

УДК: 618.3-06:616.8-009.24-02:612.826.33.015.22
DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.2.48.2023.14ВПЛИВ МЕЛАТОНІНУ НА КІЛЬКІСТЬ
ЦИТОКІНІВ ПРИ ПРЕЕКЛАМПСІЇ**Р.Ф. Савка, А.М. Бербець, С.Г. Приймак,
О.М. Юзько, Д.А. Бербець**Буковинський державний медичний університет
(м. Чернівці, Україна)**Резюме**

Вступ. У літературі є повідомлення про зниження рівня мелатоніну при преєклампсії, коли ступінь зниження корелює з тяжкістю процесу, а також про зниження експресії рецепторів мелатоніну в плацентарній тканині у випадку затримки розвитку плода.

Щодо змін у цитокіновому профілі при преєклампсії: є дані про те, що рівні прозапальних цитокінів, а саме TNF- α та IL-6, підвищуються при преєклампсії, тоді як концентрації протизапальних цитокінів, а саме IL-4 та IL-10, зменшуються. Мелатонін, навпаки, знижує секрецію прозапальних цитокінів, зокрема TNF- α , і збільшує продукцію протизапальних цитокінів, а саме IL-10. Тому нормалізація рівня мелатоніну може бути перспективним напрямком у лікуванні преєклампсії вагітних.

Мета дослідження. Оцінити патогенетичні механізми ускладнень, що виникають при зниженні мелатоніну, зокрема, з'ясувати зміни мелатоніну, IL-6 та IL-10, визначити кореляцію між ними.

Матеріал і методи дослідження.

У дослідженні, яке проводили у відділенні патології вагітності Чернівецького обласного перинатального центру, брали участь 32 жінки, вагітність яких ускладнилася преєклампсією. Контрольну групу склали 33 жінки з неускладненим перебігом вагітності, які спостерігалися у відділенні жіночої консультації Чернівецького обласного перинатального центру.

Формуляр інформованої згоди пацієнта та карта обстеження пацієнта схвалені комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету (БДМУ) МОЗ України (м. Чернівці). При виконанні роботи керувалися загальними положеннями Гельсінської декларації "Рекомендації для лікарів із проведення біомедичних досліджень із залученням людини" (1964), Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000 рр.) з урахуванням вимог Директиви 2001/20/ЄС Європейського Парламенту та Ради ЄС, ICH GCP, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), наказу МОЗ України №690 від 23.09.2009 р.

Статистичні дані розраховували за допомогою програмного забезпечення MedCalc, розробленого компанією "MedCalc Software" (Остенде, Бельгія). Результати оцінювали за допомогою U-тесту Манна-Вітні для малих груп. Значення $P < 0,05$ вважалося достовірним. Кореляційні та регресійні статистичні оцінки також проводили за допомогою згаданого програмного забезпечення.

НДР «Збереження та відновлення репродуктивного здоров'я жінок та дівчат при акушерській і гінекологічній патології». Державний реєстраційний номер: 0121U110020. Термін виконання: 01.2021-12.2025 рр.

Результати дослідження. Рівень мелатоніну у венозній крові, взятій у жінок з діагностованою преєклампсією, був достовірно нижчим ($p=0,029$), порівняно зі здоровими жінками. У нашому дослідженні ми встановили, що концентрації як прозапального IL-6, так і протизапального IL-10, були підвищені у жінок з преєклампсією порівняно з жінками з неускладненою вагітністю. Нами було проведено прогностичну оцінку впливу вивчених нами біохімічних показників на результати вагітностей обстежених пацієнток. Мелатонін, якщо він присутній в крові вагітної жінки в концентрації, вищій за встановлені нами порогові значення (6,71 pg/ml), з високим ступенем достовірності ($p=0,00173$) знижує шанси на появу клінічних проявів тяжкої преєклампсії. Ми припускаємо, що плацентарна дисфункція, зокрема, призводить до порушення синтезу антиоксиданту мелатоніну, що спричиняє порушення в тканинах матері, плаценти та плоду та, як наслідок, провокує клінічні прояви преєклампсії. Стан плаценти також погіршує субклінічний запальний процес, про що свідчить підвищення рівня IL-6 у хворих з діагностованою преєклампсією; підвищення IL-10 в досліджуваній групі, на нашу думку, є своєрідною компенсаторною реакцією, яка запобігає передчасним пологам. У жінок з вагітністю, що ускладнилася преєклампсією, мелатонін є прогностичним критерієм розродження до 38 тижнів гестації, причому це розродження переважно пов'язане з прогресуванням преєклампсії до тяжкої. В групі пацієнток з неускладненим перебігом вагітності прогностичне значення щодо спонтанного початку пологової діяльності в терміні до 38 тижнів має прозапальний інтерлейкін-6. Плацентарний фактор росту PIGF виступив предиктором народження дітей з масою тіла менше 3000 г в обох обстежених групах.

Висновки. Концентрації мелатоніну у венозній крові у жінок, вагітність яких ускладнилася преєклампсією у III триместрі вагітності, достовірно нижчі порівняно з неускладненою вагітністю. Навпаки, рівні прозапального IL-6 та протизапального IL-10 достовірно підвищені в групі пацієнток з діагностованою преєклампсією порівняно з нормальною вагітністю.

Ключові слова: мелатонін; цитокіни; преєклампсія.

Вступ

Преєклампсія (ПЕ) – це системне захворювання системи мати-плацента-плід, характерне для вагітності [1]. ПЕ характеризується появою артеріальної гіпертензії, протеїнурії, вперше виявленої в період вагітності після 20 тижнів, а також ураженням інших органів, насамперед нирок, розладом функції печінки, зміною стану крові, нерідко затримкою розвитку плода [2]. Ключовою ланкою в патогенезі преєклампсії є дисфункція плаценти. Пошкодження плаценти пов'язане з надмірною секрецією тканиною плаценти антиангіогенних молекул [3] і недостатньою проангіогенних, зокрема фактора росту плацентарних судин PlGF [4, 15]. Таким чином, в організмі матері виникає масивна ендотеліальна дисфункція, яка прогресивно призводить до підвищення резистентності периферичних судин та активації прокоагулянтних механізмів та імунної відповіді [2], зокрема, до збільшення продукції прозапальних та зниження протизапальних цитокінів [5, 6], та прогресування системної поліорганної недостатності [7].

Окиснювальний стрес є ключовим фактором плацентарних розладів [8], тому багато дослідників розглядають мелатонін як потенційно корисний варіант для лікування ПЕ [1, 9]. Мелатонін є природним антиоксидантом, який діє прямо та опосередковано. Прямий шлях полягає в ефективному видаленні атомарних форм кисню з клітин безпосередньою молекулою мелатоніну, тоді як непрямий шлях включає активацію ендогенних антиоксидантних ферментів, а саме: глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази, супероксиддисмутази та каталази [1]. Під час нормальної вагітності рівень мелатоніну прогресивно зростає [10, 11]; є дані про спільну експресію рецепторів мелатоніну та окситоцину в міометрії до та під час пологів [12]. У літературі є повідомлення про зниження рівня мелатоніну при преєклампсії, коли ступінь зниження корелює з тяжкістю процесу [13], а також про зниження експресії рецепторів мелатоніну в плацентарній тканині у випадку затримки розвитку плода [14].

У вагітних з ПЕ відзначається зниження нічних концентрацій мелатоніну порівняно зі здоровими вагітними [11], що може свідчити про порушення функціонування епіфіза. Однак зниження рівня мелатоніну при цій патології викликано не тільки змінами в роботі шишкоподібної залози: відомо, що порушується експресія двох найважливіших ферментів, необхідних для синтезу мелатоніну, а саме аралкіламин-N-ацетилтрансферази. і гідроксіндол-O-метилтрансферази, що значно знижується в тканині плаценти у жінок з діагнозом ПЕ, а також експресія рецепторів мелатоніну обох типів (M1 і M2); тому досить точно підтверджено недостатній синтез мелатоніну плацентою при цьому [20].

Щодо змін у цитокіновому профілі при ПЕ: є дані про те, що рівні прозапальних цитокінів, а саме TNF- α та IL-6, підвищуються при преєклампсії, тоді як концентрації протизапальних цитокінів, а саме IL-4 та IL-10, зменшуються [21]. Мелатонін, навпаки, знижує секрецію прозапальних цитокінів, зокрема TNF- α [22], і збільшує продукцію протизапальних цитокінів, а саме

IL-10 [23]. Тому нормалізація рівня мелатоніну може бути перспективним напрямком у лікуванні ПЕ вагітних.

Як ключовий імуносупресивний цитокін, IL-10 секретується головним чином клітинами Th2, макрофагами, природними клітинами-кілерами, гранулоцитами, дендритними клітинами та В-клітинами, стимульованими аутоантигенами; нормальна вагітність характеризується зрушенням імунітету в бік Th2 щодо Th1; це зазвичай називають «поляризацією Th2», яка змінюється у випадку ПЕ [34]. Інгібування IL-10 протягом другої половини вагітності у мишей призвело до обмеження росту плода, але не вплинуло на тривалість вагітності або результат плода, що ілюструє критичну, але несуттєву роль IL-10 у рості плода [35, 36].

Внаслідок дефіциту мелатоніну посилюється окислювальний стрес у разі ПЕ, що призводить до високої кількості циркулюючих активних форм кисню та активних форм азоту; обидва види відіграють важливу роль як вторинні месенджери у багатьох внутрішньоклітинних сигнальних каскадах, однак вони також можуть чинити критичний вплив на патологічні процеси, що відбуваються у вагітної [26]. Одним із найважливіших сигнальних шляхів, що активуються активними формами кисню та азоту, є індукція адгезії нейтрофілів до ендотелію, що супроводжується вивільненням цитокінів і активацією сигнальних шляхів, пов'язаних із запальною відповіддю [26–28]. Крім того, слабка інвазія трофобласта, яка підтверджена як один із основних патологічних аспектів ПЕ [29], призводить до плацентарної гіпоксії, прискорюючи апоптотичний каскад у трофобласті ворсинок; виробництво кількох інших факторів, включаючи мембранні частинки лейкоцитів і тромбоцитів, цитокіни, фактори росту та ангіогенні фактори, також змінюється/змінюється у разі аномальної інвазії трофобласта, і ці фактори потім взаємодітимуть з ендотелієм судин матері, який може бути вже пошкоджений [29].

Таким чином, ПЕ складний патологічний процес, значну роль у розвитку якого відіграє зниження рівня мелатоніну, що є наслідком дисфункції епіфіза та плаценти.

Метою даного дослідження було оцінити патогенетичні механізми ускладнень, що виникають при зниженні мелатоніну, зокрема, з'ясувати зміни мелатоніну, IL-6 та IL-10, визначити кореляцію між ними.

Матеріал та методи дослідження

У дослідженні, яке проводили у відділенні патології вагітності Чернівецького обласного перинатального центру, брали участь 32 жінки, вагітність яких ускладнилася преєклампсією. Наявність преєклампсії діагностували за систолічним артеріальним тиском ≥ 160 мм рт.ст. або діастолічним артеріальним тиском ≥ 110 мм рт.ст., підтвердженим другим вимірюванням артеріального тиску протягом 10 хвилин, а також за наявністю протеїнурії ≥ 300 мг за 24-годинний збір сечі [37]. Усі жінки досліджуваної групи мали термін вагітності в межах 30-32 тижнів вагітності, підтверджений розрахунком терміну пологів на основі

першого дня останньої менструації, УЗД першого триместру вагітності (11-13 тижнів). Контрольну групу склали 33 жінки з неускладненим перебігом вагітності, які спостерігалися у відділенні жіночої консультації Чернівецького обласного перинатального центру. Пацієнтки з екстрагенітальними захворюваннями (хронічна артеріальна гіпертензія, ожиріння, прегестаційний і гестаційний діабет, ендокринні захворювання, анемії та ін.) були виключені як з основної, так і з контрольної груп.

Концентрації мелатоніну визначали за допомогою набору ELISA виробництва "IBL" (Німеччина), а концентрації прозапальних (IL-6) та протизапальних (IL-10) цитокінів – за допомогою діагностичних наборів виробництва «Вектор Бест» (Україна). Дослідження проводили у венозній крові, всі аналізи збирали пункцією вени в один і той же час: 9:00 натщесерце.

Формуляр інформованої згоди пацієнта та карта обстеження пацієнта схвалені комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету (БДМУ) МОЗ України (м. Чернівці). При виконанні роботи керувалися загальними положеннями Гельсінської декларації "Рекомендації для лікарів із проведення біоме-

дичних досліджень із залученням людини" (1964), Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000 рр.) з урахуванням вимог Директиви 2001/20/ЄС Європейського Парламенту та Ради ЄС, ICH GCP, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

Статистичні дані розраховували за допомогою програмного забезпечення MedCalc, розробленого компанією "MedCalc Software" (Остенде, Бельгія). Результати оцінювали за допомогою U-тесту Манна-Уїтні для малих груп. Значення $P < 0,05$ вважалося достовірним. Кореляційні та регресійні статистичні оцінки також проводили за допомогою згаданого програмного забезпечення.

НДР «Збереження та відновлення репродуктивного здоров'я жінок та дівчат при акушерській і гінекологічній патології». Державний реєстраційний номер: 0121U110020.

Термін виконання: 01.2021-12.2025 рр.

Результати досліджень та їх обговорення

Наводимо коротку клініко-статистичну характеристику обстежених груп (табл. 1).

Таблиця 1

Клінічна-статистична характеристика груп жінок, чия вагітність ускладнилася прееклампсією

Показники	Жінки з ПЕ (n=32)	Контрольна група (n=33)	p
Вік, роки	28,6±3,7	31,2±6,6	0,053
Вага жінки, кг	74,0±6,6	65,6±8,7	< 0,0001
Термін пологів, тижні	38,0±0,8	38,7±1,2	0,01

Примітка. Дані представлені, як середнє арифметичне ± стандартне відхилення

Середній вік у основній групі становив 28,59 (95% довірчий інтервал для середнього 27,3 – 29,88 року), у контрольній – 31,24 (28,97 – 33,51) року, даний показник між групами достовірно не відрізнявся ($p=0,053$). Натомість, як видно з таблиці 1, середня вага пацієнток, вагітність яких ускладнилася прееклампсією, була вірогідно вищою, порівняно зі здоровими вагітними ($p<0,0001$). Поводи в основній групі відбувалися

вірогідно раніше ($p=0,01$), в середньому в терміні 38,09 тижні (у групі контролю – в 38,67 тижні).

Усі пацієнтки народили дітей природним шляхом у терміні вагітності понад 37 тижнів. Випадки важкого дистресу плода, які вимагали кесаревого розтину, акушерських лещат або вакуумної екстракції плода, були виключені з дослідження.

Результати вагітностей жінок, що були включені до обстежуваних груп, подані в таблиці 2.

Таблиця 2

Результати вагітності у жінок, чия вагітність ускладнилася прееклампсією

Показники	Жінки з ПЕ (n=32)	Контрольна група (n=33)	p
Маса тіла дитини при народженні, г	3176,5 ± 274,4	3164,0 ± 405,9	0,88
Зріст при народженні, см	50,3 ± 1,7	51,5 ± 2,7	0,037
Оцінка за шкалою Апгар (1ша хв), бали	7,7 ± 0,45	7,8 ± 0,69	0,49
Оцінка за шкалою Апгар (5та хв), бали	8,1 ± 0,46	8,4 ± 0,66	0,038

Примітка. Дані представлені, як середнє арифметичне ± стандартне відхилення

Дані, наведені в таблиці 2, свідчать про те, що середня маса тіла дітей при народженні між групами вірогідно не відрізнялася ($p=0,88$), натомість зріст новонароджених був достовірно вищим в групі контролю ($p=0,037$). Крім того, оцінка новонароджених за шкалою Апгар на 5-й хвилині життя була на 0,3 бали вищою в групі пацієнток з

неускладненою вагітністю ($p=0,038$).

При аналізі біохімічних показників було встановлено значне зниження мелатоніну у жінок з ПЕ, порівняно з пацієнтками з неускладненою вагітністю (табл. 3), що також підтверджується іншими дослідженнями [11, 20].

Таблиця 3

Рівень мелатоніну у венозній крові обстежених пацієнтів

Показники	Жінки з ПЕ (n=32)	Контрольна група (n=33)	p
Мелатонін (пг/мл)	30,98 (19,78 – 42,17)	55,20 (36,23 – 74,17)	0,029

Примітка. 1. P розраховано за критерієм Велча (припускаючи нерівні дисперсії)
2. 95% довірчий інтервал для середнього значення вказано в дужках

Як видно з таблиці 3, рівень мелатоніну у венозній крові, взятій у жінок з діагностованою ПЕ, був достовірно нижчим ($p=0,029$), порівняно зі здоровими жінками. Таким чином, ми можемо стверджувати, що у випадку ПЕ рівень мелатоніну у венозній крові матері під час вагітності знижується.

Наступним етапом було визначення наслідкового патогенетичного ланцюга, зокрема прозапального ІЛ-6, так і протизапального ІЛ-10, так як літературні дані щодо цього питання різні та протилежні за результатами. Нещодавнє дослідження стверджує, що ендотеліальні клітини при ПЕ виробляють значно більше ІЛ-6 і його рецептора $gp130$ у розчинній формі, що є сигналом запальних змін в ендотелії [32], однак значно менше ІЛ-10. Наприклад, дослідження моделі прееклампсії у щурів із зниженою перфузією матки показало,

що плацентарна ішемія була пов'язана зі зниженням рівня ІЛ-10 і дисфункцією ендотеліальних клітин [33]. Деякі дослідження на людях показали, що індивідуальні рівні ІЛ-10 істотно не відрізнялися між пацієнтами з прееклампсією та нормотензивними пацієнтами [35, 36].

У нашому дослідженні ми встановили, що концентрації як прозапального ІЛ-6, так і протизапального ІЛ-10 були підвищені у жінок з ПЕ порівняно з жінками з неускладненою вагітністю (табл. 4). На нашу думку цей факт можна пояснити зарахуванням до групи дослідження жінок з ПЕ, підтвердженою протеїнурією та гіпертензією, а також виключенням із групи пацієнток із затримкою розвитку плода та дистресом плода; таким чином, ІЛ-10 однозначно відіграє свою захисну роль для плода при ПЕ.

Таблиця 4

Рівні прозапального цитокіну ІЛ-6 та протизапального цитокіну ІЛ-10 у венозній крові обстежених пацієнтів

Показники	Жінки з ПЕ (n=32)	Контрольна група (n=33)	p
ІЛ-6 (pg/ml)	270,79 (248,26 – 293,31)	224,30 (190,94 – 257,67)	0,022
ІЛ-10 (pg/ml)	41,90 (33,88 – 49,93)	30,73 (25,97 – 35,49)	0,018

Примітка. 1. P розраховано за критерієм Велча (припускаючи нерівні дисперсії)
2. 95% довірчий інтервал для середнього значення вказано в дужках

Дані, наведені в таблиці 4, свідчать про чітку різницю в концентраціях цитокінів між досліджуваними групами. У групі з ПЕ ми виявили підвищення концентрації як ІЛ-6, так і ІЛ-10 порівняно з пацієнтками з неускладненою вагітністю.

Нами було проведено прогностичну оцінку впливу вивчених нами біохімічних показників на результати вагітностей обстежених пацієнток. Для цього було використано методику побудови «кривої похибок», також відомої, як ROC-curve. Дана методика широко застосовується в клінічній практиці для постановки діагнозу за принципом «так/ні» («1/0», діагноз є/немає). Також методика дозволяє обчислювати порогові значення кількісних показників, використаних у діагностичній та/або прогностичній моделі [33]. Результат діагностичного тесту часто базується на тому, чи перевищує значення маркера, обраного дослідником, порогове значення. В такому випадку діагноз для конкретного пацієнта є «позитивним» (наявним), а у випадку, якщо порогове значення не перевищене – «негативним» (відсутнім) [34]. Найважливішим аспектом у цьому випадку є правильний

вибір кількісної змінної, від якої залежатиме (або ні) якісний показник «1/0». Нами були обрані наступні якісні показники, що характеризували завершення вагітності у обстежених пацієнток: розродження в терміні до 38 тижнів вагітності, що зазвичай зумовлене прогресуванням прееклампсії, а також на народження дітей з масою тіла, нижчою за 3000 г, що найчастіше зумовлене дисфункцією плаценти.

Для побудови прогностичної моделі з використанням ROC-кривої, яка використовуватиметься для передбачення обраних якісних показників у вагітних жінок з прееклампсією, ми провели аналіз відстежених нами кількісних змінних.

Для побудови ROC-кривих використовували обчислювальний блок «ROC curve analysis» програмного пакету MedCalc виробництва «MedCalc, Software Ltd», Остенд, Бельгія. До уваги бралися результати тільки за умови $p < 0,05$.

Результати побудови ROC-кривих та розроблені на їх основі прогностичні моделі представлені на рисунку 1.

Розглянемо детальніше отримані результати.

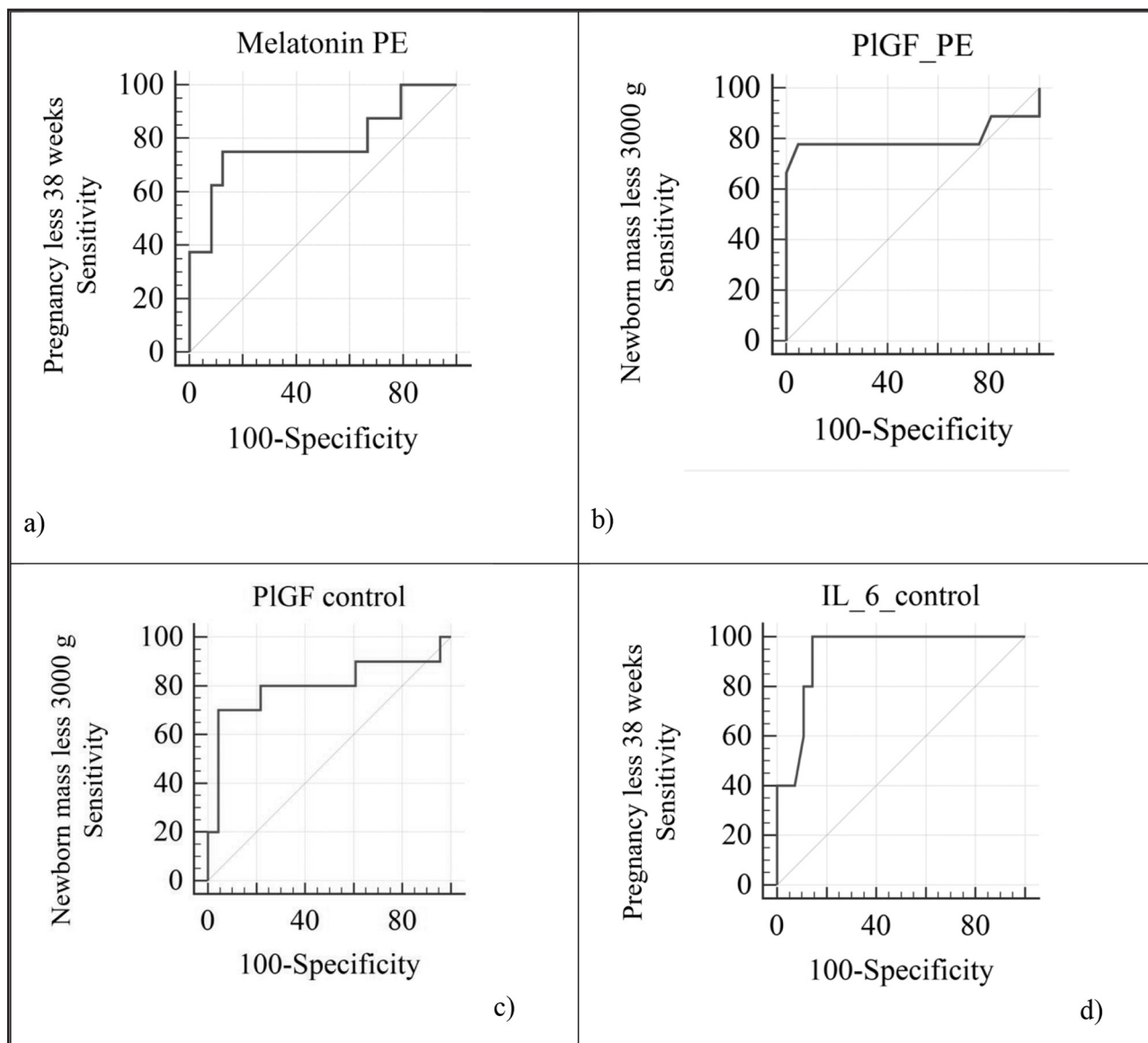


Рисунок 1. ROC-криві для оцінки прогностичної здатності відстежених показників:
a) мелатоніну для прогнозування розродження до 38 тижнів (жінки з преєклампсією);
b) плацентарного фактору росту для прогнозування ваги новонародженого до 3000 г (жінки з преєклампсією);
c) плацентарного фактору росту для прогнозування ваги новонародженого до 3000 г (жінки контрольної групи);
d) IL-6 для прогнозування розродження до 38 тижнів (жінки контрольної групи).

Отже, нам вдалося побудувати прогностичні ROC-криві для передбачення під час вагітності, яка ускладнилася преєклампсією, наступних подій: розродження до 38 тижнів – за концентрацією мелатоніну (рис. 1a) та народження дитини з вагою до 3000 г – за концентрацією плацентарного фактору росту (рис. 1 b).

Перш за все, звернемо увагу на прогностичну модель «Мелатонін – розродження до 38 тижнів» (рис. 1a). Показання до розродження до 38 тижнів вагітності в обстежених жінок з преєклампсією: поява ознак тяжкої преєклампсії (артеріальний тиск 160/110 мм.рт.ст. і вище та/або протеїнурія 3 г на добу і більше).

Параметри побудованої нами прогностичної моделі для жінок з преєклампсією «Мелатонін –

розродження до 38 тижнів»:

- площа під кривою AUC: 0,781,
- стандартна похибка: 0,118,
- критерій достовірності: $p = 0,0173$,
- асоційований пороговий критерій: $\leq 6,71$ pg/ml,
- чутливість: 75,00%,
- специфічність: 87,50%.

Прогностична модель розроблена для наступних задач та умов: передбачення появи ознак тяжкої преєклампсії під час вагітності у випадку, якщо рівень мелатоніну, вимірний у вензній крові натще о 8 годині ранку при вагітності, ускладненій преєклампсією, складає $\leq 6,71$ pg/ml.

Щодо прогнозування випадків народження дітей з масою тіла, нижчою за 3000 г у жінок, чия вагітність ускладнилась преєклампсією: нам вда-

лося розкрити прогностичне значення рівнів плацентарного фактору росту PlGF, що вивчалися, для передбачення народження дитини з такою масою тіла (рис. 1b).

Прогностична модель для жінок з прееклампсією «PlGF – маса при народженні менше 3000 г» має наступні параметри:

- площа під кривою AUC: 0,799,
- стандартна похибка: 0,132,
- критерій достовірності: $p = 0,0239$,
- асоційований пороговий критерій: $\leq 12,88$ pg/ml,
- чутливість: 77,78%,
- специфічність: 95,24%.

Прогностична модель розроблена для наступних задач та умов: передбачення народження дитини з масою тіла, нижчою за 3000 г, у випадку, якщо рівень плацентарного фактору росту PlGF, виміряний у венозній крові натще о 9 годині ранку при вагітності, ускладненій прееклампсією, складає $\leq 12,88$ pg/ml.

Для жінок з неускладненою вагітністю (контрольна група) нам вдалося побудувати прогностичні ROC-криві для передбачення наступних подій: народження дитини з вагою до 3000 г – за концентрацією плацентарного фактору росту PlGF (рис. 1b) та розродження до 38 тижнів – за концентрацією IL-6 (рис. 1d).

Параметри прогностичної моделі для жінок з неускладненим перебігом вагітності «PlGF – маса при народженні менше 3000 г»:

- площа під кривою AUC: 0,800,
- стандартна похибка: 0,107,
- критерій достовірності: $p = 0,0051$,
- асоційований пороговий критерій: $\leq 66,6$ pg/ml,
- чутливість: 70,00%,
- специфічність: 95,65%.

Прогностична модель розроблена для наступних задач та умов: передбачення народження дитини з масою тіла, нижчою за 3000 г у випадку, якщо рівень плацентарного фактору росту PlGF, виміряний у венозній крові натще о 8 годині ранку при неускладненій вагітності, становить $\leq 66,6$ pg/ml.

Параметри прогностичної моделі для жінок з неускладненим перебігом вагітності «IL-6 – розродження до 38 тижнів» є наступними:

- площа під кривою AUC: 0,932,
- стандартна похибка: 0,448,
- критерій достовірності: $p < 0,0001$,
- асоційований пороговий критерій: $> 294,69$ pg/ml,
- чутливість: 100,00%,
- специфічність: 85,71%.

Прогностична модель розроблена для наступних задач та умов: передбачення пологів у терміні вагітності до 38 тижнів, якщо рівень прозапального цитокіну IL-6, виміряний у венозній крові натще о 8 годині ранку при неускладненій вагітності, становить $> 294,69$ pg/ml.

Отримані нами при розробці прогностичних моделей дані пояснюємо наступним чином. Як було продемонстровано протягом всього нашого дослідження, мелатонін – це гормон, що справляє захисний вплив на організм матері та плода і на тканину плаценти. Прогресування прееклампсії до тяжкої є проявом дезадаптації з боку плацентарної тканини. Отже, мелатонін, якщо він

присутній в крові вагітної жінки в концентрації, вищій за встановлені нами порогові значення (6,71 pg/ml), з високим ступенем достовірності ($p=0,00173$) знижує шанси на появу клінічних проявів тяжкої прееклампсії. Однак, ця прогностична модель має свої недоліки. По-перше, це жорсткі (описані нами вище) умови, які повинні бути виконані при передбаченні імовірності розвитку тяжкої прееклампсії на основі показника мелатоніну у венозній крові вагітної жінки. По-друге, модель передбачає інвазивне медичне втручання – венепункцію та забір крові медичним працівником. На нашу думку, перспективним є напрямок прогнозування майбутніх несприятливих акушерських подій, ґрунтуючись на змінах концентрацій мелатоніну в слині. Таке дослідження неінвазивне, економічно більш доцільне, може бути виконане в амбулаторних умовах, а пацієнтка може здавати біологічний матеріал для нього самостійно. Цьому можуть бути присвячені подальші дослідження.

Для розробки прогностичних моделей з об'єктами ймовірності народження дитини з масою тіла нижче 3000 г в обох групах дослідження використовувався показник PlGF – плацентарний фактор росту.

Плацентарний фактор росту (судин) – це ангіогенний білок, експресія якого найбільш виражена під час вагітності. Його концентрація добре корелює з функцією плаценти. Плацентарний фактор росту (PlGF) належить до сімейства білків судинного ендотеліального фактору росту (VEGF). Відомо, що PlGF проявляє свої ангіогенні ефекти як за допомогою прямого, так і непрямого механізмів, викликаючи димеризацію та фосфорилування рецепторів. PlGF безпосередньо активує ендотеліальні клітини, макрофаги та гемопоестичні клітини-попередники шляхом зв'язування з мембранним рецептором, відомим як fms-like-tyrosin-kinase-1 (Flt-1), і, роблячи це, не тільки сам запускає ангіогенез, але і підвищує чутливість клітини до судинного ендотеліального фактору росту VEGF. PlGF діє опосередковано, витісняючи судинний ендотеліальний фактор росту з рецепторів, тоді як розчинна форма згаданого рецептора, soluble fms-like-tyrosin-kinase-1 (sFlt-1), що активно експресується плацентою при прееклампсії, має антиангіогенний потенціал, оскільки зв'язується з PlGF та VEGF в крові, зменшує їхню біодоступність, а отже, взаємодію з мембранними проангіогенними рецепторами [35]. Таким чином, PlGF має проангіогенний ефект в материнсько-плодовому комплексі; він широко відомий, як предиктор і діагностичний маркер прееклампсії [36]. Разом з тим, дана молекула привертає увагу багатьох дослідників саме при плацентарній недостатності або при дистресі плода. Наприклад, Larissa N. Bligh, Ristan M. Greer, Sailesh Kumar (2016) встановили, що знижений рівень PlGF асоціюється з нижчою оцінкою за шкалою Argar, патологічними змінами ритму серцебиття плода в пологах та змінами рН в артеріях пуповини, що характерні для гіпоксії плода [37]. У нашому дослідженні PlGF мав прогностичне значення для народження дітей з масою тіла, нижчою за 3000 г при пороговому значенні показника $\leq 12,88$ pg/

ml ($p = 0,0239$). Це, як ми вважаємо, пов'язано з розродженням пацієток при появі ознак пре-еклампсії тяжкого ступеня, а також з проявами дисфункції плаценти, що супроводжує розвиток преєклампсії. Втім, прогностичне значення показника PIGF для вказаного якісного параметру спостерігалось і в групі жінок з неускладненим перебігом вагітності при пороговому значенні $\leq 66,6$ pg/ml ($p = 0,0051$). Також у нашому дослідженні ми відмітили прогностичне значення прозапального інтерлейкіну IL-6 для прогнозування розродження жінок з неускладненою вагітністю в терміні, ранішому ніж 38 тижнів гестації (асоційований пороговий критерій $> 294,69$ pg/ml, $p < 0,0001$), що, на нашу думку, пов'язано з реакцією субклінічного запалення в тканині плаценти, що, разом з іншими факторами викликає спонтанний початок пологової діяльності.

Висновок

Концентрації мелатоніну у венозній крові у жінок, вагітність яких ускладнилася преєклампсією у III триместрі вагітності, достовірно нижчі порівняно з неускладненою вагітністю. Навпаки, рівні прозапального IL-6 та прогизапального IL-10 достовірно підвищені в групі пацієток з діагностованою преєклампсією порівняно з нормальною вагітністю. Ми припускаємо, що плацентарна дисфункція, зокрема, призводить до

порушення синтезу антиоксиданту мелатоніну, що спричиняє порушення в тканинах матері, плаценти та плоду та, як наслідок, провокує клінічні прояви преєклампсії. Стан плаценти також погіршує субклінічний запальний процес, про що свідчить підвищення рівня IL-6 у хворих з діагностованою преєклампсією; підвищення IL-10 в досліджуваній групі, на нашу думку, є своєрідною компенсаторною реакцією, яка запобігає передчасним пологам. У жінок з вагітністю, що ускладнилася преєклампсією, мелатонін є прогностичним критерієм розродження до 38 тижнів гестації, причому це розродження переважно пов'язане з прогресуванням преєклампсії до тяжкої. В групі пацієток з неускладненим перебігом вагітності прогностичне значення щодо спонтанного початку пологової діяльності в терміні до 38 тижнів має прозапальний інтерлейкін-6. Плацентарний фактор росту PIGF виступив предиктором народження дітей з масою тіла менше 3000 г в обох обстежених групах.

Перспективи подальших досліджень

У майбутньому планується продовжити з'ясування ролі мелатоніну при преєклампсії, поєднаній з екстрагенітальною патологією.

Конфлікт інтересів: немає.

Джерела фінансування: самофінансування.

Література

1. Sapède D, Cau E. The pineal gland from development to function. *Curr Top Dev Biol.* 2013;106:171-215. doi: 10.1016/B978-0-12-416021-7.00005-5
2. Patel S, Rahmani B, Gandhi J, Seyam O, Joshi G, Reid I, et al. Revisiting the pineal gland: a review of calcification, masses, precocious puberty, and melatonin functions. *Int J Neurosci.* 2020;130(5):464-75. doi: 10.1080/00207454.2019.1692838
3. Tan DX, Xu B, Zhou X, Reiter RJ. Pineal Calcification, Melatonin Production, Aging, Associated Health Consequences and Rejuvenation of the Pineal Gland. *Molecules* [Internet]. 2018[cited 2023 May 12];23(2):301. Available from: <https://www.mdpi.com/1420-3049/23/2/301> doi: 10.3390/molecules23020301
4. Tan DX, Manchester LC, Esteban-Zubero E, Zhou Z, Reiter RJ. Melatonin as a Potent and Inducible Endogenous Antioxidant: Synthesis and Metabolism. *Molecules.* 2015;20(10):18886-906. doi: 10.3390/molecules201018886
5. Reiter RJ, Mayo JC, Tan DX, Sainz RM, Alatorre-Jimenez M, Qin L. Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers. *J Pineal Res.* 2016;61(3):253-78. doi: 10.1111/jpi.12360
6. Chowdhury I, Sengupta A, Maitra SK. Melatonin: fifty years of scientific journey from the discovery in bovine pineal gland to delineation of functions in human. *Indian J Biochem Biophys.* 2008;45(5):289-304.
7. Hardeland R, Tan DX, Reiter RJ. Kynuramines, metabolites of melatonin and other indoles: the resurrection of an almost forgotten class of biogenic amines. *J Pineal Res.* 2009;47(2):109-26. doi: 10.1111/j.1600-079X.2009.00701.x
8. Dubocovich ML, Delagrange P, Krause DN, Sugden D, Cardinali DP, Olcese J. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXV. Nomenclature, classification, and pharmacology of G protein-coupled melatonin receptors. *Pharmacol Rev.* 2010;62(3):343-80. doi: 10.1124/pr.110.002832
9. 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
10. 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.* 2021;28(1):197-206. doi: 10.1007/s43032-020-00285-5
11. 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 May 12];10(3):376. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3921/10/3/376> doi: 10.3390/antiox10030376
12. 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 May 12];55(5):e1-29. Available from: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/ajo.12399> doi: 10.1111/ajo.12399
13. 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
14. Maynard SE, Karumanchi SA. Angiogenic factors and preeclampsia. *Semin Nephrol.* 2011;31(1):33-46. doi: 10.1016/j.semnephrol.2010.10.004
15. 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 May 12];20:219. Available from: <https://www.panafrican-med-journal.com/content/article/20/219/full/> doi: 10.11604/pamj.2015.20.219.5317
16. 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 May 12];33(4):e22834. Available from: <https://onlinelibrary>.

wiley.com/doi/epdf/10.1002/jcla.22834 doi: 10.1002/jcla.22834

17. Turbeville HR, Sasser JM. Preeclampsia beyond pregnancy: long-term consequences for mother and child. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2020;318(6):F1315-26. doi: 10.1152/ajprenal.00071.2020
18. 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
19. 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
20. 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
21. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai J, Mammoto T, Kim YM, et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med.* 2006;12(6):642-9. doi: 10.1038/nm1429
22. 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
23. 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 May 12];196(4):396.e1-7. 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
24. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest.* 2003;111(5):649-58. doi: 10.1172/JCI117189
25. Hobson SR, Acharya R, Lim R, Chan ST, Mockler J, Wallace EM. Role of activin A in the pathogenesis of endothelial cell dysfunction in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2016;6(2):130-3. doi: 10.1016/j.preghy.2016.03.001
26. 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
27. Lanoix D, Guérin P, Vaillancourt C. Placental melatonin production and melatonin receptor expression are altered in preeclampsia: new insights into the role of this hormone in pregnancy. *J Pineal Res.* 2012;53(4):417-25. doi: 10.1111/j.1600-079X.2012.01012.x
28. 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 May 12];33(4):e22834. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jcla.22834> doi: 10.1002/jcla.22834
29. 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
30. 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
31. 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
32. El Faragy MS, Soliman NA. A randomized controlled trial on the use of magnesium sulfate and melatonin in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *J Neonatal Perinatal Med.* 2019;12(4):379-84. doi: 10.3233/NPM-181830
33. Kamarudin AN, Cox T, Kolamunnage-Dona R. Time-dependent ROC curve analysis in medical research: current methods and applications. *BMC Med Res Methodol [Internet].* 2017[cited 2023 May 12];17(1):53. Available from: <https://bmcmmedresmethodol.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s12874-017-0332-6.pdf> doi: 10.1186/s12874-017-0332-6
34. Hayes Ryan D, McCarthy FP, O'Donoghue K, Kenny LC. Placental growth factor: A review of literature and future applications. *Pregnancy Hypertens.* 2018;14:260-4. doi: 10.1016/j.preghy.2018.03.003
35. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019;145(1):1-33. doi: 10.1002/ijgo.12802
36. Albonici L, Benvenuto M, Focaccetti C, Cifaldi L, Miele MT, Limana F, et al. PlGF Immunological Impact during Pregnancy. *Int J Mol Sci [Internet].* 2020[cited 2023 May 12];21(22):8714. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/22/8714> doi: 10.3390/ijms21228714
37. Bligh LN, Greer RM, Kumar S. The relationship between maternal placental growth factor levels and intrapartum fetal compromise. *Placenta.* 2016;48:63-7. doi: 10.1016/j.placenta.2016.10.007

EFFECT OF MELATONIN ON THE LEVEL OF CYTOKINES IN PREECLAMPSIA

R.F. Savka, A.M. Berbets, S.H. Pryimak, O.M. Yuzko, D.A. Berbets

**Bukovinian State Medical University
(Ukraine, Chernivtsi)**

Summary

Introduction. The literature reports a decrease in melatonin levels in preeclampsia, when the degree of decrease correlates with the severity of the process, as well as a decrease in the expression of melatonin receptors in the placental tissue in case of fetal growth restriction.

Regarding changes in the cytokine profile in PE: there is evidence that the levels of proinflammatory cytokines, namely TNF- α and IL-6, increase in preeclampsia, while the concentrations of anti-inflammatory cytokines, namely IL-4 and IL-10, decrease. Melatonin, on the contrary, reduces the secretion of proinflammatory cytokines, in particular TNF- α , and increases the production of anti-inflammatory cytokines, namely IL-10. Therefore, normalization of melatonin levels may be a promising direction in the treatment of PE in pregnant women.

Objective of the study. Assess the pathogenetic mechanisms of complications arising from a decrease in melatonin, and, in particular, find out more about the changes in melatonin, IL-6 and IL-10, determine the correlation between them.

Material and research methods.

The study conducted at the Department of Pregnancy Pathology of the Chernivtsi Regional Perinatal Center, involved 32 women whose pregnancy was complicated by preeclampsia. The control group consisted of 33 women with uncomplicated pregnancies observed in the

antenatal clinic of the Chernivtsi Regional Perinatal Center.

The patient's informed consent form and the patient's examination card were approved by the Biomedical Ethics Committee of Bukovinian State Medical University (BSMU) of the Ministry of Health of Ukraine (Chernivtsi). The work was guided by the general provisions of the Declaration of Helsinki "Recommendations for Physicians for Biomedical Research Involving Human Subjects" (1964), the World Medical Association on Ethical Principles for Scientific Medical Research Involving Human Subjects (1964-2000), considering the requirements of Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council, ICH GCP, the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (04.04.1997), Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 of 23.09.2009.

Statistical data were calculated using MedCalc software developed by MedCalc Software (Ostend, Belgium). The results were evaluated using the Mann-Whitney U-test for small groups. The P value of <0.05 was considered valid. Correlation and regression statistical evaluations were also performed using the aforementioned software.

R&D «Preservation and restoration of reproductive health of women and girls in obstetric and gynecological pathology». State registration number: 0121U110020. Terms of execution: 01.2021–12.2025 yy.

Research results. The level of melatonin in venous blood taken from women with diagnosed PE was significantly lower ($p=0.029$), as well as levels of placental growth factor PIGF ($p<0.0001$), compared to healthy women. In our study we also found that the concentrations of both proinflammatory IL-6 and anti-inflammatory IL-10 were elevated in women with PE compared to women with uncomplicated pregnancies. We performed a prognostic assessment of the impact of the biochemical parameters we studied on the outcome of pregnancies in the examined patients. Melatonin, if present in the blood of a pregnant woman in a concentration higher than the threshold values we established (6.71 pg/ml), reduces the chances of clinical manifestations of severe preeclampsia with a high degree of reliability ($p=0.00173$). We assume that placental dysfunction in particular leads to impaired synthesis of the antioxidant melatonin, which causes disorders in the tissues of the mother, placenta and fetus and, as a result, provokes clinical manifestations of preeclampsia. The condition of the placenta also worsens the subclinical inflammatory process, as evidenced by an increase in IL-6 levels in patients with diagnosed preeclampsia; an increase in IL-10 in the study group, in our opinion, is a kind of compensatory reaction that prevents preterm labour. In women with pregnancies complicated by preeclampsia, melatonin is a prognostic criterion for delivery before 38 weeks of gestation, and this delivery is mainly associated with the progression of preeclampsia to its severe stage. In the group of patients with uncomplicated pregnancy, proinflammatory interleukin-6 is predictive of spontaneous onset of labour before 38 weeks of gestation. Placental growth factor PIGF was a predictor of the birth of children with a body weight of less than 3000 g in both study groups.

Conclusions. Concentrations of melatonin and of placental growth factor in venous blood in women whose pregnancy was complicated by preeclampsia in the third trimester of pregnancy are significantly lower compared to uncomplicated pregnancies. On the other hand, the levels of proinflammatory IL-6 and anti-inflammatory IL-10 were significantly increased in the group of patients with diagnosed preeclampsia compared with normal pregnancy.

Key words: Melatonin; PIGF; Cytokines; Preeclampsia.

Контактна інформація:

Савка Руслан Флорович – аспірант кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна)
e-mail: savcaruslan@gmail.com
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0049-5205>

Бербець Андрій Миколайович – доктор медичних наук, професор, професор кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна)
e-mail: berbec.andrij@bsmu.edu.ua
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9027-5256>
Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/D-6526-2017>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57204095952>

Приймак Світлана Григорівна – кандидат медичних наук, асистент кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна)
e-mail: pryimak.s@bsmu.edu.ua
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9086-5128>

Юзько Олександр Михайлович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна)
e-mail: yuzko.oleksandr@bsmu.edu.ua
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1270-9095>
Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/D-8126-2017>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=42962929800>

Бербець Дмитро Андрійович – студент Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна)
e-mail: berbets.dmytro.mf1@bsmu.edu.ua

Contact Information:

Ruslan Savka – Postgraduate Student of the Department of Obstetrics and Gynecology of Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)
e-mail: savcaruslan@gmail.com
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0049-5205>

Andriy Berbets – Doctor of Medicine, Full Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9027-5256>
Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/D-6526-2017>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57204095952>

Svitlana Pryimak – Candidate of Medicine, Assistant Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)
e-mail: pryimak.s@bsmu.edu.ua
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9086-5128>

Oleksandr Yuzko – Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Head of the Obstetrics and Gynecology Department of Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)
e-mail: yuzko.oleksandr@bsmu.edu.ua
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1270-9095>
Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/D-8126-2017>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=42962929800>

Dmytro Berbets – student of Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)
e-mail: berbets.dmytro.mf1@bsmu.edu.ua



Надійшло до редакції 12.02.2023 р.
Підписано до друку 25.05.2023 р.