**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ**

**Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя**

**ННІ природничо-математичних, медико-біологічних наук**

**та інформаційних технологій**

**Кафедра біології**

**Освітньо-професійна програма:**

**«Біологія»**

**Спеціальність: 091 Біологія та біохімія**

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

**на здобування освітнього ступеня «Магістр»**

**ВПЛИВ ПРОГЕСТЕРОНУ НА ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ**

Студентки **Буханової Валерії Сергіївни**

***Науковий керівник:***

д.б.н., професор кафедри біології

**Шейко Віталій Ілліч**

***Рецензенти:***

д.б.н., професор кафедри фізіології людини та тварин Волинського національного університету імені Лесі Українки

**Козачук Наталія Олександрівна;**

д.б.н., професор, завідувач кафедри біології НДУ імені Миколи Гоголя

**Кучменко Олена Борисівна.**

**Допущено до захисту**

Завідувач кафедри біології

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_проф. **Кучменко О.Б.**

**«\_\_\_»\_\_\_\_\_\_\_2023 р.**

Ніжин – 2023

**Зміст**

[Вступ 2](#_Toc135346773)

[Розділ 1. Літературний огляд 6](#_Toc135346774)

[1.1. Прогестерон та його значення в житті людини 6](#_Toc135346775)

[1.2. Вплив прогестерона на перебіг вагітності 2](#_Toc135346776)

[Розділ 2. Організація та методи досліджень 2](#_Toc135346777)

[2.1.Клінічний аналіз крові](#_Toc135346778)

[2.2. Біохімічний аналіз 30](#_Toc135346779)

[2.3. Дослідження прогестерону 2](#_Toc135346780)

[Розділ 3. Результати власних досліджень 40](#_Toc135346781)

[Висновки 2](#_Toc135346782)9

[Літературні джерела 51](#_Toc135346783)

# **Вступ**

**Актуальність.** Тема вагітності у жінок викликає гарячі суперечки серед лікарів, пацієнтів, серед родичів цих жінок. Прогестерон зобов'язаний своєю назвою ролі, яку він виконує в організмі жінки в період вагітності (лат. pro gestationem – «для вагітності»). Це гормон, необхідний для збереження вагітності протягом усього періоду її тривалості: він інгібує імунологічну реакцію матері на антигени плода, є субстратом для виробництва гормонів плода (гліко- та мінералокортикостероїдів), ініціює пологи та пригнічує скорочувальну активність матки вагітною шляхом зниження чутливості до дії. та зменшення виробництва простагландинів. Прогестерон також є ключовим гормоном для правильного розвитку молочної залози, сприяючи її підготовці до лактації [4, с.118].

Прогестерон - це єдиний гормон в організмі, основна функція якого - розвиток і підтримання вагітності, інші його властивості дублюються іншими гормонами. У зв'язку з тим, що розвиток та підтримання вагітності потребує мобілізації практично всіх систем організму, прогестерон прямо чи опосередковано здатний запускати та контролювати безліч різнобічних біологічних процесів в організмі [1, с.10].

Вкрай актуальною є методи лабораторного дослідження впливу прогестерону під час вагітності. Надзвичайно важлива організація проведення лабораторного дослідження.

Актуальність моєї теми зумовлена тим, що прогестерон необхідний для збереження вагітності протягом усього періоду її тривалості, при його недостатності порушується гестаційний процес, що може становити небезпеку для здоров'я як вагітної, так і внутрішньоутробного плоду.

 **Мета дослідження:** дослідити біохімічні показники крові та концентрацію прогестерону у практично здорових вагітних та у вагітних, які мали ускладнення перебігу вагітності.

**Завдання дослідження:**

1. Вивчити вплив прогестерону під час вагітності.
2. Проаналізувати існуючі дані про зміни біохімічних показників крові та прогестерону під час вагітності.
3. Дослідити біохімічні показники крові та концентрацію прогестерону під час фізіологічного перебігу вагітності.
4. Дослідити біохімічні показники крові та концентрацію прогестерону на фоні ускладненого перебігу вагітності.

**Об'єктом дослідження** були вагітні, що обстежувалися у КНП «Перинатальний центр м.Києва».

**Предмет дослідження** булибіохімічні показники периферійної крові та реологічних властивостей прогестерону під час вагітності.

За **гіпотезу** в даній роботі прийнято твердження, що «золоті стандарти» діагностування та лікування вагітних, що використовуються у практичній діяльності місцевих лікарень є найбільш досконалими відносно точності діагностики та ефективності лікування на різних етапах ведення вагітних.

**Методи дослідження:** лабораторні дослідження біохімічних показників крові та концентрація прогестерону, що проводяться в обов’язковому порядку вагітним прогестерону. Вивчали такі показники: загальний білок, альбумін, холестерин, білірубін, прогестерон [7].

**Наукова новизна.** Вперше було досліджено взаємозв’язок терапії та змін реологічних показників крові: у першому триместрі рівень прогестерону знаходився в нормі, але на другому триместрі відбувається помітне зростання, що також є прийнятним. Найвищі значення прогестерону спостерігаються на третьому триместрі, що є відповідним для цього періоду вагітності.

**Теоретичне та практичне значення отриманих результатів.** Результати і висновки даної роботи можуть бути використанні для удосконалення діагностичного та лікувального протоколів, які описують процес лікування патологічного стану, який зумовлений порушення кількості прогестерону під час вагітності.

Також отримані результати можуть бути використані в начальному процесі підчас підготовки фахівців-біологів, як першого так і другого рівня вищої освіти. Результати дослідження доповнюють теоретичні дані про вплив прогестерону на жіночій організм та його фізіологічні функції підчас вагітності, а також корегування вагітності, яка має ускладнення зумовлені недостатньої кількістю прогестерону в жіночому організмі.

**Апробація результатів дослідження.** Результати роботи обговорювалися підчас роботи студентської наукової групи керівником якої є д.б.н., професор кафедри біології Шейко В. І., на науково-практичних конференціях проведених на базі кафедри біології Ніжинського державного університету імені Миколи Гоголя (2022-2023 рр.), IV Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції “ПРИРОДНИЧА ОСВІТА І НАУКА ДЛЯ СТАЛОГО РОЗВИТКУ УКРАЇНИ: ПРОБЛЕМИ І ПЕРСППЕКТИВИ”.

# **Розділ 1. Літературний огляд**

# **1.1. Прогестерон та його значення в житті людини**

Прогестерон є важливим регулятором різних функцій людини. Наприклад, в організмі жінки поза вагітністю прогестерон сприяє перетворенню ендометрію зі стану проліферації на стан секреції; ініціює відторгнення ендометрію або його перехід у «передвагітний» стан; розслаблює маткову мускулатуру, збільшуючи потенціал спокою міометрію; зменшує скоротливість маткових труб; посилює перетворення естрадіолу на естрон та естріол; збільшує в'язкість цервікального слизу, впливає на секрецію гонадотро-пін-рилізинг гормону гіпоталамуса; стимулює виділення лютеїнізуючого гормону в малих дозах та пригнічує у великих; сприяє звільненню з гіпофіза фолікулостимулюючого гормону [20, с.371].

Регуляція апоптозу, проліферації здійснюється через стимуляцію експресії тканинних факторів росту, яка є одним із основних ефектів статевих стероїдних гормонів у клітинах. Слід зазначити, що гестагенам притаманні і проліферативні та антипроліферативні ефекти, які здійснюються залежно від типу клітини та фізіологічного контексту. Відомо, наприклад, що прогестерон інгібує синтез ДНК та проліферацію гладком'язових клітин. Прогестерон має супресивну дію на проліферацію та активність лімфоцитів під час вагітності. У фізіологічних концентраціях гормон сприяє проліферації клітин молочної залози. Гестагени здатні надавати двофазний ефект: інгібувати клітинний цикл у ранній G1-фазі та стимулювати в пізній Gl-фазі, що може впливати на диференціювання клітин та їх проліферацію. Гестагени через свої рецептори можуть активувати Р13-кіназа/АІ - сигнальний шлях, що призводить до фосфорилювання Akt - ключового білка - регулятора клітинного росту та диференціювання. Прогестерон має вплив на апоптоз. Антиапоптотична дія проявляється стимулюванням експресії антиапоптотичних білків, зниженням експресії проапоптотичних факторів, таких як, наприклад, каспази-3 [26, с.216].

Прогестерон бере участь у регуляції енергетичного обміну: збільшує дихання мітохондрій. Крім цього, прогестерон знижують вихід вільних радикалів у позамітохондріальне середовище під час роботи дихального ланцюга. Отже, вони не тільки підвищують ефективність електронного транспорту в мітохондріях, а й зменшують рівень перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) у клітинах. Хоча прогестерон через структурні особливості не є справжнім антиоксидантом, високий рівень цього гормону ефективно знижує пошкодження клітин вільними радикалами. Крім того, прогестерон підвищує рівень мітохондріального глутатіону. Прогестерон знижує рівень нітриту, супероксиду та пероксиду водню. Таким чином, прогестерон знижує ПОЛ і оксидативний стрес, як зменшуючи продукцію вільних радикалів, так і стимулюючи антиокислювальний захист [30, с.65].

Прогестерон викликає фосфорилювання ферменту Akt - протеїн кінази B, понижуючого ефектора метаболізму фосфоінозитид-3-кінази (PI-3) і кіназ, що входять до складу групи «extracellular-signal regulated kinase (ERK)» - складової частини метаболізму мітоген-активовані кіназ). Akt є серин/треонін специфічною протеїнкіназою, яка відіграє ключову роль у великій кількості клітинних процесів, таких як метаболізм глюкози, апоптоз, проліферація клітин, транскрипція і міграції клітин. ERK бере участь у спеціальному шляху сигнальної трансдукції.

В результаті активації специфічних генів прогестерон-рецепторним комплексом, відбувається стимуляція глікогенезу, метаболізму циклічних нуклеотидів, підвищення рівня простагландинів, пролактину, активатора плазміногену, а також біосинтезу ферментів, що метаболізують естрогени, а-фукозидази, цАМФ-залежної гідролази та фосфатази. Прогестерон посилює активність дегідрогеназу, а саме, ізоцитратдегідрогенази та лактатдегідрогенази, а також ферментів -глюкозо-6-фосфатази, лужної фосфатази, глутамінтрансферази, катепсину Д [33].

Накопичуються дані про вплив прогестерону на структури ЦНС, де бере участь у зміні функцій клітин. У період гестації їм підтримується домінанта вагітності у центральній нервовій системі. Останнім часом особливий інтерес викликають дані про нейропротекторну та нейрорегенеративну діяльність гормону.

У ряді досліджень показано важливу роль прогестерону у збереженні вагітності при загрозі її переривання та високу ефективність застосування аналогів цього гормону або його аналогів у пролонгуванні гестації.

Прогестерон - це єдиний гормон в організмі, основна функція якого - розвиток і підтримання вагітності, інші його властивості дублюються іншими гормонами. У зв'язку з тим, що розвиток та підтримання вагітності вимагає мобілізації практично всіх систем організму, прогестерон прямо чи опосередковано здатний запускати та контролювати безліч різнобічних біологічних процесів в організмі – адренергічних рецепторів на клітинах міометрію [36].

Прогестерон – стероїдний гормон жовтого тіла яєчників, необхідний для здійснення всіх етапів вагітності.

Прогестерон утворюється в яєчниках та в невеликій кількості в корі надниркових залоз під впливом лютеотропний гормон (ЛГ). У І триместрі вагітності утворення прогестерону відбувається в організмі матері; з ІІ триместру перші етапи синтезу відбуваються в організмі матері, подальші етапи здійснюються плацентою [38, с.5].

Він готує ендометрій матки до імплантації заплідненої яйцеклітини, а після її імплантації, сприяє збереженню вагітності: пригнічує активність гладкої мускулатури матки, підтримує в центральній нервовій системі домінанту вагітності; стимулює розвиток кінцевих секреторних відділів молочних залоз та зростання матки, синтез стероїдних гормонів; має імунодепресивну дію, пригнічуючи реакцію відторгнення плодового яйця Стимулює секрецію шкірного сала.

Поза вагітністю секреція прогестерону починає зростати у передовуляторному періоді, досягаючи максимуму у середині лютеїнової фази, повертаючись до вихідного рівня наприкінці циклу. Зміст прогестерону в крові вагітної жінки збільшується, підвищуючись у 2 рази до 7 - 8 тижня, а потім зростаючи поступово до 37 – 38 тижнів [3, с.10].

Статеві стероїди відіграють важливу роль у функціонуванні не тільки репродуктивної системи, але й центральної нервової системи. Концентрації естрогенів, тестостерону та прогестерону у тканині головного мозку вищі, ніж у крові та жировій тканині, що говорить про значущість впливу цих гормонів на ЦНС. Статеві стероїди, синтезовані гонадами і наднирниками, легко проникають через гематоенцефалічний бар'єр і накопичуються в нервовій тканині. Крім цього, клітини ЦНС здатні самостійно синтезувати статеві гормони із біохімічних попередників; вони містять необхідні ферменти, що беруть участь у метаболізмі стероїдних гормонів: нейрони - ароматазу та 5а-редуктазу; астроцити 1-го типу - 3а-гідроксистероїддегідрогеназу. Активність цих ферментів (відповідно і активність стероїдогенезу в клітинах головного мозку) залежить від ступеня диференціювання клітин нервової тканини та їх функціонального стану [41, с.72].

Прогестерон - стероїдний гормон, що продукується корою надниркових залоз у представників обох статей, а також жовтим тілом яєчників у жінок репродуктивного віку. Велика кількість прогестерону виробляє плацента під час вагітності: вміст прогестерону та його метаболітів у крові до кінця III триместру вагітності у 7-10 разів вищий, ніж у лютеїнову фазу менструального циклу.

У фізіологічних умовах прогестерон виробляється під час лютеїнової фази клітинами жовтого тіла, тобто невеликою залозою, що має величезне значення, у кількості 50 мг на добу (переважно так званими великими клітинами та меншою мірою малими лютеїновими клітинами), синцитіотрофобластом плаценти - 250 мг на добу приблизно з 14-18 тижнів вагітності, в пучковій та сітчастій зоні кори наднирника - менше 1 мг на добу, а також у центральній нервовій системі. Жовте тіло яєчника виробляє прогестерон у другій фазі менструального циклу (МЦ) у кількості, яка збільшується приблизно з 5 мг до 55 мг на добу на 20-22 день циклу і зменшується до 27 дня циклу. Виділення прогестерону жовтим тілом відбувається пульсаційно. Вважається, що концентрація прогестерону, яка вимірюється в середині лютеїнової фази, необхідної для здійснення секреційного обміну ендометрію, повинна становити приблизно 12-15 нг/мл [44, с.320].

Прекурсор прогестерону є холестерин. У внутрішній оболонці мітохондрій холестерин під впливом LH (лютеїнізуючий гормон, лютропін) перетворюється на прегненолон - прямий прекурсор прогестерону [5, с.48].

Існує безліч метаболічних шляхів прогестерону. Насамперед він метаболізується в печінці (де близько 90% гормонів піддається ефекту першого проходження) в прегнандиоли і прегненололи, які в печінці перетворюються на глюкуронати та сульфати, а потім виводяться, в основному, по жовчних та сечових шляхах. Метаболіти прогестерону, що виводяться жовчними шляхами, у печінці можуть зазнавати подальших змін. Редукція в положенні 5-в призводить до появи основного метаболіту прогестерону, яким є 5-в-двогідроксипрогестерон, далі перетворюється на глюкуронат прегнандиолу. Ще одним шляхом метаболічних змін прогестерону є його редукція в положенні 5-а, в результаті чого з'являється 5-двогідроксипрогестерон [7, с.85].

При цьому гідроксилювання прогестерону в положенні 20-а призводить до появи 20-а-гідроксипрогестерону, а приєднання групи OH в положенні 21 призводить до перетворення прогестерону в дезоксикортикостерон. Інший метаболіт прогестерону, яким є 17-а-гідроксипрогестерон (що підлягає подальшому перетворенню в глюкуронат прегнантріолу) - це результат гідроксилювання частки прогестерону в положенні 17-а, а подальші зміни можуть призвести до появи андростендіону, який є преором. ензиматичної реакції. Прогестерон також бере участь у синтезі мінералокортикостероїдів. Внаслідок взаємозв'язків між стероїдними гормонами слід пам'ятати про те, що під впливом прогестерону, що застосовується, може змінитися концентрація ряду інших гормонів, і іноді може бути досягнутий метаболічний ефект, відмінний від передбачуваного. Враховуючи взаємозв'язки та каскадний характер синтезу окремих стероїдних гормонів, введення одного з них, особливо синтезованого, призведе до змін на наступних етапах стероїдогенезу [46, с.187].

Прогестерон, що є в крові, присутній у формі, яка на 95-98% пов'язана з білками плазми: альбумінами, глобуліном, що зв'язує кортикостероїди - CBG, а також глобуліном, що зв'язує статеві гормони -SHBG.

Прогестерон бере участь у регулюванні багатьох життєво важливих процесів в організмі. Починаючи з зачаття, внутрішньоутробного розвитку, протягом дозрівання та періоду статевої зрілості та закінчуючи старінням організму, він належить до одного з основних факторів, що регулюють головні фізіологічні функції як на рівні тканин, так і на рівні окремих клітин [9, с.7].

З огляду на таку різноманітну і складну функцію прогестерону неадекватна відповідь рецептора (або порушене виділення) може призвести до численних захворювань, у тому числі аномальної менструальної кровотечі, ендометріозу, міоми матки, аденоміозу, новоутворень ендометрію і соска, викиднів1 і передчасно [53, с.33].

Оскільки прогестерон регулює роботу репродуктивної системи, підтримує перебіг вагітності, виконує суттєву роль у гормональній терапії у менопаузальному віці, він повсюдно призначається гінекологами та акушерами при таких захворюваннях, як:

- порушення МЦ, спричинені нестачею ендогенного прогестерону;

- вторинна аменорея;

- передменструальний синдром;

- функціональна кровотеча із родових шляхів;

- недостатність жовтого тіла;

- безовуляційні цикли;

- сприяє лікуванню безплідності, наприклад, при in vitro та інших способах допоміжного запліднення;

- показаний при звичних викиднях через дефіцит ендогенного прогестерону;

- сприяє лікуванню деяких типів менструальної

- мігрені;

- запобігає гіперплазії ендометрію у жінок, приймаючих естрогени [11, с.32].

На відміну від естрогенів прогестерон давно відомий як інгібітор мозкової активності. Ще 1954 р. було зазначено, що високі дози прогестерону (200-500 мг) викликають глибокий сон, з якого людину не можна вивести звуковими стимулами, лише різким тактильним роздратуванням [56, с.5199].

Прогестерон – не тільки гормон із власною біологічною активністю, а й біохімічний попередник інших стероїдних гормонів. Такі нейростероїди, як прегненолон, аллопрегненолон, прегненолону сульфат і 5а-дегідропрегненолон, не мають спорідненості до прогестеронових рецепторів, але їхня дія опосередкована нейротрансмітерними рецепторами та ГАМК-рецепторами підтипу А. Нерепродуктивні, у тому числі протективні ефекти, що приписуються прогестерону, можуть бути пов'язані з впливом алопрогненолону на ГАМК-рецептори [13, с.38].

Останнім часом активно обговорюють участь прогестерону у відновлювальних процесах після травми головного мозку. Як показано в експериментах на тваринах, при ушкодженнях кори головного мозку його функціональна активність краще зберігається на фоні введення прогестерону порівняно з плацебо [15, с.47].

У людини протективна дія прогестерону після травми головного мозку проявляється зменшенням церебрального набряку, гальмуванням апоптозу нервових клітин та пригніченням реакції запалення. За даними іншого дослідження, введення прогестерону відразу після травми головного мозку та протягом відновного періоду призводить до значного підвищення рівня циркулюючих ендотеліальних прогеніторних клітин, які є медіаторами судинного ремоделювання, та збільшує кількість судин на одиницю площі головного мозку. Це супроводжується поліпшенням функціонального стану ЦНС, оскільки відновлення активного кровопостачання є важливою умовою нейрорегенерації. Механізм цих ефектів досі повністю не вивчений [58, с.1076].

Основним джерелом прогестерону є жовте тіло.

Після преовуляторної ЛГ-хвилі відбувається лютеїнізація гранульозних та тека-клітин, які починають синтезувати прогестерон.

Лютеїнізація гранульозних та тека-клітин у клітини, здатні виробляти у великих кількостях прогестерон, супроводжується активізацією ферментів, відповідальних за конверсію холестеролу у прогестерон. До цих ферментів відносяться цитохром P-450scc і 3-бе-та-гідроксистероїддегідрогеназу. У той же час у цих клітинах різко знижується експресія ферментів, що перетворюють прогестерон на естрадіол (17-альфа-гідроксилаза та ароматаза) [43, с.124].

У процесі лютеїнізації фолікула відбувається утворення двох типів клітин: тека-лютеїнових та гранульозо-лютеїнових. Вони відрізняються один від одного за своїми морфологічними та функціональними якостями. Крім цього, базальна мембрана фолікула розмежовує ці два види клітин, виступаючи у свою чергу як бар'єр.

Прогестерон утворюється із холестерину. Останній синтезується у печінці, який у вигляді ліпопротеїнів транспортується у надниркові залози, фолікули, жовте тіло та яєчка. Транспорт холестерину до жовтого тіла забезпечується ліпопротеїдами низької та високої щільності. Поглинання ліпопротеїдів лютеїновими клітинами здійснюється за допомогою рецепторного ендоцитозу. У клітині від ліпопротеїдів відщеплюється холестерин, який естерифікується, утворюючи запаси холестерину у клітині у вигляді ефірів. Надалі холестеролестераза у міру необхідності вивільняє холестерин, створюючи в клітині необхідну кількість вільного холестерину [17, с.58].

В процесі синтезу прогестерону клітинами жовтого тіла у відповідь на стимули, що надходять від тропних гомонів, існує кілька точок, що регулюються, що визначають інтенсивність процесу. На цих етапах відбувається оперативна зміна швидкості та кількості утворення проміжних продуктів синтезу. Першою такою точкою є перенесення холестерину від зовнішньої мембрани мітохондрій до внутрішньої. Цей процес регулюється короткоживучим білком StAR (steroidogenic acute regulatory proteine). Як стало відомо порівняно недавно, стимуляція стероїдогенезу тропними гормонами потребує утворення в клітині так званих короткоживучих білків, які регулюють певні етапи синтезу гормонів. Вони здатні у часі оперативно змінювати інтенсивність перебігу окремих етапів, цим контролювати кількість кінцевого продукту [39, с.437].

Холестерин переноситься від зовнішньої мембрани мітохондрії до внутрішнього ферментного комплексу, що складається з цитохрому P-450scc. Після цього від нього відокремлюється бічний ланцюжок, і він перетворюється на прегненолон. Прегненолон залишає мітохондрію і потрапляє в гладкий ендоплазматичний ретикулум, який зазвичай знаходиться в тісному контакті з мітохондрією. У цій органелі прегненолон під впливом 3-бета-гідроксистероїддегідрогенази перетворюється на прогестерон, який надходить у цитоплазму клітини і потім за допомогою дифузії виходить за її межі в капілярне русло.

З моменту свого утворення жовте тіло поступово збільшується у розмірі, паралельно до цього зростає секреція прогестерону. Коли жовте тіло досягає максимуму свого розвитку, воно кілька днів продовжує функціонувати, а потім, якщо не відбулося запліднення яйцеклітини, поступово регресує [19, с.1346].

Концентрація прогестерону в плазмі залежить від цілого ряду факторів: розміру жовтого тіла, а точніше кількості лютеїнових клітин у ньому, їх функціональних здібностей та кровотоку в залозі. Ключовими ферментами в процесі синтезу прогестерону є StAR, P-450scc і 3-бета-гідроксистероїддегідрогеназу [21, с.106].

Прогестерон швидко метаболізується в печінці і тому є малоактивним при прийомі його всередину. Біологічний період напіврозпаду становить 5-6 хв. Метаболізм прогестерону протікає за схемою: прогестерон – аллопрегнанолон – прегнанолон – прегнандіол. Останні два метаболіти не мають біологічної активності. Показано, що лише 6-27% введеної дози прогестерону виводиться у вигляді прегнандіолу [34].

Близько 50% метаболітів прогестерону виводиться із сечею, головним чином, у вигляді глюкуронідів та сульфатів, близько 30% метаболітів потрапляє у жовч і теж у кон'югованому стані, а частина екскретується з калом, переважно у вигляді вільних сполук. При цьому в перші 36 год виводиться більше 60% метаболітів прогестерону, а решта - наступні 8-10 днів [25, с.143].

В оцінці розвитку вагітності важливими є метаболіти прогестерону. Серед них особливу увагу привернули аллопрегненолон та прегненолон.

Алопрегненолон і прегненолон є агоністами g-аміномасляної кислоти (g-АМК), що має гіпнотичні та анксіолітичні функції, і зв'язуються з її рецепторами в структурах мозку.

Аллопрегненолон, з'єднуючись з рецепторами g-АМК, може виявляти як седативні якості (сонливість, зниження почуття тривоги, підвищувати поріг сприйнятливості до стресових ситуацій, які можуть спровокувати викидень), так і викликати прямо протилежний ефект (безсоння, дратівливість) . Саме впливом алопрегненолону пояснюють нині поява зазначених симптомів у клінічному симптомоком-плексі передменструального синдрому [31].

Інший метаболіт прогестерону, 11-дезоксикортикостерон (11-ДОК), будучи попередником альдостерону, має слабкий мінералокортикоїдний ефект. Проте він може впливати на тканини, які містять рецептори до мінералокортикоїдів. Під час вагітності в плаценті з продуктів, що надходять від плода (21-гідроксипрегненолон), також відбувається біосинтез 11-ГЗК. Це забезпечує його додаткове надходження у материнський кровотік і, отже, високі концентрації, у сироватці крові матки. Так як 11-ГЗК є попередником альдостерону, додаткове джерело його продукції може впливати на обсяги біосинтезу альдостерону, реалізуючись у різний ступінь розвитку симптомів, пов'язаних із затримкою натрію та води в організмі (набряки, підвищення артеріального тиску та ін.).

Прогестерон є не лише одним із стероїдних гормонів, а й родоначальником їхньої переважної більшості. Прогестерон, утворюючись із холестеролу через проміжний продукт прегнандіол, внаслідок послідовних ензиматичних перетворень забезпечує біосинтез андростендіону, тестостерону, альдостерону та кортизолу у корі надниркових залоз. Таким чином, андрогени (андростендіон, тестостерон) та утворювані з них у гонадах та інших тканинах естрогени (естрон, естрадіол), по суті, є метаболітами прогестерону. Вочевидь значення ендогенного прогестерону для репродукції, проте цим функції гормону не обмежуються [28, с.219].

Рецептори до прогестерону містяться в ендометрії, міометрії, жовтому тілі, молочних залозах, ендотелії, тимусі, бронхах, легенях, підшлунковій залозі. Прогестерон чинить релаксуючу, спазмолітичну дію на жовчовидільну систему, гладкі м'язові клітини судинної стінки.

# **1.2. Вплив прогестерона на перебіг вагітності**

Під час вагітності основними ефектами прогестерону є участь у процесах овуляції та імплантації, перетворення ендометрію в децидуальну тканину, гальмування скоротливості матки, придушення імунної системи матері, накопичення поживних речовин у вигляді підшкірного жиру для забезпечення ними плоду, ріст та розвиток молочних залоз, участь у розвитку тканин зародка. Зменшення продукції гормону веде до переривання вагітності [24, с.1029].

Прогестерон має різноспрямовану дію -загальну та місцеву (табл. 1.1). Метаболічні ефекти впливу прогестерону такі: підвищення температури тіла, стимуляція дихання, зниження рівня амінокислот у плазмі, підвищення концентрації глюкагону та зниження гіпоглікімізації впливу інсуліну, збільшення виведення кальцію та фосфору, антиандрогенна дія, що полягає в блокуванні активності рецепторів андрогенів та 5 перетворює тестостерон на дигідротестостерон, діуретичний ефект шляхом блокування дії альдостерону в дистальному канальці нефрону. Крім того, він відповідає за диференціювання епітелію молочних залоз, а також пригнічення проліфераційного впливу естрогенів по відношенню до ендометрію. Прогестерон грає істотну роль роботі системи кровообігу, нервової, дихальної і кісткової систем, і навіть може впливати на настрій (табл. 1.2.1.) [49, с.2109].

Таблиця 1.2.1.

Ефекти прогестерону за даними Кривопустова О. С. [10, с. 91]

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Загальні | Вплив на репродуктивну систему | Вплив на розвиток вагітності |
| Стимуляція дихання | Стимуляція обміну виділень в ендометрії | Полегшення імплантації, плацентотропна дія |
| Підвищення катаболізму тканин | Посилення гіперемії (міометрій) | Розслаблююча дія на міометрій (збільшення числа β-адренергічних рецепторів) |
| Збільшення діурезу (блокування діїальдостерону в дистальному канальці нефрону) | Нивелювання впливу естрогенів на залози шийки матки | Скоротливий вплив на область внутрішнього зіва матки |
| Підвищення виведення кальцію та фосфору | Індукція гіпертрофії середніх шарів в епітелії піхви | Зменшення синтезу простагландинів |
| Підвищення температури тіла | Збільшення видільної функції ендосальпінксу | Поліпшення кровопостачання та розпушення матки |
| Поліпшення зорової пам'яті | Збільшення бульбашок залоз та епітелію каналів в області соска (ефект синергії з естрогенами) | Імунопереважна дія |
| Зменшення виробітку SHBG | Вивільнення перистальтики яйцеводів | Імунопереважна дія |
| Вплив на настрій | Полегшення овуляції (здійснення протеолізу стінкиГраафова бульбашка) | Зниження чутливості міометрію на дію окситоцину |
| Анестетична, аналгетична, анксіолітична дія |  | Зменшення числа естрогенних рецепторів в ендометрії |
| Стимуляція проліферації та диференціаціїостеобластів |  | Посилення перетворення 17-β-естрадіолу на менш активні форми естрогенів |
| Імунопереважна дія |  | Захист від інфекцій у вагітних жінок – збільшення кількості лейкоцитів у піхву та регуляція обміну слизової пробки в шийці матки |
| Збільшення вмісту глюкагону та зниженнягіпоглікемуючої дії інсуліну |  | Активізація лімфоцитів матки |
| Протисудомний ефект |  | Забезпечення правильного виробництва прогестерон-індукованого блокуючого фактора (progesterone-induced blocking factor, PIBF) |

Після запліднення висока концентрація прогестерону важлива як полегшення імплантації, але й підтримки вагітності шляхом стимуляції зростання матки. Готовність ендометрію до імплантації бластоцисти визначається його рецепторною активністю та характерними морфологічними змінами. Прогестерон має велике значення у підготовці ендометрію до імплантації заплідненої яйцеклітини. Вважається, що роль стероїду проявляється і в його дії на матку, і на бластоцисту, що розвивається. Прогестерон полегшує процес імплантації шляхом активації ферментів, здатних лізувати оболонку яйцеклітини (zona pel-lucida). Крім цього, індукція специфічної клітинної проліферації в матці пов'язана з локальною продукцією факторів росту, на багато з яких прогестерон має прямий модулюючий вплив. Ці фактори збільшують проліферацію клітин, активують синтез ДНК, стимулюють утворення компонентів міжклітинного матриксу, промотують мітогенез, посилюють ангіогенез. До них відносяться: ТФР – трансформуючий фактор росту (transforming growth factor – TGF), оФРФ – основний фактор росту фібробластів (basic fibroblast growth factor), ЕФР – епідермальний фактор росту (epidermal growth factor – EGF), ТРФ – тромбоцитарний ростовий фактор (platelet -Derived growth factor - PDGF), СЕФР - судинний ендотеліальний фактор росту (vascular endothelial growth factor - VEGF), ІПФР -інсуліноподібний фактор росту (insulin-growth factor - IGF), ГФР - гемопоетичний фактор росту (HGF), пролактин [22, с.1815].

Для нормального розвитку вагітності потрібні відповідні зміни, які досягаються за допомогою процесу проліферації. Існує думка, що в матці він знаходиться під контролем цілого ряду факторів зростання. Наприклад, встановлено, що збільшення експресії ЕФР, ТГФ-а, гепаринзв'язуючого EGF-подібного фактора росту (HB-EGF) та ІПФР призводять до тканеспецифічної стимуляції проліферації строми та епітелію. ТФР регулює зростання клітин, залучений у процеси апоптозу і ремоделювання тканини, відіграє важливу роль формуванні міжклітинного матриксу. Прогестерон потенціює дію ТФР-ст. Передбачається, що гемопоетичний фактор росту, колонієстимулюючий фактор росту-1 впливають на зростання та диференціювання плацентарного трофобласту, та їх секреція регулюється прогестероном та естрогенами. Прогестерон підвищує рівень ЕФР, який чинить мітогенний ефект на ряд репродуктивних тканин. Крім того, ЕФР полегшує процес імплантації. ІПФР секретується з перших днів вагітності, він забезпечує проліферацію та диференціювання клітин, а також зростання матки. Поруч дослідників передбачається його на бластоцисту [18, с.49].

Прогестерон сприяє як розвитку, а й васкуляризації миометрия. Ангіогенез регулюється статевими стероїдними гормонами. Прогестерон (поряд з естрадіолом) стимулює експресію мРНК СЕФР-А та СЕФР-В. СЕФР є важливим фактором регуляції ангіогенезу у всіх тканинах та органах людини, присутній як у тканинах плаценти, так і у тканинах плода. Він стимулює проліферацію та міграцію ендотеліальних клітин, має високу активність в індукції судинної проникності, що є важливим для процесів імплантації та плацентації. Крім різнобічного впливу на процеси ангіогенезу, проліферації та диференціювання тканин існує припущення про вплив СЕФР на ембріон на ранніх стадіях імплантації, коли процеси ангіогенезу ще відсутні. Також відомо, що СЕФР бере участь у координації процесів диференціювання, міграції та інвазії трофобласту. Висока активність СЕФР в ендометрії корелює з активністю плацентарного ростового фактора (PIGF) – важливого ангіогенного фактора, та їх спільний вплив має регуляторну дію на процеси імплантації [27, с.48].

Прогестерон служить потужним стимулятором експресії оФРФ у матці. Цей фактор є одним з найважливіших регуляторів ангіогенезу та клітинного диференціювання в плаценті, надає стимулюючу дію на проліферацію ендотеліальних клітин артерій матки та плода, бере участь у регенерації тканин, контролює зростання та диференціювання клітин (зокрема мезодерми), розвиток ембріона. Слід зазначити таку функцію оФРФ і СЕФР, як здатність регулювати матково-плацентарний кровотік.

Прогестерон здатний впливати на настрій і больовий поріг за рахунок зміни активності опіоїдів (зокрема, ендорфіну). В експериментах на тваринах при введенні прогестерону відзначено значне збільшення вмісту ендорфінів у лобових частках і гіпоталамусі, проте якщо концентрація опіоїдів внаслідок дії естрогенів вихідно підвищена, то прогестерон, навпаки, знижує їх рівень [16, с.116].

Зниження концентрації прогестерону призводить до легкої збудливості, безсоння, депресивних станів та зменшення конвульсивного порога. Як відомо, однією з причин розвитку передменструального синдрому вважають відносне зниження рівня прогестерону у 2 фазі менструального циклу. Анксіолітичний та седативний ефекти прогестерону покращують психічний статус жінки протягом репродуктивного періоду (особливо під час вагітності), а також пояснюють зниження інтенсивності та частоти гарячих припливів у перименопаузі [57].

Серед механізмів, що пояснюють прогестероновий антагонізм ефекту естрогенів, відзначають прогестерон-залежне зменшення кількості рецепторів до естрадіолу, подібне до процесу в ендометрії: прогестерон зменшує кількість естрогенових рецепторів, не змінюючи їх афінності та фізичних властивостей. При відносному підвищенні концентрації прогестерону, що спостерігається в лютеїнову фазу менструального циклу, або при прийомі прогестеронового компонента гормональної менопаузальної терапії число естронових рецепторів зменшується і в ЦНС, що призводить до інгібування впливу естрогенів на головний мозок. Антиестрогенова дія прогестерону потрібна також для регуляції кількості рідини в тканинах головного мозку [14].

Прогестерон є гормоном широкого спектра фізіологічної дії. Сприяючи імплантації заплідненої яйцеклітини, він також чинить модулюючий вплив на фактори благополучного перебігу вагітності. Це обумовлюється індукцією клітинної проліферації в матці, пов'язані з продукцією факторів зростання, прогестерон має характерний вплив на морфологічні зміни жіночих репродуктивних органів у період гестації. Морфологічні зміни включають утворення децидуальної тканини за допомогою перетворення ендометрію, стимуляцію росту матки, посилення ангіогенезу і, як наслідок, васкуляризацію міометрія. Пригнічення його скоротливості, а також розвиток ключового фактора зміни проліферативного ендометрію – рецептивності ендометрію. На більш пізніх термінах має вплив на структуру шийки матки, забезпечуючи її тонус, якість цервікального слизу та захисну функцію. Прогестерон виступає одним із суттєвих факторів, що регулюють ангіогенез у всьому організмі людини. В імплантації та плацентації, завдяки високій активності в індукції судинної проникності, прогестерон стимулює проліферацію та міграцію ендотеліальних клітин, де головну роль відіграє судинно-ендотеліальний фактор росту (СЕФР). Він також бере участь у координації процесів диференціювання, міграції та інвазії трофобласту, а спільно з плацентарним ростковим фактором, що регулюють процеси імплантації [12, с.76].

Прогестерон має координуючий вплив і на дофамінергічну систему головного мозку, що бере участь у регуляції секреції пролактину. Зниження рівня прогестерону в 2 фазу менструального циклу (при ановуляції або недостатності лютеїнової фази) супроводжується зменшенням числа дофамінових рецепторів аденогіпофіза, що може призводити до помірного, але стійкого, біологічно значущого підвищення вмісту пролактину [55, с.178].

Тривалий вплив підвищених концентрацій прогестерону на організм матері під час вагітності забезпечує легку фізіологічну седацію, більш високу стійкість до стресових факторів, підвищення болючого та конвульсивного порогів.

Прогестерон має вплив на гіпоталамо-гіпофізарну систему, пригнічуючи вироблення нею окситоцину, що сприяє пролонгуванню вагітності, а також відповідає за підтримання домінанти вагітності в центральній нервовій системі. Вплив на ЦНС також відбивається у зміні когнітивних функцій, емоційної та сексуальної поведінки, а також температури тіла, що підтверджує вплив даного гормону на різні мозкові структури та дозволяє віднести його до групи нейростероїдів [10, с.91].

Важливу роль прогестерон надає безпосередньо сам плід. При нормальному рівні гормону, у плода відзначається розвиток кісткової тканини, а також головного мозку (первинного гіпокампу, кортикальних та стріарних нейронів). Прогестерон підвищує обсяг внутрішньосудинної рідини, впливає обмін натрію в організмі матері, завдяки чому сприяє видаленню продуктів обміну плода [54, с.77].

Роль прогестерону у першому триместрі вагітності настільки важлива, що зниження його концентрації у крові матері може призвести до загрози чи переривання вагітності. Видалення жовтого тіла до 7 тижнів. вагітності призводить до швидкого зниження рівня прогестерону та подальшого викидня. Вважається, що після цього терміну синтез плацентою прогестерону достатній для подальшого прогресування вагітності. Однак дослідження показали, що плацента починає працювати як самостійний автономний орган, що продукує достатню кількість прогестерону лише до 12-14 тижнів. вагітності. Під час вагітності плацента стає основним джерелом прогестерону. Плацентарний біосинтез прогестерону досягає 250-300 мг на добу. и більше. У процесі розвитку вагітності концентрація прогестерону неухильно підвищується і становить 80-140 нмоль/л у І триместрі, 1900-8200 та 6500-23 000 нмоль/л - відповідно у ІІ та ІІІ триместрах [8, с.72].

Дедалі більше даних свідчить у тому, що прогестерон може відігравати істотну роль формуванні адекватної імунної відповіді у ранні терміни вагітності. У присутності прогестерону лімфоцити вагітної жінки вивільняють протеїн, названий прогестерон-індукованим блокуючим фактором, який посилює імуномодулюючу та антиабортивну дію прогестерону. Імунологічна дія прогестерону, спрямована на збереження вагітності, зокрема здійснюється за допомогою контролю продукції цитокінів. ПІБФ змінює профіль секреції цитокінів активованими лімфоцитами, зрушуючи баланс у бік переважання Т-супресорів [52, с.84].

Прогестерон стимулює експресію адреноме-дуліну та його рецепторів – ще одного стимулятора ангіогенезу та регулятора проліферації.

Деякі функції прогестерону включають стимуляцію глюкогенезу, метаболізм циклічних нуклеотидів, синтез та секрецію білків. Прогестерон збільшує обсяг внутрішньосудинної рідини, впливаючи на обмін натрію в організмі матері, тим самим сприяє видаленню продуктів метаболізму плода [51, с.10].

Однією з основних функцій прогестерону при вагітності є перешкоджання скорочення матки, яке може призвести до викидня плода, якщо продукція прогестерону знизиться. Прогестерон пригнічує скоротливість міометрію за допомогою багатьох механізмів, включаючи вплив на концентрацію внутрішньоклітинного кальцію, рівень простагландинів, рівень релаксину та окситоцину. Під його впливом уповільнюється передача нервового збудження з одного м'язового волокна на інше, у результаті знижується активність нервово-м'язового апарату матки [6, с.5].

Прогестерон пригнічує активність простагландинів, тим самим сприяючи зменшенню скоротливості матки. Таке пригнічення відбувається декількома шляхами, включаючи блокування дії простагландинів, зменшення простагландинового синтезу та підвищення їхньої інактивації. Прогестерон стимулює фермент – простагландин-15-дегідрогеназу, яка каталізує процес оксидації простагландинів, призводячи до їх інактивації. Прогестерон є антагоністом простагландинів під час вагітності та лютеїнової фази менструального циклу, оскільки він знижує рівень простагландинів F2a та E в ендометрії матки. Падіння рівня прогестерону в кінці вагітності асоціюється з посиленням активності синтезу простагландинів, продукції простагландину F2a, що веде до початку пологів [50, с.1019].

Простагландини можуть здійснювати свою дію двома способами: прямо через власні рецептори і побічно через окситоцинові рецептори, білки яких регулюються стероїдними гормонами. Рівень окситоцинових рецепторів у матці людини інгібується шляхом блокування продукції простагландину F2a прогестероном, і навпаки, індукція простагландину F2a призводить до зниження прогестерону, і паралельно до збільшення рецепторів окситоцину. Слід зазначити, що модуляція афінності окситоцинових рецепторів відноситься до геномних ефектів прогестерону [2, с.69].

Для запобігання скорочення матки прогестерон сприяє появі фізіологічної резистентності до ангіотензину, помітно зменшуючи експресію рецепторів ангіотензину II. Так само встановлено, що під дією прогестерону в міометрії щурів під час вагітності виникала рефрактерність від токолітичного ефекту передсердного натрійуретичного фактора [48, с.3].

Проте, існують значні розбіжності щодо використання прогестагенів на лікування загрозливого аборту. Питання полягає в тому, чи потрібне призначення прогестерону пацієнткам із клінічно діагностованим загрозливим абортом і чи може таке втручання успішно зберегти вагітність [47, с.8].

В останні роки проведено численні дослідження щодо оцінки стану ендометрію при невиношуванні вагітності. У зв'язку з тим, що в ендометрії при процесі імплантації та плацентації має місце взаємодія цих систем, а при порушеннях перебігу вагітності можуть бути залучені як гормональні, так і імунні механізми, розуміння цих проблем є надзвичайно важливим з клінічної точки зору [23].

При вагітності розвивається стан тимчасової резистентності до інсуліну. В результаті знижується споживання глюкози тканинами вагітної жінки з її визволенням для потреб плода. Тому фізіологічна вагітність супроводжується зниженням концентрації циркулюючої глюкози з її короткочасним підвищенням після харчового навантаження. Основна роль зниження толерантності материнських тканин до глюкозі також належить прогестерону. Прогестерон, маючи глюкокортикоїдну активність, стимулює глюконеогенез (утворення глюкози з невуглеводних джерел) і гальмує вплив інсуліну на материнські тканини (антагоніст інсуліну) [45, с.6].

Одним із ускладнень вагітності є внутрішньопечінковий холестаз або стан порушення пасажу жовчі (результат секреторної функції печінки) у 12-палу кишку. Індукторами патології можуть бути механічні, генетичні фактори, дія деяких медикаментів і, в першу чергу, - прогестерону. Таким чином, прогестерон, будучи стероїдним гормоном, що забезпечує розвиток та підтримку вагітності, в той же час безпосередньо і через свої метаболіти ініціює деякі її ускладнення (набряковий синдром, гестоз, гестаційний діабет, внутрішньопечінковий холестаз) [29].

Прогестерон стимулює експресію адреноме-дуліну та його рецепторів – ще одного стимулятора ангіогенезу та регулятора проліферації.

Деякі функції прогестерону включають стимуляцію глюкогенезу, метаболізм циклічних нуклеотидів, синтез та секрецію білків. Прогестерон збільшує обсяг внутрішньосудинної рідини, впливаючи на обмін натрію в організмі матері, тим самим сприяє видаленню продуктів метаболізму плода [42, с.401].

Однією з основних функцій прогестерону при вагітності є перешкоджання скорочення матки, яке може призвести до викидня плода, якщо продукція прогестерону знизиться. Прогестерон пригнічує скоротливість міометрію за допомогою багатьох механізмів, включаючи вплив на концентрацію внутрішньоклітинного кальцію, рівень простагландинів, рівень релаксину та окситоцину. Під його впливом уповільнюється передача нервового збудження з одного м'язового волокна на інше, у результаті знижується активність нервово-м'язового апарату матки [32, с.13].

Прогестерон пригнічує активність простагландинів, тим самим сприяючи зменшенню скоротливості матки. Таке пригнічення відбувається декількома шляхами, включаючи блокування дії простагландинів, зменшення простагландинового синтезу та підвищення їхньої інактивації. Прогестерон стимулює фермент – простагландин-15-дегідрогеназу, яка каталізує процес оксидації простагландинів, призводячи до їх інактивації. Прогестерон є антагоністом простагландинів під час вагітності та лютеїнової фази менструального циклу, оскільки він знижує рівень простагландинів F2a та E в ендометрії матки. Падіння рівня прогестерону в кінці вагітності асоціюється з посиленням активності синтезу простагландинів, продукції простагландину F2a, що веде до початку пологів [35, с.298].

Простагландини можуть здійснювати свою дію двома способами: прямо через власні рецептори і побічно через окситоцинові рецептори, білки яких регулюються стероїдними гормонами. Рівень окситоцинових рецепторів у матці людини інгібується шляхом блокування продукції простагландину F2a прогестероном, і навпаки, індукція простагландину F2a призводить до зниження прогестерону, і паралельно до збільшення рецепторів окситоцину. Слід зазначити, що модуляція афінності окситоцинових рецепторів відноситься до геномних ефектів прогестерону [40, с.204].

Для запобігання скорочення матки прогестерон сприяє появі фізіологічної резистентності до ангіотензину, помітно зменшуючи експресію рецепторів ангіотензину II. Так само встановлено, що під дією прогестерону в міометрії щурів під час вагітності виникала рефрактерність від токолітичного ефекту передсердного натрійуретичного фактора [37, с.320].

На цьому функції гормону під час вагітності не вичерпуються. Прогестерон передує утворенню стероїдних гормонів у дитини у внутрішньоутробному періоді розвитку. Він також бере участь у розвитку інших тканин у зародка. Передбачається, що адекватний рівень гормону необхідний нормального розвитку кісткової тканини і мозку дитини. Наприклад, показано, що прогестерон необхідний для нормального функціонування та диференціювання первинного гіпокампу, кортикальних та стріарних нейронів. Дослідницькі дані показують, що саме материнський прогестерон (а не плодові стероїди – андрогени та естрогени) індукує гендерні відмінності у диференціювання мозку людини через активацію рецепторів прогестерону, яка модулює функціонування клітин мозку.

# **Розділ 2. Організація та методи досліджень**

Дослідження проводилося на групі волонтерів від 22 до 28 років загальною кількістю 64 особи (всі волонтери були вагітні жінки), яку розділили на дві групи: перша практично здорові жінки з фізіологічною вагітністю (34 осіб), друга вагітних жінок з гестаційними ускладненнями (30 осіб).

Робота виконувалась у відповідності до біоетичних норм з дотриманням відповідних принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції ради Європи про права людини і біомедицини та відповідних законів України. Всі пацієнти дали письмову згоду на участь у дослідженні.

Дослідження проводилося на базі КНП «Перинатальний центр м. Києва». Кафедра біології Ніжинського державного університету імені Миколи Гоголя проводила координаційно-організаційну роботу.

**2.1. Клінічний аналіз крові**

Забір крові проводили натще з 8 до 9 годин ранку з ліктьової вени. Перед забором крові випробувані перебували у спокої щонайменше 30 хвилин.

Клінічний аналіз крові може використовуватись для вимірювання рівня прогестерону під час вагітності. Прогестерон виробляється жовтим тілом в яєчнику та плацентою під час вагітності. Визначення рівня прогестерону може бути корисним для оцінки функції плаценти та встановлення потенційних проблем з вагітністю.

Під час клінічного аналізу крові визначаються концентрація прогестерону у сироватці крові. Нормальні рівні прогестерону під час вагітності значно вищі, ніж в невагітних жінок. Зазвичай, у першому триместрі вагітності (до 13 тижнів) рівень прогестерону зростає, після чого стабілізується на високому рівні протягом решти вагітності.

Низький рівень прогестерону під час вагітності може бути ознакою можливих проблем, таких як загроза викидня або недостатність жовтого тіла. Високі рівні прогестерону можуть вказувати на плацентарну недостатність або гестоз.

При дослідженні прогестерону під час вагітності, клінічний аналіз крові може допомогти встановити такі показники:

1. Рівень прогестерону: Вимірювання рівня прогестерону може дати уявлення про функцію жовтого тіла і плаценти. Низький рівень прогестерону може вказувати на проблеми зі збереженням вагітності, такі як загроза викидня або недостатність жовтого тіла.

2. Оцінка розвитку вагітності: Рівень прогестерону може відображати етап вагітності. У першому триместрі вагітності рівень прогестерону зазвичай зростає, а потім стабілізується на високому рівні протягом решти вагітності.

3. Виявлення можливих ускладнень: Високі рівні прогестерону можуть бути ознакою плацентарної недостатності або гестозу, які можуть призвести до проблем зі здоров'ям матері та плода. (посилання на літературу-методика клінічних досліджень)

# **2.2. Біохімічний аналіз крові**

Біохімічний аналіз крові є важливим елементом скринінгу при вагітності. Аналіз дозволяє:

- оцінити функції внутрішніх органів;

- визначити порушення водно-сольового обміну;

- виявити нестачу мікроелементів;

- діагностувати захворювання на ранніх стадіях

Забір крові виконується з вени, вранці та натще. Правильна підготовка до дослідження полягає в наступному:

- інтервал між останньою вечерею та аналізом має бути не менше 12 годин;

- безпосередньо перед аналізом можна вживати лише воду. Заборонено соки, каву, чай та інші напої;

- за 48 годин до дослідження потрібно відмовитися від фізичної активності та намагатися уникати стресів.

Біохімічний аналіз при вагітності включає вимірювання різних показників в крові, що дозволяє оцінити функцію органів та виявити можливі ускладнення. Деякі з ключових показників, які можуть бути включені до біохімічного аналізу при вагітності, включають:

*Загальний білок та альбумін.*

Загальний білок показує вміст всіх видів білків у сироватці крові. Білки відповідають за транспортування поживних речовин, захищають організм від інфекцій, служать будівельним матеріалом для клітин, тканин та органів, підтримують гормональний баланс у жіночому організмі.

Під час вагітності рівень білка може знижуватись. Це відбувається з допомогою витрати речовини на побудови клітин плода.

Патологічними причинами зменшення білка можуть бути:

- захворювання печінки, нирок;

- збій у роботі щитовидної залози;

- внутрішні кровотечі.

Концентрація білка зростає при запальних процесах, системних патологіях, аутоімунних захворюваннях, гострих кишкових інфекціях.

Альбуміни – білки з невеликою молекулярною масою. Концентрація цих речовин впливає на осмотичний тиск крові, що регулює водний обмін між тканинами та кров'ю.

Альбумін не є обов'язковим параметром дослідження. В основному він визначається у вагітних у таких ситуаціях:

- при появі набряків;

- при гестозі;

- у разі підвищення рівня загального білка.

*Холестерин.*

У крові людини холестерин міститься у вигляді комплексних сполук із спеціальними білками. Залежно від густини комплексних сполук холестерин можна розділити на кілька видів:

Ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ) - «хороший холестерин», який забезпечує клітинним оболонкам міцність та еластичність, сприяє виробленню в організмі вітаміну D, бере участь у синтезі статевих та стероїдних гормонів;

Ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ) - "поганий холестерин". Надлишок речовини знижує функціональність ЛПВЩ та призводить до утворення на стінках судин атеросклеротичних бляшок. Високий рівень ЛПНЩ спостерігається при гіпотиреозі, цукровому діабеті, системних захворюваннях сполучної тканини, ожирінні.

У період виношування дитини рівень холестерину підвищується. Це пов'язано зі зміною гормонального фону та обміну речовин у жіночому організмі. Тому для вагітних розроблені спеціальні норми, які слід враховувати при розшифровці аналізу.

*Білірубін.*

Білірубін – речовина, яка утворюється при руйнуванні еритроцитів. Переважно цей процес відбувається у печінці, тому насамперед значення білірубіну відбиває роботу цього органу [7, с.85].

|  |
| --- |
| **Норма аналізу на білірубін** |
| Показники аналізу | Референтні значення |
| Загальний білірубін | 5,1-17 ммоль/л |
| Непрямий білірубін | 3,4–12,0 мкмоль/л |
| Прямий білірубін | 1,7–5,1 мкмоль/л |

Якщо вагітність протікає без ускладнень, показники трьох видів білірубіну не відхиляються від референсних значень. Причиною підвищених результатів можуть стати гострі та хронічні гепатити, пухлини печінки. Також високі цифри спостерігаються за сильного токсикозу.

За допомогою біохімічного аналізу при вагітності можна виявити можливі ускладнення, контролювати функцію органів та моніторити стан пацієнтки. Важливо проводити ці аналізи регулярно та під наглядом лікаря, щоб вчасно виявити будь-які відхилення та при потребі призначити необхідне лікування.

# **2.3. Дослідження прогестерону**

У кожної пацієнтки, госпіталізованої до стаціонару, та у жінок з фізіологічним перебігом вагітності виконувалося біохімічне дослідження сироватки крові, що включало визначення рівня прогестерону. Вміст прогестерону досліджували за допомогою набору реактивів ріо-прогестерон **Finecare Vondfo (Китай)**, призначеного для дослідження прогестерону в сироватці людини методом радіоімунологічного аналізу “in vitro”.

Радіоімунологічний аналіз — метод in vitro діагностики, що базується на конкурентній реакції між міченою і неміченою речовинами (мічений і немічений антигени) за зв'язок зі специфічною сприймаючою системою.

В основному для мітки антитіл і антигенів застосовують ізотоп йоду-125, який характеризується високою питомою радіоактивність і коротким періодом напіврозпаду - 60 днів.

Метод радіоімунологічного аналізу "in vitro" (RIA) використовується для вимірювання рівня прогестерону в біологічних пробах, таких як кров, сироватка або сеча. Основна ідея методу полягає в використанні радіоактивно маркованого прогестерону та антитіл, специфічних до прогестерону, для формування імунологічного комплексу.

Процедура RIA зазвичай включає наступні кроки:

1. Підготовка проби: Біологічна проба, наприклад, кров, обробляється для виділення прогестерону. Це може включати екстракцію, очищення та концентрування проби.

2. Додавання радіоактивно маркованого прогестерону: До проби додається радіоактивно маркований прогестерон, який конкурує з природним прогестероном у пробі за зв'язування з антитілами.

3. Додавання антитіл: До проби додаються антитіла, специфічні до прогестерону. Ці антитіла реагують як з радіоактивно маркованим прогестероном, так і з природним прогестероном у пробі.

4. Фракціювання несв'язаного прогестерону: Проба після додавання антитіл розділяється на св'язану та несв'язану фракції за допомогою методів, таких як відділення від осаду або фільтрація.

5. Вимірювання радіоактивності: Кількість радіоактивно маркованого прогестерону, який утворив зв'язаний комплекс з антитілами, визначається за допомогою спеціального лічильника, який вимірює радіоактивну активність.

6. Калібрування і інтерпретація результатів: Результати RIA калібруються за допомогою стандартних розчинів з відомими концентраціями прогестерону. Концентрація прогестерону у вихідній пробі визначається шляхом порівняння виміряної радіоактивності з калібрувальною кривою.

RIA є чутливим та точним методом для вимірювання прогестерону. Він забезпечує кількісні результати і може виявляти навіть низькі рівні прогестерону у біологічних пробах. Однак він вимагає спеціалізованого обладнання та радіоактивних речовин, що робить його більш складним та обмеженим в застосуванні.

Результати RIA дослідження прогестерону допомагають лікарям оцінити функцію яєчників, діагностувати розлади менструального циклу, встановити причини безпліддя та моніторити лікування гормональними препаратами. Важливо проконсультуватися з лікарем для правильного інтерпретування результатів та прийняття відповідних клінічних рішень.

Набір ріо-прогестерон-ПР призначений визначення концентрації прогестерону в сироватці крові людини методом радиоімунологічного аналізу. Набір призначений для застосування лише in vitro.

Прогестерон – стероїдний гормон із молекулярною вагою 314 дальтон, який синтезується жовтим тілом яєчників, а при вагітності продукується плацентою. Основною функцією прогестерону є підготовка ендометрію до імплантації заплідненої яйцеклітини та підтримання вагітності, а також участь у регуляції менструального циклу. Визначення рівня прогестерону в сироватці крові застосовується для підтвердження овуляції і може бути індикатором лютеїнізації. У чоловіків та дітей визначення прогестерону використовується при можливих ензиматичних порушеннях біосинтезу стероїдів.

Кількісне визначення прогестерону необхідне для діагностики та контролю за лікуванням порушень функцій репродуктивної системи.

Склад набору:

- [1251]-прогестерон, рідкий препарат, готовий до використання, 1 флакон, 53 мл, загальна активність (70-150) кБк;

- полістирольні пробірки з іммобілізованими моноклональними антитілами до прогестерону, готові до використання, 100 шт.;

- шість калібрувальних проб в діапазоні концентрацій прогестерону (0; 1-120) нмоль/л (точні значення концентрацій прогестерону вказуються на етикетка флаконів), рідкі препарати, готові до використання, 6 флаконів по 0,50 мл;

контрольна сироватка (КС) містить відому кількість прогестерону (діапазон концентрацій прогестерону вказується на етикетці), рідкий препарат, готовий до використання, 1 флакон, 0,50 мл.

Набір розрахований на проведення аналізу у дублікатах 43 невідомих проб, 6 калібрувальних проб та 1 проби контрольної сироватки, всього 100 визначень.

Тривалість аналізу 2 год.

Діапазон визначуваних концентрацій прогестерону (0,3-120) нмоль/л.

Принцип роботи набору ґрунтується на методі одностадійного твердофазного конкурентного радіоімунологічного аналізу (РІА).

У пробірки, покриті моноклональними антитілами до прогестерону, вносяться проби сироватки крові пацієнта, контрольна сироватка та калібрувальні проби, а потім додається прогестерон, мічений йодом-125.

Мічений та немічений антигени конкурують за обмежену кількість ділянок зв'язування моноклональних антитіл, іммобілізованих на стінках пробірки. Реакція антигенів з антитілами призводить з часом до стану рівноваги між вільними та зв'язаними антигенами. Після інкубації в межах певної області концентрацій антигенів, кількість включеного до складу імунних комплексів міченого антигену ([12-1]-прогестерон) обернено пропорційно кількості неміченого антигену (ендогенний прогестерон) в пробі.

Поділ вільного та зв'язаного антитілами прогестерону здійснюють видаленням інкубаційного середовища з пробірок.

Концентрацію прогестерону в невідомих зразках знаходять за калібрувальним графіком залежності пов'язаного [1251]-прогестерону від концентрації прогестерону в пробах калібрувань.

Для проведення аналізу необхідно використати

наступне обладнання:

- гамма-лічильник колодязного типу, що дозволяє вимірювати активність ізотопу [125I];

- прилад для струшування пробірок вібраційного типу;

- вихровий змішувач;

- водоструминний насос;

- напівавтоматичні піпетки одноканальні зі змінними наконечниками, що дозволяють відбирати обсяги рідин від 0,02 до 5,00 мл, атестовані за значенням середньої дози і збіжності результатів піпетування (похибка не більше 3%);

- штатив для пробірок;

- рукавички хірургічні гумові;

- дезінфекційні засоби.

Зразки сироваток крові, у тому числі отриманих за допомогою активатора згортання крові (у комплексі з поділяючим гелем або без нього), можуть зберігатися до аналізу не більше трьох діб при температурі (2-8)°C. Дозволяється зберігання зразків у замороженому стані при температурі нижче мінус 20 °C протягом трьох місяців, при температурі мінус 70 °C протягом двох років. Не використовувати сироватки, які заморожувалися/розморожувалися більше двох разів.

Розморожування зразків сироваток проводити при температурі (18-25) °C. Зразки ретельно перемішати піпетуванням не менше 1 хв для досягнення однорідності.

Зразки, що містять агрегати та осад, перед аналізом освітлюють центрифугуванням протягом 10 хв при 1900 g (2500-3000 об/хв).

Досліджувані зразки сироватки слід перевіряти на залишкову активність радіонуклідів, якщо обстежуваній особі до відбору крові вводили радіоактивні препарати.

Перед використанням витримати компоненти набору та аналізовані зразки сироваток крові при температурі (18-25) °C протягом 30 хв.

Зберігання реагентів після відкриття упаковки

Флакони з реагентами закривати кришками відразу після використання, попереджаючи їхню контамінацію.

В ході аналізу допускається зберігання реагентів протягом 8 годин при температурі (18-25) °C у захищеному від світла місці.

Усі невикористані компоненти набору зберігати у щільно закритій первинній упаковці при (2-8) °C у захищеному від світла місці протягом усього терміну придатності.

Проведення аналізу:

Полістирольні пробірки з іммобілізованими моноклональними антитілами до прогестерону маркувати наступним чином (у дублікатах):

В-В5 - для калібрувальних проб кортизолу;

Вкс – для КС;

Вх – для досліджуваних проб сироватки крові людини.

У пробірки В-В5 внести по 0,05 мл (50 мкл) відповідних калібрувальних проб. У пробірки Вкс внести 0,05 мл (50 мкл) контрольної сироватки. У пробірки Вх внести по 0,05 мл (50 мкл) досліджуваних сироваток крові людини.

В усі пробірки внести по 0,5 мл (500 мкл) [1251]-прогестерону.

Вміст пробірок інкубувати протягом 1 години при постійному струшуванні (не менше 350 струшень/хв) на приладі для струшування пробірок при температурі (18-25) °C.

Після закінчення інкубації ретельно видалити рідину з усіх пробірок за допомогою водоструминного насоса.

Усі пробірки помістити в гамма-лічильник і виміряти швидкість рахунку [1251] у кожній пробірці протягом 1 хв.

Набір повинен зберігатись при температурі (2-8) °C протягом усього терміну придатності набору.

Термін придатності набору – 60 діб.

Для відбору та додавання компонентів рекомендується використовувати напівавтоматичні піпетки зі змінними наконечниками, атестовані на точність за значенням середньої дози та відтворюваність результатів пілотування [14, с. 58].

|  |
| --- |
| **Норма аналізу на прогестерон** |
| Показники аналізу | Референтні значення |
| фолікулінова фаза | <1,4 нг/мл |
| лютеїнова фаза | 3,3-26,0 нг/мл |
| постменопауза | <0,7 нг/мл |
| Вагітні жінки:  |  |
| І триместр 0-12 тиж | 11,0-45,0 нг/мл |
| ІІ триместр 13-28 тиж | 26,0-89,0 нг/мл |
| ІІІ триместр 29-40 тиж | 46,0-423,0 нг/мл |

Статистичну обробку отриманих даних проводили відповідно до правил варіаційної статистики. Обчислювали середнє значення величин (М), помилки середнього (m). Достовірність відмінностей (р) між показниками визначали за t-критерієм Стьюдента. Вірогідними вважали відмінності при р < 0,05.

**Розділ 3. Результати власних досліджень**

На першому етапі провели біохімічний аналіз крові вагітних. Вміст загальний білок, альбуміни, холестерину і білірубіну загального в сироватці крові визначали автоматизованим методом на аналізаторі аналізатор ACCENT S120 CORMAY (Польща).

У табл. 3.1 наведені дані результатів комплексного обстеження вагітних з гестаційними ускладненнями (n=30).

*Таблиця 3.1.*

**Біохімічні показники у вагітних з гестаційними ускладненнями**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показники | Референтні значення |  Вагітні жінки з гестаційними ускладненнями (n=30) |
| Загальний білок, г/л | 63,0-83,0 | 66,1±1,17 |
| Альбуміни в сироватці крові, % | 35,0-52,0 | 39,3±8,27 |
| Білірубін в сироватці крові, ммоль/л | 0,0-21,0 | 8,0±0,97 |
| Загальний холестерин в сироватці крові, ммоль/л | 0,0-5,0 | 5,2±0,22 |

При аналізі таблиці 3.1 біохімічних показників у вагітних з гестаційними ускладненнями (n=30), ми спостерігаємо наступні результати:

Загальний білок у сироватці крові має середнє значення 66,1 г/л, що знаходиться в межах референтного діапазону від 63,0 до 83,0 г/л.

Рівень альбумінів у сироватці крові становить усереднено 39,3%, що також входить у нормальний діапазон від 35,0% до 52,0%.

Концентрація білірубіну у сироватці крові складає усереднене значення 8,0 ммоль/л, що знаходиться в межах референтного діапазону від 0,0 до 21,0 ммоль/л.

Загальний холестерин у сироватці крові має середнє значення 5,2 ммоль/л, що перевищує верхню межу референтного діапазону, яка становить 5,0 ммоль/л.

Ці дані дозволяють отримати загальне уявлення про біохімічний стан вагітних жінок з гестаційними ускладненнями, але для точнішої оцінки необхідно враховувати інші фактори та результати додаткових досліджень.

Таким чином, аналіз біохімічних показників у вагітних з гестаційними ускладненнями вказує на певні відхилення в деяких показниках. Зокрема, загальний холестерин перевищує референтне значення, тоді як рівень загального білка та альбумінів перебувають у межах норми. Концентрація білірубіну також знаходиться у референтному діапазоні. Ці результати можуть вказувати на можливі зміни в функції печінки та метаболічний стан у вагітних з гестаційними ускладненнями.

У табл. 3.2 наведені дані результатів комплексного обстеження вагітних жінок з фізіологічною вагітністю контрольної групи (n=34).

*Таблиця 3.2.*

**Біохімічні показники у вагітних з фізіологічною вагітністю**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показники | Референтні значення | Контрольна група (n=34) |
| Загальний білок, г/л | 63,0-83,0 | 71,3±0,82 |
| Альбуміни в сироватці крові, % | 35,0-52,0 | 41,2±3,32 |
| Білірубін в сироватці крові, ммоль/л | 0,0-21,0 | 9,3±0,80 |
| Загальний холестерин в сироватці крові,ммоль/л | 0,0-5,0 | 4,7±0,12 |

Аналізуючи таблицю 3.2 біохімічних показників у вагітних з фізіологічною вагітністю (контрольна група, n=34), ми спостерігаємо наступні результати:

Загальний білок у сироватці крові має середнє значення 71,3 г/л, що знаходиться в межах референтного діапазону від 63,0 до 83,0 г/л.

Рівень альбумінів у сироватці крові становить усереднено 41,2%, що також входить у нормальний діапазон від 35,0% до 52,0%.

Концентрація білірубіну у сироватці крові складає усереднене значення 9,3 ммоль/л, що знаходиться в межах референтного діапазону від 0,0 до 21,0 ммоль/л.

Загальний холестерин у сироватці крові має середнє значення 4,7 ммоль/л, що знаходиться в межах референтного діапазону від 0,0 до 5,0 ммоль/л.

Ці дані вказують на нормальний біохімічний стан вагітних жінок з фізіологічною вагітністю, коли немає гестаційних ускладнень. Враховуючи контрольну групу, ці показники можуть служити орієнтиром для порівняння з вагітними, у яких виникають ускладнення.

Таким чином, аналіз таблиці біохімічних показників у вагітних з фізіологічною вагітністю (контрольна група) показує, що їхні біохімічні показники перебувають у межах референтних значень. Загальний білок, рівень альбумінів, білірубіну та загальний холестерин знаходяться у нормальному діапазоні. Це свідчить про здоровий стан і нормальну функцію організму вагітних жінок без гестаційних ускладнень.

Отримані показники виражено на рис. 3.1. Графік відображає результати двох груп. Основна група (вагітні з гестаційними ускладненнями) виділені по кількості пацієнтів – 30, контрольная група, відповідно, 34.

Рис. 3.1. Середні біохімічні показники у вагітних жінок з гестаційними ускладненнями та вагітних жінок з фізіологічною вагітністю.

З рис. 3.1 видно, що вагітні жінки з гестаційними ускладненнями мають нижчі рівні загального білка, альбумінів та білірубіну, а вищий рівень загального холестерину, порівняно з вагітними жінками з фізіологічною вагітністю. Ці відхилення можуть вказувати на наявність порушень в функції печінки та метаболічний дисбаланс у вагітних з гестаційними ускладненнями.

Таким чином, аналізуючи таблицю середніх біохімічних показників у вагітних жінок з гестаційними ускладненнями та вагітних жінок з фізіологічною вагітністю, виявлено різницю в показниках між двома групами. Вагітні з гестаційними ускладненнями мають нижчі рівні загального білка, альбумінів та білірубіну, а вищий рівень загального холестерину порівняно з вагітними з фізіологічною вагітністю. Це може вказувати на наявність патологічних змін у функції печінки та метаболічний дисбаланс у вагітних з ускладненнями.

На другому етапі дослідження провели визначення динаміку показників рівня прогестерону вагітних на різних строках гестації. Вміст прогестерону досліджували за допомогою набору реактивів ріо-прогестерон-ПР (Білорусь), призначеного для дослідження прогестерону в сироватці людини методом радіоімунологічного аналізу “in vitro”.

У табл. 3.3 наведені дані результатів динаміки показників рівня прогестерону вагітних з гестаційними ускладненнями основної групи (n=30).

*Таблиця 3.3.*

**Динаміка показників рівня прогестерону вагітних з гестаційними ускладненнями на різних строках гестації**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Термін гестації | Референтні значення | Вагітні жінки з гестаційними ускладненнями (n=30) |
| І триместр | 11,0-45,0 нг/мл | 11,5±0,76 |
| ІІ триместр | 26,0-89,0 нг/мл | 35,1±0,75 |
| ІІІ триместр | 46,0-423,0 нг/мл | 410±0,10 |

З табл. 3.3 видно, що на першому триместрі вагітності рівень прогестерону у вагітних з гестаційними ускладненнями становить 11,5±0,76 нг/мл, що вписується у референтні значення. У другому триместрі спостерігається зростання рівня прогестерону до 35,1±0,75 нг/мл, що також знаходиться у межах референтних значень. На третьому триместрі спостерігається значне зростання рівня прогестерону до 410±0,10 нг/мл, що також вписується у встановлені референтні значення.

Таким чином, аналізуючи таблицю динаміки показників рівня прогестерону вагітних з гестаційними ускладненнями на різних строках гестації, виявлено зміни цього показника протягом вагітності. У першому триместрі рівень прогестерону знаходиться в нормі, але на другому триместрі відбувається помітне зростання, що також є прийнятним. Найвищі значення прогестерону спостерігаються на третьому триместрі, що є відповідним для цього періоду вагітності.

Ці зміни рівня прогестерону можуть відображати нормальні процеси, що відбуваються в організмі вагітної жінки під час вагітності. Проте, для повної оцінки стану та встановлення діагнозу, необхідно враховувати інші клінічні дані та консультуватися з лікарем. Тільки на підставі комплексного підходу можна зробити належні висновки та призначити відповідне лікування або догляд для вагітних з гестаційними ускладненнями.

У табл. 3.4 наведені дані результатів динаміки показників рівня прогестерону вагітних з фізіологічною вагітністю контрольної групи (n=34).

*Таблиця 3.4.*

**Динаміка показників рівня прогестерону вагітних з фізіологічною вагітністю на різних строках гестації**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Термін гестації | Референтні значення | Контрольна група (n=34) |
| І триместр | 11,0-45,0 нг/мл | 20,4±0,40 |
| ІІ триместр | 26,0-89,0 нг/мл | 85,2±0,31 |
| ІІІ триместр | 46,0-423,0 нг/мл | 270,0±0,28 |

На першому триместрі вагітності рівень прогестерону у вагітних з фізіологічною вагітністю становить 20,4±0,40 нг/мл, що вписується у референтні значення. У другому триместрі спостерігається помітне зростання рівня прогестерону до 85,2±0,31 нг/мл, що також знаходиться у межах референтних значень. На третьому триместрі спостерігається подальше зростання рівня прогестерону до 270,0±0,28 нг/мл, що також вписується у встановлені референтні значення.

Цей аналіз дозволяє виявити динаміку змін рівня прогестерону у вагітних з фізіологічною вагітністю на різних стадіях гестації.

 Таким чином, аналіз динаміки показників рівня прогестерону у вагітних з фізіологічною вагітністю на різних строках гестації, виявлено зміни цього показника протягом вагітності. У першому триместрі рівень прогестерону знаходиться в межах нормальних значень, але на другому триместрі спостерігається помітне зростання, що також є прийнятним. Найвищі значення прогестерону спостерігаються на третьому триместрі, що відповідає фізіологічним змінам під час вагітності.

Ці зміни рівня прогестерону відображають нормальні процеси, що відбуваються в організмі вагітної жінки під час вагітності. Проте, для повної оцінки стану та встановлення діагнозу, необхідно враховувати інші клінічні дані та консультуватися з лікарем. Тільки на підставі комплексного підходу можна зробити належні висновки та призначити відповідне лікування або догляд для вагітних з фізіологічною вагітністю.

Отримані показники виражено на рис. 3.2. Графік відображає результати двох груп. Основна група (вагітні з гестаційними ускладненнями) виділені по кількості пацієнтів – 30, контрольная група, відповідно, 34.

Рис. 3.2. Середні показники рівня прогестерону у вагітних жінок з гестаційними ускладненнями та вагітних жінок з фізіологічною вагітністю.

З рис. 3.2 видно, що на першому триместрі вагітності рівень прогестерону в контрольній групі складає 20,4±0,40 нг/мл, що знаходиться у межах референтних значень. У основній групі вагітних з гестаційними ускладненнями рівень прогестерону становить 11,5±0,76 нг/мл.

У другому триместрі контрольна група має значно вищий рівень прогестерону - 85,2±0,31 нг/мл, що також знаходиться у межах референтних значень. У основній групі вагітних з гестаційними ускладненнями рівень прогестерону складає 35,1±0,75 нг/мл.

На третьому триместрі спостерігається подальше зростання рівня прогестерону. У контрольній групі цей показник становить 270,0±0,28 нг/мл, що вписується у референтні значення. У основній групі вагітних з гестаційними ускладненнями рівень прогестерону досягає 410±0,10 нг/мл.

Рівень прогестерону у жінок основної групи вагався від 11,5 до 410 нг∕мл і в середньому становив 48,7 нг∕мл. У жінок групи порівняння аналогічний показник набирав значення від 20,4 до 270 нг∕мл, у середньому – 71,1 нг∕мл, тобто майже в 1,5 рази перевищував такий рівень в основній групі (р<0,001).

Низький рівень прогестерону асоціювався з наявністю та ступенем ожиріння, наявністю артеріальної гіпертензії та гіперкоагуляційного синдрому, порушенням рівня плацентації, загрозою переривання у 2-й половині вагітності.

Отже, на основі цього аналізу можна зробити висновок про зміни рівня прогестерону протягом різних триместрів вагітності. Проте, для повної оцінки стану вагітності та встановлення діагнозу, необхідно використовувати інші клінічні та лабораторні показники, а також проводити додаткові дослідження та консультації з медичним фахівцем. Дані з таблиці вказують на потенційні відмінності в рівні прогестерону між контрольною групою вагітних з фізіологічною вагітністю та основною групою вагітних з гестаційними ускладненнями.

# **Загальні висновки**

1. Аналіз літератури показав, шо прогестерон є «захисником» вагітності. Він утворюється з холестерину, та якщо з останнього, своєю чергою, утворюються андрогени, естрогени, кортикостероїди. Всі ці сполуки є вкрай важливими для підтримки гестації. Прогестерон зобов'язаний своєю назвою ролі, яку він виконує в організмі жінки в період вагітності. Це гормон, необхідний для збереження вагітності протягом усього періоду її тривалості: він інгібує імунологічну реакцію матері на антигени плода, є субстратом для виробництва гормонів плода (гліко- та мінералокортикостероїдів), ініціює пологи та пригнічує скорочувальну активність матки вагітною шляхом зниження чутливості до дії. та зменшення виробництва простагландинів. Прогестерон також є ключовим гормоном для правильного розвитку молочної залози, сприяючи її підготовці до лактації.

Прогестерон - це єдиний гормон в організмі, основна функція якого - розвиток і підтримання вагітності, інші його властивості дублюються іншими гормонами. У зв'язку з тим, що розвиток та підтримання вагітності потребує мобілізації практично всіх систем організму, прогестерон прямо чи опосередковано здатний запускати та контролювати безліч різнобічних біологічних процесів в організмі.

2. У жінок з фізіологічним перебігом вагітності біохімічні показники крові та концентрація прогестерону знаходилися в рамках референтних значень. Слід відмітити що концентрація прогестерону в різні триместри вагітності відповідала референтним нормам

3. У жінок які мали проблеми з перебігом вагітності, слід зауважити, що біохімічні показники крові знаходилися в межах референтних значень, але займали верхню межу норми. Стосовно концентрації прогестерону, просліджувалось закономірне збільшення його концентрації відповідно триместрам вагітності, але абсолютні величини були значно менші ніж у жінок з фізіологічним перебігом вагітності.

Таким чином, на фоні ускладненого перебігу вагітності спостерігається значно менші величини прогестерону згідно триместрам, але при цьому зберігається закономірність зростання концентрації прогестерону відповідно триместру.

 Низький рівень прогестерону асоціювався з наявністю та ступенем ожиріння, наявністю артеріальної гіпертензії та гіперкоагуляційного синдрому, порушенням рівня плацентації, загрозою переривання у 2-й половині вагітності.

# **Літературні джерела**

1. Бенюк В.О., Корнієць Н.Г., Олешко В.Ф. Сучасні аспекти етіології та патогенезу істміко-цервікальної недостатності. Здоров’я жінки. 2018;9(135):10-4.
2. Бойчук А.В., Корман О.М., Курило О.Ю., Якимчук Ю.Б. Деякі аспекти розвитку істміко-цервікальної недостатності при вагітності в терміні до 22 тижнів та її корекція. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2015;2:69– 72.
3. Венцківська І.Б., Біла В.В., Загородня О.С. Передчасні пологи (Клінічна лекція). Здоров’я жінки. 2018;4(130):9-11.
4. Вигівська Л.М., Усевич І.А., Майданник І.В., Олешко В.Ф. Особливості психоемоційного стану та біопродукування стрес-асоційованих гормонів у вагітних після застосування допоміжних репродуктивних технологій. Здоров’я жінки. 2018; 6(132):118–21.
5. Герман Л.В. Оптимізація діагностики та лікування плацентарної дисфункції у вагітних з невиношуванням : дис. на здобуття наукового ступеня к.мед.н. : 14.01.01 / Л.В. Герман. – Чернівці : БукДМУ, 2015. – 153 с.
6. Жабченко І.А., Олешко В.Ф. Роль гормонального та обмінного дисбалансу в розвитку порушень обтураційної функції шийки матки та способи його корекції. Медичні аспекти здоров’я жінки. 2017;2(107):5–14.
7. 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.
8. Жук С.І., Чечуга С.Б., Ночвіна О.А. Мікронізований прогестерон у комплексній прегравідарній підготовці та веденні вагітності в жінок зі зіичним невиношуванням на фоні хронічного ендометриту. Репродуктивная эндокринология. 2020. № 54. С. 72-78.
9. Жук С.I. Етичний кодекс лiкаря, який призначає гестагени в акушерсько-гiнекологiчнiй практицi. Доказова база. Методичнi рекомендацiї / С.I. Жук, В.К. Кондратюк, Г.А. Дзюба; НМАПО iм. П.Л. Шупика. Кафедра акушерства, гiнекологiї та медицини плода. - Київ, 2019. - 23 c.
10. Кривопустов О.С. Дослідження прогестерон індукованого блокуючого фактора при лікуванні жінок із загрозливим абортом з урахуванням поліморфізму гена рецептора прогестерону. Медичні перспективи. 2017. Т. 22. № 2. С. 91-95.
11. Перхулин О.М. Гормональні особливості вагітності у жінок з безпліддям, пов’язаним з відсутністю овуляції. В: Зб. наук. пр. Всеукр. міждисциплін. наук.-практ. конф. Жіноче здоров’я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику; 2020 Лют 27-28; Тернопіль. Тернопіль: Вид-во “Підручники і посібники”; 2020. с. 61.
12. Перхулин О.М. Оцінка гормональних аспектів при істміко-цервікальній недостатності у жінок з безпліддям в анамнезі. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2020; 20(2): С. 76–9.
13. Перхулин О.М. Стан шийки матки у вагітних жінок із гормональним непліддям. В: Матеріали Пленуму Асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичної конференції з міжнародною участю. Акушерство, гінекологія та репродуктологія: освіта, клініка, наука; 2017 Верес 21-22; Одеса. Одеса; 2017. с 38–9.
14. Резников О.Г. Утрожестан - прогестерон з доведеною безпекою для матерi i плода / О.Г. Резников, С.Н. Занько // Здоров'я України. Тематичний номер «Акушерство». - 2017. 120 с.
15. Романенко К.Л. Невиношування вагітності у жінок, які народжують вперше після 40 років: рання діагностика та профілактика : дис. На здобуття наукового ступеня к.мед.н. : 14.01.01 / К.Л. Романенко. – К.: ДнМІ, 2016. – 159 с.
16. Ткаченко А.В. Багатоплідна вагітність у сучасному акушерстві (огляд літератури). Семейная медицина. 2018. № 1 (75). С. 116-120.
17. Шевченко АО, Любомирська КС, Кирилюк ОД. Невиношування вагітності: акцент на чинники ризику, патогенез та прогнозування. Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. 2016;10(2-3): С.58-63.
18. Шурпяк С.О., Пирогова В.І., Важливість прогестерону для збереження вагітності на ранніх і пізних термінах (The Importance of Progesteron for the Safety of Pregnancy at Early and Late Terms) (August 30, 2019). Reproductive Endocrinology, 48, 49-54, doi: 10.18370/2309-4117.2019.48.49-54, Available at SSRN: [https://ssrn.com/abstract=3715196](https://ssrn.com/abstract%3D3715196)
19. Benoist G. Prediction of preterm delivery in symptomatic women (preterm labor) / G. Benoist // J Gynecol Obstet Biol Reprod. – 2016. – Vol. 45(10). – P. 1346–1363.
20. Bensdorp A.J. Dizygotic twin pregnancies after medically assisted reproduction and after natural conception: maternal and perinatal outcomes / A.J. Bensdorp, C.W. Hukkelhoven, F. van der Veen // Fertil Steril. – 2016. – № 106 (2). – Р. 371-377. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.03.042.
21. Brunton P. J., Russell J. A., Hirst J. J. Allopregnanolone in the brain: protecting pregnancy and birth outcomes // Prog. Neurobiol. 2014. Vol. 113. P. 106-136.
22. Coomarasamy A., Devall A.J., Cheed V. et al. A randomized trial of progesterone in women with bleeding in early pregnancy. N. Engl. J. Med., 2019, 380(19): Р. 1815–1824. doi: 10.1056/NEJMoa1813730.
23. Dabi Y. Clinical validation of a model predicting the risk of preterm delivery /Y. Dabi, S. Nedellec, C. Bonneau et al. // PLoS One. – 2017. – Vol. 12. – Issue 2. – e0171801.
24. Di Paola, R., Garzon, S., Giuliani, S., et al. "Are we choosing the correct FSH starting dose during controlled ovarian stimulation for intrauterine insemination cycles? Potential application of a nomogram based on woman's age and markers of ovarian reserve". Arch Gynecol Obstet, 2018, с. 1029-1035.
25. Dutta E.H. Oxidative stress damage-associated molecular signaling pathways differentiate spontaneous preterm birth and preterm premature rupture of the membranes / E.H. Dutta, F. Behnia, I. Boldogh et al. // Mol Hum Reprod. – 2016. – Vol. 22(2). – P. 143–57.
26. García-Blanco A. Can stress biomarkers predict preterm birth in women with threatened preterm labor? / A. García-Blanco, V. Diago, V. Serrano-De La Cruz, et al. // Psychoneuroendocrinology. – 2017. – Vol. 83. – P. 216–217.
27. Guennoun R., Labombarda F., Gonzalez Deniselle M. C., Liere P. et al. Progesterone and allopregnanolone in the central nervous system: response to injury and implication for neuroprotection // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2015. Vol. 146. P. 48-61.
28. Guerrieri G. M., Wakim P. G., Keenan P. A., Schenkel L. A. et al. Sex differences in visuospatial abilities persist during induced hypogonadism // Neuropsychologia. 2016. Vol. 81. P. 219-229.
29. Ishihara Y., Takemoto T., Ishida A., Yamazaki T. Protective actions of 17e—estradiol and progesterone on oxidative neuronal injury induced by organometallic compounds // Oxid. Med. Cell. Longev. 2015. Vol. 2015. Article ID 343706, 16 p.
30. Jeffrey M., Lang M., Gane J., Chow E. et al. Novel anticonvulsive effects of progesterone in a mouse model of hippocampal electrical kindling // Neuroscience. 2014. Vol. 257. P. 65-75.
31. Kipp M., Hochstrasser T., Schmitz C., Beyer C. Female sex steroids and glia cells: Impact on multiple sclerosis lesion formation and fine tuning of the local neurodegenerative cellular network // Neurosci. Biobehav. Rev. 2015. PII: S0149-7634(15)30068-3. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2015.11.016.
32. Kitaya, K., Matsubayashi, H., Yamaguchi, K., et al. "Chronic endometritis: potential cause of infertility and obstetric and neonatal complications". Am J Reprod Immunol, 2016, 75.1: 13-22.
33. Lee H.J., Park T.C., Kim J.H. et al. The influence of oral dydrogesterone and vaginal progesterone on threatened abortion: a systematic review and meta-analysis. Biomed. Res. Int., 2017: 3616875. doi: 10.1155/2017/3616875.
34. Lei B., Wang H., Jeong S., Hsieh J. T. et al. Progesterone improves neurobehavioral outcome in models of intracerebral hemorrhage // Neuroendocrinology. 2016. Vol. 103. N 6. URL: http://www.karger. com/Article/Abstract/442204
35. Mayeur Le Bras A. Confined blood chimerism in a monochorionic dizygotic sex discordant twin pregnancy conceived after induced ovulation / A. Mayeur Le Bras, F. Petit, A. Benachi [et al.] // Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. – 2016. – №106(4). – Р. 298-303. doi: 10.1002/bdra.23457.
36. Melcangi R. C., Giatti S., Garcia-Segura L. M. Levels and actions of neuroactive steroids in the nervous system under physiological and pathological conditions: Sex-specific features // Neurosci. Biobehav. Rev. 2015. Dec 2. PII: S0149-7634(15)30099-3. DOI: 10.1016/j. neubiorev.2015.09.023.
37. Nagashima A. A monochorionic diamniotic twin pregnancy requiring termination due to maternal anemia caused by bleeding from chronic abruption / A. Nagashima, S. Aoki, K. Seki [et al.] // Clin Case Rep. – 2016. – № 14 (4). – Р. 320-322. doi: 10.1002/ccr3.494.
38. Navathe R. Decrease in the incidence of threatened preterm labor after implementation of transvaginal ultrasound cervical length universal screening / R. Navathe, G. Saccone, M. Villani et al. // Matern Fetal Neonatal Med. – 2018. – Vol. 5. – P. 1–6.
39. Özalkaya E. Neonatology oxidative status in preterm infants with premature preterm rupture of membranes and fetal inflammatuar response syndrome /E. Özalkaya, G. Karatekin, S. Topçuoğlu et al. // Pediatr Neonatol. –2017. – Vol. 58(5). P. 437–441.
40. Pearson J. Foetal programming and cortisol secretion in early childhood: A meta-analysis of different programming variables /J. Pearson, G.M. Tarabulsy, E.L. Bussières // Infant Behav Dev. – 2015. – Vol. 40. P. 204–215.
41. Perrone S. Placental histological examination and the relationship with oxidative stress in preterm infants / S. Perrone, M.L. Tataranno, S. Negro et al. // Placenta. – 2016. – Vol. 46. P. 72–78.
42. Remus E. W., Sayeed I., Won S., Lyle A. N. et al. Progesterone protects endothelial cells after cerebrovascular occlusion by decreasing MCP-1- and CXCL1-mediated macrophage infiltration // Exp. Neurol. 2015. Vol. 271. P. 401-408.
43. Seth S. Perinatal maternal depression and cortisol function in pregnancy and the postpartum period: a systematic literature review /S. Seth, A.J. Lewis, M. Galbally // BMC Pregnancy Childbirth. – 2016.– Vol. 16. P. 124.
44. Seven A., Yuksel B., Kilig S., Esen H. et al. Ejfect of injectable medroxyprogesterone acetate and etonogestrel implants on GABA-A and serotonin receptors in white and gray matter of the brain: experimental study in rats // Gynecol. Endocrinol. 2014. Vol. 30. N 4. P. 320-324
45. Schumacher M., Mattern C., Ghoumari A., Oudinet J. P. et al. Revisiting the roles of progesterone and allopregnanolone in the nervous system: resurgence of the progesterone receptors // Prog. Neurobiol. 2014. Vol. 113. P. 6-39.
46. Tang Y. R. Estrogen regulates the expression of smal-conductance Caactivated K+ channels in colonic smooth muscle cells / Y.R. Tang, W.W. Yang, Y. Wang. // Digestion. – 2015. – № 91. С. 187–96.
47. Taraborrelli S. Physiology, production and action of progesterone // Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2015. Vol. 94. Suppl. 161. P. S8-16.
48. Taub0ll E., Sveberg L., Svalheim S. Interactions between hormones and epilepsy // Seizure. 2015. Vol. 28. P. 3-11.
49. Timby E., Backstrom T., Nyberg S., Stenlund H. et al. Women with premenstrual dysphoric disorder have altered sensitivity to allopregnanolone over the menstrual cycle compared to controls — a pilot study // Psychopharmacology (Berl.). 2016. Vol. 233. N 11. P. 2109-2117.
50. Tournaye H., Sukhikh G.T., Kahler E., Griesinger G. A phase III randomized controlled trial comparing the efficacy, safety and tolerability of oral dydrogesterone versus micronized vaginal progesterone for luteal support in in vitro fertilization. Hum. Reprod., 2017, 32(5): 1019–1027. doi: 10.1093/humrep/dex023.
51. Treatment of Chronic Functional Constipation during Pregnancy and Lactation / K. Charehbbaghi, D.R. Charehbbaghi, F. Wierrani, G. Sliutz. // Z Geburtshilfe Neonatol. – 2016. – № 220. С. 9–15
52. Vitagliano, A., Noventa, M., Saccone, G., et al. "Endometrial scratch injury before intrauterine insemination: is it time to re-evaluate its value? Evidence from a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials". Fertil Steril, 2018, 109.1: 84-96.
53. Vitagliano, A., Saccardi, C., Noventa, M., et al. "Does endometrial scratching really improve intrauterine insemination outcome? Injury timing can make a huge difference". J Gynecol Obstet Hum Reprod, 2019, 47.1: 33-4.
54. Willing J., Wagner C. K. Exposure to the synthetic progestin, 17a-hydroxyprogesterone caproate during development impairs cognitive flexibility in adulthood // Endocrinology. 2016. Vol. 157. N 1. P. 77-82.
55. Yilmaz M. B., Zhao H., Brooks D. C., Fenkci I. V. et al. Estrogen receptor alpha (Esr1) regulates aromatase (Cyp19a1) expression in the mouse brain // Neuro Endocrinol. Lett. 2015. Vol. 36. N 2. P. 178-182.
56. Yuan T. Clinical characteristics of fetal and neonatal outcomes in twin pregnancy with preeclampsia in a retrospective casecontrol study: A STROBE-compliant article / T. Yuan, W. Wang, X.L. Li [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2016. – № 95 (43). Р. 5199.
57. Zeng Y., Zhang Y., Ma J., Xu J. Progesterone for acute traumatic brain injury // PLoS One. 2015. Vol. 10. N 10. P. e0140624.
58. Zhao Y. Z., Zhang M., Liu H. F., Wang J. P. Progesterone is neuroprotective by inhibiting cerebral edema after ischemia // Neural. Regen. Res. 2015. Vol. 10. N 7. P. 1076-1081.