

УДК 618.177/.179-053-06:618.11-007.23-085.382
DOI 10.11603/24116-4944.2021.2.12605

©О. Г. Бойчук, У. С. Дорофеева

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ PRP-ТЕРАПІЇ У ЖІНОК ІЗ НЕПЛІДДЯМ ПІЗЬНОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

Мета дослідження – підвищити якість та кількість отримуваних ооцитів у лікувальних циклах допоміжних репродуктивних технологій у жінок старшого репродуктивного віку шляхом введення аутологічної плазми, збагаченої тромбоцитами, у яєчники.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 63 жінки репродуктивного віку (43 пацієнтки з безпліддям, підготовлених до проведення ДРТ, і 20 здорових жінок). Загальноклінічні методи дослідження включали в себе аналіз даних анамнезу, суб'єктивних скарг, об'єктивне дослідження органів репродуктивної системи. Стан гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи вивчали за даними рівнів гонадотропних та стероїдних гормонів у плазмі крові методом ІФА. Визначення зазначених показників проводили із застосуванням стандартних методик.

Результати дослідження та їх обговорення. Оваріальний резерв ми визначили як важливу складову репродуктивного потенціалу жінки, яка характеризує функціональний стан репродуктивної системи та оцінюється за допомогою біохімічних та ультразвукових параметрів. У жінок, старших 35 років, відбувається редукція фолікулярного апарату зі зменшенням числа та розмірів примордіальних та дозріваючих фолікулів, фіброзом кіркового шару, асоційованим із фіброзом стінок судин, кістозна атрезія дозріваючих форм. На основі патоморфологічного дослідження пацієнток із безпліддям ми вивчили патоморфогенез оваріальної дисфункції, в якому провідну роль відіграє дистрофічно-атрофічна перебудова фолікулярного апарату, асоційована з розвитком фіброзу органа, що має пряму кореляцію з віком пацієнток. Застосування аутологічної плазми за рекомендованою методикою дозволило достовірно збільшити число ооцитів та покращити результативність ДРТ.

Висновки. Отримані дані свідчать, що якість оваріальної відповіді стимуляції у жінок, старших 35 років, визначається станом оваріального резерву пацієнток. Саме стан оваріального резерву повністю відображає прогноз ефективності ДРТ та отримання бажаної вагітності. Висока ефективність та безпека застосовуваної методики дозволяють рекомендувати її до широкого використання у лікуванні безпліддя у жінок.

Ключові слова: оваріальний резерв; непліддя; пізній репродуктивний вік.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ PRP-ТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ ПОЗДНЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Цель исследования – повышение качества и количества получаемых ооцитов в лечебных циклах вспомогательных репродуктивных технологий у женщин старшего репродуктивного возраста путем введения аутологической плазмы, обогащенной тромбоцитами, в яичники.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 63 женщины репродуктивного возраста (43 пациентки с бесплодием, подготовленных к проведению ВРТ, и 20 здоровых женщин). Общеклинические методы исследования включали анализ данных анамнеза, субъективных жалоб, объективное исследование органов репродуктивной системы. Состояние гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы изучали по данным уровней гонадотропных и стероидных гормонов в плазме крови методом ИФА. Определение указанных показателей проводилось с применением стандартных методик.

Результаты исследования и их обсуждение. Овариальный резерв мы определили как важную составляющую репродуктивного потенциала женщины, характеризующую функциональное состояние репродуктивной системы и оцениваемую с помощью биохимических и ультразвуковых параметров. У женщин старше 35 лет происходит редукция фолликулярного аппарата с уменьшением числа и размеров примордиальных и созревающих фолликулов, фиброзом коркового слоя, ассоциированным с фиброзом стенок сосудов, кистозная атрезия созревающих форм. На основе патоморфологического исследования пациенток с бесплодием мы изучили патоморфогенез оваріальної дисфункції, в котором ведущую роль играет дистрофическо-атрофическая перестройка фолликулярного аппарата, ассоциированная с развитием фиброза органа, имеющего прямую корреляцию с возрастом пациенток. Применение аутологической плазмы по рекомендованной методике позволило достоверно увеличить число ооцитов и улучшить результативность ВРТ.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о том, что качество оваріального ответа стимуляции у женщин старше 35 лет определяется состоянием оваріального резерва пациенток. Именно состояние оваріального резерва полностью отражает прогноз эффективности ВРТ и получение желаемой беременности. Высокая эффективность и безопасность применяемой методики позволяют рекомендовать ее к широкому применению в лечении бесплодия у женщин.

Ключевые слова: оваріальний резерв; бесплодие; поздний репродуктивный возраст.

EXPERIENCE OF USE OF PRP THERAPY IN WOMEN WITH INFERTILITY IN ADVANCED MATERNAL AGE

The aim of the study – improvement of the quality and quantity of the obtained oocytes in the treatment cycles of assisted reproductive technologies in women of advanced reproductive age by the injection of autologous platelet-rich plasma into ovaries.

Materials and Methods. The research involved 63 women of reproductive age (43 infertile patients prepared for ART and 20 healthy women). The general clinical methods of research included the analysis of medical history data, subjective complaints, objective examination of the reproductive system organs. The condition of the system of hypothalamus, hypophysis and ovaries was examined on the basis of the levels of gonadotropic and steroid hormones in blood serum measured with the use of immunoenzyme assay. The determination of the said figures was done with the use of the standard methods.

Results and Discussion. We regard the ovarian reserves as an important component of a woman's reproductive potential, which is indicative of the functional condition of the reproductive system and assessed on the basis of biochemical and ultrasonographic

parameters. Women who are older than 35 experience the reduction of the follicular apparatus, with the reduction of the number and sizes of primordial and maturing follicles, fibrosis of the cortical layer associated with the fibrosis of vessel walls, cystic atresia of maturing follicles. The pathomorphological examination of the infertile patients allowed the study of the pathomorphogenesis of the ovarian dysfunction, where the leading factor is the dystrophic-atrophic reorganization of the follicular apparatus associated with the development of fibrosis of the organ, which is directly correlated with the patients' age. The use of autologous platelet-rich plasma according to the suggested method has allowed a significant increase in the number of oocytes and improvement of the ART efficiency.

Conclusions. The obtained results show that the quality of the ovarian response to stimulation in women older than 35 years is determined by the condition of the patients' ovarian reserve. The condition of the ovarian reserve fully reflects the prognosis of ART efficiency and achieving the desired pregnancy. The high efficiency and safety of the used method make it possible to recommend it for wide use in treating female infertility.

Key words: ovarian reserve; infertility; late reproductive age.

ВСТУП. Безпліддя залишається однією з найважливіших медичних і соціальних проблем. Все більше розповсюджується метод його лікування шляхом допоміжних репродуктивних технологій.

Однак не завжди лікувальні програми допоміжних репродуктивних технологій є успішними. Ефективність їх в Україні складає у середньому 33,53 % на цикл, у Франції – 27,5 %, у Бельгії – 26,7 %, у Великобританії – 30,3 %.

В останні роки відкладення шлюбу та народження дитини жінками пізнього репродуктивного віку призвело до збільшення частоти непліддя, асоційованого з віком [1–4]. Доведено, що процес репродуктивного старіння у жінок відбувається через зменшення кількості та якості ооцитів, кінцевим результатом якого є зниження фертильності. Вікове зниження фертильності сильно залежить від якості яйцеклітин, що є критичним для запліднення та подальшого розвитку ембріона [5–8].

У вікових ооцитах виявляється підвищений рівень хромосомних аномалій, дисфункція клітинних органел змінюється, обидва фактори впливають на якість ооцитів. Зокрема, мітохондріальна дисфункція є основним фактором зниження якості яйцеклітин, а також хромосомних порушень у вікових ооцитах та ембріонах [9–12]. Основними наслідками старіння яйцеклітин є низький відсоток запліднення, поганий розвиток ембріона, підвищена ймовірність спонтанного викидня та генетичні порушення у потомстві.

Як інноваційну методику омолодження яєчників із метою отримання якісних зрілих ооцитів (PRP-терапія) запропоновано методику введення аутологічної плазми, збагаченої тромбоцитами. Плазма здатна стимулювати в ооцитах морфологічні зміни, які відновлюють репродуктивну функцію [13, 14]. PRP-терапія рекомендована пацієнткам із ранньою менопаузою, з низьким оваріальним резервом та передчасним виснаженням яєчників задля відновлення на певний час репродуктивної функції, щоб у результаті народити власну, біологічно рідну дитину.

Дія аутологічної плазми, збагаченої тромбоцитами, полягає в активації фолікулогенезу в яєчнику, що приводить до утворення нових фолікулів шляхом стимуляції стовбурових клітин та їх диференціації.

Старіння репродуктивної системи, а також ятрогенні фактори та фактори навколишнього середовища (у тому числі й куріння), які викликають зміни, схожі зі старінням, чинять значний вплив на результати лікування функціонального безпліддя [15–20].

Подані в літературі дані відображають зростаючий науковий інтерес до визначення оваріального резерву, яке

є спробою визначення індивідуального біологічного віку яєчників. Проте відсутність класифікації та систематизації методів визначення оваріального резерву, різномірність застосовуваних методів, відмінність в оцінках результату, відсутність порівняння ефективності різних методів дозволяють говорити про безліч невирішених завдань у даній проблемі.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – підвищити якість та кількість отримуваних ооцитів у лікувальних циклах допоміжних репродуктивних технологій у жінок старшого репродуктивного віку шляхом введення аутологічної плазми, збагаченої тромбоцитами, у яєчники.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. У дослідженні взяли участь 63 жінки репродуктивного віку (43 пацієнтки з безпліддям, підготовлених до проведення ДРТ). I група – 19 пацієнок, яким запропоновано PRP-терапію до проведення ДРТ, II група – 24 пацієнтки, яким застосовували загальні діагностично-лікувальні заходи до проведення ДРТ, і контрольну групу склали 20 здорових жінок. Критеріями включення були: репродуктивний вік, безплідний шлюб (у тому числі неефективні цикли ДРТ). Критеріями виключення були: протипоказання до циклу ДРТ. Загальноклінічні методи дослідження включали в себе аналіз даних анамнезу, суб'єктивних скарг, об'єктивне дослідження органів репродуктивної системи. Стан гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової системи вивчали за даними рівнів гонадотропних та стероїдних гормонів у плазмі крові методом ІФА. Визначення зазначених показників проводили із застосуванням стандартних методик.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Отримані дані дозволили нам сформулювати поняття оваріального резерву та виділити характеристики нормального, зниженого та вкрай низького оваріального резерву. Оваріальний резерв ми визначили як важливу складову репродуктивного потенціалу жінки, яка характеризує функціональний стан репродуктивної системи та оцінюється за допомогою біохімічних та ультразвукових параметрів. Нормальний оваріальний резерв має місце за наявності у пацієнок таких показників: регулярного менструального циклу 28–31 день, рівня ФСГ не більше 9 МО/л, об'єму яєчників не менше 5 см, числа антральних фолікулів не менше 5 у кожному яєчнику. Знижений оваріальний резерв: скорочення менструального циклу на 2–3 дні, епізоди підвищення рівня ФСГ >15 МО/л, об'єм яєчників від 3 до 5 см, число антральних фолікулів не більше 3 у кожному яєчнику. Вкрай низький оваріальний резерв: стійкі порушення менструального циклу, стійке підвищення рівня ФСГ >15 МО/л, обсяг яєчників <3 см,

число антральних фолікулів не більше 2 у кожному яєчнику.

На підставі патоморфологічного дослідження пацієнток із безпліддям ми вивчили патоморфогенез оваріальної дисфункції, в якому провідну роль відіграє дистрофічно-атрофічна перебудова фолікулярного апарату, асоційована з розвитком фіброзу органа, що має пряму кореляцію з віком пацієнток. У жінок, старших 35 років, відбувається редукція фолікулярного апарату зі зменшенням числа та розмірів примордіальних та дозріваючих фолікулів, фіброзом кіркового шару, асоційованим із фіброзом стінок судин, кістозна атрезія дозріваючих форм. Ми вважаємо за доцільне проведення патоморфологічного дослідження резектованої тканини яєчника для якісної оцінки оваріального резерву в комплексі лікувально-діагностичних заходів у жінок із безпліддям, які мали в анамнезі оперативні втручання.

У формуванні низького оваріального резерву (НОР) провідну роль займає вік жінки. Спостережено виражену тенденцію до збільшення числа жінок пізнього репродуктивного віку, які звертаються з приводу лікування безпліддя. У пацієнток, старших 31 року, високий ризик виникнення НОР. Неприятливими факторами також є оперативні втручання на яєчниках. Як у I, так і в II підгрупі після проведення КОС із використанням різних схем відзначено кореляційний зв'язок між показниками оваріального резерву, віком жінки та якістю оваріальної відповіді на стимуляцію, що проводиться.

У жінок до 34 років нормальний оваріальний резерв мав місце у 76 %, у віці від 34 до 38 років – тільки в 30 % випадків, а у всіх пацієнток, старших 38 років, був виявлений знижений або вкрай низький оваріальний резерв. В обох підгрупах із нормальними показниками оваріального резерву НОР спостерігали не більше ніж у 25 %, середній вік таких пацієнток становив 31,5 року. У жінок зі зниженими показниками оваріального резерву НОР мав місце більш ніж у 65–70 % випадків, середній вік цих пацієнток становив 36,4 року. У всіх пацієнток із вкрай низькими показниками оваріального резерву відзначено недостатню відповідь на КОС, 3 пацієнтки на етапі контролю за зростаючими фолікулами були виключені з програми у зв'язку з абсолютною резистентністю.

При плануванні циклу стимуляції оцінювали основні клініко-гормональні показники обстежених жінок: фолікулостимулюючий гормон (ФСГ), антимюллерів гормон (АМГ), кількість антральних фолікулів у яєчниках (АФ) на 2-й день циклу. У жінок I та II груп ці показники достовірно не відрізнялися.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Генік Н. І. Модифікація програми прекоцепційної підготовки на етапі планування вагітності із врахуванням психоемоційного стану жінок / Н. І. Генік, Н. В. Якимчук // Сімейна медицина. – 2018. – № 5 (79). – С. 128–131.

2. Генік Н. І. Вивчення психологічної готовності до материнства в системі психопрофілактичної роботи по підготовці вагітної жінки до пологів: тези регіональної наук.-практ. конф.

Оцінка кількості антральних фолікулів (АФ), передовуляторних фолікулів (ПФ), яйцеклітин та ембріонів, підготовлених до перенесення, також показала достовірне збільшення показників.

Кількість перенесених ембріонів, згідно з рекомендаціями Європейської асоціації репродуктологів, не перевищувала 2, тому кількість перенесених ембріонів порівняно не відрізнялася в I і II групах. Для всіх ембріонів, що залишилися, рекомендовано високої якості кріоконсервацію з подальшим перенесенням.

У жінок I групи було достовірно більше ембріонів, підготовлених до кріоконсервації, а також стовідсотково збільшилася частота настання біохімічної та клінічної вагітності. У жінок I групи частота настання вагітності в циклі становила 41 %, що достовірно не відрізняється від частоти спонтанних вагітностей у здорових жінок (43 %). У жінок II групи частота настання вагітності в циклі ДРТ склала 21 %, що на 10 % нижче, ніж у I групі. У I групі значно зросла кількість кріоконсервованих ембріонів (1,8 порівняно з 0,1 на 1 жінку в групі порівняння), що дозволяє в майбутньому провести кріоцикл тим жінкам, у яких не реалізовані репродуктивні плани.

На нашу думку, позитивні ефекти тромбоцитарної аутологічної плазми зумовлені продукцією факторів росту активованими тромбоцитами. Завдяки цим цитокінам відбувається значне збільшення кількості передовуляторних фолікулів, а також знижується частота атрезії фолікулів.

ВИСНОВКИ. 1. Стан оваріального резерву корелює з віком пацієнток. У жінок до 34 років нормальний оваріальний резерв мав місце у 76 %, у віці від 34 до 38 років – лише у 30 % випадків, а у всіх пацієнток, старших 38 років, було виявлено знижений чи вкрай низький оваріальний резерв.

2. Отримані дані свідчать, що якість оваріальної відповіді не залежить від схеми застосовуваної стимуляції у програмі ДРТ у жінок, старших 35 років, а визначається станом оваріального резерву пацієнток.

3. Застосування аутологічної плазми за рекомендованою методикою дозволило достовірно збільшити число ооцитів у циклі ДРТ, в результаті чого ефективність лікування безпліддя підвищилася на 10 %.

4. Висока ефективність та безпека використовуваної методики дозволяють рекомендувати її до широкого застосування у лікуванні безпліддя у жінок.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Перспективи подальших досліджень полягають у клінічному оцінюванні можливостей використання збагаченої тромбоцитами плазми для оптимізації підготовки жінок пізнього репродуктивного віку з низьким оваріальним резервом до програм ДРТ.

«Психосоматична медицина – шляхи розвитку» / Н. І. Генік, Н. В. Якимчук, Р. В. Нестерак. – Ів.-Франк., 2012.

3. Добряков І. В. Ретроспективное определение особенностей психологического компонента гестационной доминанты / И. В. Добряков // Вопросы психического здоровья детей и подростков. – 2014. – № 2. – С. 71–75.

4. Особенности изменений структуры психоэмоцио-

нальной сферы у женщин по триместрам беременности / С. И. Знаменская, А. Г. Киселев, Е. А. Шаповалова, И. М. Максимова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – Т. LXI, Вып. 6. – С. 30–35.

5. Вегетативні та психосоматичні розлади у жінок під час вагітності / В. В. Камінський, Н. І. Геник, Р. Р. Ткачук [та ін.] // Сімейна медицина. – 2018. – № 3 (77). – С. 129–137.

6. Литвиненко Н. В. Вегетативний та психоемоційний статус жінок у динаміці вагітності / Н. В. Литвиненко, Т. Й. Пурденко, Л. Й. Островська // Сімейна медицина. – 2015. – № 3 (59). – С. 51–53.

7. Лохина Е. В. Влияние медико-психологической подготовки к родам по программе «Счастливое материнство» на психоэмоциональное состояние женщин в период беременности / Е. В. Лохина, Т. С. Качалина // Медицинский альманах. – 2013. – № 2 (26). – С. 199–202.

8. Никифорова Т. В. Использование стандартизированных шкал при оценке эффективности когнитивной психотерапии во время беременности у депрессивных пациентов с потерей плода в анамнезе / Т. В. Никифорова, Л. А. Агаркова, Е. Д. Счастный // Успехи современного естествознания. – 2015. – № 1 (6). – С. 932–936.

9. Сюсюка В. Г. Оцінка параметрів вегетативного балансу та активності регуляторних систем у вагітних з урахуванням їх психоемоційного стану / В. Г. Сюсюка // Перинатологія і педіатрія. – 2017. – № 2 (70). – С. 64–68.

10. Сюсюка В. Г. Оцінка впливу програми медико-психологічної корекції психоемоційної дезадаптації у вагітних на перинатальні наслідки їх розродження / В. Г. Сюсюка // Перинатологія і педіатрія. – 2016. – № 3 (67). – С. 43–48.

11. Проблема потери беременности – диагностика, ведение беременности, лечение и прогнозы на современном этапе развития акушерства (обзор литературы) / А. М. Торчинов, М. М. Умаханова, Г. Л. Доронин [и др.] // Лечащий врач. – 2013. – № 9. – С. 85–91.

12. Филинов А. Г. Кардиоритмограмма в оценке вегетативной нервной системы в различные сроки нормально протекающей беременности / А. Г. Филинов // Медицинский альманах. – 2016. – № 5 (45). – С. 55–58.

13. Филиппова Г. Г. Пренатальный стресс: усиление риска при современных технологиях ведения беременности и лечения бесплодия / Г. Г. Филиппова // VI Междунар. науч. конф. «Психол. пробл. совр. семьи»: сб. тезисов (30 сент. – 4 окт. 2015 г.). – Москва – Звенигород, 2015. – С. 418–426.

14. Allaire A. D. Placenta apoptosis in preeclampsia / A. D. Allaire // Obstet. Gynecol. – 2014. – Vol. 96 (2). – P. 271–276.

15. Ananth C. V. Ischemic placental disease: a unifying concept for preeclampsia, intrauterine growth restriction, and placental abruption / C. V. Ananth // Semin. Perinatol. – 2014. – Vol. 38 (3). – P. 131–132.

16. Anderson G. Postpartum depression: psychoneuroimmunological underpinnings and treatment / G. Anderson, M. Maes // Neuropsychiatr. Dis. Treat. – 2013. – Vol. 9. – P. 277–17. Clinical risk factors for preeclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies / E. Bartsch, K. E. Medcalf, A. L. Park, J. G. Ray // BMJ. – 2016. – Vol. 353. – i1753.

18. Borderline personality disorder in the perinatal period: early infant and maternal outcomes / G. Blankley, M. Galbally, M. Snellen [et al.] // Australas Psychiatry. – 2015. – Vol. 23 (6). – P. 688–692.

19. Anxiety and depressed mood in obese pregnant women: a prospective controlled cohort study / A. F. Bogaerts, R. Devlieger, E. Nuyts [et al.] // Obes. Facts. – 2013. – Vol. 6 (2). – P. 152–164.

20. Differential mortality rates in major and subthreshold depression: a meta-analysis of studies that measured both / P. Cuijpers, N. Vogelzangs, J. Twisk [et al.] // Br. J. Psychiatry. – 2013. – Vol. 202 (1). – P. 22–27.

REFERENCES

1. Henyk, N.I., & Yakymchuk, N.V. (2018). Modyfikatsiia prohramy prekontseptsiinoi pidhotovky na etapi planuvannya vahitnosti iz vrakhuvanniam psykhoemotsiinoho stanu zhinok [Modification of the pre-conceptual treatment program at the stage of pregnancy planning regarding the psychoemotional state of women]. *Simeina medytsyna – Family Medicine*, 5 (79), 128–131 [in Ukrainian].

2. Henyk, N.I., Yakymchuk, N.V., & Nesterak, R.V. (2012). Vyvchennia psykholohichnoi hotovnosti do materynstva v systemi psykhoprofilaktychnoi roboty po pidhotovtsi vahitnoi zhinky do polohiv [Study of psychological readiness for motherhood in the system of psychoprophylactic work to prepare a pregnant woman for childbirth]. Proceeding of Regional Scientific Practical Conference: «*Psykhosomatychna medytsyna – shliakhy rozvytku*» – “Psychosomatic Medicine – Ways of Development”. Ivano-Frankivsk [in Ukrainian].

3. Dobryakov, I.V. (2014). Retrospektivnoye opredeleniye osobennostey psikhologicheskogo komponenta gestatsionnoy dominanty [Retrospective determination of the features of the psychological component of gestational dominance]. *Voprosy psikhicheskogo zdorovya detey i podrostkov – Mental Health Issues in Children and Adolescents*, 2, 71–75 [in Russian].

4. Znamenskaya, S.I., Kiselev, A.G., Shapovalova, Ye.A., & Maksimova, I.M. (2012). Osobennosti izmeneniya struktury psykhoemotsionalnoy sfery u zhenshchin po trimestram

beremennosti [The peculiarities of changes in the structure of psychoemotional sphere in women during the gestation flavors of pregnancy]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney – J. Obstet. Women's Dis.*, LXI, 6, 30–35 [in Russian].

5. Kaminskiy, V.V., Genyk, N.I., Tkachuk, R.R., Herych, P.R., & Strimbitskiy, V.V. (2018). Vehetatyvni ta psykhosomatychni rozlady u zhinok pid chas vahitnosti [Autonomic and psychosomatic disorders in women during pregnancy]. *Simeina medytsyna – Family Medicine*, 3 (77), 129–137 [in Ukrainian].

6. Lytvynenko, N.V., Purdenko, T.Y., & Ostrovskaya, L.Y. (2015). Vehetatyvnyi ta psykhoemotsiinyi status zhinok u dynamitsi vahitnosti [Vegetative and psycho-emotional status of women in the course of pregnancy]. *Simeina medytsyna – Family Medicine*, 3 (59), 51–53 [in Ukrainian].

7. Lohina, Ye.V., & Kachalina, T.S. (2013). Vliyaniye mediko-psikhologicheskoy podgotovki k rodam po programme «Schastlivoye materinstvo» na psikhoeemotsionalnoye sostoyaniye zhenshchin v period beremennosti [The influence of medical and psychological preparation for childbirth under the program “Happy Motherhood” on the psycho-emotional state of women during pregnancy]. *Meditsinskiy almanakh – Medical Almanac*, 2 (26), 199–202 [in Russian].

8. Nikiforova, T.V., Agarkova, L.A., & Schastnyy, Ye.D. (2015). Ispolzovaniye standartirovannykh shkal pri otsenke effektivnosti kognitivnoy psikhoterapii vo vremya beremennosti

u depressivnykh patsiyentov s poterey ploda v anamneze [The use of standardized scales when evaluating the effectiveness of cognitive psychotherapy during pregnancy, depressed patients with loss of the fetus in history]. *Uspekhi sovremennogo yestestvoznaniya – Advances Curr. Nat. Sci.*, 1 (6), 932-936 [in Russian].

9. Syusyuka, V.G. (2017). Otsinka parametrov vechetatynnoho balansu ta aktyvnosti rehulyatornykh system u vahitnykh z urakhuvanniam yikh psykhoemotsiinoho stanu [Parameters estimation of vegetative balance and activity of regulatory systems of pregnant women in view of their psychoemotional state]. *Perinatolohiia i pediatriia – Perinatology and Pediatrics*, 2 (70), 64-68. DOI: 10.15574/PP.2017.70.64 [in Russian].

10. Syusyuka, V.G. (2016). Otsinka vplyvu prohramy medyko-psykholohichnoi korektsii psykhoemotsiinoi dezadaptatsii u vahitnykh na perynatalni naslidky yikh rozrodzhennia [Estimation of influence of introduced program of medical and psychological correction of psychoemotional disadaptation of pregnant women on perinatal consequences of their delivery]. *Perinatolohiia i pediatriia – Perinatology and Pediatrics*, 3 (67), 43-48. DOI: 10.15574/PP.2016.67.43 [in Ukrainian].

11. Torchinov, A.M., Umakhanova, M.M., Doronin, G.L., Dzhonboboyeva, G.N., & Ron, M.G. (2013). Problema poteri beremennosti – diagnostika, vedeniye beremennosti, lecheniye i prognozy na sovremennom etape razvitiya akusherstva (obzor literatury) [Problem of pregnancy loss: diagnostics, pregnancy observation, treatment and forecasting at the modern stage of development of midwifery (literature review)]. *Lechashchiy vrach – Attending Physician*, 9, 85-91 [in Russian].

12. Filinov, A.G. (2016). Kardioritmogramma v otsenke vegetativnoy nervnoy sistemy v razlichnyye sroki normalno protekayushchey beremennosti [Cardiorhythmogramme in evaluation of vegetative nervous system within different terms of normal course of pregnancy]. *Meditsinskiy almanakh – Medical Almanac*, 5 (45), 55-58 [in Russian].

13. Filippova, G.G. (2015). Prenatalnyy stress: usileniye riska pri sovremennykh tekhnologiyakh vedeniya beremennosti i lecheniya besplodiya [Prenatal stress: increased risk with modern technologies of pregnancy management and infertility treatment]. Proceedings of the International Scientific Conference: «*Psikhologicheskiye problemy sovremennoy semi*» – “*Psychological Problems of the Modern Families*”. Moscow – Zvenigorod (pp. 418-426) [in Russian].

14. Allaire, A.D. (2014). Placenta apoptosis in preeclampsia. *Obstet. Gynecol.*, 96 (2), 271-276. DOI: 10.1016/s0029-7844(00)00895-4.

15. Ananth, C.V. (2014). Ischemic placental disease: a unifying concept for preeclampsia, intrauterine growth restriction, and placental abruption. *Semin. Perinatol.*, 38 (3), 131-132. DOI: 10.1053/j.semper.2014.03.001.

16. Anderson, G., & Maes, M. (2013). Postpartum depression: psychoneuroimmunological underpinnings and treatment. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, 9, 277. DOI: 10.2147/NDT.S25320.

17. Bartsch, E., Medcalf, K.E., Park, A.L., & Ray, J.G. (2016). Clinical risk factors for preeclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ*, 353, i1753. DOI: 10.1136/bmj.i1753.

18. Blankley, G., Galbally, M., Snellen, M., Power, J., & Lewis, A.J. (2015). Borderline personality disorder in the perinatal period: early infant and maternal outcomes. *Australas Psychiatry*, 23 (6), 688-692. DOI: 10.1177/1039856215590254.

19. Bogaerts, A.F., Devlieger, R., Nuyts, E., Witters, I., Gyselaers, W., Guelinckx, I., & Van den Bergh, B.R.H. (2013). Anxiety and depressed mood in obese pregnant women: a prospective controlled cohort study. *Obes. Facts.*, 6 (2), 152-164. DOI: 10.1159/000346315.

20. Cuijpers, P., Vogelzangs, N., Twisk, J., Kleiboer, A., Li, J., & Penninx, B.W. (2013). Differential mortality rates in major and subthreshold depression: a meta-analysis of studies that measured both. *Br. J. Psychiatry*, 202 (1), 22-27. DOI: 10.1192/bjp.bp.112.112169.

Отримано 12.10.21

Прийнято до друку 10.11.21

Електронна адреса для листування: l.bojchuk@gmail.com