

## Акушерство та гінекологія

УДК 618.36-008.64:612.826.33.015.22:612.017.1

DOI 10.11603/24116-4944.2019.1.10182

©А. М. Бербець

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», Чернівці

### РОЗЛАДИ СНУ ТА ЗМІНИ КОНЦЕНТРАЦІЙ МЕЛАТОНІНУ В СЛИНІ У ВАГІТНИХ ІЗ ПЛАЦЕНТАРНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ, РЕАЛІЗОВАНОЮ У ВИГЛЯДІ ЗАТРИМКИ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО РОСТУ ПЛОДА

**Мета дослідження** – вивчити причини виникнення, термін появи та характер розладів сну, а також зміни добових концентрацій мелатоніну в слині у вагітних із затримкою внутрішньоутробного росту плода.

**Матеріали та методи.** Проведено анкетування 80 жінок із плацентарною недостатністю (ПН), реалізованою у вигляді затримки внутрішньоутробного росту (ЗВУР) плода II-III ступеня в терміні вагітності 30–36 тижнів (дослідна група), і 30 жінок без ознак затримки внутрішньоутробного росту плода або плацентарної недостатності (контрольна група). Вагітним ставилися питання про термін, у якому з'являлися скарги на порушення сну, характер розладів сну, частоту епізодів порушень сну (скільки разів на тиждень відзначали подібний стан). Також ми проводили кількісне визначення рівнів мелатоніну в слині у 22 жінок із групи вагітних із плацентарною недостатністю. Контрольною групою виступили 10 вагітних із групи з неускладненим перебігом вагітності. Окрім того, ми проводили дослідження рівнів мелатоніну в слині у 14 здорових невагітних жінок. Рівні мелатоніну слини визначали о 3:00 та о 6:00 з використанням діагностичного набору Melatonin ELISA виробництва фірми IBL (Німеччина). Статистичну обробку результатів було проведено за допомогою критерію Mann-Whitney для малих вибірок із використанням програмного пакета MedCalc.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Анкетування показало, що вагітні з плацентарною недостатністю у 86 % випадків починають відмічати погіршення сну в терміні вагітності 12–22 тижні (здорові вагітні – переважно після 30 тижнів, 57 % випадків), а також частіше прокидаються 2 і більше разів за ніч (71 % позитивних відповідей, в контролі – 23 %) та 3 і більше разів на тиждень (78 % позитивних відповідей, в контролі – 17 %). У вагітних жінок із плацентарною недостатністю, реалізованою у вигляді затримки внутрішньоутробного росту плода II-III ступеня, концентрація мелатоніну в слині була вірогідно нижчою, ніж у здорових вагітних. Це справедливо як для забору слини о 3:00 (у групі з ПН 1,75 нг/мл, 95 % довірчий інтервал для медіани 1,30–2,50 нг/мл, у групі здорових вагітних 7,55 нг/мл, 95 % довірчий інтервал для медіани 2,35–8,91 нг/мл), так і для забору слини о 6:00 (в групі з ПН 1,50 нг/мл, 95 % довірчий інтервал для медіани 1,20–2,51 нг/мл, у групі здорових вагітних 4,35 нг/мл, 95 % довірчий інтервал для медіани 1,49–7,66 нг/мл). У вагітних з неускладненим перебігом гестації о 3 год ночі спостерігалася найвища концентрація мелатоніну слини серед трьох порівнюваних груп, зокрема вона була вірогідно вищою, ніж у здорових невагітних (у групі здорових вагітних 7,55 нг/мл, 95 % довірчий інтервал для медіани 2,35–8,91 нг/мл, у здорових невагітних 2,50 нг/мл, 95 % довірчий інтервал для медіани 1,39–2,81 нг/мл).

**Висновки.** 1. Розлади сну у вагітних із затримкою внутрішньоутробного росту плода настають раніше і мають більш виражений характер порівняно з жінками з нормальними темпами росту плода. 2. Поява скарг на безсоння в другому триместрі вагітності, на нашу думку, може слугувати ранньою діагностичною ознакою формування плацентарної недостатності, що пізніше реалізується у вигляді затримки внутрішньоутробного росту плода. 3. У вагітних жінок із плацентарною недостатністю, реалізованою у вигляді затримки внутрішньоутробного росту плода II-III ступеня, концентрація мелатоніну в слині о 3 год ночі та о 6 год ранку є вірогідно нижчою, ніж у здорових вагітних.

**Ключові слова:** розлади сну; плацента; мелатонін; затримка внутрішньоутробного росту плода.

### РАССТРОЙСТВА СНА И ИЗМЕНЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИЙ МЕЛАТОНИНА В СЛЮНЕ У БЕРЕМЕННЫХ С ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, РЕАЛИЗОВАННОЙ В ВИДЕ ЗАДЕРЖКИ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ ПЛОДА

**Цель исследования** – изучить причины возникновения, сроки появления и характер расстройств сна, а также изменения концентраций мелатонина в слюне у беременных с задержкой внутриутробного развития плода.

**Материалы и методы.** Проведено анкетирование 80 женщин с плацентарной недостаточностью (ПН), реализованной в виде задержки внутриутробного роста (ЗВУР) плода II-III степени в сроке беременности 30–36 недель (основная группа), и 30 женщин без признаков плацентарной недостаточности или ЗВУР (контрольная группа). Беременным задавались вопросы о сроках возникновения жалоб на нарушения сна, характере расстройств сна, частоте эпизодов нарушений сна (сколько раз за неделю отмечалось подобное состояние). Также мы проводили количественное определение уровней мелатонина в слюне у 22 женщин из группы беременных с ПН. Контрольной группой выступили 10 пациенток из группы с неосложненным течением беременности. Кроме того, нами проводились замеры уровней мелатонина в слюне у 14 здоровых небеременных. Концентрации мелатонина определялись в 3:00 и в 6:00 с использованием диагностического набора Melatonin ELISA производства IBL (Германия). Статистическую обработку результатов проводили при помощи критерия Mann-Whitney для малых выборок с использованием программного пакета MedCalc.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Анкетирование показало, что беременные с плацентарной недостаточностью в 86 % случаев начинают испытывать нарушения сна в сроке беременности 12–22 недели (здоровые беременные – преимущественно после 30 недель, 57 % случаев), а также чаще просыпаются 2 и более раза за ночь (71 % положительных ответов, в контроле – 23 %) и 3 и более раза в неделю (78 % положительных ответов, в контроле – 17 %). У беременных с ПН, реализованной в виде ЗВУР II-III степени, концентрация мелатонина в слюне была достоверно ниже, чем у здоровых беременных, как в 3:00 (в группе с ПН 1,75 нг/мл, 95 % доверительный интервал для медианы 1,30–2,50 нг/мл, в группе

здорових вагітних 7,55 нг/мл, 95 % довірительний інтервал для медіани 2,35–8,91 нг/мл), так і в 6:00 (в групі з ПН 1,50 нг/мл, 95 % довірительний інтервал для медіани 1,20–2,51 нг/мл, в групі здорових вагітних 4,35 нг/мл, 95 % довірительний інтервал для медіани 1,49–7,66 нг/мл). У вагітних з неосложненим теченням гестації в 3:00 спостерігалася найбільш висока концентрація мелатоніну в слині серед всіх трьох досліджуваних груп, в частині вона була достовірно вище, ніж у здорових вагітних (в групі здорових вагітних 7,55 нг/мл, 95 % довірительний інтервал для медіани 2,35 – 8,91 нг/мл, у здорових вагітних 2,50 нг/мл, 95 % довірительний інтервал для медіани 1,39–2,81 нг/мл).

**Висновки.** 1. Розлади сну у вагітних з затримкою внутрішнього розвитку плода настають раніше і носять більш виражений характер в порівнянні з вагітними з нормальними темпами росту плода. 2. Появлення скарг на безсонницю во втором триместрі вагітності, по нашому мнению, може служити раннім діагностичним ознакою формування плацентарної недостаточності, пізніше реалізуючоїся в формі затримки внутрішнього розвитку плода. 3. У вагітних з ПН, реалізованій в формі ЗВУР II-III ступеня, концентрація мелатоніну в слині в 3:00 і в 6:00 достовірно нижче, ніж у здорових вагітних.

**Ключові слова:** розлади сну; плацента; мелатонін; затримка внутрішнього розвитку плода.

#### DISORDERS OF SLEEP AND CHANGES OF CONCENTRATIONS OF MELATONIN IN SALIVA IN PREGNANT WOMEN WITH PLACENTAL INSUFFICIENCY, REALIZED AS INTRAUTERINE FETAL GROWTH RESTRICTION

**The aim of the study** – to learn the reasons of appearance, terms of manifestation and types of the sleep disorders, as well as changes of the concentrations of melatonin in saliva of pregnant women with intrauterine growth restriction of fetus.

**Materials and Methods.** 80 pregnant women with placental insufficiency (PI), manifesting as intrauterine fetal growth restriction (IUGR) of II-III degree in the 3<sup>rd</sup> pregnancy trimester (study group) and 30 women with normal clinical flow of pregnancy (control group) were questioned. They were asked about pregnancy term when the complaints of the sleep disorders were firstly expressed, as well as about types of the sleep disorders and their frequency (in times per week). The concentrations of melatonin in saliva of 22 pregnant women from the group with PI were studied. 10 women with uncomplicated pregnancy were included in the control group. 14 healthy non-pregnant women were also examined in the same way. The levels of melatonin in saliva were studied at 3 am and 6 am using diagnostic kit Melatonin ELISA produced by IBL (Germany). The statistical calculations were performed by Mann-Whitney criteria for small samples using MedCalc software.

**Results and Discussion.** Questioning showed that pregnant women with IUGR in 86 % cases experience the sleep disorders starting from pregnancy term 12–22 weeks (healthy pregnant women – mostly after 30 weeks, 57 % cases), more commonly wake up 2 or more times per night (71 % of positive answers, in control group – 23 %), and 3 or more times per week (78 % of positive answers, in control group – 17 %). In pregnant women with PI realized as IUGR II-III, concentrations of melatonin in saliva were significantly lowered, comparing to healthy pregnant women, at 3 am (group with PI 1.75 ng/ml, 95 % confidence interval for mediana 1.30–2.50 ng/ml, in the group of healthy pregnant women 7.55 ng/ml, 95 % confidence interval for mediana 2.35–8.91 ng/ml), and at 6 am (group with PI 1.50 ng/ml, 95 % confidence interval for mediana 1.20–2.51 ng/ml, in the group of healthy pregnant women 4.35 ng/ml, 95 % confidence interval for mediana 1.49–7.66 ng/ml). In pregnant women with uncomplicated pregnancy the concentration of melatonin, sampled at 3 am, was considered as the highest among compared groups, f.e. it was significantly higher than in non-pregnant patients (in the group of healthy pregnant women melatonin concentration in saliva was 7.55 ng/ml, 95 % confidence interval for mediana 2.35–8.91 ng/ml, and in pregnant women with non-complicated pregnancy – 2.50 ng/ml, 95 % confidence interval 1.39–2.81 ng/ml).

**Conclusions.** 1. Sleep disorders in pregnant women with IUGR appear earlier and seem to be more expressed than in pregnant women with normal fetal growth. 2. Expression of the complaints of insomnia, in our opinion, might be considered as an early diagnostic sign of forming of placental insufficiency, which is later realized as IUGR. 3. In pregnant women with PI, realized as IUGR of the II-III degree, concentrations of melatonin in saliva are significantly lower at 3 am and 6 am, comparing to women with non-complicated pregnancy.

**Key words:** sleep disorders; placenta; melatonin; intrauterine fetal growth restriction.

**ВСТУП.** На даному етапі розвитку акушерства та гінекології загальноновизнаним вважається факт, що сприятливий перебіг вагітності та її результат безпосередньо залежать від стану здоров'я матері, зокрема її ендокринної системи. Однією з важливих складових цієї системи є шишкоподібна залоза, або епіфіз (pineal gland). Ендокринна функція епіфіза полягає у виділенні мелатоніну та серотоніну. Мелатонін (5-метокси-N-ацетилтриптамін) є сполукою, що належить до класу індолів. Біологічним попередником мелатоніну є незамінна амінокислота триптофан. Мелатонін, на відміну від серотоніну, легко проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр [1, 2]. Існує припущення, що цей гормон секретується з епіфіза переважно у спинномозкову рідину [3].

Відомо, що мелатонін відіграє значну роль у розвитку нормальної вагітності, зокрема він сприяє успішній імплантації плідного яйця [3], впливає на пологовий акт

[4], активно продукується трофобластом та плацентою [3, 5], знижує оксидативний стрес [6], зокрема при прееклампсії [2, 7, 8] тощо. Пероральне застосування мелатоніну у вагітних із затримкою внутрішнього росту плода покращує перинатальні результати [8]. Водночас взаємовідносини між шишкоподібною залозою і трофобластом/ плацентою, як продуцентом мелатоніну, залишаються не до кінця з'ясованими. Також невідомо, чи плацента секретує мелатонін у циркадіанному режимі, чи ні [8].

Вплив мелатоніну на імунну систему, зокрема на її цитокінову ланку, також зараз активно вивчається. Роботи О. Ф. Esroy et al. (2016) показують, що даний гормон дещо «пом'якшує» запальну імунну відповідь при сепсисі шляхом зниження рівня інтерлейкіну-6 (IL-6) та підвищення рівня протизапального інтерлейкіну-10 (IL-10) [9], також відомо, що він (в експерименті на

мишах) зменшує стрес-індуковане запалення (Woo-Jin Yi, Tae Sung Kim, 2017) [10]. Як вважається, реалізація впливу мелатоніну на цитокінову ланку імунітету здійснюється шляхом гальмування транскрипційного фактора «каппа-бі» NF- $\kappa$ B, що викликає зниження рівнів прозапальних цитокінів [11]. Враховуючи це, можна припустити, що мелатонін відіграє неабияку роль у встановленні фізіологічних взаємозв'язків між імунною системою матері і вагітністю як на етапі імплантації, так і в більш пізніх термінах гестації. Втім, ця ланка патогенезу нормальної і ускладненої вагітності потребує подальшого вивчення.

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ** – вивчити причини виникнення, термін появи та характер розладів сну, а також зміни добових концентрацій мелатоніну в слині у вагітних із затримкою внутрішньоутробного росту плода.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** З метою вивчення причин виникнення, термінів появи та характеру розладів сну у вагітних із плацентарною недостатністю ми провели анкетування 80 жінок із плацентарною недостатністю (ПН), реалізованою у вигляді затримки внутрішньоутробного росту (ЗВУР) плода II-III ступеня (передбачувана маса плода нижче 10 перцентиля за УЗД) у терміні вагітності 30–36 тижнів (дослідна група), і 30 жінок без ознак затримки внутрішньоутробного росту плода або плацентарної недостатності (контрольна група). Жінки з розумовими відхиленнями, поведінковими розладами та тяжкою екстрагенітальною патологією були виключені з дослідження. Вагітним ставилися питання про термін, у якому з'являлися скарги на порушення сну (до 12 тижнів вагітності, 12–22 тижні вагітності, 22–30 тижнів вагітності, з 30 тижнів вагітності до терміну пологів), характер розладів сну («важко заснути», пробудження вночі 2 і більше разів, «втома та розбитість вранці»), частоту епізодів порушень сну (скільки разів на тиждень відмічався подібний стан) тощо. Також окремо в анкетах ставилися питання щодо умов у приміщенні для сну вдома, зокрема щодо наявності чи відсутності енергозберігаючих ламп. Для

математичного обчислення ми використали інструмент «Порівняння пропорцій» («Comparison of proportions») програмного пакета MedCalc. Також ми проводили кількісне визначення рівнів мелатоніну в слині у 22 жінок, випадковим чином відібраних із групи анкетованих вагітних з плацентарною недостатністю. Контрольною групою виступили 10 вагітних, випадковим чином відібраних з групи анкетованих жінок з неускладненим перебігом вагітності. Окрім того, ми проводили дослідження рівнів мелатоніну в слині у 14 невагітних жінок віком від 19 до 32 років, що не мали скарг на розлади сну і не мали екстрагенітальних захворювань (група невагітних). Забір слини здійснювали о 3 год ночі й о 6 год ранку в стерильні пробірки, кількість слини становила 1 мл; жінки проводили забір слини самостійно. У разі відсутності достатньої кількості слини жінка випивала 50 мл столової негазованої води і здавала слину через 5 хв після цього. При заборі слини пацієнткам не рекомендувалося вмикати світло. Рівні мелатоніну слини визначали за допомогою діагностичного набору Melatonin ELISA виробництва фірми IBL (Німеччина). Статистичну обробку результатів було проведено за допомогою критерію Mann-Whitney для малих вибірок з використанням програмного пакета MedCalc.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.** Результати анкетування вагітних жінок щодо якості їх сну наведені в таблиці 1.

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

З метою лікування порушень сну жінки, за призначеннями інших лікарів, приймали валеріану (12 випадків з групи з плацентарною недостатністю, 4 випадки з контрольної групи), гліцисед (16 випадків з групи з плацентарною недостатністю, 2 випадки з контрольної групи), барбовал (14 випадків з групи з плацентарною недостатністю). Однак ефективність такого лікування була низькою: навіть полегшуючи засинання, дане лікування не впливало на частоту пробуджень вагітних вночі.

Таблиця 1. Результати анкетування вагітних жінок щодо якості сну

1	Група з плацентарною недостатністю (n=80)	Контрольна група (n=30)
2	3	
Погіршення сну під час вагітності	73 (91,25 %) *	21 (70 %)
Значні погіршення сну під час вагітності (окрім однократного пробудження вночі після 30 тижнів)	57 (71,25 %) **	7 (23,33 %)
Наявність розладів сну до вагітності	46 (58,5 %) **	3 (10 %)
Прийом лікування, пов'язаного з розладами сну, до вагітності	11 (13,75 %)	3 (10 %)
Прояви розладів сну:		
– немає розладів сну	7 (8,75 %) *	9 (30 %)
– пробудження вночі	73 (91,25 %) **	17 (56,67 %)
– утруднене засинання і пробудження вночі	13 (16,25 %) *	0
– пробудження вночі і втома вранці	36 (45 %) **	0
– тільки утруднене засинання	0	1 (3,33 %)
– тільки втома вранці	0	3 (10 %)
Час відходу до сну:		
– раніше ніж 22:00	6 (7,5 %)	2 (6,67 %)
– 22:00 – 00:00	64 (80 %)	26 (86,67 %)
– 00:00 – 02:00	8 (10 %)	2 (6,67 %)
– пізніше ніж 02:00	2 (2,5 %)	0

Продовження табл. 1

1	2	3
Сон вдень під час вагітності:		
– ні	36 (45 %)	16 (53,33 %)
– так, один раз на день	42 (52,5 %)	14 (46,67 %)
– так, два рази на день	2 (2,5 %)	0
З якого терміну вагітності з'явилися нічні пробудження:		
– немає пробуджень	7 (8,75 %)*	9 (30 %)
– до 12 тижнів вагітності	2 (2,5 %)	2 (6,67 %)
– 12–22 тижні вагітності	69 (86,25 %)**	0
– 22–30 тижнів вагітності	0	2 (6,67 %)
– після 30 тижнів вагітності	2 (2,5 %)**	17 (57 %)
Причини пробудження вночі:		
– немає нічних пробуджень	7 (8,75 %)**	13 (43,33 %)
– «заважає живіт/рухи дитини»	9 (11,25 %)	2 (6,67 %)
– бажання піти в туалет	24 (30 %)	15 (50 %)
– без видимої причини	40 (50 %)**	0
Кількість ночей із пробудженнями, на тиждень:		
– немає	7 (8,75 %)**	13 (43,33 %)
– 1 раз на тиждень	3 (3,75 %)	6 (20 %)
– 2-3 рази на тиждень	8 (10 %)	6 (20 %)
– більше 3-х разів на тиждень	62 (77,5 %)**	5 (16,67 %)
Кількість пробуджень вночі, за 1 ніч:		
– немає	7 (8,75 %)**	13 (43,33 %)
– 1 раз за ніч	16 (20 %)	10 (33,33 %)
– 2 і більше рази за ніч	57 (71,25 %)**	7 (23,33 %)
Час першого пробудження вночі:		
– немає	7 (8,75 %)**	13 (43,33 %)
– 23:00 – 01:00	12 (15 %)	2 (6,67 %)
– 01:00 – 03:00	52 (65 %)*	12 (40 %)
– 03:00 – 05:00	9 (11,25 %)	3 (10 %)
Перегляд телевізора перед сном:		
– ні	10 (12,5 %)	7 (23,33 %)
– менше 30 хв	4 (5 %)	3 (10 %)
– 30 хв – 1 год	22 (27,5 %)	12 (40 %)
– 2 і більше години	44 (55 %)	8 (26,67 %)
Користування гаджетами (смартфон, планшет, комп'ютер) після 21:00:		
– ні	2 (2,5 %)	0
– менше 30 хв	7 (8,75 %)	3 (10 %)
– 30 хв – 1 год	13 (16,25 %)**	23 (76,67 %)
– 2 і більше години	58 (72,5 %)**	4 (13,33 %)
Наявність вдома енергозберігаючих ламп:		
– ні	11 (13,75 %)**	24 (80 %)
– поза приміщенням для сну	14 (17,5 %)	2 (6,67 %)
– у приміщенні для сну	55 (68,75 %)**	4 (13,33 %)
Зміни сну після госпіталізації (тільки в групі з ПН):		
– покращення	46 (57,5 %)	–
– погіршення	14 (17,5 %)	–
– без змін	20 (25 %)	–
Прийом ліків для покращення сну:		
– ні	38 (47,5 %)*	24 (80 %)
– так	42 (52,5 %)*	6 (20 %)

Примітка. \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,001$ .

Наше анкетування показало, що вагітні із затримкою внутрішньоутробного росту плода у 86 % випадків починають відмічати погіршення сну досить рано, а саме в терміні вагітності 12–22 тижні (69 випадків зі 80). У вагітних контрольної групи подібні скарги з'являються переважно після 30 тижнів (57 %, 17 випадків із 30).

Вагітні з групи з ПН вірогідно частіше, порівняно з контрольною групою, мали в анамнезі порушення сну (46 випадків, 58,5 %, у контрольній групі 3 випадки, 10 %,  $p < 0,001$ ).

Жінки з основної групи вірогідно частіше прокидалися 2 і більше разів за ніч (71 % позитивних відповідей: 57 з 80), порівняно з контролем (7 випадків із 30, що



складає 23 %,  $p < 0,001$ ) та 3 і більше разів на тиждень (62 випадки, 78 % позитивних відповідей, у контролі – 5 жінок, 17 %,  $p < 0,001$ ).

Ми не виявили статистично достовірних розбіжностей щодо наявності денного сну між групами пацієнок, як і щодо часу відходу до сну: переважна більшість опитаних вагітних жінок засинала між 22:00 і 00:00. Час першого пробудження зазвичай жінки вказують між 01:00 і 03:00 як у групі з ПН, так і в контрольній групі.

Щодо причин нічних пробуджень, то відповідь «бажання піти в туалет» зустрічалася у 30 % опитаних вагітних з групи з ПН і в 50 % вагітних з групи контролю, що не склало статистично значимої різниці. Натомість у половині випадків вагітні (40 із 80 пацієнок, 50 %) з ПН відмічали, що пробудження настає «без видимої причини». Подібних скарг взагалі не було відмічено в контрольній групі.

Жінки обох порівнюваних груп з однаковою частотою і тривалістю здійснювали перегляд телевізора, натомість жінки з ПН вірогідно частіше (72,5 % проти 13,33 % у контрольній групі) користувалися гаджетами (електронними пристроями, переважно смартфонами) більше 2 год після 21:00.

Вагітні із затримкою внутрішньоутробного росту плода вірогідно частіше (в 69 % випадків, 55 із 80 опитаних) мали в приміщенні для сну вдома енергозберігаючі лампи «білого» світла, тоді як вагітні контрольної групи – лише в 13 % випадків (4 із 30). Цікавим є той факт, що вагітні основної групи в 58 % випадків (46 із 80) відмічали покращення сну після госпіталізації у відділення патології вагітності. Зазвичай сон нормалізувався на 3 добу після госпіталізації, що проявлялося зменшенням кількості нічних пробуджень (не більше 1 разу за ніч) та відсутністю скарг на «втому та розбитість» вранці.

Особливості динаміки концентрацій мелатоніну в слині обстежених жінок викладені нами в таблиці 2.

Як видно з таблиці, у вагітних жінок із плацентарною недостатністю, реалізованою у вигляді затримки внутрішньоутробного росту плода II-III ступеня, концентрація мелатоніну в слині була вірогідно нижчою, ніж у здорових вагітних, проте вірогідно не відрізнялася від такої у здорових невагітних. Це справедливо як для забору слини о 3:00, так і для забору слини о 6:00.

У вагітних із неускладненим перебігом гестації о 3 год ночі спостерігалася найвища концентрація мелатоніну

слини серед трьох порівнюваних груп. Водночас ми не знайшли вірогідної різниці у рівнях мелатоніну в слині, заборній о 6 год ранку, між групами здорових вагітних і здорових невагітних жінок, хоч і спостерігалася певна тенденція в сторону збільшення кількості мелатоніну в слині у здорових вагітних ( $P=0,07$ ).

Щодо достовірності змін концентрацій мелатоніну в слині між заборами (а саме між 3 год ночі і 6 год ранку), то ми не виявили статистично достовірних розбіжностей всередині груп, хоча в усіх трьох групах і простежується тенденція до зниження концентрації мелатоніну в слині о 6 год ранку порівняно із забором о 3 год ночі.

На нашу думку, це можна пояснити таким чином. Гормональна активність шишкоподібної залози, а саме секреція мелатоніну, як ми вважаємо, між групами вірогідно не відрізняється. Різниця на користь здорових вагітних пояснюється тим, що плацента активно виробляє мелатонін. Відомо, що плацента активно виробляє мелатонін, починаючи з ранніх термінів вагітності [3]. Враховуючи те, що потреба організму в гормонах, у тому числі в мелатоніні, під час вагітності зростає, ця потреба мала б покриватися, на нашу думку, вищою секреторною активністю шишкоподібної залози. Цього в групі жінок із плацентарною недостатністю не відбувається, наслідком чого є вища частота, порівняно зі здоровими вагітними, наявності скарг, наведених у таблиці 1. При плацентарній недостатності немає достатнього синтезу мелатоніну плацентою. Таким чином, поява скарг на безсоння в другому триместрі вагітності, на нашу думку, може слугувати ранньою діагностичною ознакою формування плацентарної недостатності, що пізніше реалізується у вигляді затримки внутрішньоутробного росту плода. Окрім того, не викликає сумнівів наявність порушень у роботі шишкоподібної залози саме у вагітних з ПН, що підтвердило наше анкетування. В подальшому ми намагалися встановити взаємозв'язок між шишкоподібною залозою, плацентарною недостатністю та порушеннями сну, ґрунтуючись на кількісних дослідженнях мелатоніну. Ми вважаємо, що подібна ситуація зумовлена, поряд з іншими факторами, недотриманням вагітними жінками гігієни сну, а саме: користування гаджетами, перегляд телевізора, наявність у приміщенні для сну енергозберігаючих ламп тощо.

**Таблиця 2. Особливості динаміки концентрацій мелатоніну в слині вагітних жінок із плацентарною недостатністю**

	Вагітні з плацентарною недостатністю, n=22	Вагітні з неускладненим перебігом гестації, n=10	Здорові невагітні, n=14	$P_{1-2}$	$P_{1-3}$	$P_{2-3}$
Концентрація мелатоніну в слині, нг/мл (3:00)	1,75 (1,30–2,50)	7,55 (2,35–8,91)	2,50 (1,39–2,81)	<b>P=0,011</b>	P=0,23	<b>P=0,007</b>
Концентрація мелатоніну в слині, нг/мл (6:00)	1,50 (1,20–2,51)	4,35 (1,49–7,66)	2,00 (1,29–2,51)	<b>P=0,264</b>	P=0,66	P=0,07

Примітка. У дужках вказаний 95 % довірчий інтервал для медіани.

**ВИСНОВКИ.** 1. Розлади сну у вагітних із затримкою внутрішньоутробного росту плода настають раніше і мають більш виражений характер порівняно з жінками з нормальними темпами росту плода.

2. Поява скарг на безсоння в другому триместрі вагітності, на нашу думку, може слугувати ранньою діагностичною ознакою формування плацентарної недостатності, що пізніше реалізується у вигляді затримки внутрішньоутробного росту плода.

3. У вагітних жінок із плацентарною недостатністю, реалізованою у вигляді затримки внутрішньоутробного

росту плода II-III ступеня, концентрація мелатоніну в слині о 3 год ночі та о 6 год ранку є вірогідно нижчою, ніж у здорових вагітних.

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ** полягають у вивченні змін концентрацій мелатоніну протягом доби у вагітних жінок, зокрема у тих, чия вагітність ускладнилася плацентарною недостатністю, реалізованою у вигляді затримки внутрішньоутробного росту плода, а також у відстеженні перебігу вагітності, пологів та стану плода у жінок залежно від концентрації мелатоніну в їхній слині та крові.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Грищенко В. И. Роль эпифиза в физиологии и патологии женской половой системы / В. И. Грищенко. – Х. : Вища школа, 1979. – 248 с.

2. Salivary melatonin levels and sleep-wake rhythms in pregnant women with hypertensive and glucose metabolic disorders: A prospective analysis / M. Shimada, H. Seki, M. Samejima [et al.] // *BioSci. Trends*. – 2016. – Vol. 10 (1). – P. 34–41. DOI: 10.5582/bst.2015.01123

3. Placental melatonin system is present throughout pregnancy and regulates villous trophoblast differentiation / A. Soliman, A. Lacasse, D. Lanoix [et al.] // *J. Pineal. Res.* – 2015. – Vol. 59 (1). – P. 38–46. DOI: 10.1111/jpi.12236

4. Takayama H. Pineal gland (melatonin) Affects the parturition time but not luteal function and fetal growth, in pregnant rats / H. Takayama, Y. Nakamura, H. Tamura // *Endocr. J.* – 2003. – Vol. 50 (1). – P. 37–43. DOI: 10.1507/endocrj.50.37

5. Evaluation of the implantation in pinealectomized and/or submitted to the constant illumination rats / A. A. Teixeira, M. J. Simoes, V. Wanderley Teixeira, J. Jr. Soares // *Int. J. Morphol.* – 2004. – Vol. 22 (3). – P. 189–194.

6. Melatonin improves placental efficiency and birth weight and increases the placental expression of antioxidant enzymes in undernourished pregnancy / H. G. Richter, J. A. Hansell, Sh. Raut, D. A. Giussani // *J. Pineal Res.* – 2009. – Vol. 46. – P. 357–364. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2009.00671.x

7. Melatonin and stable circadian rhythms optimize maternal, placental and fetal physiology / R. J. Reiter, Dun Xian Tan, A. Korkmaz, S. A. Rosales-Corral // *Hum. Reprod. Update*.

– 2013. – Vol. 20 (2). – P. 293–307. DOI: 10.1093/humupd/dmt054

8. Potential utility of melatonin in preeclampsia, intrauterine fetal growth retardation, and perinatal asphyxia / L. Marseglia, G. D'Angelo, S. Manti [et al.] // *Reprod. Sci.* – 2016. – Vol. 23 (8). – P. 970–977. DOI: 10.1177/1933719115612132

9. Esroy O. F. Effects of melatonin on cytokine release and healing of colonic anastomoses in an experimental sepsis model / O. F. Esroy, N. Özkan, Z. Özsoy // *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* – 2016. – Vol. 22 (4). – P. 315–321. DOI: 10.5505/tjtes.2015.49465

10. Woo-Jin Yi. Melatonin protects mice against stress-induced inflammation through enhancement of M2 macrophage polarization / Woo-Jin Yi, Tae Sung Kim // *Int. Immunopharmacol.* – 2017. – Vol. 48. – P. 146–158. DOI: 10.1016/j.intimp.2017.05.006

11. Najafi M. Melatonin as an anti-inflammatory agent in radiotherapy / M. Najafi, A. Shirazi, E. Motevaseli // *Inflammopharmacol.* – 2017. – Vol. 25 (4). – P. 403–413. DOI: 10.1007/s10787-017-0332-5

12. Peraçoli J. C. Tumor necrosis factor-alpha in gestation and puerperium of women with gestational hypertension and pre-eclampsia / J. C. Peraçoli, M. V. C. Rudge, M. Peraçoli // *Am. Journ. Reprod. Immunol.* – 2007. – Vol. 57. – P. 177–185. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2006.00455.x

13. Tumor necrosis factor-alpha and pregnancy: focus on biologics. An updated and comprehensive review / J. Alijotas-Reig, E. Esteve-Valverde, R. Ferrer-Oliveras [et al.] // *Clinic Rev. Allerg. Immunol.* – 2017. – Vol. 53 (1). – P. 40–53. DOI: 10.1007/s12016-016-8596-x

#### REFERENCES

1. Grishchenko, V.I. (1979). *Rol epifiza v fiziologii i patologii zhenskoy polovoy sistemy [Role of a pineal gland in physiology and pathology of woman's reproductive system]*. Kharkiv: Vyshcha shkola [in Russian].

2. Shimada, M., Seki, H., Samejima, M., Hayase, M., & Shirai, F. (2016). Salivary melatonin levels and sleep-wake rhythms in pregnant women with hypertensive and glucose metabolic disorders: A prospective analysis. *BioSci. Trends*, 10 (1), 34-41. DOI: 10.5582/bst.2015.01123

3. Soliman, A., Lacasse, A., Lanoix, D., Sagrillo-Fagundes, L., Boulard, V., & Vaillancourt, C. (2015). Placental melatonin system is present throughout pregnancy and regulates villous trophoblast differentiation. *J. Pineal Res.*, 59 (1), 38-46. DOI: 10.1111/jpi.12236

4. Takayama, H., Nakamura, Y., & Tamura, H. (2003). Pineal gland (melatonin) affects the parturition time but not luteal function and fetal growth, in pregnant rats. *Endocr. J.*, 50 (1), 37-43. DOI: 10.1507/endocrj.50.37

5. Teixeira, A.A., Simoes, M.J., Wanderley Teixeira, V., & Soares, J.Jr. (2004). Evaluation of the implantation in pinealectomized and/or submitted to the constant illumination rats. *Int. J. Morphol.*, 22 (3), 189-194.

6. Richter, H.G., Hansell, J.A., Raut, Sh., & Giussani, D.A. (2009). Melatonin improves placental efficiency and birth weight and increases the placental expression of antioxidant enzymes in undernourished pregnancy. *J. Pineal Res.*, 46, 357-364. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2009.00671.x

7. Reiter, R.J., Dun Xian Tan, Korkmaz, A., & Rosales-Corral, S.A. (2013). Melatonin and stable circadian rhythms optimize maternal, placental and fetal physiology. *Hum. Reprod. Update*, 20 (2), 293-307. DOI: 10.1093/humupd/dmt054
8. Marseglia, L., D'Angelo, G., Manti, S., Reiter, R.J., & Gitto, E. (2016). Potential utility of melatonin in preeclampsia, intrauterine fetal growth retardation, and perinatal asphyxia. *Reprod. Sci.*, 23 (8), 970-977. DOI: 10.1177/1933719115612132
9. Esroy, O.F., Özkan, N., & Özsoy, Z. (2016). Effects of melatonin on cytokine release and healing of colonic anastomoses in an experimental sepsis model. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.*, 22 (4), 315-321. DOI: 10.5505/tjtes.2015.49465
10. Woo-Jin, Yi, & Tae Sung Kim (2017). Melatonin protects mice against stress-induced inflammation through enhancement of M2 macrophage polarization. *Int. Immunopharmacol.*, 48, 146-158. DOI: 10.1016/j.intimp.2017.05.006
11. Najafi, M., Shirazi, A., & Motevaseli, E. (2017). Melatonin as an anti-inflammatory agent in radiotherapy. *Inflammopharmacol.*, 25 (4), 403-413. DOI: 10.1007/s10787-017-0332-5
12. Peraçoli, J.C., Rudge, M.V.C., & Peraçoli, M.T. (2007). Tumor necrosis factor-alpha in gestation and puerperium of women with gestational hypertension and pre-eclampsia. *Am. Journ. Reprod. Immunol.*, 57, 177-185. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2006.00455.x
13. Alijotas-Reig, J., Esteve-Valverde, E., Ferrer-Oliveras, R., Llurba, E., & Maria Gris, J. (2017). Tumor necrosis factor-alpha and pregnancy: focus on biologics. An updated and comprehensive review. *Clinic Rev. Allerg. Immunol.*, 53 (1), 40-53. DOI: 10.1007/s12016-016-8596-x

Отримано 11.02.19