

Удосконалення діагностики затримки росту плода у вагітних шляхом використання біохімічних маркерів, що характеризують порушення стрес адаптації

Н. Г. Колокот

Запорізький державний медичний університет, Україна

За сучасними уявленнями, серед проблем, що пов'язані з гестаційним процесом та антенатальною охороною плода, провідне місце належить хронічній плацентарній дисфункції, а також спричиненим нею ускладненням вагітності: дистресу плода та затримці його росту. Відсутність єдиного погляду на особливості патогенезу порушень функціонального стану фетоплацентарного комплексу та єдиних методичних підходів до його ранньої діагностики визначає необхідність удосконалення діагностичних підходів до затримки росту плода. Недостатньо обґрунтовані стандарти обстеження, лікування вагітних із виявленими порушеннями в ранній термін.

Мета роботи – визначення стану регуляторних, адаптаційних процесів системи мати – плацента – плід і виявлення особливостей адаптаційних можливостей у вагітних при затримці росту плода на підставі вивчення низки біохімічних показників плазми крові.

Матеріали та методи. Маркери оксидативного стресу визначали спектрофотометрично у плазмі крові за загальноприйнятими методиками: окисну модифікацію білків, стабільні метаболіти оксиду азоту, L-аргінін, малоновий діальдегід, тиольні сполуки та відновлений глутатіон. Статистично дані опрацювали методами варіаційної статистики з використанням програми Microsoft Office Excel 2010, Statistica 6,0.

Результати. Науково обґрунтовано доцільність використання ряду біохімічних маркерів, що є предикторами виникнення перинатальних ускладнень. З використанням біохімічних методів дослідження показано, що у вагітних затримка росту плода супроводжується розладом регуляторних та адаптаційних процесів системи мати – плацента – плід. Зокрема, зростає ступінь окисної модифікації білків і ліпідів, знижується активність синтази оксиду азоту та зменшуються у плазмі крові запаси L-аргініну, тиольних сполук.

Висновки. Порівняльний аналіз результатів визначення ряду біохімічних маркерів активності стрес-реалізуючої системи у вагітних із затримкою розвитку плода та в жінок із фізіологічним перебігом вагітності виявив вірогідне ($p \leq 0,05$) підвищення у крові вмісту маркерів окисної модифікації білка (рівень аліфатичних альдегіддинітрофенілгідразонів основних амінокислотних залишків і карбонільних динітрофенілгідразонів основних амінокислотних залишків у спонтанній пробі збільшився на 14,2 % та 16,3 % відповідно, а у стимульованій пробі – на 46,6 % та 43,0 %), рівень малонового діальдегіду збільшився на 42,9 %. Про зниження активності стрес-лімітуючої системи у вагітних із затримкою розвитку плода свідчить зниження вмісту стабільних метаболітів монооксиду азоту у плазмі крові на 51,2 %, зниження вмісту L-аргініну на 55,5 %, глутатіону відновленого на 45,9 % та вільних тиолів на 52,4 %. Ці зміни погіршують трофіку плода та можуть мати негативний вплив на процес підготовки шийки матки до народження дитини.

Ключові слова: затримка росту плода, хронічна плацентарна дисфункція, оксидативний стрес.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 2(107). – С. 231–235

DOI: 10.14739/2310-1210.2018.2.125275

E-mail: kolokotN@gmail.com

Совершенствование диагностики задержки роста плода у беременных путем использования биохимических маркеров, которые характеризуют нарушение стресс адаптации

Н. Г. Колокот

Согласно современным представлениям, среди проблем, связанных с гестационным процессом и антенатальной охраной плода, ведущее место принадлежит хронической плацентарной дисфункции, а также вызванным ею осложнениям беременности: дистрессу плода и задержке его роста. Отсутствие единой точки зрения относительно особенностей патогенеза нарушений функционального состояния фетоплацентарного комплекса и единых методических подходов к его ранней диагностике определяет необходимость совершенствования диагностических подходов к задержке роста плода. Недостаточно обоснованы стандарты обследования и лечения беременных с выявленными нарушениями в ранний срок.

Цель работы – определение состояния регуляторных и адаптационных процессов системы мать – плацента – плод и выявление особенностей адаптационных возможностей у беременных при задержке роста плода на основании изучения ряда биохимических показателей плазмы крови.

Материалы и методы. Маркеры оксидативного стресса определяли спектрофотометрически в плазме крови по общепринятым методикам: окислительную модификацию белков, стабильные метаболиты оксида азота, L-аргинин, малоновый диальдегид, тиольные соединения и глутатион. Статистические данные обработаны методами вариационной статистики с использованием программы Microsoft Office Excel 2010, Statistica 6,0.

Результаты. Научно обоснована целесообразность использования ряда биохимических маркеров, которые являются предикторами возникновения перинатальных осложнений. С использованием биохимических методов исследования показано, что у беременных задержка роста плода сопровождается расстройством регуляторных и адаптационных процессов системы мать – плацента – плод. В частности, растет степень окислительной модификации белков и липидов, снижается активность синтазы оксида азота и уменьшаются в плазме крови запасы L-аргинина и тиольных соединений.

Ключевые слова: задержка роста плода, хроническая плацентарная дисфункция, оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 2(107). – С. 231–235

Выводы. Сравнительный анализ результатов определения ряда биохимических маркеров активности стресс-реализующей системы у беременных с задержкой развития плода и у женщин с физиологическим течением беременности показал достоверное ($p \leq 0,05$) повышение в крови содержания маркеров окислительной модификации белка (уровень алифатических альдегиддинитрофенилгидразонов основных аминокислотных остатков и карбонильных динитрофенилгидразонов основных аминокислотных остатков в спонтанной пробе увеличился на 14,2 % и 16,3 % соответственно, а в стимулированной пробе – на 46,6 % и 43,0 %), уровень малонового диальдегида увеличился на 42,9 %. О снижении активности стресс-лимитирующей системы у беременных с задержкой развития плода свидетельствует снижение содержания стабильных метаболитов оксида азота в плазме крови на 51,2 %, снижение содержания L-аргинина на 55,5 %, глутатиона восстановленного на 45,9 % и свободных тиолов на 52,4 %. Эти изменения ухудшают трофику плода и могут оказать негативное влияние на процесс подготовки шейки матки к родам.

Key words:

fetal growth retardation, placenta diseases, oxidative stress.

Zaporozhye medical journal
2018; 20 (2), 231–235

Improvement of fetus growth restriction diagnostics in pregnant women by means of biochemical markers that characterize the disorder of stress-adaptation

N. G. Kolokot

Object of the work. Regulatory and adaptive processes of the system “mother –placenta – fetus” state determination and detection of pregnant women adaptive capabilities specific features in case of fetus growth restriction based on a number of the blood plasma biochemical indicators.

Materials and methods. Markers of oxidative stress were detected spectrophotometrically in the blood plasma according to generally accepted methods: oxidative modification of proteins, stable metabolites of nitrogen oxide, L-arginine, malondialdehyde, thiol compounds and reduced glutathione. Statistical processing of data was made by methods of variational statistics with Microsoft Office Excel 2010, Statistica 6.0.

Results. The use applicability of the number of biochemical markers which are predictors of perinatal complications has been scientifically substantiated. Using biochemical diagnostic technique it has been shown that fetus growth restriction syndrome is accompanied by disorders of regulatory and adaptive processes of the system “mother –placenta – fetus”. In particular, the level of proteins and lipids oxidative modification increases, nitric oxide synthase activity decreases and reserves of L-arginine and thiol compounds decrease in the blood plasma.

Conclusions. Comparative analysis of a number of biochemical markers determination results of stress-realizing system activity in pregnant women with fetus growth restriction and in women with a physiological pregnancy has revealed a significant ($P \leq 0.05$) increase in markers of protein oxidative modification blood levels (the level of dinitrophenylhydrazones of aliphatic aldehyd of basic amino acid residues and dinitrophenylhydrazones of carbonyl compounds of basic amino acid residues in the spontaneous sample increased by 14.2 % and 16.3 %, respectively, and in the stimulated sample by 46.6 % and 43.0 %), the level of malondialdehyde increased by 42.9 %. Reduction of the stress-limiting system activity in pregnant women with fetus growth restriction is indicated by a decrease in the content of stable metabolites of nitric oxide in blood plasma by 51.2 %, reduction of L-arginine content by 55.5 %, glutathione by 45.9 % and free thiols by 52.4 %. The aforementioned changes aggravate fetal trophism and can effect negatively on the process of cervix preparing for delivery.

В останні десятиліття одним з основних факторів демографічного кризи слід вважати істотне погіршення стану здоров'я жінок репродуктивного віку. Жінки є чутливішими та емоційнішими, у них частіше порушується робота системи травлення, є схильність до страху та депресії, з'являються дисфункції репродуктивної сфери. Психічні стреси завжди мають соматичні наслідки, тому негативні емоції викликають вегетативні реакції [10].

Прогрес перинатології виявив нові проблеми, що пов'язані з гестаційним процесом та антенатальною охороною плода. Серед них провідне місце посідає хронічна плацентарна дисфункція (ХПД). Як ускладнення вагітності ХПД супроводжується дистресом плода, затримкою його росту та є однією з причин перинатальної захворюваності та смертності [1,2].

Дистрес плода та уповільнення природу його маси протягом внутрішньоутробного життя, як правило, поєднується з ураженням або неповноцінним розвитком центральної нервової системи, супроводжується частими хворобами, порушенням фізичного та інтелектуального розвитку дитини. Вирішення питань, що пов'язані із затримкою розвитку плода, залишається актуальним в акушерській практиці та має важливе соціальне значення [3,5].

Основні завдання акушерства – це створення опти-

мальних умов для здійснення жінкою функції материнства, збереження її психічного, фізичного здоров'я та забезпечення народження здорового потомства.

Як показали дослідження останніх років, у генезі ускладнень гестації, як-от гестоз і затримка росту плода (ЗРП), важливе місце посідає ендотеліальна дисфункція, що зумовлена плацентарною гіперперфузією в результаті неповноцінної перебудови спіральних артерій [17]. Але наявні суттєві відмінності в механізмах ЗРП організмів матері та плода. У випадках із гестозом ендотеліальна дисфункція розвивається в материнському організмі з формуванням багатокомпонентного симптомокомплексу, в основі якого – перерозподіл кровотоку на користь матково-фетоплацентарного комплексу. При ЗРП аналогічний перерозподіл відбувається в організмі плода, що називають «централізація кровообігу внутрішньоутробного плода» [17].

При неадекватній перебудові спіральних матково-плацентарних артерій кровоток у них мінливий, оскільки вони продовжують реагувати на судинозвужувальні впливи. Чергування гіпоксії та гіпероксії призводить до надлишкової продукції вільних радикалів [16]. Однією з головних причин ушкодження ендотелію є «оксидативний стрес», що виникає внаслідок виснаження антиоксидантної системи організму на тлі ішемії тканин.

Системна ендотеліальна дисфункція призводить до генералізованого порушення мікроциркуляції. Багатоосередкована тканинна гіпоксія, що розвивається в плаценті та стінці матки, внаслідок порушення мікроциркуляції продовжує збільшувати ступінь ушкодження мікросудин, викликаючи морфологічні зміни у плаценті [8].

Не має єдиного погляду на особливості патогенезу порушень функціонального стану фетоплацентарного комплексу при ЗРП, не розроблені єдині методичні підходи до його ранньої діагностики. Недостатньо обґрунтовані стандарти обстеження, лікування вагітних із виявленими порушеннями в ранній термін.

Відсутність у багатьох випадках реальної можливості впливати на процеси, що призводять до затримки росту плода, недостатньо ефективні заходи з профілактики та корекції цієї патології визначають високу частоту неонатальної захворюваності, котра значно вища, ніж серед дітей, які народилися з масою тіла, що відповідає терміну гестації.

Мета роботи

Визначення стану регуляторних, адаптаційних процесів системи мати – плацента – плід і виявлення особливостей адаптаційних можливостей у вагітних при затримці росту плода на підставі вивчення ряду біохімічних показників плазми крові. Це необхідно для розробки нових критеріїв діагностики та удосконалення методів лікування.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження виконали на кафедрі акушерства та гінекології Запорізького державного медичного університету (ЗДМУ).

Обстежили 60 вагітних у терміні від 28 тижнів до післяпологового періоду. Більша частина вагітних – жінки з екстрагенітальною патологією. Пацієнок поділили на 2 групи по 30 вагітних у кожній: I група – жінки з затримкою росту плода, ведення вагітності та пологів яких передбачене наказами МОЗ України; II група – вагітні з фізіологічним перебігом вагітності та пологів.

Для встановлення взаємозв'язків між низкою біохімічних показників при екстрагенітальних розладах на базі центральної науково-дослідної лабораторії ЗДМУ здійснили біохімічне дослідження крові вагітних із різним перебігом вагітності.

Маркери оксидативного стресу визначали спектрофотометрично у плазмі крові за загальноприйнятими методиками: окисну модифікацію білків (ОМБ), стабільні метаболіти оксиду азоту, L-аргінін, малоновий діальдегід, тіольні сполуки та відновлений глутатіон [4].

Статистично дані опрацювали з використанням стандартного пакета аналізу програми статистичної обробки результатів версії Microsoft Office Excel 2010, Statistica® for Windows 6.0 (StatSoft Inc., № АХХR712D833214FAN5). Для кожної досліджуваної величини визначали показники середнього арифметичного (M) і стандартної помилки репрезентативності середнього арифметичного (m). Нормальність розподілу перевіряли з використанням тесту Колмогорова–Смирнова. За умови нормального розподілу різницю відносних величин оцінювали з застосуванням критерію

χ -квадрат (χ^2). Статистичне опрацювання результатів здійснили з використанням параметричного критерію t-Стюдента та непараметричного критерію Манна–Уїтні в рамках програми MS Excel. При перевірці статистичних гіпотез нульову гіпотезу відкидали при рівні значущості $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

З наукової літератури відомо, що сигналом для ініціації стрес-реакції служить зміщення прооксидантно-антиоксидантної рівноваги в напрямі активації процесу перекисного окиснення білків біологічних мембран і рідин [11]. Щодо активації процесів вільнорадикального окиснення потрібно врахувати, що навіть фізіологічна вагітність супроводжується оксидативним стресом і вільнорадикальним окисненням біополімерів. Але при гострій і хронічній гіпоксії ця активація набуває більшої інтенсивності. Роль вільних радикалів залежить від місця утворення.

Порівняльний аналіз результатів визначення ряду біохімічних маркерів активності стрес-реалізуючої системи в жінок із фізіологічним перебігом вагітності (II група) та у вагітних із затримкою розвитку плода (I група) виявив значні зрушення окисно-відновної рівноваги в бік пероксидації в I групі (рис. 1).

Під час взаємодії окиснених амінокислотних залишків із 2,4-динітрофенілгідразином (2,4-ДНФГ) утворювались аліфатичні альдегіддинітрофенілгідрозони основних амінокислотних залишків (АФГ) і карбонільні динітрофенілгідрозони основних амінокислотних залишків (КФГ), які визначали кількісно спектрофотометричним способом. Для зручності розрахунків ступінь ОМБ показували в одиницях оптичної щільності в перерахунку на 1 г білка. Так, при спонтанному перебігу процесу окиснення рівень АФГ_{сн} і КФГ_{сн} у I групі порівняно з II групою збільшився на 14,2 % та 16,3 % відповідно ($p < 0,05$) (рис. 1).

Для виявлення резервно-адаптаційних можливостей антиоксидантної системи плазми крові в умовах *in vitro* до зразка плазми додавали 1 мМ Fe²⁺ та 0,3 мМ H₂O₂ (середовище Фентона). Така стимуляція посилювала процес окиснення білків в обох групах (рис. 1), однак тенденція збереглась. Рівень АФГ_{ст} і КФГ_{ст} у вагітних із

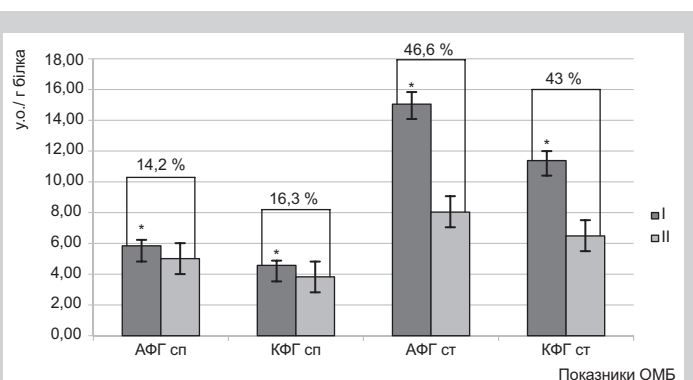


Рис. 1. Показники окиснювальної модифікації білків плазми крові вагітних.

I група: вагітні з затримкою росту плода, ведення вагітності та пологів яких передбачене наказами МОЗ України; II група: вагітні з фізіологічним перебігом вагітності та пологів; *: відмінності вірогідні ($p < 0,05$) порівняно з нормою.

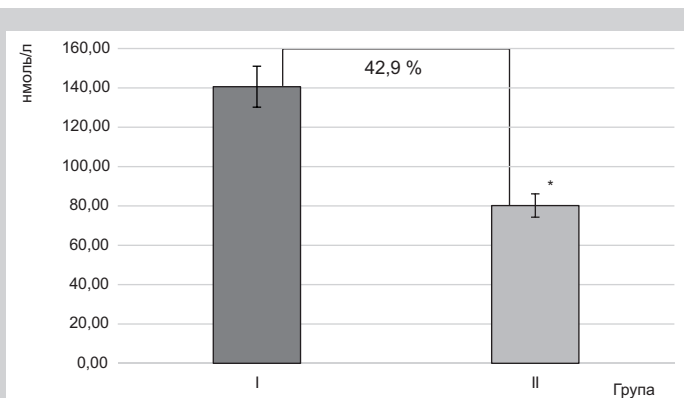


Рис. 2. Вміст малонового діальдегіду у плазмі крові вагітних (нмоль/л).

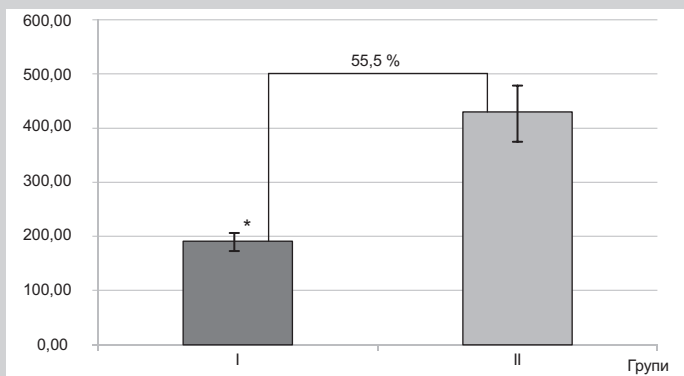


Рис. 3. Вміст L-аргініну у плазмі крові вагітних (мкмоль/л).

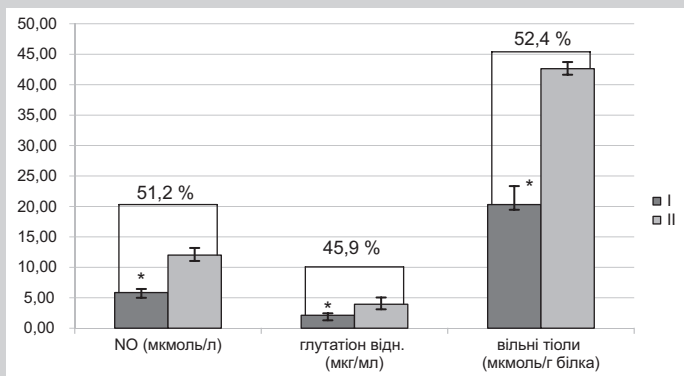


Рис. 4. Показники активності тиолдисульфідної системи та системи монооксиду азоту у крові вагітних.

I група: вагітні із затримкою росту плода, ведення вагітності та пологів яких передбачене наказами МОЗ України; II група: вагітні з фізіологічним перебігом вагітності та пологів; *: відмінності вірогідні ($p < 0,05$) порівняно з нормою.

затримкою росту плода на 46,6 % та 43,0 % відповідно вірогідно ($p < 0,05$) перевищував такі показники у групі з фізіологічним перебігом вагітності та пологів.

Зростання кількості вільних радикалів у материнській крові міжворсинчастих просторів плаценти може зумовити безпосереднє пошкодження компонентів плазматичної мембрани синцитіотрофобласта, що негативно позначиться на живленні плода, оскільки визначальними для газообміну та продуктів метаболізму між кров'ю матері та плода є стан плацентарної мембрани (плацентарного бар'єра), її здатність регулювати проникнення різних речовин у систему мати – плід і підтримувати кон-

центраційний градієнт, властивий кожному метаболіту.

Відомо, що наявна при гестозі гіпоксія матері та плода створює сприятливі умови для так званого оксигенозного шляху утилізації кисню. В результаті у клітині посилено утворюються його активні форми (O_2 , H_2O_2 , OH), що активують перекисне окислення ліпідів [7]. Визначення вмісту продукту пероксидації ліпідів – малонового діальдегіду у плазмі крові (рис. 2) – показало його вірогідне ($p < 0,05$) збільшення у вагітних I групи (на 42,9 % більше за аналогічний показник у нормі).

За даними фахової літератури, у розвитку структурних і функціональних змін шийки матки, ендотелію кровоносних судин матково-плацентарного комплексу поряд з окиснювальним стресом має місце також недостатність оксиду азоту [12,14].

Основним джерелом факторів, що викликають дисфункцію ендотелію, є плацента [9]. Як відомо, естрогени активують ендотеліальну eNOS [15], викликають посилення експресії індуктибельної iNOS [13].

Робота системи монооксиду азоту налаштована на регуляцію тону судин, сприяючи їх розслабленню. Активність мембранного ферменту NO-синтази залежить від ряду факторів і контролюється на генетичному рівні. Для оптимальної роботи ферменту дуже важлива адекватна доставка кисню та субстрату (L-аргініну). Біохімічні дослідження плазми крові вагітних (рис. 3) показали вірогідне зменшення вмісту L-аргініну у плазмі крові вагітних I групи порівняно з II групою (на 55,5 %).

Аргінін – умовно незамінна амінокислота. Середній добовий рівень споживання L-аргініну становить 5,4 г, він є попередником синтезу білків і багатьох біологічно активних молекул, але головна роль аргініну в організмі людини – бути субстратом для синтезу оксиду азоту [6].

Вміст стабільних метаболітів монооксиду азоту зменшився на 51,2 % порівняно з нормою (рис. 4), що може бути пов'язано як зі зниженням активності ферменту NOS, так і підвищенням утворенням пероксинітриду.

Очевидно, під час запуску адаптаційних змін метаболізму вагітних NO активно витрачався, що підкреслює значення системи монооксиду азоту для адаптаційних механізмів у вагітних.

Компоненти тиолдисульфідної системи антиоксидантного захисту організму – глутатіон відновлений та інші тиолі – також виявились достовірно зменшеними у вагітних із затримкою росту плода порівняно нормою на 45,9 % та 52,4 % відповідно (рис. 4), що свідчить про істотне зменшення стійкості вагітних I групи до дії кисневих радикалів і токсинів порівняно з жінками, котрі мають фізіологічний перебіг вагітності.

Висновки

1. Порівняльний аналіз результатів визначення ряду біохімічних маркерів активності стрес-реалізуючої системи в жінок із фізіологічним перебігом вагітності (II група) та у вагітних із затримкою розвитку плода (I група) виявив чималі зрушення окисно-відновної рівноваги в бік пероксидації в I групі: вірогідне підвищення у крові вмісту маркерів ОМБ (рівень АФГ та КФГ у спонтанній пробі збільшився на 14,2 % та 16,3 % відповідно, а у стимульованій пробі – на 46,6 % та 43,0 %), рівень МДА збільшився на 42,9 %.

2. Про зниження активності стрес-лімітуючої системи у вагітних із затримкою розвитку плода свідчить зниження вмісту стабільних метаболітів монооксиду азоту у плазмі крові на 51,2 %, зниження вмісту L-аргініну на 55,5 %, глутатіону відновленого на 45,9 % та вільних тіолів на 52,4 %. Ці зміни погіршують трофіку плода та можуть мати негативний вплив на процес підготовки шийки матки до народження дитини.

Перспективи подальших досліджень. Дефіцит L-аргініну супроводжувався у вагітних проявами ендотеліальної дисфункції, ішемії плаценти та ЗРП. Отже, доцільним є дослідження названих показників на тлі фармакологічної корекції трофіки плода екзогенним L-аргініном.

Список літератури

- [1] Архіпкіна Л.В. Оцінка стану фетоплацентарного комплексу при невиношуванні вагітності / Л.В. Архіпкіна, А.Ю. Щербаків // *Невиношування вагітності* : зб. наук. праць. – К., 2011. – С. 9–12.
- [2] Альфа-2 мікроглобулін фертильності (гликоделін) як маркер функціональної активності ендометрія / Т.А. Болтовская, Г.Н. Попова, Е.Н. Калинина, Т.А. Старостина // *Проблемы репродукции*. – 2000. – №6. – С. 6–11.
- [3] Грищенко О.В. Изменение показателей гормонального статуса у беременных женщин с угрозой выкидыша при использовании системной энзимотерапии / О.В. Грищенко, Е.Г. Клименко // *Перинатология та педіатрія*. – 2012. – №2. – С. 71–73.
- [4] Доклінічне вивчення специфічної активності потенційних лікарських засобів первинної та вторинної нейропротекції : методичні рекомендації / І.С. Чекман, І.Ф. Беленічев, О.О. Нагорна та ін. – К. : Юстон, 2016. – 80 с.
- [5] Кузьмина И.Ю. Современные методы терапии фетоплацентарной недостаточности и гипоксии плода / И.Ю. Кузьмина // *Репродуктивное здоровье женщины*. – 2007. – №3(32). – С. 60–64.
- [6] Ефективність використання тивортину у вагітних зі серцевою недостатністю / А.Ю. Ліманська, Ю.В. Давидова, В.А. Слободський, Л.П. Бутенко // *Репродуктивна ендокринологія*. – 2014. – №4(18). – С. 66–70.
- [7] *Акушерство та гінекологія* : національний підручник : в 4 т. / за ред. акад. НАМН України, проф. В.М. Запорожана. – К. : Медицина, 2013. – Т. 1 : Акушерство / В.М. Запорожан, В.К. Чайка, Л.Б. Маркін та ін. – 1032 с.
- [8] Макаренко М.В. Місце та роль фетоплацентарної системи у розвитку синдрому затримки росту плода : дис. на здобуття наук. ступеня д.мед.н., 14.01.01 – акушерство та гінекологія / М.В. Макаренко. – Харків, 2015. – 299 с.
- [9] Радзинский В.Е. Безопасное акушерство / В.Е. Радзинский, И.Н. Костин // *Акушерство и гинекология*. – 2007. – №5. – С. 12–16.
- [10] Previous history of chronic stress changes the transcriptional response to glucocorticoid challenge in the dentate gyrus region of the male rat hippocampus / N.A. Datson, J.M. van den Oever, O.B. Korobko, et al. // *Endocrinology*. – 2013. – Vol. 154. – Issue 9. – P. 3261–3272.
- [11] Assays the measurement of lipid peroxidation / A.C. Gasparovic, M. Jaganjac, B. Mihaljevic et al. // *Methods Mol Biol*. – 2013. – Vol. 965. – P. 283–296.
- [12] The role of trophoblast in the physiological change of decidual spiral arteries / E. Kam, L. Gardner, Y. Loke et al. // *Hum Reprod*. – 1999. – №14. – P. 2131–8.
- [13] Myatt L. Oxidative stress in the placenta / L. Myatt, X. Cui // *Histochem Cell Biol*. – 2004. – Vol. 122. – Issue 4. – P. 369–382.
- [14] Neri I. Effects of acute L-arginine infusion on non-stress test in hypertensive pregnant women / I. Neri, I. Blasi, F. Facchinetti // *Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2004. – Vol. 16. – №1. – P. 23–26.
- [15] Amniotic levels of nitric oxide in women with fetal intrauterine growth restriction / A. Tranquilli, V. Bezzeccheri, S. Giannubilo, et al. // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2003. – Vol. 13. – №2. – P. 115–118.
- [16] Thrombophilia in pregnancy: fundamental aspects / P. Trayhurn, N. Hoggard, J.G. Mercer et al. // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 2009. – Vol. 23. – №1. – P. 22–28.
- [17] The Immunological of pregnancy / W. Yong, S. Cho, S. Jae, K. Haeng et al. // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol. 159. – P. 1311–1324.
- [2] Boltovskaya, M. A., Popova, G. N., Kalinina, E. N., & Starostina, T. A. (2000) Alfa-2 microglobulin fertill'nosti (glikodelin) kak marker funktsional'noy aktivnosti e'ndometriya [Alpha-2 microglobulin of fertility (glycodelin) as marker of functional activity of endometrium]. *Problemy reprodukcii*, 6, 6–11. [in Russian].
- [3] Grishchenko, O. V., & Klimenko, E. G. (2012) Izmenenie pokazatelej gormonal'nogo statusa u beremennykh zhenshchin s ugrozoy vykidysya pri ispol'zovanii sistemoj e'nzimoterapii [Change of indicators of hormonal status of pregnant women with threatened miscarriage using system enzymotherapy]. *Perynatolohiia ta pediatriia*, 2, 71–73. [in Russian].
- [4] Chekman, I. S., Bielenichev, I. F., Nahorna, O. O. et al. (2016) *Doklinichne vyvchennia spetsyifichnoi aktyvnosti potentsiinykh liarskykh zasobiv pervynnoi ta vtorynnoi neiroprotekciji* [Preclinical study of specific activity of potential medicaments of primary and secondary neuroprotection]. Kyiv: Yuston. [in Ukrainian].
- [5] Kuz'mina, I. Yu. (2007) *Sovremennye metody terapii fetoplacentarnoj nedostatochnosti i gipoksii ploda* [Modern methods of therapy for fetoplacental insufficiency and hypoxia]. *Reproduktivnoe zdorov'e zhenshiny*, 3(32), 60–64. [in Russian].
- [6] Limanskaya, A. Y., Davydova, Yu. V., Slobodsky, V. A., & Butenko, L. P. (2014) *Efektivnist vykorystannia tyvortynu u vahytnykh zi sertsevoiu nedostatnistiu* [Efficiency of tivortin in pregnant with heart failure]. *Reproduktivnaya e'ndokrinologiya*, 4(18), 66–70 [in Ukrainian].
- [7] Zaporozhan, V. M. (Ed) (2013) *Akusherstvo ta hinekolohiia* [Obstetrics and Gynecology]. (Vol. 1). Kyiv: Medytyna [in Ukrainian].
- [8] Makarenko, M. V. (2015) *Mistse ta rol fetoplatsentarnoi systemy u rozvytku syndromu zatrymky rostu ploda* (Dis... dokt. med. nauk). [Place and role of fetoplacental system for development of fetus growth inhibition syndrome Dr. med. sci. diss.]. Kharkiv. [in Ukrainian].
- [9] Radzinskij, V. E., & Kostin, I. N. (2007) *Bezopasnoe akusherstvo* [Safe obstetrics]. *Akusherstvo i hinekologiya*, 5, 12–16. [in Russian].
- [10] Datson, N. A., van den Oever, J. M., Korobko, O. B., Magarinos, A. M., de Kloet, E. R., & McEwen, B. S. (2013) Previous history of chronic stress changes the transcriptional response to glucocorticoid challenge in the dentate gyrus region of the male rat hippocampus. *Endocrinology*, 154(9), 3261–3272. doi: 10.1210/en.2012-2233.
- [11] Gasparovic, A. C., Jaganjac, M., Mihaljevic, B., Sunjic, S. B., & Zarkovic, N. (2013) Assays the measurement of lipid peroxidation. *Methods Mol Biol*, 965, 283–296. doi: 10.1007/978-1-62703-239-1_19.
- [12] Kam, E. P., Gardner, L., Loke, Y. W., & King, A. (1999) The role of trophoblast in the physiological change of decidual spiral arteries. *Hum Reprod*, 14(8), 2131–8.
- [13] Myatt, L., & Cui, X. (2004) Oxidative stress in the placenta. *Histochem Cell Biol*, 122(4), 369–82. doi: 10.1007/s00418-004-0677-x.
- [14] Neri, I., Blasi, I., & Facchinetti, F. (2004) Effects of acute L-arginine infusion on nonstress test in hypertensive pregnant women. *J Matern Fetal Neonatal Med.*, 16(1), 23–26. doi: 10.1080/14767050412331282266.
- [15] Tranquilli, A., Bezzeccheri, V., Giannubilo, S., Scagnoli, C., Mazzanti, L., & Garzetti, G. G. (2003) Amniotic levels of nitric oxide in women with fetal intrauterine growth restriction. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.*, 13(2), 115–118. doi: 10.1080/jmf.13.2.115.118.
- [16] Trayhurn, P., Hoggard, N., Mercer, J. G., et al. (2009) Thrombophilia in pregnancy: fundamental aspects. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 23(1), 22–28.
- [17] Yong, W., Cho, S., Jae, S., Haeng, K., et al. (2010) The Immunological of pregnancy. *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 159, 1311–1324.

Відомості про автора:

Колокот Н. Г., асистент каф. акушерства і гінекології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторе:

Колокот Н. Г., ассистент каф. акушерства и гинекологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about author:

Kolokot N. G., MD, Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

References

- [1] Arkhipkina, L. V., & Sherbakov, A. Yu. (2011) Otsinka stanu fetoplatsentarnoho kompleksu pry nevinoshuvanni vagitnosti [Estimation of state of fetoplacental complex in case of noncarrying of pregnancy]. *Nevinoshuvannia vagitnosti*. (P. 9–12). Kyiv [in Ukrainian].

Надійшла до редакції / Received: 03.10.2017

Після доопрацювання / Revised: 20.10.2017

Прийнято до друку / Accepted: 06.11.2017