

Зміни вмісту прогестерону, інсуліну та кортизолу під впливом лікування у вагітних із загрозою передчасних пологів в умовах хронічного стресу

А. О. Шевченко

Запорізький державний медичний університет, Україна

Ключові слова: вагітності, ускладнення, загроза невиношування вагітності, стрес.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 3(108). – С. 334–338

DOI: 10.14739/2310-1210.2018.3.130826

E-mail: shevchenkoaa0202@gmail.com

Незважаючи на те, що багато вітчизняних та іноземних наукових колективів працюють над вирішенням проблеми передчасних пологів, рівень невиношування вагітності (НВ) становить від 5,0 % до 10,0 % та не має тенденції до зниження.

Мета роботи – визначити ефективність комбінації препаратів прогестерону та тіотриазоліну при загрозі передчасних пологів на основі вивчення динаміки гормонального профілю та перинатальних наслідків.

Матеріали та методи. Визначили рівні прогестерону як основного гормона вагітності, інсуліну, кортизолу в сироватці крові у вагітних із загрозою передчасних пологів (ЗПП) і в пуповинній крові, розрахували інсулін-кортизоловий індекс. Вагітних поділили на дві групи: основну (n = 22), порівняння (n = 22). Для корекції гормональних порушень і пролонгування вагітності у терміні 22–34 тижні при ЗПП пацієнтки основної групи отримували препарати прогестерону та тіотриазоліну: натуральний мікронізований прогестерон у формі вагінальних супозиторіїв по 100 мг двічі на добу; тіотриазолін у формі ректальних супозиторіїв 0,2 г 1 раз на добу протягом 10 днів. Пацієнтки групи порівняння в терміні 22–34 тижні вагітності отримували лікування за стандартною схемою, згідно з затвердженими клінічними протоколами.

Результати. Аналіз вихідних рівнів прогестерону, кортизолу та інсуліну сироватки крові у вагітних двох груп не показав вірогідної різниці. В основній групі рівень прогестерону протягом 10 днів лікування знизився з 162,5 нг/мл до 148,8 нг/мл (p > 0,05). Вірогідну різницю між показниками вмісту прогестерону до та після лікування в обох групах не виявили. У вагітних основної групи рівень інсуліну підвищився з 15,9 мкМЕ/мл до 34,7 мкМЕ/мл (p < 0,05). У вагітних групи порівняння рівень інсуліну також підвищився з 13,9 мкМЕ/мл до 14,4 мкМЕ/мл, але не вірогідно. Рівень кортизолу в основній групі недостоєрно збільшився з 564,6 нг/мл до 600,5 нг/мл, (p > 0,05). У вагітних групи порівняння рівень кортизолу до та після лікування вірогідно не змінився – 536,6 ± 321,6 нг/мл і 546,5 ± 334,2 нг/мл відповідно. Через 10 днів лікування у вагітних основної групи спостерігали вірогідне підвищення інсулін-кортизолового індексу з 0,027 ум. од. до 0,066 ум. од. (p < 0,05). Початковий рівень інсулін-кортизолового індексу у вагітних групи порівняння, як і в основній групі, становив 0,027 ум. од. Через тиждень стандартної терапії він вірогідно (p < 0,05) збільшився до 0,033 ум. од. Встановили відсутність вірогідної різниці за рівнем прогестерону в пуповинній крові обох груп дослідження (1 – 1483 нг/мл, 2 – 1662 нг/мл). В основній групі в пуповинній крові вміст інсуліну був найнижчим (3,78 мкМЕ/мл) і достовірно відрізнявся від показника у групі порівняння (4,29 мкМЕ/мл) (p < 0,05). За рівнями кортизолу пуповинної крові жінки основної групи та групи порівняння не відрізнялись – 264,5 нг/мл проти 305,2 нг/мл. Інсулін-кортизоловий індекс в усіх групах вірогідно не відрізнявся.

Висновки. У жінок із загрозою передчасних пологів зниження рівня інсуліну та кортизолу в пуповинній крові свідчить про фізіологічну адаптацію до стресових чинників під час вагітності та ефективність обраної лікувальної стратегії. Застосування мікронізованого прогестерону в комбінації з антиоксидантами сприяє підвищенню стресового гормонального індексу в основній групі у 2,5 раза, що є критерієм ефективності запропонованої схеми лікування, запобігаючи передчасним пологам.

Ключевые слова: беременности, осложнения, угроза невынашивания беременности, стресс.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 3(108). – С. 334–338

Изменения содержания прогестерона, инсулина и кортизола на фоне лечения у беременных с угрозой преждевременных родов на фоне хронического стресса

А. А. Шевченко

Несмотря то, что многие отечественные и иностранные научные коллективы работают над решением проблемы преждевременных родов, уровень невынашивания беременности (НВ) составляет от 5,0 % до 10,0 % и не имеет тенденции к снижению.

Цель работы – определить эффективность комбинации препаратов прогестерона и тиотриазолина при угрозе преждевременных родов на основании изучения динамики гормонального профиля и перинатальных последствий.

Материалы и методы. Определили уровни прогестерона как основного гормона беременности, инсулина, кортизола в сыворотке крови у беременных с угрозой преждевременных родов (УПР) и в пуповинной крови, рассчитали инсулин-кортизоловый индекс. Беременных поделили на две группы: основная (n = 22), группа сравнения (n = 22). Для коррекции гормональных нарушений и пролонгирования беременности в сроке 22–34 недели при УПР пациентки основной группы получали препараты прогестерона и тиотриазолина: натуральный микронизированный прогестерон в форме вагинальных суппозиторий по 100 мг 2 раза в сутки; тиотриазолин в форме ректальных суппозиторий 0,2 г 1 раз в сутки в течение 10 дней. Пациентки группы сравнения в сроке 22–34 недели беременности получали лечение по стандартной схеме, согласно утвержденным клиническим протоколам.

Результаты. Анализ исходных уровней прогестерона, кортизола и инсулина сыворотки крови у беременных двух групп не показал достоверной разницы. В основной группе уровень прогестерона в течение 10 дней лечения снизился с 162,5 нг/мл до 148,8 нг/мл (p > 0,05). Достоверную разницу между показателями содержания прогестерона до и после лечения в обеих группах не наблюдали. У беременных основной группы уровень инсулина повысился с 15,9 мкМЕ/мл до 34,7 мкМЕ/мл (p < 0,05). У беременных группы сравнения уровень инсулина также повысился с 13,9 мкМЕ/мл до 14,4 мкМЕ/мл, однако не достоверно. Уровень кортизола в основной группе недостоєрно увеличился с 564,6 нг/мл до 600,5 нг/мл (p > 0,05).

У беременных группы сравнения уровень кортизола до и после лечения достоверно не изменился – $536,6 \pm 321,6$ нг/мл и $546,5 \pm 334,2$ нг/мл соответственно. Через 10 дней лечения у беременных основной группы наблюдали достоверное повышение инсулин-кортизолового индекса с $0,027$ у. е. до $0,066$ у. е., ($p < 0,05$). Начальный уровень инсулин-кортизолового индекса у беременных группы сравнения, как и в основной группе, составил $0,027$ у. е. Через неделю стандартной терапии он достоверно ($p < 0,05$) увеличился до $0,033$ у. е. Установлено отсутствие достоверной разницы по уровню прогестерона в пуповинной крови обеих групп исследования (1 – 1483 нг/мл, 2 – 1662 нг/мл). В основной группе в пуповинной крови содержание инсулина было низким ($3,78$ мкМЕ/мл) и достоверно отличалось от аналогичного показателя в группе сравнения ($4,29$ мкМЕ/мл) ($p < 0,05$). По уровням кортизола пуповинной крови женщины основной группы и группы сравнения не отличались – $264,5$ нг/мл против $305,2$ нг/мл. Инсулин-кортизоловый индекс во всех группах достоверно не отличался.

Выводы. У женщин с УГР снижение уровня инсулина и кортизола в пуповинной крови свидетельствует о физиологической адаптации на стрессовые факторы во время беременности и эффективность выбранной лечебной стратегии. Применение микронизированного прогестерона в сочетании с антиоксидантами способствует повышению стрессового гормонального индекса в основной группе в 2,5 раза, что является критерием эффективности предложенной схемы лечения, предупреждая преждевременные роды.

Changes in the content of progesterone, insulin and cortisol in treatment course of pregnant women with the threat of preterm labor in chronic stress conditions

A. O. Shevchenko

Despite the fact that many national and foreign scientific groups are working to address the issue of preterm labor, the rate of miscarriage ranges from 5.0 to 10.0 % without decreasing trend.

The aim: to determine the efficacy of progesterone and thiotriazolone combination in the risk of premature birth on the basis of studying the hormonal profile dynamics and perinatal consequences.

Materials and methods. Serum progesterone levels as the main hormone of pregnancy, insulin, cortisol were measured in pregnant women with the threat of preterm labor (TPL) and in the umbilical cord blood; insulin-cortisol index was calculated. Pregnant women were divided into two groups: 1 – basic ($n = 22$), and 2 – comparison group ($n = 22$). For hormonal disorders correction and pregnancy prolongation patients of basic group with TPL at 22–34 weeks of gestation received preparations of progesterone and thiotriazolone: natural micronized progesterone vaginal suppositories, 100 mg, twice-daily and 0.2 g of thiotriazolone rectal suppositories 1 time per day for 10 days. Comparison group patients at the 22–34 weeks of gestation received standard treatment according to approved clinical protocols.

Results: Analysis of the progesterone, cortisol and insulin blood serum baseline levels of both pregnant women study groups showed no significant difference. In the basic group the progesterone level during 10 days of treatment decreased from 162.5 ng/ml to 148.8 ng/ml ($P > 0.05$). There was no significant difference between the progesterone contents before and after treatment in both groups. In pregnant women the insulin level increased from 15.9 μ Me/ml to 34.7 μ Me/ml ($P < 0.05$). In the comparison group the insulin level also increased from 13.9 μ Me/ml to 14.4 μ Me/ml, but not significantly. The cortisol level in the basic group insignificantly increased from 564.6 ng/ml to 600.5 ng/ml ($P > 0.05$). In the comparison group the cortisol level before and after treatment did not change significantly – 536.6 ± 321.6 ng/ml and 546.5 ± 334.2 ng/ml, respectively. There was a significant increase in insulin / cortisol index from 0.027 U.M. to 0.066 U.M. ($P < 0.05$) in the pregnant women of the basic group after 10 days of treatment. The baseline level of insulin / cortisol index in pregnant women of comparison group, as in the basic group, was 0.027 U.M. After a week of standard therapy it significantly increased up to 0.033 U.M. ($P < 0.05$). There was no significant difference in the progesterone level in the umbilical cord blood of both study groups (1 – 1483 ng/ml, 2 – 1662 ng/ml). Insulin content in the umbilical cord blood in the basic group was the lowest (3.78 μ Me/ml) and significantly differed from that of comparison group (4.29 μ Me/ml) ($P < 0.05$). The levels of cortisol in the umbilical cord blood did not differ between women of the basic and comparison groups – 264.5 ng/ml versus 305.2 ng/ml. The insulin-cortisol index in all groups was not significantly different.

Conclusions. In women with a risk of preterm birth the decrease in insulin and cortisol levels in the umbilical cord blood indicates the physiological adaptation to stress factors during pregnancy and the therapeutic strategy chosen effectiveness. The use of micronized progesterone in combination with antioxidants increases the stress hormonal index in the basic group by 2.5 times, indicating the proposed treatment regimen effectiveness and preventing premature birth.

Key words:
pregnancy complications, threatened miscarriage, chronic stress.

Zaporozhye medical journal
2018; 20 (3), 334–338

Невиношування вагітності залишається однією з актуальних проблем сучасного акушерства, оскільки негативно впливає на репродуктивне здоров'я та психологічний стан жінки [10,11].

Невиношування вагітності є поліетіологічним симптомокомплексом, у розвитку та реалізації якого беруть участь найважливіші системи організму жінки [3,4]. Важлива роль у забезпеченні нормального перебігу вагітності належить ендокринній системі. Одним з основних гормонів, що продукуються під час вагітності, є прогестерон. Відомо, що прогестерон відіграє важливу роль у процесах імплантації, контролює протягом вагітності «спокій матки», адаптує шийку матки до пологів, бере участь у підготовці грудних залоз до

лактації, підтримує гестаційну імуносупресію [5]. Останнім часом науковий інтерес викликає вивчення ролі стресу в перебігу фізіологічної та ускладненої вагітності [6–8]. Однак результати досліджень із цього питання неоднозначні, а часом і суперечливі, що свідчить про складність названих процесів та їхню недостатню вивченість [1,2].

Мета роботи

Визначити ефективність комбінації препаратів прогестерону та тіотріазоліну при загрозі передчасних пологів на основі вивчення динаміки гормонального профілю та перинатальних наслідків.

Таблиця 1. Вірогідність різниці вихідних показників прогестерону, інсуліну, кортизолу та індексу інсулін/кортизол сироватки крові у вагітних із ЗПП (значення р основної групи проти р групи порівняння)

Показник вірогідної різниці	Прогестерон	Інсулін	Кортизол	Індекс інсулін/кортизол
p	0,184	0,840	0,796	0,959

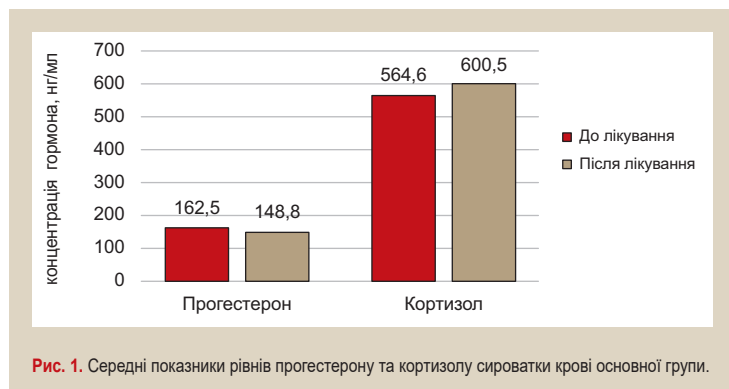


Рис. 1. Середні показники рівнів прогестерону та кортизолу сироватки крові основної групи.

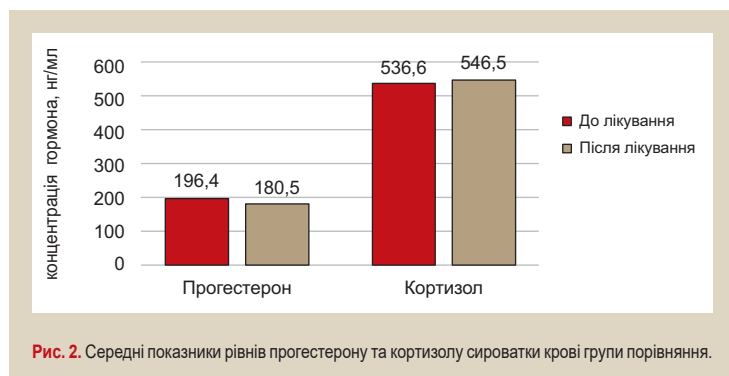


Рис. 2. Середні показники рівнів прогестерону та кортизолу сироватки крові групи порівняння.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження виконане на клінічній базі кафедри акушерства та гінекології ЗДМУ – КЗ «Обласний перинатальний центр ЗОР». Після підписання добровільної інформованої згоди у проспективному відкритому дослідженні взяли участь 44 вагітні з загрозою передчасних пологів у терміні гестації 22–34 тижні. Вагітних поділили на 2 групи: основну (n = 22) та порівняння (n = 22).

Визначили рівні прогестерону як основного гормону вагітності, інсуліну, кортизолу в сироватці крові у вагітних із загрозою передчасних пологів (ЗПП) і в пуповинній крові, розрахували інсулін-кортизоловий індекс.

Для корекції гормональних порушень і пролонгування вагітності при зарозі передчасних пологів пацієнтки основної групи у терміні 22–34 тижні вагітності рандомізовані до застосування прогестерону та тіотріазоліну: натуральний мікронізований прогестерон у формі супозиторіїв, *per vaginam* по 100 мг двічі на добу; препарат тіотріазоліну у формі супозиторіїв, *per rectum* 0,2 г 1 раз на добу протягом 10 днів. Усі пацієнтки групи порівняння в терміні 22–34 тижні вагітності отримували лікування за стандартною схемою, згідно з затвердженими клінічними протоколами.

Статистичне опрацювання матеріалу здійснили із застосуванням пакета програм Statistica 6.0 (StatSoft,

Tulsa, OK, США, № AXXR712D833214FAN5) та Analyse-it for Microsoft XL 4.80.1 (Analyse-it software Ltd.). Нормальність розподілу змінних перевіряли за допомогою тесту Колмагорова–Смирнова. Результати описової статистики для показників, які мали нормальний розподіл, наведені у вигляді середнього арифметичного та стандартного відхилення ($M \pm SD$) і медіани з міжквартильним розмахом ($Me (Q_{25} - Q_{75})$) для параметрів із розподілом, що відрізнявся від нормального. Показники у групах порівнювали із застосуванням t-критерію Стьюдента, U-критерію Манна–Уїтні. Відмінності вважали вірогідними на рівні $p < 0,05$.

Результати

Аналіз вихідних рівнів прогестерону (табл. 1) у вагітних двох груп не показав вірогідної різниці. Початковий рівень інсуліну при надходженні у стаціонар вагітних із ЗПП двох груп також вірогідно не відрізнявся (табл. 1). Аналогічні результати отримали під час визначення початкового середнього рівня кортизолу та індексу стрес-резистентності в сироватці (табл. 1), що свідчить про відповідність стану пацієнток під час надходження у стаціонар.

Відомо, що серед передбачуваних пускових механізмів, котрі викликають початок передчасної пологової діяльності, поряд зі зміщенням естроген-прогестеронового балансу в бік підвищення синтезу естрогенів, відбувається збільшення кількості рецепторів окситоцину та його вивільнення, підвищення продукції простагландинів і зменшення інгібіторів їх біосинтезу [3,9]. Середні рівні сироваткового прогестерону в основній групі через 10 днів після початку терапії мали тенденцію до зниження (рис. 1). Так, під час надходження в стаціонар середній рівень прогестерону становив 162,5 нг/мл, а через 10 днів відбулося його незначне зниження до 148,8 нг/мл, але ця різниця не досягла межі статистичної вірогідності. Аналогічні зміни спостерігали у групі порівняння (рис. 1). Слід відзначити, що початковий рівень прогестерону у вагітних групи порівняння був дещо вищим і становив 196,4 нг/мл. Після лікування він знизився до 180,5 нг/мл, але, як і в основній групі, вірогідної різниці між показниками вмісту прогестерону до та після лікування не спостерігали (рис. 1).

Основним гормоном, який відповідає за тривалу адаптацію, є кортизол. Середні вихідні рівні сироваткового кортизолу не мали вірогідної різниці у групах перед початком та через 10 днів після терапії. Так, початковий середній рівень кортизолу в основній групі становив 564,6 нг/мл, а через 10 днів лікування недостоєрно збільшився до 600,5 нг/мл. У вагітних групи порівняння рівні кортизолу до та після лікування становили $536,6 \pm 321,6$ нг/мл і $546,5 \pm 334,2$ нг/мл відповідно (рис. 1, 2). Відсутність вірогідної різниці сироваткового кортизолу, ймовірно, пов'язана з високою лабільністю цього гормону протягом доби та залежністю від різноманітних чинників. До того ж піки кортизолу при хронічному стресі можуть бути незначними.

Відомо, що під час дії на організм екстремальних факторів неспецифічні реакції стресу насамперед спрямовані на стимуляцію енергетичного обміну та забезпечення пристосувальних реакцій і процесів. Активуючи

катаболічні процеси, катехоламіни та глюкокортикостероїди призводять до гіперглікемії – однієї з початкових реакцій субстратного енергозабезпечення. Як наслідок, на деякий час у крові підвищується рівень інсуліну. Цей фізіологічний механізм запобігає наступній тератогенній дії глюкози, що циркулює у кров'яному річечці та знижує рівень стресу [3,9]. Подібну адаптивну реакцію спостерігали у вагітних основної групи. У вагітних із ЗПП основної групи початковий середній рівень інсуліну становив 15,9 мкМЕ/мл, а через 10 днів лікування вірогідно підвищився до 34,7 мкМЕ/мл ($p=0,012$). У вагітних групи порівняння мали місце аналогічні тенденції зміни рівня інсуліну, але невірогідні. Так, середній початковий рівень інсуліну становив 13,9 мкМЕ/мл, а за 10 днів лікування за стандартними протоколами вміст інсуліну підвищився до 14,4 мкМЕ/мл, але не досяг меж статистичної вірогідності ($p=0,0619$) (рис. 3).

Зменшення енергодефіциту сприяє оптимізації процесів пристосування внаслідок збільшення адаптаційних резервів і знижує напруженість загальних адаптивних систем (С. Удовиченко, І. Форкерт, 2017). Свідченням тому є підвищення інсулін-кортизолового індексу. Через 10 днів лікування у вагітних основної групи спостерігали вірогідне підвищення інсулін-кортизолового індексу з 0,027 ум. од. до 0,066 ум. од. ($p = 0,036$) (рис. 4). Початковий рівень інсулін-кортизолового індексу у вагітних групи порівняння, як і в основній групі, становив 0,027 ум. од. Через 10 днів стандартної терапії він вірогідно ($p = 0,0478$) збільшився до 0,033 ум. од., але його підвищення було не таким істотним (рис. 4).

Порівнюючи результати визначення вмісту гормонів у пуповинній крові, встановили: середній рівень прогестерону в основній групі вагітних становив 1483 нг/мл, у групі порівняння – 1662 нг/мл, показники вірогідно не розрізнялися (рис. 5). Середні рівні кортизолу пуповинної крові достовірно розрізнялись у жінок основної групи та групи порівняння – 264,5 нг/мл проти 305,2 нг/мл ($p = 0,006$) (рис. 5).

Аналізуючи вміст інсуліну в пуповинній крові, виявили, що в основній групі він був найнижчим (3,78 мкМЕ/мл) і вірогідно відрізнявся від аналогічного показника у групі порівняння (4,29 мкМЕ/мл) ($p = 0,372$). Інсулін-кортизоловий індекс пуповинної крові вірогідно не відрізнявся і був майже на одному рівні (рис. 4).

Доцільність терапії підтверджена під час розродження обстежених пацієнток. Так, передчасними пологами завершилися 23,81 % вагітностей групи порівняння та 13,95 % основної групи ($p < 0,05$). Середній гестаційний вік новонароджених основної групи становив $37,9 \pm 2,38$ тижня проти $36,9 \pm 4,2$ тижня у групі порівняння.

Обговорення

Проблему впливу стресу на організм вагітних детально вивчають вітчизняні та іноземні науковці. Технічний прогрес розвивається набагато швидше, ніж еволюціонує людина, тому ми постійно знаходимося під впливом стресових факторів різної інтенсивності. Особливою категорією є вагітні.

Хронічна активація стрес-реалізуючих систем пригнічує продуктивні процеси (G. P. Chrousos, A. Chatterjee, 2009), внаслідок чого збільшується частота

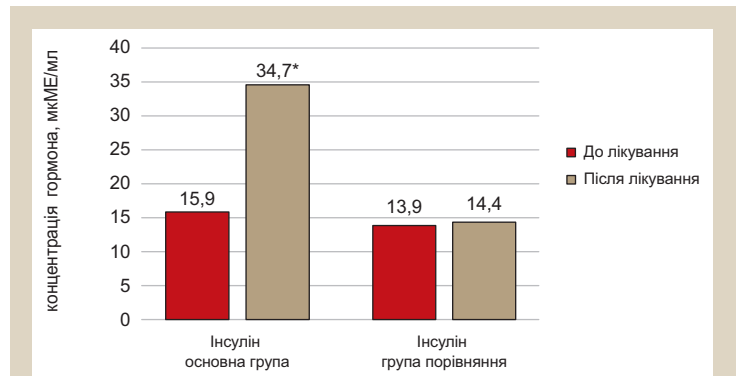


Рис. 3. Середні показники інсуліну сироватки крові жінок досліджуваних груп.

*: статистично вірогідна відмінність від групи порівняння ($p < 0,05$).

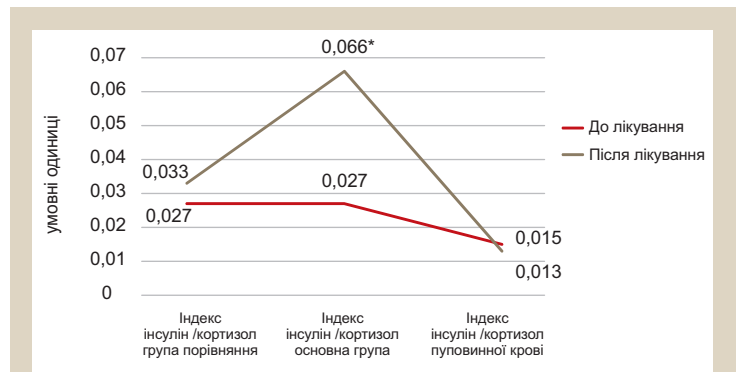


Рис. 4. Динаміка індексу інсулін/кортизол залежно від лікування.

*: статистично вірогідна відмінність від групи порівняння ($p < 0,05$).

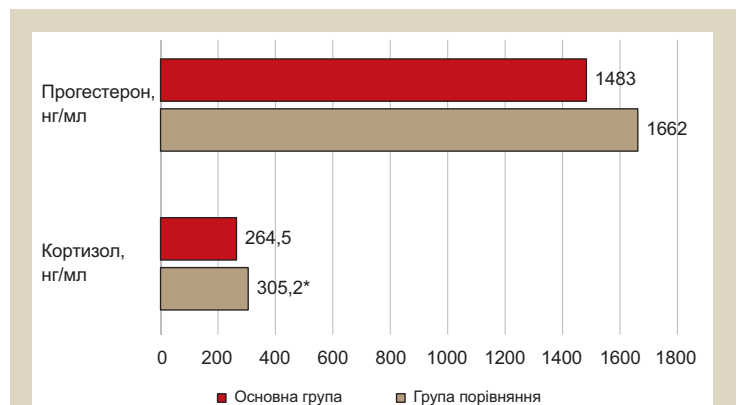


Рис. 5. Показники рівнів гормонів у пуповинній крові.

*: статистично вірогідна відмінність від групи порівняння ($p < 0,05$).

малосимптомних порушень оваріально-менструальної функції (ановуляція, зниження темпів росту домінантного фолікула, недостатність лютеїнової фази) у жінок з ідіоматичним невиношуванням вагітності. Антірепродуктивна дія хронічної активації стрес-реалізуючих систем у жінок також проявляється зниженням рівнів гонадотропних гормонів та естрадіолу в середню фолікулярну фазу та в періовуляторний період (Т. М. Тутченко, 2010). Хронічна гіперактивація симпатно-адреналової системи призводить до периферичного вазоспазму.

Під час ультразвукових досліджень із застосуванням кольорового та енергетичного доплера встановили, що в жінок із ЗПП відбувається зменшення інтраоваріального кровотоку, зумовлене підвищенням судинним опором. Це має критичне значення для стероїдогенезу, оскільки жовте тіло є ендокринною залозою з найбільш масивним кровопостачанням, необхідним для адекватного транспорту холестеролу, з якого синтезується прогестерон (L. Devoto, 2009, Л. А. Марченко, 2000).

Отже, хронічний стрес може бути причиною гіпофункції жовтого тіла. Ймовірними шляхами реалізації стрес-індукованої гіпофункції жовтого тіла можна вважати зменшення його кровопостачання (локальний рівень) та порушення фолікулогенезу (центральний рівень).

Висновки

1. У жінок із загрозою передчасних пологів зниження рівня інсуліну та кортизолу в пуповинній крові свідчить про фізіологічну адаптацію на стресові чинники під час вагітності та ефективність обраної лікувальної стратегії.

2. Застосування мікронізованого прогестерону в комбінації з антиоксидантами сприяє підвищенню стресового гормонального індексу в основній групі в 2,5 раза, що є критерієм ефективності запропонованої схеми лікування, запобігаючи передчасним пологам і даючи змогу знизити перинатальну захворюваність і смертність.

Перспективи подальших досліджень полягають у з'ясуванні впливу психоемоційного статусу вагітних на перебіг вагітності та загрозу передчасних пологів.

Фінансування: Дослідження виконане в рамках НДР Запорізького державного медичного університету «Акушерські та перинатальні аспекти перебігу вагітності і пологів у жінок з супутньою патологією: прогнозування, лікування та профілактика» № держреєстрації 0116U005347 (2016–2020).

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Відомості про автора:

Шевченко А. О., асистент каф. акушерства та гінекології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторе:

Шевченко А. А., ассистент каф. акушерства и гинекологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about author:

Shevchenko A. O., Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 28.02.2018

Після доопрацювання / Revised: 06.03.2018

Прийнято до друку / Accepted: 15.03.2018

Список літератури

- [1] Decrease in the incidence of threatened preterm labor after implementation of transvaginal ultrasound cervical length universal screening / R. Navathe, G. Saccone, M. Villani et al. // *Matern Fetal Neonatal Med.* – 2018. – Vol. 5. – P. 1–6.
- [2] Benoist G. Prediction of preterm delivery in symptomatic women (preterm labor) / G. Benoist // *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* – 2016. – Vol. 45(10). – P. 1346–1363.

- [3] Can stress biomarkers predict preterm birth in women with threatened preterm labor? / A. Garcia-Blanco, V. Diago, V. Serrano-De La Cruz, et al. // *Psychoneuroendocrinology.* – 2017. – Vol. 83. – P. 216–217.
- [4] Clinical validation of a model predicting the risk of preterm delivery / Y. Dabi, S. Nedellec, C. Bonneau et al. // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12. – Issue 2. – e0171801.
- [5] Placental histological examination and the relationship with oxidative stress in preterm infants / S. Perrone, M.L. Tataranno, S. Negro et al. // *Placenta.* – 2016. – Vol. 46. – P. 72–78.
- [6] Neonatology oxidative status in preterm infants with premature preterm rupture of membranes and fetal inflammatory response syndrome / E. Özkaya, G. Karatekin, S. Topçuoğlu et al. // *Pediatr Neonatol.* – 2017. – Vol. 58(5). – P. 437–441.
- [7] Oxidative stress damage-associated molecular signaling pathways differentiate spontaneous preterm birth and preterm premature rupture of the membranes / E.H. Dutta, F. Behnia, I. Boldogh et al. // *Mol Hum Reprod.* – 2016. – Vol. 22(2). – P. 143–57.
- [8] Seth S. Perinatal maternal depression and cortisol function in pregnancy and the postpartum period: a systematic literature review / S. Seth, A.J. Lewis, M. Galbally // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2016. – Vol. 16. – P. 124.
- [9] Pearson J. Foetal programming and cortisol secretion in early childhood: A meta-analysis of different programming variables / J. Pearson, G.M. Tarabulsi, E.L. Bussières // *Infant Behav Dev.* – 2015. – Vol. 40. – P. 204–215.
- [10] Герман Л.В. Оптимізація діагностики та лікування плацентарної дисфункції у вагітних з невиношуванням : дис. на здобуття наукового ступеня к.мед.н. : 14.01.01 / Л.В. Герман. – Чернівці : БукДМУ, 2015. – 153 с.
- [11] Романенко К.Л. Невиношування вагітності у жінок, які народжують вперше після 40 років: рання діагностика та профілактика : дис. на здобуття наукового ступеня к.мед.н. : 14.01.01 / К.Л. Романенко. – К.: ДНМІ, 2016. – 159 с.

References

- [1] Navathe, R., Saccone, G., Villani, M., Knapp, J., Cruz, Y., Boelig, B., et al (2018). Decrease in the incidence of threatened preterm labor after implementation of transvaginal ultrasound cervical length universal screening. *Matern Fetal Neonatal Med*, 5, 1–6. doi: 10.1080/14767058.2017.1421166.
- [2] Benoist, G. (2016). Prediction of preterm delivery in symptomatic women (preterm labor). *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 45(10), 1346–1363. doi: 10.1016/j.jgyn.2016.09.025.
- [3] Garcia-Blanco, A., Diago, V., Serrano-De La Cruz, V., Hervás, D., Cháfer-Pericás, C., & Vento, M. (2017). Can stress biomarkers predict preterm birth in women with threatened preterm labor? *Psychoneuroendocrinology*, 83, 216–217. doi: 10.1016/j.psyneuen.2017.05.021.
- [4] Dabi, Y., Nedellec, S., Bonneau, C., Troughard, B., Rouzier, R., & Benachi, A. (2017). Clinical validation of a model predicting the risk of preterm delivery. *PLoS One*, 12(2). doi: 10.1371/journal.pone.0171801.
- [5] Perrone, S., Tataranno, M. L., Negro, S., Longini, M., Toti, M. S., Alagna, M. G., et al. (2016). Placental histological examination and the relationship with oxidative stress in preterm infants. *Placenta*, (46), 72–78. doi: 10.1016/j.placenta.2016.08.084.
- [6] Özkaya, E., Karatekin, G., Topçuoğlu, S., Karatepe, H. O., Hafizoğlu, T., Baran, P., & Ovalı, F. (2017). Neonatology oxidative status in preterm infants with premature preterm rupture of membranes and fetal inflammatory response syndrome. *Pediatr Neonatol*, 5, 437–441. doi: 10.1016/j.pedneo.2016.08.008.
- [7] Dutta, E. H., Behnia, F., Boldogh, I., Saade, G. R., Taylor, B. D., Kacerovský, M., & Menon, R. (2016). Oxidative stress damage-associated molecular signaling pathways differentiate spontaneous preterm birth and preterm premature rupture of the membranes. *Mol Hum Reprod*, 2, 143–57. doi: 10.1093/molehr/gav074.
- [8] Seth, S., Lewis, A. J., & Galbally, M. (2016). Perinatal maternal depression and cortisol function in pregnancy and the postpartum period: a systematic literature review. *BMC Pregnancy Childbirth*, 16, 124. doi: 10.1186/s12884-016-0915-y.
- [9] Pearson, J., Tarabulsi, G. M., & Bussières, E. L. (2015). Foetal programming and cortisol secretion in early childhood: A meta-analysis of different programming variables. *Infant Behav Dev*, 40, 204–215. doi: 10.1016/j.infbeh.2015.04.004.
- [10] Herman, L. V. (2015). *Optimizatsiia diahnostryky ta likuvannia platsentarnoi dysfunksii u vahitnykh z ne vynoshuvanniam* (Dis...kand. med. nauk). [Optimization of diagnosis and treatment of placental dysfunction in pregnant women with miscarriage. Dr. med. sci. diss.]. Chernivtsi [in Ukrainian].
- [11] Romanenko, K. L. (2016). *Nevinoshuvannia vahitnosti u zhinok, yaki narodzhuiut vpershe pislia 40 rokov: ranni diahnostryka ta profilaktyka* (Dis...kand. med. nauk). [Pregnancy in women who give birth for the first time after 40 years: Early diagnosis and prevention. Dr. med. sci. diss.]. Kyiv. [in Ukrainian].