

ВПЛИВ СЕРОТОНІНУ НА ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ У ПЕРШОМУ ТРИМЕСТРІ

А. В. Пушкашу, С. Г. Приймак

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Ключові слова:
серотонін,
гіпопрогестеронемія,
загроза переривання
вагітності,
невиношування.

Клінічна та
експериментальна
патологія 2023. Т.22,
№3 (85). С. 36-42.

DOI:10.24061/1727-4338.
XXII.3.85.2023.06

E-mail:
anastasiia.pushkashu@
gmail.com

Зміни рівня мелатоніну та серотоніну в плазмі крові можуть бути пов'язані з розвитком загрози переривання вагітності. Гормони епіфізи стимулюють секрецію прогестерону, який знижує скорочувальну активність матки і перешкоджає імунологічному відторгненню трофобласта. Існуючі спостереження спонукали нас вивчити плазмові концентрації серотоніну у випадках загрози переривання вагітності.

Мета дослідження – вивчити відмінності рівня серотоніну у вагітних жінок із клінічними проявами загрози переривання вагітності до 12 тижнів вагітності порівняно з жінками з нормальною вагітністю.

Матеріал та методи. Сформовано дві групи: І основна – 40 вагітних з ознаками загрози переривання вагітності, II контрольна – 44 здорових вагітних. Проведено акушерське дослідження, імуноферментне визначення серотоніну, УЗД. Статистичний аналіз здійснювали за загальноприйнятими методами варіаційної статистики.

Результати. Результати визначення рівня серотоніну у венозній крові показали достовірне його зростання у жінок із загрозою переривання вагітності ($739,89 \pm 111,27$ нг/мл порівняно з нормальною вагітністю $511,05 \pm 140,36$ нг/мл, $p < 0,05$). Майже у всіх вагітних основної групи, за винятком 4-х жінок (10%), рівень серотоніну був підвищений. Це можна пояснити гіпопрогестеронемією у жінок з загрозою викидня. Тому розглядаємо зміну концентрації серотоніну як вторинний процес, що не потребує специфічного лікування. Привертає увагу також факт зниженого рівня серотоніну у контрольній групі у випадках подальшого ускладненого перебігу вагітності.

Висновки. Рівень серотоніну був вищим у пацієнток із загрозою переривання вагітності порівняно з неускладненою вагітністю. Зміни в плазмі серотоніну у випадках загрозового абортів є наслідком, а не причиною абортів, тому вагітні потребують лікування акушерської патології, а саме призначення прогестерону.

Key words:
serotonin,
hypoprogesteronemia,
threatened abortion,
miscarriage.

Clinical and experimental
pathology 2023. Vol.22,
№ 3 (85). P. 36-42.

**SEROTONIN INFLUENCE ON THE CLINICAL COURSE OF PREGNANCY
IN THE FIRST TREMESTER****A. V. Pushkashu, S. G. Pryimak**

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Changes of melatonin and serotonin levels in the plasma can be associated with the development of the threatened abortion. Hormones of the pineal gland stimulate the secretion of progesterone, which reduces the contractile activity of the uterus and prevents the immunological rejection of the trophoblast. The real observations motivated us to study serotonin plasma concentrations in cases of the threatened abortion.

The aim of the study – to study changes in serotonin levels in pregnant women with clinical manifestations of the threatened abortion before 12 weeks of gestation compared to women with normal pregnancies.

Research material and methods. Two groups were formed: the 1st main group – 40 pregnant women with signs of threatened abortion, the 2nd control group – 44 healthy pregnant women. An obstetric study, enzyme immunoassay to determine serotonin, and ultrasound were carried out. Statistical analysis was conducted according to the generally accepted methods of variational statistics.

The approval of the scientific work was obtained from the Bioethical Commission of the Bukovinian State Medical University (Ukraine).

Research results. Results of serotonin levels in venous blood showed their extreme increase in women with threatened abortion 739.89 ± 111.27 ng/ml compared to normal pregnancy 511.05 ± 140.36 ng/ml ($p < 0.003$). In the pregnant women of the main group, consisting of 40 women, almost all of them had an increased serotonin, except 4 women (10%). This can be explained by hypoprogesteronemia in women with a threat of abortion. Therefore, we consider the change in serotonin concentration as a secondary process that does not require specific treatment. Attention is also drawn to the fact of a reduced level of serotonin in the control group in cases of further complicated course.

Conclusions. Serotonin levels were higher in patients with threatened abortion compared to uncomplicated pregnancies. Changes in serotonin plasma in cases of threatened abortion are a consequence, not a cause of abortion, therefore pregnant women need treatment of obstetric pathology, namely the prescription of progesterone.

Вступ

Материнство – це час значних фізіологічних, нейронних і поведінкових змін, які необхідні жінкам для народження 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 [1,2]. Однак набагато менше досліджена роль класичних нейромедіаторних систем у цих процесах [3].

Дивно, що участю серотоніну (5-НТ) у нервовій і поведінковій пластичності материнства історично нехтували. Серотонін є філогенетично древнім нейромедіатором, який широко представлений у ключових ділянках мозку, він впливає на емоційний стан, імпульсивність, навчання та пам'ять, увагу, сон, агресію та нейровегетативний контроль [4-6].

Клітини, що синтезують серотонін, у мозку згруповані в ядрах середнього та заднього мозку [7-9]. Серед ядер шва найбільшим є дорсальне ядро, що розташоване трохи нижче церебрального акведуку і містить приблизно третину всіх серотонінергічних клітин мозку. Поруч і більш вентрально розташоване середнє ядро шва, яке містить один із наступних за величиною кластерів серотонінергічних клітин [10-12].

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 – апудокитах 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, яєчниках, клітинах щитовидної залози, які також належать до APUD-системи [13,14].

Серотонін має як судинозвужувальні, так і судинорозширювальні властивості. Констрикторна дія моноаміну може бути зумовлена: (а) прямою активацією гладкої мускулатури судин; у більшості кровоносних судин це відбувається за допомогою 5-НТ2-серотонінергічних рецепторів; (б) підсиленням дії інших ендогенних вазоконстрикторів, таких як катехоламіни, ангіотензин II і простагландини; (с) вивільненням норадреналіну з адренергічних нервових закінчень. Судинорозширювальна дія серотоніну може бути зумовлена: (а) активацією ендотеліальних клітин, які вивільняють ендотеліальний релаксуючий фактор(и); ця відповідь, мабуть, опосередковується 5-НТ1-серотонінергічними рецепторами; (б) прямим пригніченням гладкої мускулатури судин; (с) інгібуванням адренергічної нейротрансмісії

Клінічна та експериментальна патологія. 2023. Т.22, № 3 (85)

шляхом дії на 5-НТ1-серотонінергічні рецептори; (д) вивільненням інших ендогенних медіаторів. Сумарний вплив серотоніну на стінку кровоносної судини залежить від: (а) цілісності ендотелію; (б) ступеня активації гладкої мускулатури судин; (в) рівня симпатичного тону; і (д) місцевих (наприклад, PO_2 , температура) і хронічних (наприклад, артеріальний тиск) модулюючих факторів. 5-НТ2-серотонінергічні антагоністи запобігають констрикторній дії серотоніну і часто демаскують його дилататорний потенціал [15, 16].

У сечі вагітних жінок, які страждають від звичних абортів, міститься більша кількість 5-гідроксіндолоцтової кислоти, метаболіту 5-НТ, ніж у жінок із фізіологічним перебігом вагітності. Автори припустили, що підвищене вироблення 5-НТ може бути залучено до індукції звичних абортів у жінок [17, 18].

Встановлено, що необхідна активність моноаміноксидази в плазмі, яка є прогестеронзалежною, також може бути важливою для запобігання надмірним рівням вільного 5-НТ у плазмі під час вагітності. У випадках загрозливого абортів спостерігається зниження вироблення прогестерону [19, 20].

Прогестерон зумовлює гіперполяризацію клітин міометрію, його відсутність підвищує збудливість і провідність, що знижує поріг збудливості міометрію щодо скорочувальних подразників [21, 22].

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 [23-25]. Ці спостереження спонукали нас вивчити плазмові концентрації серотоніну у випадках загрози переривання вагітності.

Мета дослідження

Вивчити відмінності рівня серотоніну у вагітних жінок із клінічними проявами загрози переривання вагітності до 12 тижнів вагітності порівняно з жінками з нормальною вагітністю.

Матеріал та методи дослідження

Відповідно до мети пацієнток розподілили на дві групи: 1-ша група (основна) – 40 вагітних з ознаками загрози переривання вагітності, зокрема вагінальною кровотечею або наявністю ретрохоріальної гематоми; 2-га група (контрольна) – 44 вагітних без ускладнення та виражених екстрагенітальних захворювань у I триместрі вагітності. Крім того, серед досліджуваних пацієнток не було жодної жінки, яка працює вночі.

До основної групи ввійшли пацієнтки, які звернулися зі скаргами на кров'яністі виділення зі статевих шляхів у першому триместрі вагітності (до 12 тижнів 6 днів), нижчий біль понизу живота

та з виявленими ретрохоріальними гематомами при ультразвуковому дообстеженні.

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 екстрагенітальної патології.

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

Під час звернення вагітних із загрозливим абортom до стаціонару, які ввійшли в досліджувану 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.

На момент забору крові не було суттєвих відмінностей між групами за віком, етнічною приналежністю, масою тіла та терміном вагітності.

Вміст серотоніну вимірювали за допомогою набору ELISA виробництва «IBL» (Німеччина). Зразки венозної крові збирали шляхом пункції вени о 8:00 у пацієнтів натщесерце, всі аналізи проводили одночасно. Середній рівень серотоніну в сироватці: 50-200 нг/мл (0,28-1,14 мкмоль/л).

При проведенні досліджень використані такі методи: загальноклінічний (з'ясування скарг, збір анамнезу, загальносоматичний лікарський огляд), та акушерське обстеження: УЗД для визначення стану плода, розмірів ретрохоріальної гематоми (за умови її наявності).

Статистичні дані розраховані 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 значення $P < 0,05$ вважалося значущим. Кореляційний і регресійний статистичні аналізи проводили за допомогою того ж програмного забезпечення. Обробку персональних даних здійснювали після отримання інформованої згоди пацієнтки.

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.).

Формуляр інформованої згоди та карта обстеження пацієнта схвалені комісією з питань біомедичної етики закладу вищої освіти Буковинський державний медичний університет 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.

Результати та їх обговорення

Для встановлення впливу серотоніну на перебіг вагітності та пологів, частоту ускладнень, нами проведено його визначення у вагітних основної (ОГ) та контрольної груп (КГ). На рис. 1 наведені рівні серотоніну у венозній крові пацієнток обох груп. Вміст серотоніну у венозній крові жінок із діагностованою загрозою абортu (ЗА) виявився в 1,5 раза вищим, ніж у жінок із неускладненою вагітністю ($p < 0,003$).

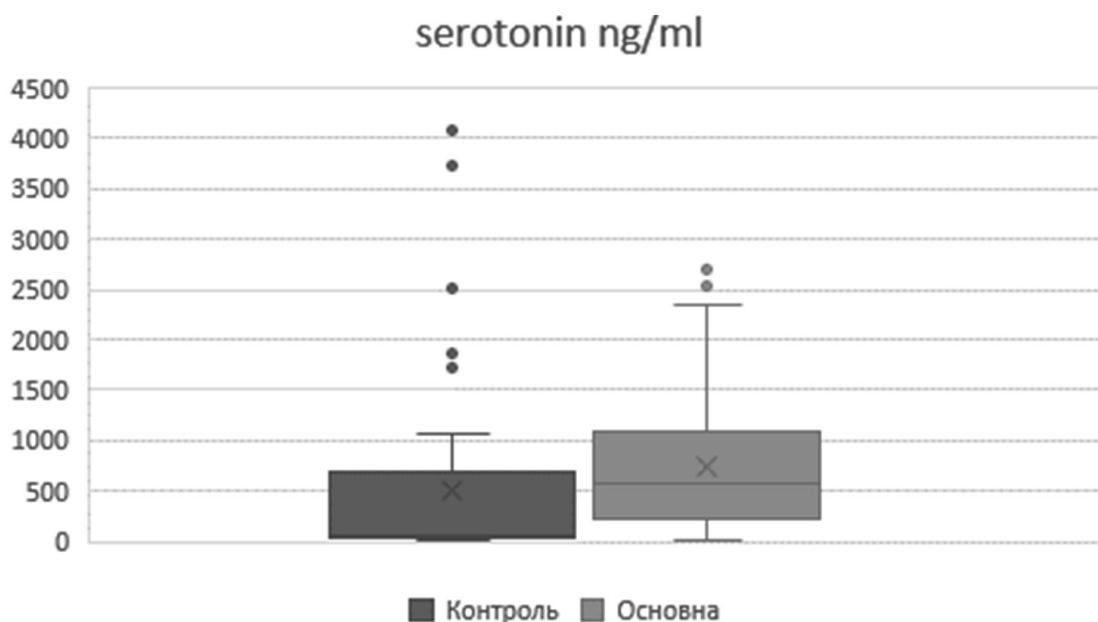


Рис. 1. Вміст серотоніну у венозній крові жінок із неускладненою вагітністю та з діагнозом загрозливий аборт.

Отже, результати вивчення рівня серотоніну у венозній крові показали суттєве його зростання

у жінок із загрозою переривання вагітності порівняно з нормальною вагітністю ($p < 0,003$).

З анамнезу відомо, що в ОГ вагітність була першою у 20 пацієток, повторною – теж у 20; у КГ – першою у 23, повторною – у 21. Попередні вагітності ускладнювалися невиношуванням в ОГ: у п'яти випадках – самовільним викиднем,

у чотирьох – відмерлою вагітністю, в одному – передчасними пологами; у КГ: у трьох – самовільним викиднем, чотирьох – відмерлою вагітністю. Отже, не виявлено достовірної різниці невиношування вагітності в анамнезі жінок обох груп (рис. 2).



Рис. 2. Дані анамнезу у вагітних основної та контрольної груп.

Майже у всіх вагітних основної групи (90%), крім 4-х жінок (10%) визначали підвищений рівень серотоніну. Це можна пояснити гіпопрогестеронемією у жінок із загрозою викидня. Тому розглядаємо зміну концентрації серотоніну як вторинний процес, що не потребує специфічного лікування. Натомість обов'язковим є призначення препаратів прогестерону згідно наказу МОЗ: дюфастон по 40 мг однократно з подальшим переходом на дозу 10 мг 3рази на день до 18-20 тижнів.

Не слід забувати про немедикаментозне лікування, таке як фізичні вправи або психотерапія, яке слід розглядати як лікування першої лінії під час першого триместру вагітності. Існують докази того, що застосування селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну під час вагітності ініціює каскад подій, що спричиняють спонтанні аборти та серйозні вроджені вади розвитку [26].

Результати вагітності та пологів є доволі цікавими. Ми розглядали КГ, як групу здорових вагітних, у яких перший триместр вагітності перебігав без ускладнень, однак результати подальшого перебігу вагітності та пологів є невтішними в обох групах. Відмінним є наявність дисфункції плаценти та синдрому затримки розвитку плоду, а також підвищена кількість ускладнень в ОГ, що підтверджує нашу гіпотезу щодо компенсаторного підвищення серотоніну при загрозливих станах. Привертає увагу також факт зниженого рівня серотоніну у контрольній групі у випадках подальшого ускладненого перебігу.

Отримані результати дозволяють висловити припущення, що загрозливий аборт призводить до порушення синтезу серотоніну, який володіє антиоксидантними властивостями.

Висновки

1. У пацієток із загрозою абортів рівень серотоніну в плазмі крові вищий порівняно з показником у пацієток із неускладненою вагітністю.

2. Зміни в плазмі крові серотоніну у випадках загрозливого абортів є наслідком гіпопрогестеронемії, тому вагітні потребують лікування акушерської патології, а саме – призначення прогестерону.

Перспективи подальших досліджень

У подальшому планується вивчення рівня серотоніну у пацієток досліджуваних груп після пологів.

Конфлікт інтересів

Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

Список літератури

- Langston-Cox A, Marshall SA, Lu D, Palmer KR, Wallace EM. Melatonin for the Management of Preeclampsia: A Review. *Antioxidants (Basel) Internet*. 2021[cited 2023 Nov 17];10(3):376. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8002171/pdf/antioxidants-10-00376.pdf> doi: 10.3390/antiox10030376
- Lowe SA, Bowyer L, Lust K, McMahon LP, Morton M, North RA, et al. SOMANZ guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2014. *Aust N Z J Obstet Gynaecol [Internet]*. 2015[cited 2023 Nov 17];55(5): e1-e29. Available from: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ajo.12399> doi: 10.1111/ajo.12399
- Sahu MB, Deepak V, Gonzales SK, Rimawi B, Watkins KK, Smith AK, et al. Decidual cells from women with preeclampsia exhibit inadequate decidualization and reduced sFlt1 suppression. *Pregnancy Hypertens*. 2019;15:64-71. doi: 10.1016/j.preghy.2018.11.003
- Udenze I, Amadi C, Awolola N, Makwe CC. The role of cytokines as inflammatory mediators in preeclampsia. *Pan Afr Med J [Internet]*. 2015[cited 2023 Nov 20];20:219. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4470443/pdf/PAMJ-20-219.pdf> doi: 10.11604/pamj.2015.20.219.5317
- Aggarwal R, Jain AK, Mittal P, Kohli M, Jawanjal P, Rath G. Association of pro- and anti-inflammatory cytokines in preeclampsia. *J Clin Lab Anal [Internet]*. 2019[cited 2023 Nov 17];33(4): e22834. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6704443/pdf/jcla-33-4-e22834.pdf> doi: 10.1002/jcla.23834

- gov/pmc/articles/PMC6528584/pdf/JCLA-33-e22834.pdf doi: 10.1002/jcla.22834
6. Turbeville HR, Sasser JM. Preeclampsia beyond pregnancy: long-term consequences for mother and child. *Am J Physiol Renal Physiol* [Internet]. 2020[cited 2023 Nov 17];318(6): F1315-26. Available from: <https://journals.physiology.org/doi/epdf/10.1152/ajprenal.00071.2020> doi: 10.1152/ajprenal.00071.2020
 7. Marseglia L, D'Angelo G, Manti S, Reiter RJ, Gitto E. Potential Utility of Melatonin in Preeclampsia, Intrauterine Fetal Growth Retardation, and Perinatal Asphyxia. *Reprod Sci*. 2016;23(8):970-7. doi: 10.1177/1933719115612132
 8. Richter HG, Hansell JA, Raut S, Giussani DA. Melatonin improves placental efficiency and birth weight and increases the placental expression of antioxidant enzymes in undernourished pregnancy. *J Pineal Res*. 2009;46(4):357-64. doi: 10.1111/j.1600-079x.2009.00671.x
 9. Nakamura Y, Tamura H, Kashida S, Takayama H, Yamagata Y, Karube A, et al. Changes of serum melatonin level and its relationship to feto-placental unit during pregnancy. *J Pineal Res*. 2001;30(1):29-33. doi: 10.1034/j.1600-079x.2001.300104.x
 10. Olcese J, Beesley S. Clinical significance of melatonin receptors in the human myometrium. *Fertil Steril*. 2014;102(2):329-35. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.06.020
 11. 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
 12. Berbetts 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*. 2020;28(1):197-206. doi: 10.1007/s43032-020-00285-5
 13. Rana S, Karumanchi SA, Levine RJ, Venkatesha S, Rauh-Hain JA, Tamez H, et al. Sequential changes in antiangiogenic factors in early pregnancy and risk of developing preeclampsia. *Hypertension*. 2007;50(1):137-42. doi: 10.1161/hypertensionaha.107.087700
 14. Lu F, Longo M, Tamayo E, Maner W, Al-Hendy A, Anderson GD, et al. The effect of over-expression of sFlt-1 on blood pressure and the occurrence of other manifestations of preeclampsia in unrestrained conscious pregnant mice. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2007[cited 2023 Nov 20];196(4):396. Available from: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(06\)02466-5/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(06)02466-5/fulltext) doi: 10.1016/j.ajog.2006.12.024
 15. Liu X, Gong Y, Xiong K, Ye Y, Xiong Y, Zhuang Z, 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. doi: 10.1111/jpi.12045
 16. Chen SJ, Huang SH, Chen JW, Wang KC, Yang YR, Liu PF, et al. Melatonin enhances interleukin-10 expression and suppresses chemotaxis to inhibit inflammation in situ and reduce the severity of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Int Immunopharmacol*. 2016;31:169-77. doi: 10.1016/j.intimp.2015.12.020
 17. Berbetts AM, Barbe AM, Andriets OA, Andriets AV, Yuzko OM. Melatonin Levels Decrease in the Umbilical Cord in Case of Intrauterine Growth Restriction. *J Med Life*. 2020;13(4):548-53. doi: 10.25122/jml-2020-0128
 18. Phyllis A, Baha MS. Preeclampsia: Clinical features and diagnosis [Internet]. UpToDate; 2023[cited 2023 Nov 20]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/preeclampsia-clinical-features-and-diagnosis>
 19. Chiarello DI, Abad C, Rojas D, Toledo F, Vázquez CM, Mate A, et al. Oxidative stress: Normal pregnancy versus preeclampsia. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* [Internet]. 2020[cited 2023 Nov 18];1866(2):165354. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925443918304915?via%3Dihub> doi: 10.1016/j.bbdis.2018.12.005
 20. Han KA, Patel Y, Lteif AA, Chisholm R, Mather KJ. Contributions of dysglycaemia, obesity, and insulin resistance to impaired endothelium-dependent vasodilation in humans. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27(4):354-61. doi: 10.1002/dmrr.1183
 21. Ichikawa H, Kokura S, Aw TY. Role of endothelial mitochondria in oxidant production and modulation of neutrophil adherence. *J Vasc Res*. 2004;41(5):432-44. doi: 10.1159/000081466
 22. Ong CY, Liao AW, Cacho AM, Spencer K, Nicolaidis KH. First-trimester maternal serum levels of placenta growth factor as predictor of preeclampsia and fetal growth restriction. *Obstet Gynecol*. 2001;98(4):608-11. doi: 10.1016/s0029-7844(01)01528-9
 23. 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;28(2):202-11. doi: 10.3390/pathophysiology28020013
 24. Rijhsinghani AG, Thompson K, Tygrette L, Bhatia SK. Inhibition of interleukin-10 during pregnancy results in neonatal growth retardation. *Am J Reprod Immunol*. 1997;37(3):232-5. doi: 10.1111/j.1600-0897.1997.tb00220.x
 25. Ferguson KK, Meeker JD, McElrath TF, Mukherjee B, Cantonwine DE. Repeated measures of inflammation and oxidative stress biomarkers in preeclamptic and normotensive pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2017[cited 2023 Nov 20];216(5):527. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5420472/pdf/nihms839971.pdf> doi: 10.1016/j.ajog.2016.12.
 26. Bérard A, Levin M, Sadler T, Healy D. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Use During Pregnancy and Major Malformations: The Importance of Serotonin for Embryonic Development and the Effect of Serotonin Inhibition on the Occurrence of Malformations. *Bioelectricity*. 2019;1(1):18-29. doi: 10.1089/bioe.2018.0003

References

1. Langston-Cox A, Marshall SA, Lu D, Palmer KR, Wallace EM. Melatonin for the Management of Preeclampsia: A Review. *Antioxidants (Basel)* [Internet]. 2021[cited 2023 Nov 17];10(3):376. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8002171/pdf/antioxidants-10-00376.pdf> doi: 10.3390/antiox10030376
2. Lowe SA, Bowyer L, Lust K, McMahon LP, Morton M, North RA, et al. SOMANZ guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2014. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* [Internet]. 2015[cited 2023 Nov 17];55(5): e1-e29. Available from: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ajo.12399> doi: 10.1111/ajo.12399
3. Sahu MB, Deepak V, Gonzales SK, Rimawi B, Watkins KK, Smith AK, et al. Decidual cells from women with preeclampsia exhibit inadequate decidualization and reduced sFlt1 suppression. *Pregnancy Hypertens*. 2019;15:64-71. doi: 10.1016/j.preghy.2018.11.003
4. Udenze I, Amadi C, Awolola N, Makwe CC. The role of cytokines as inflammatory mediators in preeclampsia. *Pan Afr Med J* [Internet]. 2015[cited 2023 Nov 20];20:219. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4470443/pdf/PAMJ-20-219.pdf> doi: 10.11604/pamj.2015.20.219.5317
5. Aggarwal R, Jain AK, Mittal P, Kohli M, Jawanjal P, Rath G. Association of pro- and anti-inflammatory cytokines in preeclampsia. *J Clin Lab Anal* [Internet]. 2019[cited 2023 Nov 17];33(4): e22834. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6528584/pdf/JCLA-33-e22834.pdf> doi: 10.1002/jcla.22834

6. Turbeville HR, Sasser JM. Preeclampsia beyond pregnancy: long-term consequences for mother and child. *Am J Physiol Renal Physiol* [Internet]. 2020[cited 2023 Nov 17];318(6): F1315-26. Available from: <https://journals.physiology.org/doi/epdf/10.1152/ajprenal.00071.2020> doi: 10.1152/ajprenal.00071.2020
7. Marseglia L, D'Angelo G, Manti S, Reiter RJ, Gitto E. Potential Utility of Melatonin in Preeclampsia, Intrauterine Fetal Growth Retardation, and Perinatal Asphyxia. *Reprod Sci*. 2016;23(8):970-7. doi: 10.1177/1933719115612132
8. Richter HG, Hansell JA, Raut S, Giussani DA. Melatonin improves placental efficiency and birth weight and increases the placental expression of antioxidant enzymes in undernourished pregnancy. *J Pineal Res*. 2009;46(4):357-64. doi: 10.1111/j.1600-079x.2009.00671.x
9. Nakamura Y, Tamura H, Kashida S, Takayama H, Yamagata Y, Karube A, et al. Changes of serum melatonin level and its relationship to feto-placental unit during pregnancy. *J Pineal Res*. 2001;30(1):29-33. doi: 10.1034/j.1600-079x.2001.300104.x
10. Olcese J, Beesley S. Clinical significance of melatonin receptors in the human myometrium. *Fertil Steril*. 2014;102(2):329-35. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.06.020
11. 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
12. 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*. 2020;28(1):197-206. doi: 10.1007/s43032-020-00285-5
13. Rana S, Karumanchi SA, Levine RJ, Venkatesha S, Rauh-Hain JA, Tamez H, et al. Sequential changes in antiangiogenic factors in early pregnancy and risk of developing preeclampsia. *Hypertension*. 2007;50(1):137-42. doi: 10.1161/hypertensionaha.107.087700
14. Lu F, Longo M, Tamayo E, Maner W, Al-Hendy A, Anderson GD, et al. The effect of over-expression of sFlt-1 on blood pressure and the occurrence of other manifestations of preeclampsia in unrestrained conscious pregnant mice. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2007[cited 2023 Nov 20];196(4):396. Available from: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(06\)02466-5/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(06)02466-5/fulltext) doi: 10.1016/j.ajog.2006.12.024
15. Liu X, Gong Y, Xiong K, Ye Y, Xiong Y, Zhuang Z, 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. doi: 10.1111/jpi.12045
16. Chen SJ, Huang SH, Chen JW, Wang KC, Yang YR, Liu PF, et al. Melatonin enhances interleukin-10 expression and suppresses chemotaxis to inhibit inflammation in situ and reduce the severity of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Int Immunopharmacol*. 2016;31:169-77. doi: 10.1016/j.intimp.2015.12.020
17. Berbets AM, Barbe AM, Andriets OA, Andriets AV, Yuzko OM. Melatonin Levels Decrease in the Umbilical Cord in Case of Intrauterine Growth Restriction. *J Med Life*. 2020;13(4):548-53. doi: 10.25122/jml-2020-0128
18. Phyllis A, Baha MS. Preeclampsia: Clinical features and diagnosis [Internet]. UpToDate; 2023[cited 2023 Nov 20]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/preeclampsia-clinical-features-and-diagnosis>
19. Chiarello DI, Abad C, Rojas D, Toledo F, Vázquez CM, Mate A, et al. Oxidative stress: Normal pregnancy versus preeclampsia. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* [Internet]. 2020[cited 2023 Nov 18];1866(2):165354. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925443918304915?via%3Dihub> doi: 10.1016/j.bbdis.2018.12.005
20. Han KA, Patel Y, Lteif AA, Chisholm R, Mather KJ. Contributions of dysglycaemia, obesity, and insulin resistance to impaired endothelium-dependent vasodilation in humans. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27(4):354-61. doi: 10.1002/dmrr.1183
21. Ichikawa H, Kokura S, Aw TY. Role of endothelial mitochondria in oxidant production and modulation of neutrophil adherence. *J Vasc Res*. 2004;41(5):432-44. doi: 10.1159/000081466
22. Ong CY, Liao AW, Cacho AM, Spencer K, Nicolaidis KH. First-trimester maternal serum levels of placenta growth factor as predictor of preeclampsia and fetal growth restriction. *Obstet Gynecol*. 2001;98(4):608-11. doi: 10.1016/s0029-7844(01)01528-9
23. 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;28(2):202-11. doi: 10.3390/pathophysiology28020013
24. Rijhsinghani AG, Thompson K, Tygrette L, Bhatia SK. Inhibition of interleukin-10 during pregnancy results in neonatal growth retardation. *Am J Reprod Immunol*. 1997;37(3):232-5. doi: 10.1111/j.1600-0897.1997.tb00220.x
25. Ferguson KK, Meeker JD, McElrath TF, Mukherjee B, Cantonwine DE. Repeated measures of inflammation and oxidative stress biomarkers in preeclamptic and normotensive pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2017[cited 2023 Nov 20];216(5):527. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5420472/pdf/nihms839971.pdf> doi: 10.1016/j.ajog.2016.12.
26. Bérard A, Levin M, Sadler T, Healy D. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Use During Pregnancy and Major Malformations: The Importance of Serotonin for Embryonic Development and the Effect of Serotonin Inhibition on the Occurrence of Malformations. *Bioelectricity*. 2019;1(1):18-29. doi: 10.1089/bioe.2018.0003

Відомості про авторів:

Пушкашу А. В. – аспірант кафедри акушерства та гінекології, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

E-mail: anastasiia.pushkashu@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7442-5181>

Приймак С. Г. – к.мед.н., асистент кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

E-mail: pryimak.s@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9086-5128>

Information about the authors:

Pushkashu A. – postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Клінічна та експериментальна патологія. 2023. Т.22, № 3 (85)

ISSN 1727-4338 <https://www.bsmu.edu.ua>

E-mail: anastasiia.pushkashu@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7442-5181>

Pryimak S. – Candidate of Medicine, Assistant Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

E-mail: prymak.s@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9086-5128>

Стаття надійшла до редакції 04.09.2023

© А. В. Пушкашу, С. Г. Приймак

