологія 2023. Т.22, No3 (85): 36-41. <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXII.3.85.2023.06>
- 28.Пушкашу АВ, Семеняк АВ. Роль мелатоніну при ускладненому перебігу вагітності. 2023; 2 (48): 92-97. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIII.2.48.2023.13>
- 29.Пушкашу АВ, Юзько ОМ. Мелатонін і репродуктивна функція жінки. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2022; 4: 81–88. <https://doi.org/10.24061/1727-0847.21.4.2022.50>
- 30.Пушкашу АВ. Функціональний стан шишковидного тіла у жінок із загрозливим абортom в першому триместрі – подальші перспективи вагітності. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина, 8(4(50)): 118–124. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIII.4.50.2023.17>
- 31.Романенко ТГ. Плацентарна дисфункція як предиктор невиношування вагітності. Reprod Endo. 2017;33(1):77-82
- 32.Свиридова НК, Белкіна Ю, Карпенко НО. Особливості застосування мелатоніну в сучасних умовах - успішний досвід і нові можливості. Український терапевтичний журнал. 2021;3:47-59. doi:[10.30978/иТ2021-3-47](https://doi.org/10.30978/иТ2021-3-47)
- 33.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/^2019.140.59](https://doi.org/10.15574/^2019.140.59)
- 34.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.
- 35.Соловей ВМ. Діагностика плацентарної дисфункції та прогнозування перинатальних ускладнень у жінок із невиношуванням у ранні терміни

- гестації (огляд літератури). Клінічна та експериментальна патологія. 2020;19(2):91-917
36. 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)
37. Ткачук РР. Перебіг вагітності та пологів у жінок із вегетативною дисфункцією, профілактика акушерських та перинатальних ускладнень [дисертація]. Київ; 2020. 206 с.
38. 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)
39. Яковлева ЕА, Демина ОВ, Бабаджанян ЕН, Яковенко ЕА. Плацентарная дисфункция. Міжнародний медичний журнал. 2017(2):47-51
40. Aggarwal R, Jain AK, Mittal P, Kohli M, et al. Association of pro- and anti-inflammatory cytokines in preeclampsia. J Clin Lab Anal. 2019 May;33(4):e22834. doi: [10.1002/jcla.22834](https://doi.org/10.1002/jcla.22834).
41. Aggarwal R, Jain AK, Mittal P, Kohli M, et al. Association of pro- and anti-inflammatory cytokines in preeclampsia. J Clin Lab Anal. 2019 May;33(4):e22834. doi: [10.1002/jcla.22834](https://doi.org/10.1002/jcla.22834).
42. Ahmadi Z, Bakouei F, Bakhtiari A. Maternal sleep quality in late pregnancy: The association between preterm birth and sleep quality. Caspian J of Reprod Med. 2019;5(1):17-22
43. Al-Azemi M, Raghupathy R, Azizieh F. Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine profiles in fetal growth restriction. Clin Exp Obstet Gynecol. 2017;44(1):98-103
44. Al-Kuraishi AH, Khalil HI, Hasan HH, Al-Kuraishy HM. Are alterations in melatonin and inflammatory cytokine serum levels linked with recurrent

- abortion in pregnant women with acute toxoplasmosis: The interacted nexus. *J Pak Med Assoc.* 2021 Dec;71(Suppl 8)(12):S22-S26. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35130212>.
45. Albonici L, Benvenuto M, Focaccetti C, Cifaldi L, Miele MT, Limana F, et al. PlGF Immunological Impact during Pregnancy. *Int J Mol Sci.* 2020;21(22) 128.
- Bligh LN, Greer RM, Kumar S. The relationship between maternal placental growth factor levels and intrapartum fetal compromise. *Placenta.* 2018;48:63-7
46. Álvarez-Cabrera MC, Barrientos-Galeana E, Barrera-García A, Osorio-Caballero M, Acevedo JF, Flores-Herrera O, et al. Secretion of heat shock -60, -70 kD protein, IL-1 β and TNF α levels in serum of a term normal pregnancy and patients with pre-eclampsia development. *J Cell Mol Med.* 2018;22(11):5748-52
47. 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)
48. 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)
49. Arnao MB, Hernandez-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)
50. Asato K, Mekar K, Heshiki C. 2021. Subchorionic hematoma occurs more frequently in in vitro fertilization pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 181:41-4.12.
- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R. 2020. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 4:295-306.
51. 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)

52. Audette MC, Levytska K, Lye SJ, Melamed N, Kingdom JC. Parental ethnicity and placental maternal vascular malperfusion pathology in healthy nulliparous women. *Placenta*. 2018;66:40-6
53. 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
54. 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
55. 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)
56. 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)
57. Berbets A, Barbe A, Andriiets O, Andriiets A, Yuzko O. Melatonin levels decrease in umbilical blood in case of intrauterine growth restriction. *Journal of Medicine and Life*. 2020;13(4):548-53
58. Berbets A, Barbe A, Yuzko O. Constant light exposure terminates pregnancy in rats with pineal gland dysfunction, low melatonin level and pro-inflammatory response. *Melatonin Research*. 2019;2(4):9-24
59. Berbets A, Davydenko I, Barbe A, Konkov D, Albota O, Yuzko O. Melatonin 1A and 1B Receptors' Expression Decreases in the Placenta of Women with Fetal Growth Restriction. *Reproductive Sciences*. 2020;28:197-206
60. Berbets A, Davydenko I, Barbe A, Konkov D, et al. Melatonin 1A and 1B Receptors' Expression Decreases in the Placenta of Women with Fetal Growth Restriction. *Reprod Sci*. 2020;28:197-206.

61. Berbets A, Konkov D, Bulavenko O, Taran O, Bakun O. Melatonin, placental growth factor and placental hormones at placental insufficiency. *Cell and Organ Transplantol.* 2019;7(2):103-7
62. Berbets A, Koval H, Barbe A, Albota O, Yuzko O. Melatonin decreases and cytokines increase in women with placental insufficiency. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine.* 2021;34(3):373-8
63. Berbets A. Plasma levels of melatonin, certain cytokines and placental growth factor at non-pharmacological correction of pineal function in pregnant women with intrauterine growth restriction. *Cell and Organ Transplantol.* 2020;8(2):104-8
64. Boskabadi H, Moradi A, Zakerihamidi M. Interleukins in diagnosis of perinatal asphyxia: A systematic review. *Int J Reprod Biomed.* 2019;17(5):303-14
65. Broere-Brown ZA, Schalekamp-Timmermans S, Jaddoe VWV, Steegers EAP. Fetal Growth and Placental Growth Factor Umbilical Cord Blood Levels. *Fetal Diagn Ther.* 2018;43(1):26-33
66. Burton GI, Jauniaux E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2S):S745-S61
67. 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
68. 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. 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)
69. Chuffa LGA, Lupi LA, Cuciello MS, Silveira HS, Reiter RJ, Seiva FRF. Melatonin Promotes Uterine and Placental Health: Potential Molecular Mechanisms. 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](#)

70. Carlomagno G, Minini M, Tilotta M, Unfer V. From Implantation to Birth: Insight into Molecular Melatonin Functions. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2018[cited 2023 Apr 18];19(9):2802. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/19/9/2802> doi: [10.3390/ijms19092802](#)
71. 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](#)
72. Cecon E, Oishi A, Jockers R. Melatonin receptors: molecular pharmacology and signalling in the context of system bias. *Br J Pharmacol.* 2018;175(16):3263-80 [10.1111/bph.13950](#).
73. Chatuphonprasert W, Jarukamjorn K, Ellinger I. Physiology and Pathophysiology of Steroid Biosynthesis, Transport and Metabolism in the Human Placenta. *Front Pharmacol.* 2018;9:1027
74. Chaudhry SK, Susser LC. Considerations in Treating Insomnia During Pregnancy: A Literature Review. *Psychosomatics.* 2018;59(4):341-8
75. Chehroudi C, Kim H, Wright TE, Collier AC. Dysregulation of inflammatory cytokines and inhibition of VEGFA in the human umbilical cord are associated with negative pregnancy outcomes. *Placenta.* 2019;87:16-22
76. Chiarello DI, Abad C, Rojas D, Toledo F, et al. Oxidative stress: Normal pregnancy versus preeclampsia. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020 Feb 1;1866(2):165354. doi: [10.1016/j.bbadis.2018.12.005](#).
77. Chitimus DM, Popescu MR, Voiculescu SE, Panaitescu AM, Pavel B, Zagrean L, Zagrean AM. Melatonin's Impact on Antioxidative and Anti-Inflammatory Reprogramming in Homeostasis and Disease. *Biomolecules.* 2020 Aug 20;10(9):1211. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32825327>. doi: [10.3390/biom10091211](#).
78. Chuffa LGA, Lupi LA, Cuciolo MS, Silveira HS, Reiter RJ, Seiva FRF. Melatonin Promotes Uterine and Placental Health: Potential Molecular Mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2019;21(1)

79. 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.* 2019 Dec 31;21(1):300. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31906255>. doi: 10.3390/ijms21010300.
80. Chuffa LGA, Luppi LA, Cuciello MS, Silveira HS, Reiter RJ, Seiva FRFS. Melatonin promotes uterine and placental health: Potential molecular mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2019; 21(1):300. doi:<https://doi.org/10.3390/ijms21010300>. [Crossref] [Web of Science ®], [Google Scholar]
81. Çintesun E, Çintesun FNİ, Mammadova N, Çelik Ç. The influence of vaginal progesterone on Uterine Artery Pulsatility Index. *Ginekologia Polska.* 2021;0(0)
82. 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)
83. Cipolla-Neto J, Amaral FG, Soares-Jr JM, Gallo CC, Furtado A, [et al.]. The crosstalk between melatonin and sex steroid hormones. *Neuroendocrinology.* 2021
84. Coomarasamy A, Devall AJ, Brosens JJ, Quenby S, Stephenson MD, Sierra S, Christiansen OB, Small R, Brewin J, Roberts TE, Dhillon-Smith R, Harb H, Noordali H, Papadopoulou A, Eapen A, Prior M, Di Renzo GC, Hinshaw K, Mol BW, Lumsden MA, Khalaf Y, Shennan A, Goddijn M, van Wely M, Al-Memar M, Bennett P, Bourne T, Rai R, Regan L, Gallos ID. Micronized vaginal progesterone to prevent miscarriage: a critical evaluation of randomized evidence. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Aug;223(2):167-176. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32008730>. doi: 10.1016/j.ajog.2019.12.006.
85. Coomarasamy A, Harb HM, Devall AJ, Cheed V, Roberts TE, Goranitis I, Ogwulu CB, Williams HM, Gallos ID, Eapen A, Daniels JP, Ahmed A, Bender-Atik R, Bhatia K, Bottomley C, Brewin J, Choudhary M, Crosfill F, Deb S, Duncan WC, Ewer A, Hinshaw K, Holland T, Izzat F, Johns J, Lumsden MA, Manda P, Norman JE, Nunes N, Overton CE, Kriedt K, Quenby S, Rao S, Ross

- J, Shahid A, Underwood M, Vaithilingham N, Watkins L, Wykes C, Horne AW, Jurkovic D, Middleton LJ. Progesterone to prevent miscarriage in women with early pregnancy bleeding: the PRISM RCT. *Health Technol Assess.* 2020 Jun;24(33):1-70. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32609084>. doi: 10.3310/hta24330.
- 86.Cox, B., Tsamou, M., Vrijens, K., Neven, K. Y., Winckelmans, E., de Kok, T. M., et al. A co-expression analysis of the placental transcriptome in association with maternal pre-pregnancy BMI and newborn birth weight. *Front. Genet.* 2019; 10:354. doi: 10.3389/fgene.2019.00354
- 87.Cui L, Xu F, Wang S, Jiang Z, Liu L, Ding Y, Sun X, Du M. Melatonin-MT1 signal is essential for endometrial decidualization. *Reproduction.* 2021 Jul 12;162(2):161-170. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34115609>. doi: 10.1530/REP-21-0159.
- 88.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.
- 89.Dankina IA, Dankina VV, Chistyakov AA, Dankin KV. Features of combination therapy in patients with retrochorial hematoma in the first trimester of pregnancy. *Journal of Hygiene and Epidemiology.* 2018;22(3):36-9.
- 90.De Chuffa, L. G. A., Lupi, L. A., Cuciello, M. S., Silveira, H. S., Reiter, R. J., and Seiva, F. R. F. Melatonin promotes uterine and placental health: potential molecular mechanisms. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 21:300. doi: 10.3390/ijms21010300
- 91.Desaunay P, Eude LG, Dreyfus M, Alexandre C, Fedrizzi S, Alexandre J, Uguz F, Guénolé F. Benefits and Risks of Antidepressant Drugs During Pregnancy: A Systematic Review of Meta-analyses. *Paediatr Drugs.* 2023 May;25(3):247-265. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36853497>. doi: 10.1007/s40272-023-00561-2.
- 92.Devall AJ, Coomarasamy A. Sporadic pregnancy loss and recurrent miscarriage. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2020 Nov;69:30-39. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32978069>.

- doi:10.1016/j.bpobgyn.2020.09.002.
93. Dhillon-Smith RK, Melo P, Kaur R, Fox E, Devall A, Woodhead N, Coomarasamy A. Interventions to prevent miscarriage. *Fertil Steril*. 2023 Nov;120(5):951-954. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37648141>. doi: 10.1016/j.fertnstert.2023.08.955.
94. Dimitriadis E, Menkhorst E, Saito S, Kutteh WH, Brosens JJ. Recurrent pregnancy loss. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 Dec 10;6(1):98. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33303732>. doi: 10.1038/s41572-020-00228-z.
95. Dinarello CA. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunol Rev*. 2018;281(1):8-27
96. Dini P, Ducheyne K, Lemahieu I, Wambacq W, Vandaele H, Daels P. Effect of environmental factors and changes in the body condition score on the onset of the breeding season in mares. *Reprod Domest Anim*. 2019;54(7):987-95 200. Mura MC, Luridiana S, Farci F, Di Stefano MV, [et al.]. Melatonin treatment in winter and spring and reproductive recovery in Sarda breed sheep. *Anim Reprod Sci*. 2017;185:104-8
97. Dogra V, Paspulati R M, Bhatt S. 2019. First trimester bleeding evaluation. *Ultrasound Q*. 21(2):69-85.10. Crane S, Collins L, Hall J. [et al.]. 2021. Reducing utilization by uninsured frequent users of the emergency department: combining case management and drop-in group medical appointments. *J Am Board Fam Med*. 25(2):184-91.11.
98. 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)
99. Dou Y, Lin B, Cheng H, Wang C, et al. The reduction of melatonin levels is associated with the development of preeclampsia: a meta-analysis. *Hypertens Pregnancy*. 2019 May;38(2):65-72. doi: 10.1080/10641955.2019.1581215.
100. Dou Y, Lin B, Cheng H, Wang C, Zhao M, Zhang J. The reduction of melatonin levels is associated with the development of pre-eclampsia: a meta-

- analysis. *Hypertens Pregnancy*. 2019; 38(2):65–72. doi: 10.1080/10641955.2019.1581215
101. 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: 65–72. doi: 10.1080/10641955.2019.1581215
102. Ejaz H, Figaro JK, Woolner AMF, Thottakam BMV, Galley HF. Maternal Serum Melatonin Increases During Pregnancy and Falls Immediately After Delivery Implicating the Placenta as a Major Source of Melatonin. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2021[cited 2023 Apr 16];11:623038. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2020.623038/full> doi: 10.3389/fendo.2020.623038
103. Ejaz H, Figaro JK, Woolner AMF, Thottakam BMV, Galley HF. Maternal Serum Melatonin Increases During Pregnancy and Falls Immediately After Delivery Implicating the Placenta as a Major Source of Melatonin. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Feb 18;11:623038. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33679607>. doi: 10.3389/fendo.2020.623038.
104. Ejaz, H., Figaro, J. K., Woolner, A. M. F., Thottakam, B. M. V., and Galley, H. F. Maternal serum melatonin increases during pregnancy and falls immediately after delivery implicating the placenta as a major source of melatonin. *Front. Endocrinol.* 2020; 11:623038. doi: 10.3389/fendo.2020.623038
105. El Farargy MS, Soliman NA. A randomized controlled trial on the use of magnesium sulfate and melatonin in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *J Neonatal Perinatal Med.* 2019;12(4):379-84
106. Esposito S, Laino D, D'Alonzo R, Mencarelli A, Di Genova L, Fattorusso A, Argentiero A, Mencaroni E. Pediatric sleep disturbances and treatment with melatonin. *J Transl Med.* 2019 Mar 12;17(1):77. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30871585>. doi: 10.1186/s12967-019-1835.

107. Fabjan-Vodusek V, Kumer K, Osredkar J, Verdenik I, Gersak K, Premru-Srsen T. Correlation between uterine artery Doppler and the sFlt-1/PlGF ratio in different phenotypes of placental dysfunction. *Hypertens Pregnancy*. 2019;38(1):32-40
108. Fang L, Li Y, Wang S, Yu Y, Li Y, Guo Y, et al. Melatonin induces progesterone production in human granulosa-lutein cells through upregulation of StAR expression. *Aging (Albany NY)*. 2019;11(20):10-13
109. Felder JN, Baer RJ, Rand L, Jelliffe-Pawlowski LL, Prather AA. Sleep Disorder Diagnosis During Pregnancy and Risk of Preterm Birth. *Obst and Gynecol*. 2017;130(3):573-81
110. Fernando S, Wallace EM, Vollenhoven B, Lolatgis N, Hope N, Wong M, et al. Melatonin in assisted reproductive technology: a pilot double-blind randomized placebo-controlled clinical trial. *Front Endocrinol*. 2018; 9:545. doi: 10.3389/fendo.2018.00545
111. França DCH, Honorio-França AC, Silva KMR, Alves FCB, Bueno G, Costa SMB, Cotrim ACM, Barbosa AMP, França EL, Rudge MVC, The Diamater Study Group. Serotonin and Interleukin 10 Can Influence the Blood and Urine Viscosity in Gestational Diabetes Mellitus and Pregnancy-Specific Urinary Incontinence. *Int J Mol Sci*. 2023 Dec 5;24(24):17125. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38138954>. doi: 10.3390/ijms242417125.
112. Gonzalez-Gonzalez A, Mediavilla MD, Sanchez-Barcelo E. 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>. doi: 10.3390/molecules23020336
113. Gaccioli F, Aye I, Sovio U, Charnock-Jones DS, Smith GCS. Screening for fetal growth restriction using fetal biometry combined with maternal biomarkers. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(2s):S725-s37
114. 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)
115. 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
116. Gemmel M, Bögi E, Ragan C, Hazlett M, Dubovicky M, van den Hove DL, Oberlander TF, Charlier TD, Pawluski JL. Perinatal selective serotonin reuptake inhibitor medication (SSRI) effects on social behaviors, neurodevelopment and the epigenome. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018 Feb;85:102-116. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28472631>. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.04.023.
117. 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/S10436618193028897via%3Dihub> doi: [10.1016/j.phrs.2019.104337](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104337)
118. 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 Apr 16];147:104337. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1043661819302889?via%3Dihub> doi: 10.1016/j.phrs.2019.104337
119. Genario R, Morello E, Bueno AA, Santos HO. The usefulness of melatonin in the field of obstetrics and gynecology. *Pharmacol Res*. 2019 Sep;147:104337. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31276773>. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104337.
120. 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
121. Gumusoglu S, Scroggins S, Vignato J, Santillan D, Santillan M. The Serotonin-Immune Axis in Preeclampsia. *Curr Hypertens Rep.* 2021 Aug 5;23(7):37. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34351543>. doi: 10.1007/s11906-021-01155-4.
122. 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)
123. 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
124. 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)
125. 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)
126. 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
127. Henrichs J, Verfaillie V, Jellema P, Viester L, Pajkrt E, Wilschut J, et al. Effectiveness of routine third trimester ultrasonography to reduce adverse perinatal outcomes in low risk pregnancy (the IRIS study): nationwide,

- pragmatic, multicentre, stepped wedge cluster randomised trial. *Bmj*. 2019;367:l5517
128. Hobson SR, Gurusinghe S, Lim R, Alers NO, [et al.]. Melatonin improves endothelial function in vitro and prolongs pregnancy in women with early-onset preeclampsia. *J Pineal Res*. 2018;65(3):e12508
129. Hobson SR, Gurusinghe S, Lim R, Alers NO, Miller SL, Kingdom JC, et al. Melatonin improves endothelial function in vitro and prolongs pregnancy in women with early-onset pre-eclampsia. *J Pineal Res*. 2018; 65:e12508. doi: 10.1111/jpi.12508
130. Hobson, S. R., Gurusinghe, S., Lim, R., Alers, N. O., Miller, S. L., Kingdom, J. C., et al. Melatonin improves endothelial function in vitro and prolongs pregnancy in women with early-onset preeclampsia. *J. Pineal Res*. 2018; 65: e12508. doi: 10.1111/jpi.12508
131. 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/iims-20-02972.pdf> doi: 10.3390/iims20122972
132. Hsu C-N, Huang L-T, Tain Y-L. Perinatal use of melatonin for offspring health: focus on cardiovascular and neurological diseases. *Int J Mol Sci*. 2019; 20: 5681. <https://doi.org/10.3390/ijms20225681>
133. Hu KL, Ye X, Wang S, Zhang D. Melatonin Application in Assisted Reproductive Technology: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Mar 27;11:160. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32292388>. doi:10.3389/fendo.2020.00160.
134. Hu L, Du J, Lv H [et al.]. 2018. Influencing factors of pregnancy loss and survival probability of clinical pregnancies conceived through assisted reproductive technology. *Reprod Biol Endocrinol*. 16(1):74.7.

135. Hu L, Du J, Lv H [et al.]. Influencing factors of pregnancy loss and survival probability of clinical pregnancies conceived through assisted reproductive technology. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018; 16(1):74.
136. Huysmans S, De Hert M, Desplenter F. Melatonin and sleep disorders: Overview of literature and testing in psychiatric practice. *Tiidschr Psychiatr.* 2019;61(12):854-61.
137. Huang B, Wang Y, Qin L, Wei Q, Liu N, Jiang M, Yu H-P, Yu X-Y. A functional polymorphism rs10830963 in melatonin receptor 1B associated with the risk of gestational diabetes mellitus. *Biosci Rep.* 2019; 39(12):1–13. doi:<https://doi.org/10.1042/BSR20190744> [Crossref] [Web of Science], [Google Scholar]
138. Huang B, Wang YK, Qin LY, Wei Q, Liu N, Jiang M, et al. A functional polymorphism rs10830963 in melatonin receptor 1B associated with the risk of gestational diabetes mellitus. *Biosci Rep.* 2019;39(12):BSR20190744. Available from: <https://portlandpress.com/bioscirep/article-pdf/39/12/BSR20190744/864294/bsr-2019-0744.pdf> doi: 10.1042/BSR20190744
139. Huang CC, Chiou CH, Liu SC, Hu SL, Su CM, Tsai CH, et al. Melatonin attenuates TNF- α and IL-1 β expression in synovial fibroblasts and diminishes cartilage degradation: Implications for the treatment of rheumatoid arthritis. *J Pineal Res.* 2019;66(3):e12560
140. Hudon Thibeault AA, Sanderson JT, Vaillancourt C. Serotonin-estrogen interactions: What can we learn from pregnancy? *Biochimie.* 2019 Jun;161:88-108. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30946949>. doi: 10.1016/j.biochi.2019.03.023.
141. Hung E.C., 2020. Detection of circulating fetal nucleic acids: a review of methods and applications / E.C. Hung, R.W. Chiu, Y.M. Lo // *J. Clin. Pathol.*:62:4:308-313.4. Johns J., 2019. Threatened miscarriage as a predictor of obstetric outcome / J. Johns, E. Jauniaux // *Obstet. Gynecol.*:107(4):845-850.

142. Hunter CM, Figueiro MG. Measuring Light at Night and Melatonin Levels in Shift Workers: A Review of the Literature. *Biol Res Nurs.* 2017;19(4):365-74 232. van de Werken M, Giménez MC, de Vries B, Beersma DG, Gordijn MC. Short-wavelength attenuated polychromatic white light during work at night: limited melatonin suppression without substantial decline of alertness. *Chronobiol Int.* 2013;30(7):843-54
143. Islam MS, Ciavattini A, Petraglia F, Castellucci M, Ciarmela P. Extracellular matrix in uterine leiomyoma pathogenesis: a potential target for future therapeutics. *Hum Reprod Update.* 2018;24(1):59-85
144. Jeve YB, Davies W. 2021. Evidence-based management of recurrent miscarriages. *J Hum Reprod Sci.* 7(3):159-69.8. Nagy S, Bush M, Stone J, Lapinski R, Gardó S. 2018. Orv Hetil. Clinical significance of subchorionic and retroplacental hematomas detected in the first trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 146(42):2157-61.9.
145. Kaur S, Teoh AN, Shukri NHM, Shafie SR, Bustami NA, Takahashi M, Lim PJ, Shibata S. Circadian rhythm and its association with birth and infant outcomes: research protocol of a prospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020 Feb 11;20(1):96. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32046676>. doi: 10.1186/s12884-020-2797-2.
146. Khan HL, Bhatti S, Abbas S, et al. Melatonin levels and microRNA (miRNA) relative expression profile in the follicular ambient microenvironment in patients undergoing in vitro fertilization process. *J Assist Reprod Genet.* 2020; 38: 443-459. <https://doi.org/10.1007/s10815-020-02010-2>
147. Kneitel A, Treadwell CM, O'Brien LM. Effects of maternal obstructive sleep apnea on fetal growth: a case-control study. *J Perinatol.* 2018;38(8):982-8
148. Koval H, Berbets A, Yuzko O. Current Views on the Role of Cytokines in the Regulation of Immune Reactivity and Their Role in Pathology of the Immune System. In: Krueger E, editor. *Cytokines: Roles and Therapeutic Implications.* New York: Nova Science Publishers; 2021. p. 1-56.

149. Kravchenko OV, Boyko IV. Predictors of placental dysfunction and methods of its correction in patients with retrochorial hematoma in the first trimester of gestation. *Reproductive endocrinology*. 2018;1(39):2-6.
150. Langston-Cox A, Marshall SA, Lu D, Palmer KR, Wallace EM. Melatonin for the Management of Preeclampsia: A Review. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(3):376. doi:10.3390/antiox10030376.
151. Langston-Cox, A., Marshall, S. A., Lu, D., Palmer, K. R., and Wallace, E. M. Melatonin for the management of preeclampsia: a review. *Antioxidants*. 2021; 10:376. doi: 10.3390/antiox10030376
152. 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)
153. Lee JY, Song H, Dash O, et al. Administration of melatonin for prevention of preterm birth and fetal brain injury associated with premature birth in a mouse model. *Am J Reprod Immunol*. 2019; 82:e13151. <https://doi.org/10.1111/aji.13151>
154. Lee S-I, Matsumori K, Nishimura K, Nishimura Y, Ikeda Y, Eto T, et al. Melatonin suppression and sleepiness in children exposed to blue-enriched white LED lighting at night. *Physiol Rep*. 2018;6(24):e13942-e
155. Lee, J. Y., Li, S., Shin, N. E., Na, Q., Dong, J., Jia, B., et al. Melatonin for prevention of placental malperfusion and fetal compromise associated with intrauterine inflammation-induced oxidative stress in a mouse model. *J. Pineal Res*. 2019; 67: e12591. doi: 10.1111/jpi.12591
156. Li J, Peng X, Zhong H, Liu S, Shi J, Zhou X, Li B. Sleep deprivation during pregnancy leads to poor fetal outcomes in Sprague-Dawley rats. *J Reprod Immunol*. 2023 Dec;160:104166. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37925864>. doi: 10.1016/j.jri.2023.104166.
157. Lim AJR, Indran IR, Kramer MS, Yong E-L. Phenotypic spectrum of polycystic ovary syndrome and their relationship to the circadian biomarkers,

- melatonin and cortisol. *Endocrinol Diab Metab.* 2019; 2:e00047. doi:<https://doi.org/10.1002/edm2.47> [Crossref] [PubMed], [Google Scholar]
158. Lin YW, Chen TY, Hung CY, Tai SH, Huang SY, Chang CC, et al. Melatonin protects brain against ischemia/reperfusion injury by attenuating endoplasmic reticulum stress. *Int J Mol Med.* 2018;42(1):182-92. doi: 10.3892/ijmm.2018.3607
159. Line Mathiesen, Cecilie Bay-Richter, Gregers Wegener, Nico Liebenberg, Lisbeth E. Knudsen: Maternal stress and placental function; ex vivo placental perfusion studying cortisol, cortisone, tryptophan and serotonin. *PLoS One.* 2020; 15(6): e0233979. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233979>. PMID: 32492052. doi: 10.1371/journal.pone.0233979
160. Lisova KM, Kalinovska I, Tokar P. Ultrasound characteristic of embryo, fetal egg and chorionic structures in pregnant women with miscarriage. *Wiadomosci lekarskie.* 2022;75 (1P1):75-8. <https://doi.org/10.36740/WLek202201114>
161. Lisova KM, Kalinovska IV, Pryimak SH, Tokar PY, Varlas VN. Changes in the level of fetoplacental complex hormones in pregnant women with miscarriage. *Journal of Medicine and Life.* 2021;14(4):487-91. <https://doi.org/10.25122/jml-2021-0089>
162. Locatelli A, Lambicchi L, Incerti M, Bonati F, Ferdico M, Malguzzi S, et al. Is perinatal asphyxia predictable? *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020;20(1):186
163. Lusskin SI, Khan SJ, Ernst C, Habib S, Fersh ME, Albertini ES. Pharmacotherapy for Perinatal Depression. *Clin Obstet Gynecol.* 2018 Sep;61(3):544-561. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29561284>. doi: 10.1097/GRF.0000000000000365.
164. Ma, Q., Reiter, R. J., and Chen, Y. Role of melatonin in controlling angiogenesis under physiological and pathological conditions. *Angiogenesis.* 2020; 23: 91–104. doi: 10.1007/s10456-019-09689-7
165. Ma'ayeh M, Costantine MM. Prevention of preeclampsia. *Semin Fetal Neonatal Med [Internet].* 2020[cited 2023 Apr 17];25(5):101123. Available

- from: [https://www.sfnjournal.com/article/S1744-165X\(20\)30048-2/fulltext](https://www.sfnjournal.com/article/S1744-165X(20)30048-2/fulltext)
doi: 10.1016/j.siny.2020.101123
166. Magnus MC, Wilcox AJ, Morken NH, et al: Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: Prospective register based study. *BMJ* 364:l869, 2019. doi: 10.1136/bmj.l869.
167. 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)
168. 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
169. Malek I, Haim A. Bright artificial light at night is associated with increased body mass, poor reproductive success and compromised disease tolerance in Australian budgerigars (*Melopsittacus undulatus*). *Integrative Zoology*. 2019;14(6):589-603
170. Mannino G, Caradonna F, Cruciata I, Lauria A, Perrone A, Gentile C. Melatonin reduces inflammatory response in human intestinal epithelial cells stimulated by interleukin-1 β . *J Pineal Res*. 2019;67(3):e12598
91. Liu X, Gong Y, Xiong K, Ye Y, [et al.]. Melatonin mediates protective effects on inflammatory response induced by interleukin-1 beta in human mesenchymal stem cells. *J Pineal Res*. 2013;55(1):14-25
171. Mathew S, Bichenapally S, Khachatryan V, Muazzam A, Hamal C, Velugoti LSDR, Tabowei G, Gaddipati GN, Mukhtar M, Alzubaidee MJ, Dwarampudi RS, Alfonso M. Role of Serotonergic Antidepressants in the Development of Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review. *Cureus*. 2022 Aug 28;14(8):e28505. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36185843>. doi: 10.7759/cureus.28505.
172. McCarthy R, Jungheim ES, Fay JC, Bates K, Herzog ED, England SK. Riding the rhythm of melatonin through pregnancy to deliver on time. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019; 10: 616. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00616>

173. McCarthy R, Jungheim ES, Fay JC, Bates K, Herzog ED, England SK. Riding the rhythm of melatonin through pregnancy to deliver on time. *Front Endocrinol.* 2019; 10:2019.00616:616. doi: 10.3389/fendo.2019.00616
174. McCowan LM, Figueras F, Anderson NH. Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: comparison, consensus, and controversy. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2s):S855-s68
175. Mejlhede MAB, Jepsen JB, Knudsen UB. Oral melatonin supplementation during *in vitro* fertilization treatment: a systematic PRISMA review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Gynecol Endocrinol.* 2021 Dec;37(12):1079-1085. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34494508/> doi: 10.1080/09513590.2021.1974378.
176. Mohammadi B, Matinfar M, Drees F, Shabaniyan S. Evaluating the Effect of Utrogestan on Idiopathic Intrauterine Growth Retardation. *Advanced Biomedical Research.* 2020;9(1):45-
177. Mokhtari F, Akbari Asbagh F, Azmoodeh O, Bakhtiyari M, Almasi-Hashiani A. Effects of melatonin administration on chemical pregnancy rates of polycystic ovary syndrome patients undergoing intrauterine insemination: a randomized clinical trial. *Int J Fertil Steril.* 2019; 13:225–9. doi: 10.22074/ijfs.2019.5717
178. Moura CA, Cagni FC, Costa LRF, Tiago PRF, Croyal M, Aguesse A, Reyes-Castro LA, Zambrano E, Bolaños-Jiménez F, Gavioli EC. Maternal Stress during Pregnancy in Mice Induces Sex-Dependent Behavioral Alterations in Offspring along with Impaired Serotonin and Kynurenine Pathways of Tryptophan Metabolism. *Dev Neurosci.* 2022;44(6):603-614. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36162387>. doi: 10.1159/000526647.
179. Muraleedharakurup A, Berbets A. The Levels of Melatonin Decrease and of Pro-Inflammatory Cytokines Increase in Pregnant Women with Placental Insufficiency. *ISC*; May 31 - June 2 2018; Graz, Austria2018. p. 97.

180. Nagasawa, Y., Nanami, M., Kuragano, T., and Ishihara, M. Melatonin and gestational hypertension. *Hypertens. Res.* 2021; 44: 1540–1542. doi: 10.1038/s41440-021-00722-1
181. Nagy B, Szekeres-Barthó J, Kovács GL, Sulyok E, Farkas B, Várnagy Á, Vértes V, Kovács K, Bódis J. Key to Life: Physiological Role and Clinical Implications of Progesterone. *Int J Mol Sci.* 2021 Oct 13;22(20):11039. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34681696>. doi: 10.3390/ijms222011039.
182. 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
183. Nehme PA, Amaral F, Lowden A, Skene DJ, Cipolla-Neto J, Moreno CRC. Reduced melatonin synthesis in pregnant night workers: Metabolic implications for offspring. *Med Hypotheses.* 2019 Nov;132:109353. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31421432>. doi: 10.1016/j.mehy.2019.109353.
184. Nicolaidis KH, Wright D, Syngelaki A, Wright A, Akolekar R. Fetal Medicine Foundation fetal and neonatal population weight charts. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;52(1):44-51
185. Olcese JM. Melatonin and Female Reproduction: An Expanding Universe. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 Mar 6;11:85. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32210911/> doi: 10.3389/fendo.2020.00085.
186. Ornoy A, Koren G. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors during Pregnancy: Do We Have Now More Definite Answers Related to Prenatal Exposure? *Birth Defects Res.* 2017 Jul 17;109(12):898-908. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28714608>. doi: 10.1002/bdr2.1078.
187. Park YM, White AJ, Jackson CL, Weinberg CR, Sandler DP. Association of Exposure to Artificial Light at Night While Sleeping With Risk of Obesity in Women. *JAMA Intern Med.* 2019;179(8):1061-71
188. 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)
189. Pawluski JL, Li M, Lonstein JS. Serotonin and motherhood: From molecules to mood. *Front Neuroendocrinol.* 2019 Apr;53:100742. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30878665>. doi: 10.1016/j.yfrne.2019.03.001.
190. Pelinescu-Onciul D. 2020. Subchorionic haemorrhage treatment with dydrogesterone. *Gynecol. Endocrinol.* 23:77-81.
191. Perić M, Bečeheli I, Čičin-Šain L, Desoye G, Štefulj J. Serotonin system in the human placenta - the knowns and unknowns. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Dec 1;13:1061317. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36531448>. doi: 10.3389/fendo.2022.1061317.
192. Pirogova VI, Missouri AG, Prokopiv IV. Retrochorial hematomas of the first trimester - risks and problems of prolonging pregnancy. *Health of Ukraine.* 2021;4(8):18-9.
193. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, [et al.]. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019;145 Suppl 1(Suppl 1):1-33
194. Quenby S, Gallos ID, Dhillon-Smith RK, Podsek M, Stephenson MD, Fisher J, Brosens JJ, Brewin J, Ramhorst R, Lucas ES, McCoy RC, Anderson R, Daher S, Regan L, Al-Memar M, Bourne T, MacIntyre DA, Rai R, Christiansen OB, Sugiura-Ogasawara M, Odendaal J, Devall AJ, Bennett PR, Petrou S, Coomarasamy A. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. *Lancet.* 2021 May 1;397(10285):1658-1667. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33915094>. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00682-6.
195. 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/i.encep.2018.06.005](https://doi.org/10.1016/i.encep.2018.06.005)
196. Quezada MS, Rodriguez-Calvo J, Villalain C, Gomez-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)
 197. 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/ipi.12566](https://doi.org/10.1111/ipi.12566)
 198. 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.* 2019 ;66(4):e12566. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jpi.12566> doi: [10.1111/jpi.12566](https://doi.org/10.1111/jpi.12566)
 199. 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)
 200. 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)
 201. 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.* 2017[cited 2023 Jul 02];18(4):843. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5412427/pdf/iims-18-00843.pdf> doi: [10.3390/iims18040843](https://doi.org/10.3390/iims18040843)

202. 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)
203. Robeva R, Marinova E, Andonova S, Nikolaev G, Savov A, Tanev D, Nikolov G, Konakchieva R. Melatonin Receptor 1B and Corticosteroid Receptor Polymorphisms in Infertile Women with Implantation Failure and Miscarriages. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2023 Jun 27;28(6):122. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37395040>. doi: 10.31083/j.fbl2806122.
204. Romanenko TG, Zhaloba GM, Staselovich LYu, Voronina KI. Pregnancy management on the background of retrochorial hematoma in the first trimester of gestation (Literature review). *Women's health*. 2018; 9(135):118-24.
205. Romanenko TG, Zhaloba GM, Staselovich LYu, Voronina KI. Pregnancy management on the background of retrochorial hematoma in the first trimester of gestation (Literature review). *Women's health*. 2018;9(135):118-24.
206. Rosenfeld CS. Placental serotonin signaling, pregnancy outcomes, and regulation of fetal brain development†. *Biol Reprod*. 2020 Mar 13;102(3):532-538. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31711155>. doi: 10.1093/biolre/ioz204.
207. Russo M, Forte G, Montanino Oliva M, Laganà AS, Unfer V. Melatonin and Myo-Inositol: Supporting Reproduction from the Oocyte to Birth. *Int J Mol Sci*. 2021 Aug 5;22(16):8433. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34445135>. doi: 10.3390/ijms22168433.
208. 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)
209. Sagrillo-Fagundes L, Assunfão Salustiano EM, Ruano R, Markus RP, Vaillancourt C. Melatonin modulates autophagy and inflammation protecting human placental trophoblast from hypoxia/reoxygenation. *J Pineal Res*. 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)

210. 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.* 2018;65(4):e12520
211. 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 Apr 17];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)
212. Sahu MB, Deepak V, Gonzales SK, Rimawi B, et al. Decidual cells from women with preeclampsia exhibit inadequate decidualization and reduced sFlt1 suppression. *Pregnancy Hypertens.* 2019 Jan;15:64-71. doi: [10.1016/j.preghy.2018.11.003](https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.11.003).
213. 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)
214. 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)
215. Savka, R.F., Berbets, A.M., Barbe, A.M., Yuzko, O.M., Radu, M.R. Changes in concentrations of melatonin, PlGF, and cytokines in women with preeclampsia. *Journal of Medicine and Life*, 2023, 16(3), pp. 471–476. <https://doi.org/10.25122/jml-2022-0283>
216. Schauburger C.W., 2015. Ultrasound assessment of first-trimester bleeding / C.W. Schauburger, M.A. Mathiason, B.L. Rooney // *Obstet. Gynecol.*:105 (2): 333-338.
217. Showell MG, Mackenzie-Proctor R, Jordan V, Hart RJ. Antioxidants for female subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Aug 27;8(8):CD007807.

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32851663/doi:10.1002/14651858.CD007807>.
218. Sibiak R, Jankowski M, Gutaj P, Mozdziak P, Kempisty B, Wender-Ożegowska E. Placental Lactogen as a Marker of Maternal Obesity, Diabetes, and Fetal Growth Abnormalities: Current Knowledge and Clinical Perspectives. *J Clin Med*. 2020;9(4)
219. Sibley CP. Treating the dysfunctional placenta. *The Journal of endocrinology*. 2017;234(2):R81-R97
220. Sjaarda LA, Radoc JG, Flannagan KS, Mumford SL, Kim K, Perkins NJ, Silver RM, Schisterman EF. Urinary selective serotonin reuptake inhibitors across critical windows of pregnancy establishment: a prospective cohort study of fecundability and pregnancy loss. *Fertil Steril*. 2020 Dec;114(6):1278-1287. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33066974>. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.06.037.
221. Stanciu AE, Zamfir-Chiru-Anton A, Stanciu MM, Stoian AP, Jinga V, Nitipir C, et al. Clinical significance of serum melatonin in predicting the severity of oral squamous cell carcinoma. *Oncol Lett*. 2020;19(2):1537-43
222. 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 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)
223. Sun, Y., Wang, C., Zhang, N., and Liu, F. Melatonin ameliorates hypertension in hypertensive pregnant mice and suppresses the hypertension-induced decrease in Ca²⁺-activated K⁺ channels in uterine arteries. *Hypertens. Res*. 2021; 44: 1079–1086. doi: 10.1038/s41440-021-00675-5
224. 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 Apr 20];10(2):e032480. Available from:

<https://bmjopen.bmj.com/content/bmjopen/10/2/e032480.full.pdf>

doi:

10.1136/bmjopen-2019-032480

225. 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. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7044825/pdf/bmjopen-2019-032480.pdf> doi: 10.1136/bmjopen-2019-032480
226. 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. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6017004/pdf/molecules-23-00301.pdf> doi: 10.3390/molecules23020301
227. Tomnyuk OM. Prevention of miscarriage and perinatal pathology in women with antiphospholipid syndrome and retrochorial hematoma. *Women's reproductive health*. 2020; 3(43):36-9.
228. Tower C.L., 2019. Intrauterine haematomas in a recurrent miscarriage population / C.L. Tower, L. Regan // *Hum. Reprod.*:16: 2005-2007.
229. Turbeville HR, Sasser JM. Preeclampsia beyond pregnancy: long-term consequences for mother and child. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2020 Jun 1;318(6):F1315-F1326. doi: 10.1152/ajprenal.00071.2020.
230. Valdés-Tovar M, Estrada-Reyes R, Solis-Chagoyan H, Argueta J, Dorantes-Barron AM, Quero-Chavez 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
231. Vangrieken P, Remels AHV, Al-Nasiry S, Bast A, Janssen GMJ, von Rango U, et al. Placental hypoxia-induced alterations in vascular function, morphology, and endothelial barrier integrity. *Hypertens Res*. 2020;43(12):1361-74. doi: 10.1038/s41440-020-0528-8
232. Vignato JA, Gumusoglu SB, Davis HA, Scroggins SM, Hamilton WS,

- Brandt DS, Pierce GL, Knosp BA, Santillan DA, Santillan MK. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Use in Pregnancy and Protective Mechanisms in Preeclampsia. *Reprod Sci*. 2023 Feb;30(2):701-712. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35984571>. doi: 10.1007/s43032-022-01065-z.
233. Vilotic A, Nacka-Aleksic M, Pirkovic A, Bojic-Trbojevic Z, Dekanski D, Krivokuca 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/iims-23-14574.pdf> doi: 10.3390/iims232314574
234. Vine T, Brown GM, Frey BN. Melatonin use during pregnancy and lactation: A scoping review of human studies. *Braz J Psychiatry*. 2022 May-Jun;44(3):342-348. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34730672>. doi: 10.1590/1516-4446-2021-2156.
235. Volgsten H, Jansson C, Darj E, Stavreus-Evers A. Women's experiences of miscarriage related to diagnosis, duration, and type of treatment. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018 Dec;97(12):1491-1498. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30063247>. doi: 10.1111/aogs.13432.
236. Wallach D. The Tumor Necrosis Factor Family: Family Conventions and Private Idiosyncrasies. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2018;10(10)
237. Walters SJ, Campbell MJ, Machin D. *Medical Statistics*. 5th ed. USA: Wiley-Blackwell; 2021. 448 p.
238. Wan J, Hu Z, Zeng K, Yin Y, Zhao M, Chen M, et al. The reduction in circulating levels of estrogen and progesterone in women with preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2018;11:18-25
239. Wang Y, Gu Y, Alexander JS, Lewis DF. Preeclampsia Status Controls Interleukin-6 and Soluble IL-6 Receptor Release from Neutrophils and Endothelial Cells: Relevance to Increased Inflammatory Responses. *Pathophysiology*. 2021 Apr 8;28(2):202-211. doi: 10.3390/pathophysiology28020013.

240. Wu P, Velez Edwards DR, Gorrindo P, Sundermann AC, Torstenson ES, Jones SH, Chan RL, Hartmann KE. Association between First Trimester Antidepressant Use and Risk of Spontaneous Abortion. *Pharmacotherapy*. 2019 Sep;39(9):889-898. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31278762>. doi: 10.1002/phar.2308.
241. Xie F, Zhang J, Zhai M, Liu Y, Hu H, Yu Z, et al. Melatonin ameliorates ovarian dysfunction by regulating autophagy in PCOS via the PI3K-Akt pathway. *Reproduction*. 2021;162(1):73-82. doi: 10.1530/REP-20-0643
242. Yang HL, Zhou WJ, Gu CJ, Meng YH, Shao J, Li DJ, Li MQ. Pleiotropic roles of melatonin in endometriosis, recurrent spontaneous abortion, and polycystic ovary syndrome. *Am J Reprod Immunol*. 2018 Jul;80(1):e12839. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29493042>. doi: 10.1111/aji.12839.
243. Yildiz A. Improving the conception rate of dairy cows by using a melatonin implant. *Large Animal Review*.21(5):201-5
244. Yockey LG, Iwasaki A. Interferons and Proinflammatory Cytokines in Pregnancy and Fetal Development. *Immunity*. 2018;49(3):397-412
245. Zhang L, Zhang Z, Wang J, Lv D, [et al.]. Melatonin regulates the activities of ovary and delays the fertility decline in female animals via MT1/AMPK pathway. *J Pineal Res*. 2019;66(3):e12550
246. Zhang Y, He F, Chen Z, Su Q, Yan M, Zhang Q, et al. Melatonin modulates IL-1 β -induced extracellular matrix remodeling in human nucleus pulposus cells and attenuates rat intervertebral disc degeneration and inflammation. *Aging (Albany NY)*. 2019;11(22):10499-512
247. Zhang Y, Liu Z, Zhang W, Wu Q, [et al.]. Melatonin improves functional recovery in female rats after acute spinal cord injury by modulating polarization of spinal microglial/macrophages. *J Neurosci Res*. 2019;97(7):733-43
248. Zhao Z, Zhang Y, Deng Y. A Comprehensive Feature Analysis of the Fetal Heart Rate Signal for the Intelligent Assessment of Fetal State. *J Clin Med*. 2018;7(8)

302. Schifrin BS. Fetal Heart Rate Monitoring: Still a Mystery More Than Half a Century Later. *Obstet Gynecol.* 2020;135(6):1487-8
249. Zhu HL, Shi XT, Xu XF, Zhou GX, Xiong YW, [et al.]. Melatonin protects against environmental stress-induced fetal growth restriction via suppressing ROS-mediated GCN2/ATF4/BNIP3-dependent mitophagy in placental trophoblasts. *Redox Biol.* 2021;40:101854
250. Zubidat AE, Fares B, Fares F, Haim A. Artificial Light at Night of Different Spectral Compositions Differentially Affects Tumor Growth in Mice: Interaction With Melatonin and Epigenetic Pathways. *Cancer Control.* 2018;25(1):1073274818812908-
251. Zur RL, Kingdom JC, Parks WT, Hobson SR. The Placental Basis of Fetal Growth Restriction. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2020;47(1):81-98.

ДОДАТОК А***Список праць, у яких опубліковані основні результати дисертації:***

3. Пушкашу А.В., Юзько О.М. Мелатонін і репродуктивна функція жінки. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2022; 4:81-88. DOI: <https://doi.org/10.24061/1727-0847.21.4.2022.50> (Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).

4. Пушкашу А.В., Семеняк А.В. Роль мелатоніну при ускладненому перебігу вагітності. 2023; 2 (48): 92–97. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIII.2.48.2023.13>. (Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).

3. Пушкашу А.В., Приймак С.Г. Вплив серотоніну на перебіг вагітності в першому триместрі. Клінічна та експериментальна патологія. 2023; 22(3): 36-41. DOI: <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXII.3.85.2023.06>. (Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).

4. Пушкашу А.В. Функціональний стан шишковидного тіла у жінок із загрозливим абортom в першому триместрі – подальші перспективи вагітності. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2023; 4(50): 118-124. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIII.4.50.2023.17> (Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).

Наукові праці, що засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

8. Пушкашу А.В. Значення шишкоподібної залози у вагітних із загрозливим абортom у першому триместрі. XV ювілейний профільний симпозіум УАРМ: Теорія та практика репродукції людини. 2020. (Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання тез та публічну презентацію результатів).

9. A.V. Pushkashu. Peculiarities of pineal gland functioning in women with threatened abortion during first trimester. Gynecological Endocrinology - the 20th World Congress, Florence, Italy. 2022. *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання тез та публічну презентацію результатів).*

10. Пушкашу А.В. Особливості впливу мелатоніну та серотоніну на перший триместр вагітності. Що очікувати. Міжнародний симпозіум УАРМ: Теорія та практика репродукції людини. 2022. *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання тез та публічну презентацію результатів).*

11. A.V. Pushkashu. Impact of melatonin and serotonin secretion on pregnancies with threatened miscarriage. XXVIII European Congress of Perinatal Medicine. 2022. *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку, написання тез та постерну презентацію результатів).*

ЗАТВЕРДЖУЮ
Генеральний директор
"Чернівецька обласна
клінічна лікарня"
Митрофан ОМБРОВСЬКИЙ
11 _____ 2023р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** прогнозування пролонгування та виношування вагітності у жінок із загрозливим абортom в першому триместрі.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** кафедра акушерства і гінекології Буковинського державного медичного університету, вулиця Буковинська, 1а, Чернівці, 58001, Україна.
Розроблювачі: Пушкашу Анастасія Василівна.
3. **Джерела інформації:** Пушкашу А.В., Юзько О.М. Мелатонін і репродуктивна функція жінки. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2022; с.81-88. Пушкашу А.В., Семеняк А.В. Роль мелатоніну при ускладненому перебігу вагітності. 2023; Том 2 (48) с.92-97.
4. **Впроваджено:** у гінекологічному відділенні.
5. **Термін впровадження:** з 01.01.2022 р. по 31.08.2023 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 40 пацієнток із загрозливим абортom та 44 пацієнтки із нормальним перебігом вагітності у першому триместрі.
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 пролонгування, виношування вагітності та пологорозрішення в термін у 94,2% випадків.
9. **Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендоване впровадити даний метод у щоденну клінічну практику.

«06» 11 _____ 2023 р.

Відповідальний за впровадження
Медичний директор
Ольга СНИГУРЯК



ЗАТВЕРДЖУЮ
Генеральний директор
КНДК «Центральна міська
клінічна лікарня»
Віктор ПРОЦ
2023р.

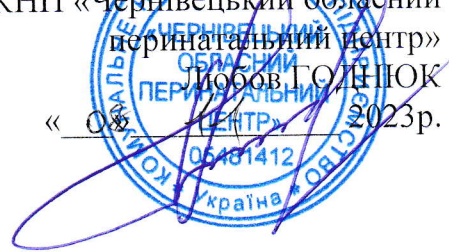
АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** прогнозування пролонгування та виношування вагітності у жінок із загрозовим абортom в першому триместрі.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** кафедра акушерства і гінекології Буковинського державного медичного університету, вулиця Буковинська, 1а, Чернівці, 58001; Україна.
Розроблювачі: Пушкашу Анастасія Василівна.
3. **Джерела інформації:** Пушкашу А.В., Юзько О.М. Мелатонін і репродуктивна функція жінки. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2022; с.81-88. Пушкашу А.В., Семеняк А.В. Роль мелатоніну при ускладненому перебігу вагітності. 2023; Том 2 (48) с.92-97.
4. **Впроваджено:** у гінекологічному відділенні.
5. **Термін впровадження:** з 01.01.2022 р. по 31.08.2023 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 40 пацієнток із загрозовим абортom та 44 пацієнтки із нормальним перебігом вагітності у першому триместрі.
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 пролонгування, виношування вагітності та пологорозрішення в термін у 94,2% випадків.
9. **Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендоване впровадити даний метод у клінічну практику.

«07» 11 2023 р.

Відповідальний за впровадження
Медичний директор
Володимир КІРШЕНБЛАТ

ЗАТВЕРДЖУЮ
В.о. генерального директора
КНП «Чернівецький обласний
перинатальний центр»
ЛЮБОВ ГОЛІШОК
« 08 » _____ 2023р.




АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** прогнозування пролонгування та виношування вагітності у жінок із загрозливим абортom в першому триместрі.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** кафедра акушерства і гінекології Буковинського державного медичного університету, вулиця Буковинська, 1а, Чернівці, 58001,-Україна.
Розроблювачі: Пушкашу Анастасія Василівна.
3. **Джерела інформації:** Пушкашу А.В., Юзько О.М. Мелатонін і репродуктивна функція жінки. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2022; с.81-88. Пушкашу А.В., Семеняк А.В. Роль мелатоніну при ускладненому перебігу вагітності. 2023; Том 2 (48) с.92-97.
4. **Впроваджено:** у гінекологічному відділенні.
5. **Термін впровадження:** з 01.01.2022 р. по 31.08.2023 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 40 пацієнток із загрозливим абортom та 44 пацієнтки із нормальним перебігом вагітності у першому триместрі.
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 пролонгування, виношування вагітності та пологорозрішення в термін у 94,2% випадків.
9. **Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендоване впровадити даний метод у клінічну практику.

«08» 11 _____ 2023 р.

Відповідальний за впровадження
Медичний директор
Василь РИНЖУК



ЗАТВЕРДЖУЮ
Директор
КНП «Жмеринська ЦРЛ»
Ростислав БОРОВСЬКИЙ
«09» _____ 2023р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** прогнозування пролонгування та виношування вагітності у жінок із загрозовим абортom в першому триместрі.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** кафедра акушерства і гінекології Буковинського державного медичного університету, вулиця Буковинська, 1а, Чернівці, 58001, Україна.
Розроблювачі: Пушкашу Анастасія Василівна.
3. **Джерела інформації:** Пушкашу А.В., Юзько О.М. Мелатонін і репродуктивна функція жінки. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2022; с.81-88. Пушкашу А.В., Семеняк А.В. Роль мелатоніну при ускладненому перебігу вагітності. 2023; Том 2 (48) с.92-97.
4. **Впроваджено:** у гінекологічному відділенні.
5. **Термін впровадження:** з 01.01.2022 р. по 31.08.2023 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 40 пацієнток із загрозовим абортom та 44 пацієнтки із нормальним перебігом вагітності у першому триместрі.
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 пролонгування, виношування вагітності та пологорозрішення в термін у 94,2% випадків.
9. **Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендоване впровадити даний метод у клінічну практику.

«09» 11 _____ 2023 р.

Відповідальний за впровадження
Медичний директор
Валентин Яковлев