

УДК 618.2:612.018]-054.73

<https://doi.org/10.26641/2307-0404.2019.2.170146>

**І.А. Жабченко<sup>1</sup>,**  
**Н.Г. Корнієць<sup>2</sup>,**  
**С.В. Тертична-Телюк<sup>2</sup>**

## ОСОБЛИВОСТІ ГОРМОНАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ У ВАГІТНИХ – ПЕРЕМІЩЕНИХ ОСІБ

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової

Національної академії медичних наук України»<sup>1</sup>

відділення патології вагітності та пологів

вул. П. Майбороди, 8, Київ, 04050, Україна

ДЗ «Луганський державний медичний університет»<sup>2</sup>

медичний факультет

кафедра акушерства та гінекології

вул. Будівельників, 32, Рубіжне, 93012, Україна

SI "IPAG the name of acad. H.M. Lukyanova NAMS of Ukraine"<sup>1</sup>

Department of pathology of pregnancy and childbirth

P. Mayboroda str., 8, Kyiv, 04050, Ukraine

e-mail: izhab@ukr.net

SI "Lugansk State Medical University"<sup>2</sup>

faculty of medicine

Department of obstetrics and gynecology

Budivelnkyiv str., 32, Rubizhne, 93012, Ukraine

e-mail: kornietsnellia@gmail.com

e-mail: svetlana.tertichnaya@gmail.com

**Цитування:** Медичні перспективи. 2019. Т. 24, № 2. С. 52-58

**Cited:** Medicni perspektivi. 2019;24(2):52-58

**Ключові слова:** вагітність, стрес-асоційовані гормони, гормони фетоплацентарного комплексу, вагітні – переміщені особи

**Ключевые слова:** беременность, стресс - ассоциированные гормоны, гормоны фетоплацентарного комплекса, беременные женщины - перемещенные лица

**Key words:** pregnancy, stress-associated hormones, hormones of the fetoplacental complex, pregnant women - displaced persons

**Реферат. Особенности гормональной функции у беременных – перемещенных лиц. Жабченко И.А., Корниец Н.Г., Тертычная-Телюк С.В.** Гармоничное и стабильное психоэмоциональное состояние беременных женщин является важным условием успешного течения беременности, развития плода и физиологических родов. Люди сталкиваются с различными проблемами, связанными с психическим здоровьем, которые варьируют от психоэмоционального стресса до психических расстройств. Важными факторами, определяющими течение беременности, являются психоэмоциональное состояние беременных и фетоплацентарный комплекс. Среди последствий сильного стресса во время беременности - головокружение, тахикардия, дрожание конечностей, повышенное артериальное давление, немотивированное повышение нервозности и тревоги, расстройство сна, депрессия, которые приводят к ухудшению общего состояния будущей матери. Целью исследования было определение изменений в выработке плацентарных гормонов и гормонов, связанных с перенесенным стрессом, у беременных женщин - перемещенных лиц. Для проведения исследования было случайным образом взято динамическое проспективное клинично-парадоклическое обследование 96 беременных женщин (основная группа) и 39 беременных женщин (контрольная группа), постоянно проживавших на контролируемой Украиной территории в сроке гестации после 22 недель. Концентрация гормонов стресса (кортизол и пролактин) и плаценты (эстрадиол, прогестерон, плацентарный лактоген) в сыворотке крови определялась с помощью твердофазного иммуноанализа. Наблюдалась повышенная концентрация эстрадиола и относительное снижение прогестерона и плацентарного лактогена, смещение эстроген-прогестеронового равновесия в сторону относительной гиперэстрогении; увеличение концентрации стресс – ассоциированных гормонов. Выявленные гормональные и метаболические нарушения у беременных женщин из числа внутренне перемещенных лиц являются биохимическими маркерами дисфункции плаценты, что свидетельствует о целесообразности комплексной предконцепционной подготовки с привлечением психолога и включением в программу дородового наблюдения таких женщин профилактических мер в виде долговременной поддержки прогестероном во время беременности.

**Abstract. Features of hormonal function in pregnant women - displaced persons. Zhabchenko I.A., Korniets N.G., Tertychna-Telyuk S.V.** Harmonious and stable psycho-emotional state of pregnant women is an important condition of successful pregnancy course, fetal development and physiological childbirth. People are facing

*various problems related to mental health that vary from psycho-emotional stress to the mental disorders. Important factors that determine the physiology of pregnancy are the psycho-emotional state of the pregnant and fetoplacental complex. Among the consequences of severe stress during pregnancy is dizziness, tachycardia, trembling of limbs, elevated arterial pressure, unmotivated increase in nervousness and anxiety, sleep disorder, depression that lead to worsening of general condition of a future mother. The purpose of the study was to determine changes in the production of placental hormones and stress-associated hormones in pregnant women - displaced persons. To carry out the study, a randomised dynamic prospective clinical-paraclinical examination of 96 pregnant women (the main group) - displaced persons and 39 pregnant women (control group), who lived permanently in the territory of Ukraine under control, with gestation period after 22 weeks was used. Concentration of stress-associated (cortisol and prolactin) and placental (estradiol, progesterone, placental lactogen) hormones in serum was determined by solid-phase immunoassay. Increased estradiol concentrations and relative reductions in progesterone and placental lactogen, displacement of estrogen-progesterone equilibrium toward relative hyperestrogeny, increase in the concentration of stress-associated hormones were observed. The revealed hormonal and metabolic disorders in pregnant women, internally displaced persons, are biochemical markers of placental dysfunction, which testifies to the expediency of a comprehensive preconceptional preparation with the involvement of a psychologist and inclusion of preventive measures in the form of long-term progesterone support during pregnancy in the program of antenatal observation of such women.*

Збереження здоров'я та життя матері та новонародженого є основним завданням у галузі охорони здоров'я держави. Сучасні соціально-економічні умови, екологічні проблеми, тривале перебування в умовах стресу внаслідок військового конфлікту на сході України негативно відбиваються на показниках здоров'я вагітних, породіль, їх дітей, формуючи несприятливу медико-демографічну ситуацію в країні. Саме тому актуальним напрямком сучасного акушерства в Україні є профілактика акушерських ускладнень, які є причиною материнської захворюваності та високого рівня перинатальної смертності, народження немовлят з екстремально низькою вагою і, як наслідок, зростання показників захворюваності та інвалідності з дитинства.

Одну з провідних ролей при вагітності відіграє, звичайно, плацента, адже саме вона підтримує фізіологічну рівновагу між навколишнім середовищем, матір'ю та внутрішньоутробною дитиною [13]. Таким чином, лише фізіологічний рівень гормонів плаценти забезпечує необхідні умови для імплантації, нормального розвитку плода та своєчасного розродження. Останніми роками значно зросла кількість досліджень, присвячених вивченню впливу довготривалого стресу на гормонопродукуючу функцію плаценти. Беззаперечним є факт наявності дисбалансу плацентарних гормонів, порушень кровообігу в матково-плацентарному та плацентарно-фетальному руслі, патологічних змін у плаценті [1, 4, 10, 11]. Негативні емоції, тривала напруга, страх, депресія, які зазнали вагітні – переміщені особи (ВПО), значно підвищують ризик акушерських ускладнень [1, 6], зокрема плацентарної дисфункції (56,65%), преєклампсії (46,3%), невиношування (10,9%) і недоношування (16,6%) вагітності. Отже, психо-емоційне навантаження, яке викликає депресію,

втому, порушення сну та підвищує збудженість, стимулює й активну негативну відповідь з боку плаценти. Новонароджені від жінок, що під час вагітності перебували в стані хронічного стресу, частіше в дитинстві та в дорослому віці хворіють на серцево-судинні захворювання, цукровий діабет та психічні розлади [11].

З цієї причини питання вивчення психоемоційного стану вагітних та його вплив на розвиток вагітності в жінок, які перебувають у зоні військової агресії, привернуло до себе нашу увагу.

Метою дослідження стало визначення змін у продукції гормонів плаценти і стрес-асоційованих гормонів у вагітних – переміщених осіб для подальшого удосконалення програми антенатального спостереження.

#### **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ**

Для досягнення поставленої мети проведено динамічне проспективне клініко-параклінічне обстеження 96 вагітних (основна група) – переміщених осіб (ВПО) у терміні гестації після 22 тижнів, які знаходилися на лікуванні й розродженні в пологовому відділенні ЦБМЛ м. Рубіжне та перинатальному центрі м. Северодонецьк Луганської області. Контрольну групу склали 39 вагітних жінок-мешканок підконтрольних Україні територій, узяті в довільному порядку проспективного дослідження.

Усім вагітним проведено комплексне клініко-лабораторне та спеціальне акушерське обстеження в повній відповідності до стандартів якості Наказу МОЗ України від 15.07.2011 р. № 417 [7]. Концентрацію стрес-асоційованих (кортизол і пролактин) та плацентарних (естрадіол, прогестерон, плацентарний лактоген) гормонів у сироватці крові визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу за допомогою тест-систем Кортизол-ІФА, Пролактин-ІФА, Естрадіол-ІФА (виробництво ООО ХЕМА, Росія),

СтероїдІФА-прогестерон (ООО Компанія Алкор Біо, Росія), DRG hPL (DRG, USA) на апараті Lazurite c ПІО DS Matrix 1.23 (Dynex technologies, USA) у клініко-діагностичному Центрі Фарм-біотест (м. Рубіжне). Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою методів описової та варіаційної статистики з використанням критерію Стьюдента та методу кутового перетворення Фішера [8]. Обчислення отриманих результатів здійснювали на персональному комп'ютері з використанням ліцензійних програм Statistica for Windows і Microsoft Excel 7.0. Розбіжності визначали як достовірні при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За віком, сімейним і соціальним станом вагітні досліджуваних груп були однорідними, що в подальшому дозволило судити про розбіжності, що пов'язані зі станом внутрішньо переміщеної особи.

Як свідчать результати проведених досліджень, у другому триместрі вагітності відсутня достовірна різниця в концентрації естрадіолу ( $E_2$ ) у вагітних обох досліджуваних груп. Так, середній вміст естрадіолу у вагітних основної групи становив  $15,02 \pm 1,2$  нмоль/л, контрольної -  $14,43 \pm 0,88$  нмоль/л. Втім, у динаміці спостереження відбувалося прогресуюче збільшення концентрації естрадіолу в третьому триместрі, і вагітні обох груп мали концентрацію  $E_2$ , яка відповідає межах гестаційної норми. Водночас у вагітних-переміщених осіб середня концентрація  $E_2$  на 12,28% перевищувала аналогічний показник у групі контролю і сягала  $17,65 \pm 0,46$  нмоль/л ( $15,72 \pm 0,85$  нмоль/л – контрольна група;  $p < 0,05$ ). Ці зміни свідчили про напруження гормонопродукуючої функції плаценти і розглядалися нами як одна з ознак початкової стадії плацентарної дисфункції (табл. 1).

Таблиця 1

**Середні концентрації естрадіолу в сироватці крові вагітних основної та контрольної груп у 2 і 3 триместрах ( $M \pm m$ )**

	Естрадіол, нмоль/л	
	22 – 23 тижні вагітності	32 – 33 тижні вагітності
Основна група, (n=96)	15,02±1,2	17,65±0,46*
Контрольна група, (n = 39)	14,43±0,88	15,72±0,85

Примітка. \* – різниця статистично вірогідна порівняно з контрольною групою,  $p < 0,05$

З точки зору сучасних досліджень [5, 9, 14], гіперестрогенія, яка призводить до активації гіпоталамус-гіпофіз-наднирничкової системи на тлі персистуючого стресу та викликає стимуляцію нейронів, що секретують кортикотропін-рилізінг-гормон чи норадреналін, негативно впливає на ступінь тривоги, підсилює збудження та безсоння, поглиблює зміни психоемоційного стану і його наслідки [5, 9, 11, 14].

Одну з головних ролей у фізіологічному перебігу та збереженні вагітності відіграє прогестерон, який є протектором вагітності. Саме він блокує  $\alpha$ -адренергічну стимуляцію, зменшує кількість рецепторів до окситоцину, прямо впливає на внутрішньоклітинну концентрацію кальцію, синтез простагландину  $F_{2\alpha}$  та рецепторів до нього, підсилює  $\beta$ -адренергічний токолітичний ефект при вагітності. Регулюючи активність ферментів D-3 $\beta$ -гідроксистероїд-дегідрогенази та 3 $\beta$ -стероїдсульфатази, що беруть участь у метаболізмі стероїдів, прогесте-

рон контролює рівень естрогенів у міометрії; метаболіт ПГ (5 $\alpha$ -прегненалон), зв'язуючись з GABA - рецепторами, впливає на ГАМК-ергічні структури головного мозку, забезпечуючи нейропротекторний та анксиолітичний ефекти і визначаючи психоемоційний статус вагітної [5, 11]. Фізіологічний рівень ПГ має позитивний вплив на ультраструктурну організацію міометрія, бо пригнічує в ньому розвиток координованого скорочення гладеньком'язових волоконек матки.

Під впливом довготривалого стресу в організмі вагітної відбувається зміщення витрат попередників стероїдних гормонів у бік біосинтезу глюкокортикоїдів, що призводить до розвитку та реалізації клінічних ефектів прогестеронової недостатності [5, 11].

Як свідчать результати проведених досліджень, у вагітних обох груп середні показники вмісту прогестерону відповідають гестаційній нормі. Водночас у вагітних основної групи вже в другому триместрі вагітності відбувається

достовірне зниження концентрації цього гормону до  $165,24 \pm 14,71$  нмоль/л (група контролю -  $219,96 \pm 16,63$  нмоль/л;  $p < 0,05$ ), що на 24,9% нижче, ніж у вагітних контрольної групи. У динаміці вагітності в жінок основної групи інтенсивність процесів біосинтезу прогестерону була зниженою. Про це свідчить середній показник його

концентрації, який у третьому триместрі вагітності становив  $200,91 \pm 5,22$  нмоль/л (контрольна група -  $250,55 \pm 17,93$  нмоль/л;  $p < 0,05$ ), що відповідає нижній межі середньогестаційної норми, але на 19,81% нижче, ніж у вагітних жінок групи контролю (табл. 2).

Таблиця 2

### Середні концентрації прогестерону в сироватці крові вагітних основної та контрольної груп у 2 і 3 триместрах (M $\pm$ m)

	Прогестерон, нмоль/л	
	22 – 23 тижні вагітності	32 – 33 тижні вагітності
Основна група, (n=96)	165,24 $\pm$ 14,71 *	200,91 $\pm$ 5,22*
Контрольна група, (n = 39)	219,96 $\pm$ 16,63	250,55 $\pm$ 17,93

Примітка. \* – різниця статистично вірогідна порівняно з контрольною групою,  $p < 0,05$

Отримані нами результати можуть свідчити про персистуючий відносний дефіцит цього гормону, який відіграє одну з провідних ролей у процесі пролонгування вагітності і народження зрілого новонародженого. Саме тому відносний дефіцит прогестерону є одним з діагностичних критеріїв початкових стадій плацентарної дисфункції.

Специфічним маркером плацентарної дисфункції є плацентарний лактоген (ПЛ), який має суто плацентарне походження [12], тому дослідженню динаміки концентрації саме цього гормону нами приділялася особлива увага. Як відомо, розвинена плацента синтезує приблизно 1 грам ПЛ на добу, невелика частина якого надходить до системи кровообігу плода. Цей гормон є необхідним для регуляції обмінних процесів, які відбуваються між організмом матері та плода, який зростає внутрішньоутробно. Спільно з пролактином ПЛ активує процеси підготовки молочних залоз вагітної до лактації, а також

підтримує функцію жовтого тіла, забезпечуючи прогресуючий синтез ПГ. Таким чином, недостатній рівень ПЛ вважається патологічним станом, при якому порушується постачання до плода важливих поживних речовин і кисню [12, 13].

Під час проведення наших досліджень встановлено, що середня концентрація ПЛ у вагітних основної групи в динаміці вагітності відповідає межах гестаційної норми ( $4,92 \pm 0,56$  мг/л – у другому та  $5,05 \pm 0,33$  мг/л – у третьому триместрі), проте ці показники є на 27,9% і 28,0% нижчими, ніж у групі контролю (у другому триместрі –  $6,82 \pm 1,67$  мг/л;  $p < 0,05$ ; у третьому –  $7,01 \pm 0,57$  мг/л;  $p < 0,05$ ). Саме вагітним основної групи притаманне значне виснаження компенсаторно-приспосувальних можливостей плаценти з розвитком таких порушень, як синдром затримки росту плода, екстремально ранні і ранні передчасні пологи (табл. 3).

Таблиця 3

### Середні концентрації плацентарного лактогену в сироватці крові вагітних основної та контрольної груп у 2 і 3 триместрах (M $\pm$ m)

	Плацентарний лактоген, мг/л	
	22 – 23 тижні вагітності	32 – 33 тижні вагітності
Основна група, (n=96)	4,92 $\pm$ 0,72 *	6,82 $\pm$ 0,65
Контрольна група, (n = 39)	5,05 $\pm$ 0,33*	7,01 $\pm$ 0,57

Примітка. \* – різниця статистично вірогідна порівняно з контрольною групою,  $p < 0,05$

Таким чином, отримані дані щодо ПЛ серед обстежених груп вагітних відповідають загальній тенденції, яка також віддзеркалює стан напруженості гормонопродукуючої функції плаценти, притаманний початковим стадіям плацентарної дисфункції.

Концентрація кортизолу (К) у сироватці крові вагітних основної групи за результатами проведених досліджень у динаміці вагітності в 22-23 тижні дорівнювала  $229,46 \pm 15,93$  нг/мл, що на 5,5% вище верхньої межі фізіологічної норми та майже на 43,4% перевищує аналогічний показник у групі контролю ( $160,0 \pm 14,99$  нг/мл;  $p < 0,05$ ). За

даними І.А. Жабченко та співав. (2016) [2], при підвищенні концентрації кортизолу в плазмі крові втричі його концентрація в міометрії зростає в дев'ять разів, отже, більшість ускладнень на тлі хронічного стресу під час вагітності доцільно пов'язувати з порушенням продукції саме цього гормону. Концентрація К у сироватці крові жінок основної групи протягом вагітності прогресивно зростала та в 32-33 тижні становила  $233,19 \pm 7,26$  нг/мл, що перевищує верхню межу фізіологічної норми на 7,3% і на 17,9% – середньогестаційний показник у групі контролю ( $197,86 \pm 612,14$  нг/мл;  $p < 0,05$ ) (табл. 4).

Таблиця 4

**Середні концентрації кортизолу в крові вагітних основної та контрольної груп у 2 і 3 триместрах (M±m)**

	Кортизол, нг/мл	
	22 – 23 тижні вагітності	32 – 33 тижні вагітності
Основна група, (n=96)	$229,46 \pm 15,93$ *	$233,19 \pm 7,26$ *
Контрольна група, (n = 39)	$160,0 \pm 14,99$	$197,86 \pm 12,14$

Примітка: \* – різниця статистично вірогідна порівняно з контрольною групою,  $p < 0,05$

Таким чином, у вагітних основної групи перебіг гестації відбувається на тлі значного підвищення концентрації К, що є біохімічним підґрунтям персистуючого стресу в жінок цієї групи. Підвищення концентрації саме К запускає механізм функціональних змін у системі гіпокамп-гіпоталамус-гіпофіз-наднирникові залози, внаслідок чого зростає артеріальний тиск, підвищується ризик формування інсулінорезистентності плода. За даними С.І. Жук та співав. (2017) [3], існує система «програмування плода» – маніфестація вже в дорослому віці порушень, які мали місце під час внутрішньо-утробного стану плода, адже висока концентрація К сприяє зміні кількості стероїдних рецепто-

рів у нейроендокринній системі ненародженої дитини, внаслідок чого зростає біосинтез гормону на дію будь-якого збудника ззовні в майбутньому. Таким чином, формується «хибне коло», яке є причиною стійкого підвищення базального та стрес-індукованого вмісту глюкокортикоїдів у майбутньому в дорослої людини. Вплив глюкокортикоїдів на плід змінює експресію генів, які відповідають за метаболізм глюкози та ліпідів у печінці, що в дорослому віці підвищує можливість метаболічних порушень у вигляді гіперліпідемії, порушення толерантності до глюкози та гіперглікемії [3, 11].

Водночас у вагітних основної групи відбувалося зростання концентрації пролактину (ПРЛ).

Таблиця 5

**Середні концентрації пролактину в крові вагітних основної та контрольної груп у 2 і 3 триместрах (M±m)**

	Пролактин, нг/мл	
	22 – 23 тижні вагітності	32 – 33 тижні вагітності
Основна група, (n=96)	$326,31 \pm 11,29$ *	$400,42 \pm 5,35$ *
Контрольна група, (n = 39)	$271,16 \pm 7,13$	$362,28 \pm 6,28$

Примітка: \* – різниця статистично вірогідна порівняно з контрольною групою,  $p < 0,05$

Вже в II триместрі вміст цього гормону перевищував верхню межу гестаційної норми на 13,3% ( $326,31 \pm 11,29$  нг/мл), а порівняно з показником цього гормону у вагітних контрольної групи ( $271,16 \pm 7,13$  нг/мл,  $p < 0,05$ ) – на 20,3%. У III триместрі концентрація ПРЛ в обох групах відповідала межах норми, але в основній групі цей показник на 10,5% був вищим ( $400,42 \pm 5,35$  нг/мл і  $362,28 \pm 6,28$  нг/мл;  $p < 0,05$  відповідно (табл. 5)).

Таким чином, наявність постійного довготривалого стресу, підвищеної концентрації ПРЛ і К у вагітних з числа ВПО є безумовною. При цьому роль гіперпролактинемії в патогенезі недостатності жовтого тіла на ранніх термінах гестації та пов'язаної з нею загрози переривання вагітності не викликає сумніву. Таким чином, гіперпролактинемія також сприяє прогресуванню плацентарної дисфункції, що супроводжується дисбалансом плацентарних гормонів, порушеннями кровообігу в матково-плацентарному та плацентарно-фетальному руслі, патологічними

змінами в плаценті [4, 10] з розвитком плацентоасоційованих гестаційних ускладнень.

#### ПІДСУМОК

Таким чином, для вагітних з групи переміщених осіб є характерною:

1. Плацентарна дисфункція з порушенням балансу основних гормонів плаценти: підвищення концентрації естрадіолу та відносно зниження прогестерону і плацентарного лактогену, зсув естроген-прогестеронової рівноваги в бік відносно гіперестрогенії.

2. Підвищення концентрації стрес-асоційованих гормонів – кортизолу та пролактину.

3. Виявлені гормонально-метаболічні порушення у вагітних з числа внутрішньо переміщених осіб є біохімічними маркерами плацентарної дисфункції, що свідчать про доцільність комплексної прекоцепційної підготовки із залученням психолога та включення до програми антенатального спостереження таких жінок профілактичних заходів у вигляді довготривалої прогестеронової підтримки під час вагітності.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Астахов В. М., Бацилева О. В., Пузь И. В. Психологическое сопровождение беременных в современных условиях. *Здоровье женщины*. 2014. Т. 90, № 4. С. 58-61.
2. Жабченко І. А., Олешко В. Ф., Бондаренко О. М., Сюдмак О. Р. Особливості гормонального гомеостазу вагітних із функціональним порушенням обтураційної функції шийки матки. *Репродуктивна ендокринологія*. 2016. Т. 31, № 5. С. 85-89. DOI: <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2016.31.85-89>
3. Жук С. І., Щуревська О. Д. Стрес-програмування плода. *Здоровье женщины*. 2017. Т. 117, № 1. С. 116-119.
4. Ларина А. А., Григорян О. Р., Андреева Е. Н., Дзеранова Л. К. Гиперпролактинемия и беременность: обзор литературы. *Проблемы репродукции*. 2013. № 3. С. 13-17.
5. Малгожата Зыгмунт, Яцек Сапа Прогестерон – новый взгляд на давно известное лекарство. *Репродуктивна ендокринологія*. 2017. Т. 33, № 1. С. 17-25. DOI: <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2017.33.17-25>
6. Мальгина Г. Б., Ветчанина Е. Г., Проница Т. А. Перинатальные проблемы, связанные с психоэмоциональным стрессом при беременности, и их коррекция. *Перинатальная психология и медицина: материалы Всерос. конф. с междунар. участием (Иваново)*. 2001. С. 35-38.
7. Методичні рекомендації щодо надання амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги: наказ МОЗ України від 15.07.2011 р. № 417. Київ, 2011.
8. Москаленко В. Ф. Біостатистика. Київ, 2009. 184 с.
9. 8 тривожних сигналів високого естрогену. 2018. URL: <https://ukr.media/medicine/379194/>
10. Себко Т. В., Хейдар Л. А., Конеева С. С. Гиперпролактинемия. *Рос. медицинский журнал*. 2016. Т. 22, № 5. С. 250-259.
11. Татарчук Т. Ф. Стресс и репродуктивная функция женщины. *Международ. эндокринолог. журнал*. 2006. Т. 5, № 3. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/2107>
12. Тришкин А. Г. Информативность определения плацентарного лактогена и свободного эстриола для диагностики хронической плацентарной недостаточности. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2011. Вып. LX. № 2. С. 63-67.
13. Тришкин А. Г., Новикова О. Н., Артымук Н. В., Ушакова Г. А. Гормонально-метаболические особенности фетоплацентарного комплекса при задержке роста плода. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2012. Спецвып. 1. С. 59-63.
14. Zielniok Katarzyna, Gajewska Małgorzata, Motyl Tomasz. Molecular actions of 17β-estradiol and progesterone and their relationship with cellular signaling pathways. *Postepy Hig Med Dosw*. 2014. N 68. P. 777-792. DOI: <https://doi.org/10.5604/17322693.1108390>

## REFERENCES

1. Astahov VM, Bacyleva OV, Puz IV. [Psychological support of pregnant women in modern conditions]. *Zdorove zhenschiny*. 2014;4(90):58-61. Russian.
2. Zhabchenko IA, Oleshko VF, Bondarenko OM, Syudmak OR. [Features of hormonal homeostasis in pregnant women with functional disorder of the obstructive function of the cervix]. *Reproduktivnaya endokrinologiya*. 2016;5(31):85-89. Ukrainian. doi: <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2016.31.85-89>.
3. Zhuk SI, Shurevskaya OD. [Stress fetal programming]. *Zdorove zhenschiny*. 2017;1(117):116-9. Ukrainian.
4. Larina AA, Grigoryan OR, Andreeva EN, Dzernova LK. [Hyperprolactinemia and pregnancy - review of literature]. *Problemy reproduktsii*. 2013;3:13-17. Russian.
5. Malgozhata Zyigmunt, Yatsek Sapa. [Progesterone – a new look at an old drug]. *Reproduktivnaya endokrinologiya*. 2017;1(33):17-25. Russian. doi: <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2017.33.17-25>.
6. Malgina GB, Vetchanina EG, Pronina TA. [Perinatal problems associated with psychoemotional stress during pregnancy and their correction]. *Materials of the All-Russian Conference with international participation «Perinatalnaya psihologiya i meditsina»*, Ivanovo, 2001;35-38. Russian.
7. [Order of the Ministry of Health of Ukraine dated July 15, 2011 N 417 “Methodological recommendations for the provision of ambulatory obstetric and gynecological care”]. Kyiv; 2011. Ukrainian.
8. Moskalenko VF. [Biostatistika]. Kyiv. 2009;184. Ukrainian.
9. 8 disturbances of high estrogen. Available from: <https://ukr.media/medicine/379194/>. Ukrainian.
10. Sebko TV, Heydar LA, Koneeva SS. [Hyperprolactinemia]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2016;22(5):250-9. Russian.
11. Tatarchuk TF. [Stress and reproductive function of women]. *Mezhdunarodnyi endokrinologicheskii zhurnal*. 2006;3(5). Russian.
12. Trishkin AG. [The information content of the determination of placental lactogen and free estriol for the diagnosis of chronic placental insufficiency]. *Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznay*. 2011;LX(2):63-67. Russian.
13. Trishkin AG, Novikova ON, Artymuk NV, Ushakova GA, Kiprina ES, Bikmetova ES. [Hormonal and metabolic characteristics of fetoplacental complex in women with fetal growth retardation]. *Mat i ditya v Kuzbasse (Spetsvyipusk 1)*. 2012;59-63. Russian.
14. Katarzyna Zielniok, Małgorzata Gajewska, Tomasz Motyl. Molecular actions of 17β-estradiol and progesterone and their relationship with cellular signaling pathways. *Postepy Hig Med Dosw*. 2014;68:777-92. doi: <https://doi.org/10.5604/17322693.1108390>

Стаття надійшла до редакції  
15.03.2019

