

УДК: [618.3-06:618.36-008.64]:57.175.8

РОЛЬ БИОГЕННЫХ АМИНОВ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ, ОСЛОЖНЁННОЙ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

В. В. Фурс

Кафедра акушерства и гинекологии

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

В результате анализа и обобщения отечественных и зарубежных источников литературы изложены основные направления обмена биогенных аминов и патогенеза фетоплацентарной недостаточности.

Ключевые слова: фетоплацентарная недостаточность, беременность, плацента, биогенные амины, серотонин, мелатонин, триптофан.

Based on the results of the analysis and summarizing of home and foreign literature sources, the basic directions of an exchange of biogene amins and pathogenesis of placental insufficiency are presented.

Key words: placental insufficiency, pregnancy, placenta, biogene amins, serotonin, melatonin, tryptophan.

Основной причиной перинатальной заболеваемости и смертности в Республике Беларусь является внутриутробная гипоксия, как следствие патологии плаценты. Плацентарная недостаточность (ПН) одна из наиболее распространенных клинических патологий последа [6].

Проанализировав количественные и качественные характеристики жизни людей на протяжении XX века, Barker D.J.P., 1989 и Lithell H., 1999, доказали, что малый вес детей при рождении – показатель внутриутробного неблагополучия, более значимо отражается на продолжительности жизни и частоте заболеваемости, чем такие факторы риска, как: ожирение, курение, алкоголизм, гипертоническая болезнь [13].

Перинатальные изменения в системе «мать – плацента – плод» служат причиной нарушений физического и умственного развития ребенка, влияя на продолжительность и качество дальнейшей жизни, что требует от родителей и общества в целом значительных моральных и материальных затрат. Учитывая неблагоприятную демографическую ситуацию и высокие показатели перинатальной патологии, проблема ПН актуальна как для науки, так и для практического акушерства, её решение приобретает важное медико-социальное значение [1].

В 1999 году на собрании Европейской Ассоциации акушеров-гинекологов был определен основной постулат современной перинатологии: отсутствие эффекта от антенатальных мероприятий по улучшению состояния плода, проводимых в третьем триместре беременности, вследствие их запаздывания. Этот факт повышает значение своевременной диагностики нарушений внутриутробного состояния плода и правильной оценки их тяжести для снижения перинатальной заболеваемости и смертности [5].

Плацентарная недостаточность – это клинический синдром, который возникает при патологическом состоянии материнского организма и может привести к внутриутробной гипотрофии в результате нарушения трофической функции плаценты и внутриутробной гипоксии плода, обусловленной изменением газообмена в плаценте. Степень и характер влияния патологических состояний беременных на плод определяются многими факторами: сроком беременности, состоянием компенсаторно-приспособительных возможностей в системе фетоплацентарного комплекса, длительностью воздействия этиологических факторов [20]. В основе данного синдрома лежат патологические изменения в плодово – и/или маточно-плацентарном комплексе с нарушением компенсаторно-приспособительных механизмов на молекуляр-

ном, клеточном и тканевом уровнях [14]. Основными и первоначальными являются нарушения гемодинамики и микроциркуляции в системе «мать – плацента – плод». К нарушениям маточно-плацентарного кровообращения относят его снижение в результате нарушений оттока крови, либо уменьшения притока крови (периферический спазм, атероматоз и тромбоз сосудов, гипотензия у матери); инфаркты, отслойку, отёк плаценты; нарушение капиллярного кровотока в ворсинах хориона, изменение реологических и коагуляционных свойств крови.

Наибольшее распространение получила классификация плацентарной недостаточности, предложенная М.В. Федоровой и Е.П. Калашниковой (1986), согласно которой различают первичную (раннюю) и вторичную (позднюю) ПН.

Первичная недостаточность возникает до 16 нед. беременности, при формировании плаценты в период имплантации, раннего эмбриогенеза и плацентации, происходит под влиянием генетических, эндокринных, инфекционных и других факторов. В ее возникновении важную роль играют предшествующие процессу беременности нарушения функции яичников, воспалительные заболевания половых органов, экстрагенитальные заболевания и др. Существенное значение в формировании плаценты в этот период имеют строение и степень развития сосудистой сети матки, наличие пороков ее развития и миоматозных узлов, а также ферментативная недостаточность децидуальной ткани (при нарушениях функции яичников, структуры, расположения и прикрепления плаценты, дефектах васкуляризации и патологии созревания хориона). Определенную роль играют и нарушения адаптации материнского организма к беременности.

Примером первичной ПН является недостаточность плаценты, развивающаяся при привычном невынашивании беременности и связанная чаще всего с гипофункцией яичников, несостоятельностью рецепторного аппарата матки вследствие частых предыдущих выскабливаний или генитального инфантилизма, наличием воспалительных реакций в миометрии, а также коагулопатических изменений при аутоиммунных процессах [26].

Вторичная (поздняя) ПН возникает в период уже сформировавшейся плаценты при сроке беременности более 16 нед. и бывает обусловлена экзогенными нарушениями васкуляризации, инволютивно-дистрофическими и воспалительными процессами, связанными с перенесенными во время беременности заболеваниями [17]. Вторичная ПН в зависимости от особенностей течения и

клинической картины может быть острой (длительность от нескольких минут до 1 суток) и хронической (длительность несколько недель) [21]. В развитии острой ПН главную роль играют острые нарушения маточно-плацентарного кровотока, например, при преждевременной отслойке плаценты и обширном инфаркте плаценты или тромбозе межворсинчатого пространства.

В этиологии хронической ПН значение имеют длительные или повторные воздействия различных повреждающих факторов внутренней или внешней среды на фоне уже сформированной плаценты (после 16 нед. беременности).

Влияние патологических факторов и состояния беременной женщины на развитие плаценты и плода зависит не только от срока беременности, длительности воздействия, но и от состояния компенсаторно-приспособительных механизмов в системе мать – плацента – плод. Последнее позволило В.Е. Радзинскому (1985) выделить следующие формы хронической ПН:

1) компенсированную, при которой имеются лишь начальные проявления нарушений в системе мать – плацента – плод; она характеризуется активацией компенсаторно-приспособительных механизмов, что создает условия для дальнейшего развития плода и прогрессирования беременности;

2) субкомпенсированную, при которой происходит отягощение нарушений в маточно- и фето-плацентарном комплексе с предельным напряжением защитных реакций, увеличением риска осложнений для внутриутробного «пациента»;

3) декомпенсированную, которая характеризуется перенапряжением и срывом компенсаторно-приспособительных механизмов в системе мать—плацента—плод, с развитием необратимых морфофункциональных нарушений, высоким риском серьезных осложнений для плода (включая его гибель).

В зависимости от того, в каких структурных единицах плаценты возникают патологические процессы Е. Gitsh и К. Phillipp (1982), Г.М. Савельева (1984) выделяют 3 основные формы ПН:

1) гемодинамическую, с нарушением кровотока в маточно-плацентарном и/или плодово-плацентарном бассейнах;

2) плацентарно-мембранную, со снижением способности плацентарной мембраны к транспорту метаболитов, нарушением синцитио-капиллярного метаболизма типа коллагеноза стромы ворсин;

3) клеточно-паренхиматозную, с изменениями ферментообразующей функции синцития, нарушением клеточной активности трофобласта и плаценты.

Нарушения кровообращения в системе мать-плацента-плод всегда сопровождаются изменением метаболизма. Патология маточно-плацентарного кровотока (МПК), по данным Г.М. Савельевой и соавт. (1991), характеризуется тремя важнейшими факторами:

1) нарушением артериального притока крови в межворсинчатое пространство;

2) затруднением венозного оттока крови из него;

3) изменениями реологических и коагуляционных свойств крови матери и плода (гиперкоагуляция, гиперагрегация, нарушения вязкости крови).

По мнению Г.М. Савельевой и соавт. (1991), в патологии МПК значение имеют также спазм периферических сосудов у матери, нарушения циркуляции не только крови, но и лимфы в соответствующих системах маточного бассейна.

П.С. Сидорова и И.О. Макаров (2000) кроме названных выше факторов важным в расстройстве МПК считают также снижение капиллярного кровотока в ворсинах хориона.

Одной из основных причин уменьшения притока крови в межворсинчатое пространство является отсутствие или недостаточность гестационной перестройки миометриальных сегментов спиральных артерий. Основное значение в снижении интенсивности МПК играют гиповолемия, артериальная гипотония, низкая локализация плаценты (в нижнем маточном сегменте или предлежание плаценты) [27].

Для более четкого представления о плацентарной недостаточности необходимо детально рассмотреть особенности функционирования плаценты.

Плацента – провизорный, временный орган, который постоянно растёт и развивается, в нём происходят процессы дифференцировки и созревания в течение всей беременности. Плацента человека относится к гемохориальному типу, характеризующемуся наличием непосредственного контакта материнской крови и хориона, что способствует наиболее полному осуществлению сложных взаимоотношений между организмами матери и плода. Функции плаценты многогранны – помимо обмена питательных веществ и газообмена, обезвреживание и выделение продуктов метаболизма, синтез белков, гормонов, обеспечивает иммунную защиту, систему перекисного окисления липидов, синтез и депонирование биологически активных веществ [5].

Плацента – это деиннервированный орган. Отсутствие иннервации делает плаценту уникальной в плане механизмов регуляции и интеграции, выполняемых ею функций, особый интерес вызывают местные гуморальные факторы [11].

Функции плаценты регулируются продуцируемыми в ней биологически активными нейроиммуноэндокринными медиаторами, которых в настоящее время установлено более 100. Все их можно разделить на 4 основные группы:

1) классические пептидные гормоны (хориональный гонадотропин, пролактин, кортикотропный рилизинг-гормон, лептин, соматостатин, эндотелины);

2) белки-мессенджеры (синцитин, эндоглин, цитокин);

3) внутри- и межклеточные сигнальные молекулы (цитокины, нейропептиды, интегрины, хемокины, хапероны и многие другие);

4) биогенные амины (серотонин, мелатонин, гистамин, катехоламины) [2].

В последние годы стало ясно, что контроль плацентарного кровотока обеспечивается конкурирующим влиянием вазодилаторов и вазоконстрикторов – сигнальных молекул, вырабатываемых местно, в плаценте и органах плода. Среди местных вазодилаторов наибольшая роль отводится окиси азота (NO) и простаглицлину. Вазоконстрикторы представлены: тромбоксаном А₂, ангиотензином II, эндотелином и серотонином. Сосуды плаценты и пуповины наиболее чувствительны к действию ангиотензина II, спиральных артерий – к действию серотонина и норадреналина [7].

В последнее время все больший интерес вызывает роль серотонина в патогенезе ПН. В 1990 году А.С. Pearse выдвинул концепцию о существовании в организме специализированной, высокоорганизованной клеточной системы, основным свойством которой является способность ее клеток вырабатывать биогенные амины и пептидные гормоны. Он назвал ее APUD (АПУД) – систе-

мой по первым буквам английских слов *Amine Precursore Uptake and Decarboxylation*, обозначающих наиболее важные свойства клеток этой системы: способность поглощать предшественники биогенных аминов, подвергать их декарбоксилации с последующим образованием биогенных аминов и пептидных гормонов [10]. Морфологические предпосылки открытия АПУД-системы созданы исследованиями R. Heidenhain, который в 1870 г. впервые опубликовал сведения о существовании в слизистой оболочке желудка хромоаффинных клеток. В последующие годы их обнаружили в других органах и назвали энтерохромоаффинными клетками Кульчицкого, клетками Нуссбаума, Николаса, Фейртера, аргентафинными, светлыми, желтыми, зернистыми клетками, «Ес» – клетки. Их функция на протяжении многих десятилетий оставалась невыясненной. В 1932 г. Masson высказал мнение о том, что они выделяют определенный секрет, и назвал это явление нейроэндокринной функцией. В 1938 г. F. Feurter сформулировал концепцию паракринной системы, или диффузной эндокринной системы.

Учитывая общепризнанную концепцию о пептидергической регуляции механизмов жизнедеятельности, детальное изучение теоретических и практических аспектов функционирования АПУД-системы является принципиально новым подходом к выяснению механизмов патогенеза многих патологий, а значит и к разработке оптимальных методов диагностики и лечения различных заболеваний человеческого организма [9]. Известно более 50 типов клеток АПУД-системы, кроме того, в отношении ее используются термины «диффузная эндокринная система», «паракринная система», «нейроэндокринная система», «ПОДАП-система», «система светлых клеток», «хромоаффинная система» и др. АПУД-система, как функционально активная система, участвует в синтезе биогенных аминов и пептидных гормонов [12].

Располагаясь практически во всех органах, в том числе в плаценте и эндометрии, и вырабатывая жизненно важные химические продукты – биогенные амины и пептидные гормоны, – клетки АПУД-системы функционируют в условиях взаимосвязи и взаимообусловленности, выступая в роли регуляторов гомеостаза, конечным результатом деятельности которых является контроль за течением метаболических и других процессов на строго определенном уровне, соответствующем эволюционному и генетическому статусу живой системы [15].

Серотонин (5-гидрокситриптамин) относится к числу биологически активных медиаторов нервной системы, участвует в координации деятельности моноаминергических систем головного мозга. Серотонин как трансмиттер гипоталамических нейрогормонов участвует в регуляции высвобождения из гипофиза пролактина, гормона роста, гонадотропных гормонов, оказывая при этом ингибирующее влияние на механизм обратной связи. Этот биогенный амин регулирует обширный диапазон психических и биологических реакций организма. Серотонин отвечает за настроение, беспокойство, пробуждение, агрессию и интеллектуальные способности, вызывает расслабление, успокоение. Дефицит его приводит к снижению настроения, двигательной активности и контроля аппетита. Доказана связь серотонина с катехоламинами в регуляции менструальной функции. На уровне эндокринной системы он влияет не только на регуляцию менструальной функции через гипоталамо-гипофизарную систему, но и на соматическую сферу, оказывая воздействие на различные органы и системы [16].

Серотонин образуется из триптофана в результате декарбоксилации. В энтерохромоаффинных клетках

АПУД системы значительная часть серотонина адсорбируется тромбоцитами и поступает в кровеносное русло. Наиболее изученным путем метаболизма серотонина является его превращение в 5-оксииндолуксусную кислоту под действием моноаминоксидазы. Серотонин адсорбируется при прохождении крови через сосуды желудочно-кишечного тракта тромбоцитами, которые обеспечивают его накопление и транспорт, повышают функциональную активность тромбоцитов и их склонность к агрегации и образованию тромбов. Стимулируя специфические серотониновые рецепторы в печени, серотонин вызывает увеличение синтеза печеночных факторов свёртывания крови. Выделение серотонина из повреждённых тканей является одним из механизмов обеспечения свёртывания крови по месту повреждения [25]. Известно, что гиперсеротонинемия наблюдается при различных осложнениях беременности. Доказана связь повышенного уровня серотонина с таким состоянием, как угрожающие преждевременные роды, тяжелые формы гестоза [23]. Количество этого биогенного амина в плазме крови матери увеличивается к сроку родов, достигая своего максимума к моменту самих родов, что может свидетельствовать о регуляции родовой деятельности. Проведённые опыты показали, что внутримышечное введение серотонина беременным мышам приводило к прерыванию беременности. Имеются данные о роли серотонина при гиперпролактинемии. Введение предшественников серотонина или его агонистов вызывает повышение уровня пролактина (ПРЛ), подавляет овуляторный пик лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), а препараты антисеротонинергического действия (ципрогептадин, метерголин) блокируют синтез ПРЛ. При всех вариантах развития предменструального синдрома (ПМС) происходит повышение уровня серотонина в крови.

Важным этапом формирования плацентарного кровообращения при физиологической беременности является инвазия трофобласта в проксимальные участки спиральных артерий матки. К началу второго триместра беременности маточные сегменты спиральных артерий, подвергшихся децидуальным изменениям, утрачивают мышечную структуру и находятся в состоянии максимальной дилатации, при этом они лишаются способности реагировать на вазоактивные стимулы. В зоне инвазии возрастает объем и снижается давление крови, омывающее межворсинчатое пространство, что обеспечивает удовлетворительное состояние плода. Нарушение инвазии трофобласта препятствует развитию децидуальных изменений в спиральных артериях. При этом значительно снижается приток крови в межворсинчатое пространство и ее отток. Снижение объемной скорости кровотока и венозный застой в межворсинчатом пространстве ухудшают газообмен между кровью матери и плода [8]. Длительная гипоксия оказывает повреждающее действие на целостность эндотелия материнских и плодовых сосудов, вовлеченных в плацентарное кровообращение, где возрастает число рецепторов, связывающих серотонин. Сосуды плаценты и пуповины наиболее чувствительны к действию ангиотензина II, спиральных артерий – к действию серотонина. Повышенная чувствительность к прессорным агентам ведет к активации коагуляционного каскада, еще более усугубляя перфузию межворсинчатого пространства [4]. Физиологическая гиперкоагуляция, достигающая максимального развития к концу беременности, обеспечивает локальный гемостаз после родов. В течение беременности развивается гиперволемиа и снижается периферическое сосудистое сопротивление

ление. Эти механизмы носят защитный характер при физиологической беременности. При плацентарной недостаточности уменьшается количество проникающих в миометрий трофобластических элементов. Неполная инвазия трофобласта в спиральные артерии становится причиной недостаточности его перфузии и изменения секреции гуморальных факторов, при этом активация системы гемостаза теряет защитную функцию и способствует усугублению плацентарной недостаточности. Серотонин, который выбрасывается из агрегатов тромбоцитов в материнский кровоток, стимулирует гистаминовые и серотониновые рецепторы. Это приводит к развитию генерализованного спазма сосудов с последующим повреждением эндотелия, что является одним из основных этиологических факторов плацентарной недостаточности. Проагрегационное действие серотонина на тромбоциты еще более усложняет этот «порочный круг». Серотониновый спазм артериол вызывает активацию тромбоцитов, что приводит к еще большему выбросу серотонина на периферии. Такая роль серотонина подтверждается повышением концентрации метаболита серотонина 5-гидрокси-индолацетата в моче у больных с гестозом [8]. Таким образом, механизмы, ответственные за спазм сосудов и последующее повреждение эндотелия, свидетельствуют об определенной роли серотонина в патогенезе плацентарной недостаточности.

Ещё одним из биогенных аминов, на роли которого хотелось бы заострить внимание, является мелатонин. Мелатонин – регулятор биологических ритмов в организме человека и животных, а также участвует во многих жизненно важных физиологических процессах: созревание и развитие половых органов, пигментный обмен, метаболизм свободных радикалов, иммунный ответ, регуляция настроения и сна, пролиферация и дифференцировка клеток [9]. Название гормона произошло от просветляющего действия на меланофоры кожи лягушек под влиянием экстракта эпифиза. Первые сведения об открытии мелатонина относятся к началу XX в. Содержание мелатонина в плазме крови колеблется от 5—15 до 30—80 пг/мл, что связано со временем суток (светлое и темное время) и временем года: в январе-феврале – наибольшее количество и наименьшее – в мае. Наивысшее количество мелатонина определяется в 2 ч ночи. Мелатонин обладает общерегуляторными свойствами, обеспечивающими процессы жизнедеятельности организма. Ему отводится роль универсального регулятора биологических ритмов в организме. Особую роль мелатонин играет в регуляции нейроэндокринного статуса женского организма и, в частности, оказывает патогенетическое влияние на репродуктивную функцию, в этом случае выражается его гонадотропный эффект. Известна связь опухоли эпифиза с преждевременным половым созреванием. В дальнейшем было установлено участие эпифиза в регуляции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы [9].

Изучено наличие рецепторов мелатонина на периферии и выявлено модулирующее действие его на синтез стероидов. В овulatory фолликуле количество мелатонина оказалось в 3 раза выше, чем в сыворотке крови. Кроме того, выявлено стимулирующее влияние мелатонина на секрецию пролактина. Причем, при повышенной продукции его установлено увеличение уровня пролактина, что объясняют подавлением гипоталамического дофамина. После удаления эпифиза отмечено снижение уровня пролактина. Установлена взаимосвязь мелатонина с пролактином при нейроэндокринных синдромах (галакторее-аменорее, СПКЯ и др.), функциональ-

ная активность эпифиза с дофамином, серотонином, секрецией ФСГ, ЛГ, ПРЛ. У больных с СПКЯ выявлено значительное увеличение экскреции мелатонина, содержания пролактина и серотонина. Сравнение показателей в подгруппах с нормо- и гиперпролактинемией позволило Гилязутдиновой З.Ш., Фаттаховой Ф.А., 1988, установить, что у больных СПКЯ с гиперпролактинемией имеется достоверное повышение экскреции мелатонина, содержания серотонина и снижение активности медиаторного звена симпатoadренальной системы. В последние годы пересмотрен вопрос о монополярной эпифизарной выработки мелатонина. Выяснено, что эпифиз не является основным местом биосинтеза мелатонина [16].

Шишковидная железа содержит метилиндолы и различные пептиды. По месту их образования и физиологической роли эти пептиды разделяются на 3 группы:

I группа – нейрогипофизарные вещества: аргинин, вазопрессин, окситоцин, нейрофизин, вещество Р, ЛГ. Они передают информацию от мозга эпифизу.

II группа – аденогипофизарные гормоны, которые накапливаются в эпифизе: ЛГ, ФСГ, пролактин и др.

III группа – пептиды (мелатонин), синтезирующиеся в шишковидной железе; имеют низкую молекулярную массу (моноамины и олигопептидные гормоны). При введении их в организм вызывают быстрое и значительное снижение ЛГ и пролактина.

Начиная с ранних стадий развития эмбриона, в тканях плода и плаценты присутствует множество рецепторов к мелатонину [22]. Мелатонин-связывающий рецептор (Mel-1a) локализован в плаценте крысы на 19 день беременности в губчатом трофобласте и гигантских клетках трофобласта [22]. В пользу предположения о возможной секреции мелатонина в тканях плаценты может служить факт обнаружения рецепторов к серотонину в плаценте мыши [24]. Важная роль принадлежит мелатонину в регуляции сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза. Уровень мелатонина влияет на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов. При недостатке мелатонина в организме происходит активация тромбоцитов и нарушение периферического кровообращения с понижением сосудистого сопротивления и повышением проницаемости сосудистой стенки, что ведет к нарушению микроциркуляции.

Таким образом, серотонин и мелатонин играют важную роль в поддержании маточно-плацентарного кровообращения на адекватном уровне, обеспечивающем удовлетворительное состояние плода.

Хроническая плацентарная недостаточность является одним из наиболее частых осложнений беременности, при которой развиваются гипоксические состояния у внутриутробного плода, что приводит к высокой перинатальной заболеваемости и смертности [8]. Анализ современной литературы показал, что важную роль в развитии плаценты играет фактор васкуляризации, однако влияние биогенных аминов на маточно-плацентарный кровоток изучено недостаточно.

Литература

1. Абрамченко, В.В. Клиническая перинатология. – СПб., 1996. – 240 с.
2. Айламазян, Э.К. Молекулярная нейроиммуноэндокринология: роль и значение в регуляции репродуктивной функции / Э.К. Айламазян, И.М. Кветной // Ж. акуш. жен. болезн. – 2003. – Т. LI, Вып. 4. – С. 7.
3. Айламазян, Э.К., Морфофункциональные особенности амниона при нормальной и патологической беременности. / Э.К. Айламазян, Е.Л. Калашникова, А.И. Танаков, – М., 1993. – №5. – С. 3-5.

4. Афанасьева, Н.В. Исходы беременности и родов при фетоплацентарной недостаточности различной степени тяжести / Н.В. Афанасьева, А.Н. Стрижаков // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2004. – Т. 3, № 2. – 7-13с.
5. Говорка, Э. Плацента человека. /И Варшава: Польское государственное медицинское издательство, 1970. – 471 с.
6. К вопросу о прогнозировании антенатальной гибели плода / Р.В. Рымашевский [и др.]. // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии: сб. науч. материалов. – М., 2001-2002. – Т.1. – №1. – 80-81с.
7. Кузнецова, А.В. Клинико-морфологическая характеристика плацентарной недостаточности / А.В. Кузнецова, О.Н. Аржанова // Критические состояния в акушерстве и неонатологии. – Петрозаводск, 2005. – 118-119с.
8. Макаров, И.О. Современный взгляд на патогенез фетоплацентарной недостаточности / И.О. Макаров, И.С. Сидорова // Материалы VII Российского форума «Мать и дитя». – М., 2005. – 134с.
9. Мармыш, Г.Г. Профилактика и хирургическая коррекция основных патологических синдромов оперированного желудка при язвенной болезни: Дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.27. – Гродно, 2000. – 351с.
10. Малиновская, Н.К. Роль мелатонина в организме человека / Н.К. Малиновская // Клиническая медицина. – 1998. – Т. 76, № 10. – 15-19с.
11. Милованов, А.П. Патология системы мать-плацента-плод: руководство для врачей / А.П. Милованов – М.: Медицина, 1999. – 448 с.
12. Овсянников, В.И. Регуляция моторики желудочно-кишечного тракта: нейромедиаторная и гормональная функция серотонина / В.И. Овсянников, Т.А. Березина. // Физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 1994. – Т. 80. – №. 5. – С. 1-15.
13. Радзинский, В.Е. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложнённой беременности./ В.Е. Радзинский, А.П. Милованова – М.; Медицинское информационное агентство, 2004. – 15 с.
14. Радзинский, В.Е. Биохимия плацентарной недостаточности./ В.Е. Радзинский, П.Е. Смалько— Киев: Наукова думка, 1987. – 115 с.
15. Райхлин, Н.Т. Патология АПУД-системы органов пищеварения/ Н.Т. Райхлин, И.М. Кветной, Т.М. Соломатина// Советская медицина. – 1983. – № 7. – С. 58-64.
16. Райхлин, Н.Т. АПУД-система: морфофункциональные основы участия регуляторных пептидов и биогенных аминов в физиологических и патологических процессах/ Н.Т. Райхлин, И.М. Кветной, П.Д.Яковлева, //Регуляторные пептиды и биогенные амины: Радиобиологические и онкорadiологические аспекты: Сб. научных трудов. – Обнинск, 1992. – С.6-28.
17. Савельева, Г.М. Плацентарная недостаточность./Г.М. Савельева, М.В. Федорова, П.А. Клименко, Л.Г. Сичинава. – М.: Медицина, 1991. – 272 с.
18. Серов, В.Н. Плацентарная недостаточность / В.Н. Серов / Трудный пациент. – 2005. – Т. 3, № 2. – С. 18–19.
19. Сидельникова, В.М. Привычная потеря беременности. – М.: Триада-Х, 2002. – 304 с.
20. Федорова, М.В. Плацентарная недостаточность. /И Акушерство и гинекология. – 1997. – № 5. – С. 40-43.
21. Las Heras, J. Placental pathology of the small-for-gestational-age newborn infant. /I Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. – 1977. – Vol. 34. № 4. – P. 755-766.
22. Lee, C.K. Circadian expression of Mel(1a) and PL-II genes in placenta: effects of melatonin on the PL-II gene expression in the rat placenta / Lee C.K., Moon D.H., Shin C.S. [et al.] // Mol Cell Endocrinol. – 2003. – Vol. 200, N 1–2. – P. 57–66.
23. Obstetrics & Gynecology May 2003 – Volume 101 – Issue 5, Part 1 – p 975-981 Placental Insufficiency Is Characterized by Platelet Activation in the Fetus Trudinger, Brian MD; Song, Jenny Z. MBBS; Wu, Zhan H. PhD; Wang, Jun PhD
24. Sirotkin, A.V. Direct regulation of mammalian reproductive organs by serotonin and melatonin / A.V. Sirotkin, H.J. Schaeffer // Journal of Endocrinology. – 1997. – Vol. 154. – P. 1-5.
25. Stella, S. Digestive neoplasms of the diffuse neuroendocrine system: physiopathologic and clinical aspects (editorial) / Stella, S. Bruzzese, A.// Chir. – 1998. – Vol. 19. – №12. – P. 5-7.
26. Thomas, L. The role of melatonin in the human fetus / Thomas L., Drew J.E., Abramovich D.R., Williams L.M. // Int. J. Mol. Med. – 998. – Vol. 1, N 3. – P. 539-543.
27. Wallenburg, H.C.S. Placental insufficiency: pathophysiology and therapeutic approaches. // Triangle. – 1990. – Vol. 29, № 4. – P. 326-356.
28. Wilcox, G. The coagulation system in placental insufficiency: a study in the fetal circulation./ Wilcox, G., Trudinger B., // Brit. J. Obstet. Gynaec. – 1993. – Vol.100, № 12. – P. 1101-1106.

Поступила 03.09.2010