

УДК 618.36-008.64:612.826.33.015.22:612.017.1

БЕРБЕЦЬ А.М.

Буковинський державний медичний університет,
м. Чернівці, Україна

ЗМІНИ СНУ, ГОРМОНАЛЬНОГО БАЛАНСУ ТА ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ У ВАГІТНИХ З ПЛАЦЕНТАРНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

Мета – шляхом анкетування, дослідження рівнів мелатоніну, плацентарних гормонів, прозапальних та протизапальних цитокінів у вагітних з плацентарною недостатністю, встановити можливий взаємозв'язок між плацентарною недостатністю, роботою імунної системи та порушеннями сну.

Матеріал і методи. Проведено анкетування 80 жінок з плацентарною недостатністю, реалізованою у вигляді затримки внутрішньоутробного росту плода II-III ступеня в III триместрі (дослідна група), і 30 жінок з нормальним перебігом вагітності (контрольна група). З них 46 вагітних з основної групи та 20 з контрольної групи були обстежені на рівні мелатоніну, плацентарних гормонів (плацентарний лактоген, вільний естріол) та прозапальних цитокінів, зокрема, TNF- α , IL-1- β та IL-6, а також протизапальних цитокінів: IL-4 та IL-10, в плазмі крові.

Результати та їх обговорення. Анкетування показало, що вагітні з плацентарною недостатністю у 86% випадків починають відмічати погіршення сну в терміні вагітності 12-22 тижні (здорові вагітні – переважно після 30 тижнів, 57% випадків), а також частіше прокидаються 2 і більше разів за ніч (71% позитивних відповідей, в контролі – 23%) та 3 і більше разів на тиждень (78% позитивних відповідей, в контролі – 17%). Також встановлено, що концентрація мелатоніну вірогідно знижується, якщо вагітність ускладнена затримкою внутрішньоутробного росту плода (дослідна група – 126,87 \pm 14,87 pg/ml, контрольна група – 231,25 \pm 21,56 pg/ml, $p < 0,001$). Рівні прозапальних цитокінів в дослідній групі були вірогідно вищими, порівняно з контролем (TNF- α : дослідна група – 10,05 \pm 1,35 pg/ml, контрольна група – 5,60 \pm 1,50 pg/ml, $p < 0,05$; IL-1- β : дослідна група – 14,67 \pm 2,13 pg/ml, контрольна група – 3,96 \pm 0,92 pg/ml, $p < 0,001$; IL-6: дослідна група – 6,91 \pm 0,99 pg/ml, контрольна група – 2,69 \pm 0,99 pg/ml, $p < 0,05$). Це ж стосується і протизапальних цитокінів (IL-4: дослідна група – 5,97 \pm 0,50 pg/ml, контрольна група – 3,74 \pm 0,62 pg/ml, $p < 0,05$; IL-10: дослідна група – 11,40 \pm 1,50 pg/ml, контрольна група – 4,70 \pm 3,20 pg/ml, $p < 0,001$). Достовірної різниці між гормональними показниками виявлено не було.

Висновки. Розлади сну у вагітних з плацентарною недостатністю настають раніше і носять більш виражений характер, порівняно зі здоровими вагітними. Рівень мелатоніну в крові вірогідно знижується при плацентарній недостатності, реалізованій у вигляді затримки внутрішньоутробного розвитку плода. При даній патології також спостерігається активізація прозапальної ланки імунітету, що проявляється підвищенням в крові рівнів TNF- α , IL-1- β та IL-6. Зростання концентрацій в плазмі крові протизапальних цитокінів, а саме IL-4 та IL-10, як ми вважаємо, пояснюється залученням компенсаторних можливостей організму, за допомогою яких знижується ризик передчасних пологів.

Ключові слова: мелатонін, розлади сну, плацента, цитокіни, затримка внутрішньоутробного росту плода.

На даному етапі розвитку акушерства та гінекології загальновизнаним вважається факт, що сприятливий перебіг вагітності та її результат безпосередньо залежить від стану здоров'я матері, зокрема, її ендокринної системи. Однією з важливих складових цієї системи є шишкоподібна залоза, або епіфіз (pineal gland). Ендокринна функція епіфізу

полягає у виділенні мелатоніну та серотоніну. Мелатонін (5-метокси-N-ацетилтриптамін) є сполукою, що належить до класу індолів. Біологічним попередником мелатоніну є незамінна амінокислота триптофан. Мелатонін, на відміну від серотоніну, легко проникає крізь гемато-енцефалічний бар'єр [1, 2]. Існує припущення, що цей гормон секретується з

епіфіза переважно у спинномозкову рідину [3].

Відомо, що мелатонін відіграє значну роль в розвитку нормальної вагітності, зокрема, він сприяє успішній імплантації плідного яйця [3], впливає на пологовий акт [4], активно продукується трофобластом та плацентою [3, 5], знижує оксидативний стрес [6], зокрема, при преєклампсії [2, 7, 8] тощо. Пероральне застосування мелатоніну у вагітних із затримкою внутрішньоутробного росту плода покращує перинатальні результати [8]. Водночас, взаємовідносини між шишкоподібною залозою і трофобластом/ плацентою, як продуцентом мелатоніну, залишаються не до кінця з'ясованими. Також невідомо, чи плацента секретує мелатонін в циркадіанному режимі, чи ні [8].

Вплив мелатоніну на імунну систему, зокрема, на її цитокінову ланку, також зараз активно вивчається. Роботи O.F. Esroy et al (2016) показують, що даний гормон дещо «пом'якшує» запальну імунну відповідь при сепсисі шляхом зниження рівня інтерлейкіну-6 (IL-6) та підвищення рівня протизапального інтерлейкіну-10 (IL-10) [9], також відомо, що він (в експерименті на мишах) зменшує стрес-індуковане запалення (Woo-Jin Yi, Tae Sung Kim, 2017) [10]. Як вважається, реалізація впливу мелатоніну на цитокінову ланку імунітету здійснюється шляхом гальмування транскрипційного фактора «каппа-бі» NF- κ B, що викликає зниження рівнів прозапальних цитокінів [11]. Враховуючи це, можна припустити, що мелатонін відіграє неабияку роль у встановленні фізіологічних взаємозв'язків між імунною системою матері і вагітністю, як на етапі імплантації, так і в більш пізніх термінах гестації. Втім, ця ланка патогенезу нормальної і ускладненої вагітності потребує подальшого вивчення.

МЕТА – шляхом анкетування, дослідження рівнів мелатоніну, плацентарних гормонів, прозапальних та протизапальних цитокінів у вагітних з плацентарною недостатністю, встановити можливий взаємозв'язок між плацентарною недостатністю, роботою імунної системи та порушеннями сну.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.

Проведено анкетування 80 жінок з плацентарною недостатністю, реалізованою у вигляді затримки внутрішньоутробного росту плода II-III ступеня в терміні вагітності 30-36 тижнів (дослідна група), і 30 жінок з нормальним перебігом вагітності (контрольна група). З них 46 вагітних з основної групи та 20 з контрольної групи були обстежені на рівні мелатоніну, плацентарних гормонів (плацентарний лактоген, вільний естріол) та прозапальних цитокінів, зокрема, TNF- α , IL-1- β та IL-6, а також протизапальних цитокінів: IL-4 та IL-10, в плазмі крові. Жінки з важкою екстрагенітальною патологією, імунними конфліктами та ознаками внутрішньоутробного інфікування плода були виключені з дослідження. Рівні мелатоніну, цитокінів та гормонів відстежували у венозній крові, яку забирали шляхом однократної венепункції периферійної вени натще о 8 годині ранку. Для вивчення концентрації мелатоніну використовували набір Melatonin ELISA, виробництва IBL, Німеччина. Прозапальні цитокіни, зокрема, фактор некрозу пухлин- α (TNF- α), інтерлейкін-1- β (IL-1- β), інтерлейкін-6 (IL-6), а також протизапальні цитокіни – інтерлейкін-4 (IL-4) та інтерлейкін-10 (IL-10) – визначали за допомогою реактивів виробництва фірми «Вектор-Бест», Україна. Дослідження проводили на апаратному комплексі StatFax 2000 (імуноферментний аналізатор + термошейкер). Плацентарний лактоген визначався на аналізаторі-фотометрі імуноферментному URIT-660 з використанням діагностичних наборів фірми IBL International, вільний естріол – на аналізаторі імунохемілюмінесцентному IMMULITE 2000 з застосуванням набору для твердофазного хемілюмінесцентного імунологічного аналізу для естрадіолу SIEMENS (Німеччина). Результати оброблені статистично за допомогою програмного пакету MedCalc, з використанням Welch-test для неоднакових вибірок.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ І ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

Результати анкетування вагітних з плацентарною недостатністю наведені в таблиці 1.

Анкетування	Дослід (жінки з плацентарною недостатністю) n=80	Контроль (здорові вагітні) n=30
Погіршення сну	97,5% (78) 12-22 тижні – 86,25% (69)	70% (21) Після 30 тижнів – 56,67% (17)
Прокидаються 2 і більше разів за ніч	71,25% (57)	23,3% (7)
Прокидаються 3 і більше разів на тиждень	77,5% (62)	16,7% (5)
Енергозберігаючі лампи в приміщенні для сну	68,75% (55)	13,3% (4)
Покращення сну після госпіталізації	57,5% (46)	-

Анкетування показало, що вагітні з плацентарною недостатністю у 86% випадків починають відмічати погіршення сну в терміні вагітності 12-22 тижні (здорові вагітні – переважно після 30 тижнів, 57% випадків), а також частіше прокидаються 2 і більше разів за ніч (71% по-

зитивних відповідей, в контролі – 23%) та 3 і більше разів на тиждень (78% позитивних відповідей, в контролі – 17%).

Результати вивчення рівнів мелатоніну та цитокінів представлені в Таблиці 2.

Таблиця 2

Рівні мелатоніну, TNF- α , IL-1- β та IL-6 у вагітних жінок з плацентарною недостатністю

Показник	Дослід (n=46)	Контроль (n=20)
Мелатонін (pg/ml)	126,87 \pm 14,87**	231,25 \pm 21,56
TNF- α (pg/ml)	10,05 \pm 1,35*	5,60 \pm 1,50
IL-1- β (pg/ml)	14,67 \pm 2,13**	3,96 \pm 0,92
IL-6 (pg/ml)	6,91 \pm 0,99*	2,69 \pm 0,99
* - p <0,05, ** - p <0,001		

Як видно з таблиці, у вагітних жінок з плацентарною недостатністю, що була реалізована у вигляді затримки внутрішньоутробного розвитку плода, спостерігалася вірогідне (p<0,001) зменшення концентрації мелатоніну в плазмі крові, порівняно зі здоровими вагітними. Крім того, в дослідній групі відзначено вірогідне (p<0,001) підвищення рівня IL-1- β , у порівнянні з контролем. Інші прозапальні цитокіни, а саме TNF- α та IL-6, також були підвищені в крові жінок дослідної групи (p<0,05), порівняно з нормою. Ми вважаємо, що отримані результати можна пояснити наступним чином. По-перше, як вже було зга-

дано, мелатонін продукується плацентою [3], отже, при плацентарній недостатності його продукція знижена. По-друге, мелатонін модує імунну відповідь, зокрема, знижує продукцію прозапальних цитокінів [11], тому при плацентарній недостатності спостерігаємо їх підвищення, порівняно з тими ж показниками у здорових вагітних. Стосовно TNF- α , наші дані співпадають з даними літератури, адже відомо, що рівні даного фактора зростають за наявності затримки внутрішньоутробного росту плода та прееклампсії [12, 13].

Результати вивчення рівнів протизапальних цитокінів представлені в таблиці 3.

Таблиця 3

Рівні ІЛ-4 та ІЛ-10 у вагітних жінок з плацентарною недостатністю

Показник	Дослід (n=46)	Контроль (n=20)
ІЛ-4 (pg/ml)	5,97±0,50*	3,74±0,62
ІЛ-10 (pg/ml)	11,40±1,50**	4,70±3,20
* - p <0,01, ** - p<0,001		

Наведені в таблиці результати свідчать про те, що рівні протизапальних цитокінів у жінок з плацентарною недостатністю також підвищені, порівняно зі здоровими вагітними.

Дані щодо вивчення рівнів плацентарних гормонів наведені в таблиці 4.

Таблиця 4

Рівні плацентарного лактогену та вільного естріолу у вагітних з плацентарною недостатністю

Показник	Дослід (n=46)	Контроль (n=20)
Плацентарний лактоген	6,31±1,98	7,75±1,93
Вільний естріол	6,77±5,58	6,10±2,60
* - p <0,01, ** - p<0,001		

Ми не виявили суттєвої розбіжності в концентраціях плацентарних гормонів між групами.

Наші результати підтверджуються даними літератури [14]. Робота М.АІ-Azemi та співавторів (2017) також виявила у вагітних із затримкою внутрішньоутробного розвитку плода підвищення рівнів прозапальних цитокінів, а саме ІЛ-6, TNF-α, ІЛ-12, однак рівень ІЛ-10 знижувався. Тому виявленому нами феномену у вигляді вірогідного підвищення рівнів протизапальних цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-10) ще потрібно знайти пояснення. Як ми вважаємо, це є ознакою залучення компенсаторних можливостей організму, за допомогою яких знижується ризик передчасних пологів.

ВИСНОВКИ

Можна вважати встановленим фактом те, що рівень мелатоніну вірогідно знижується при плацентарній недостатності, що реалізована у вигляді затримки внутрішньоутробного розвитку плода.

При даній патології також спостерігається активізація прозапальної ланки імунітету, що проявляється у вигляді підвищення рівнів TNF-α, ІЛ-1-β та ІЛ-6, що співпадає з даними літератури.

При плацентарній недостатності, реалізованій у вигляді затримки внутрішньоутробного розвитку плода, також відбувається вірогідне підвищення рівнів протизапальних цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-10) завдяки чому, на нашу думку, знижується ризик передчасних пологів.

Перспективи подальших досліджень. Враховуючи отримані результати, цікавим з наукової точки зору буде дослідження змін концентрацій мелатоніну у вагітних з плацентарною недостатністю протягом доби, а також співвідношення гормональних показників, цитокінів та мелатоніну, з метою подальшого розкриття патогенетичних механізмів дисфункції плаценти при затримці внутрішньоутробного розвитку плода.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Грищенко В.И. Роль эпифиза в физиологии и патологии женской половой системы. – Х.: «Вища школа». – 1979. – 248 с.
2. Shimada M. Salivary melatonin levels and sleep-wake rhythms in pregnant women with hypertensive and glucose metabolic disorders: A prospective analysis / M. Shimada, H. Seki, M. Samejima, M. Hayase, F. Shirai // BioScience Trends. – 2016. – Vol. 10 (1). – P.34 – 41.

3. Soliman A. Placental melatonin system is present throughout pregnancy and regulates villous trophoblast differentiation / A. Soliman, A. Lacasse, D. Lanoix, L. Sagrillo-Fagundes, V. Boulard, C. Vaillancourt // *J. of Pineal Research.* – 2015. – Vol. 59 (1). – P. 38 – 46.
4. Takayama H. Pineal Gland (Melatonin) Affects the Parturition Time but not Luteal Function and Fetal Growth, in Pregnant Rats / H. Takayama, Y. Nakamura, H. Tamura [et al.] // *Endocrine Journal.* – 2003. – Vol. 50 (1). – P. 37 – 43.
5. Teixeira A.A. Evaluation of the implantation in pinealectomized and/or submitted to the constant illumination rats // A.A. Teixeira, M.J. Simoes, V. Wanderley Teixeira, J. Soares Jr. // *Int. J. Morphol.* – 2004. – V.22 (3). – P. 189 – 194.
6. Richter H.G. Melatonin improves placental efficiency and birth weight and increases the placental expression of antioxidant enzymes in undernourished pregnancy / H.G. Richter, J.A. Hansell, Sh. Raut, D.A. Giussani // *J. Pineal Res.* – 2009. – V.46. – P. 357 – 364.
7. Reiter R.J. Melatonin and stable circadian rhythms optimize maternal, placental and fetal physiology / Russel J. Reiter, Dun Xian Tan, Ahmet Korkmaz, Sergio A. Rosales-Corral // *Human Reprod. Update.* – 2013. – V.0, No 0. – P. 1 – 15.
8. Marseglia L. Potential Utility of melatonin in preeclampsia, intrauterine fetal growth retardation, and perinatal asphyxia / L. Marseglia, G. D'Angelo, S. Manti, R.J. Reiter, E. Gitto // *Reproductive Sciences* – Vol. 23. – Issue 8. – P. 970 – 977.
9. Esroy O.F. Effects of melatonin on cytokine release and healing of colonic anastomoses in an experimental sepsis model / Цмер Faik Ersoy, Namık Цzkan, Zeki Цzsoy et al. // *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* – July 2016. – Vol. 22. – No. 4. – P.315 – 321.
10. Woo-Jin Yi. Melatonin protects mice against stress-induced inflammation through enhancement of M2 macrophage polarization / Woo-Jin Yi, Tae Sung Kim // *Int. Immunopharmacol.* – 2017. – Vol.48. – P.146 – 158.
11. Najafi M. Melatonin as an anti-inflammatory agent in radiotherapy / M. Najafi, A. Shirazi, E. Motevaseli et al. // *Inflammopharmacol.* – 2017. – Vol.25. – Issue 4. – P. 403 – 413.
12. Perazoli J.C. Tumor necrosis factor-alpha in gestation and puerperium of women with gestational hypertension and pre-eclampsia / J.C. Perazoli, M.V.C. Rudge, M. Perazoli // *Am. Journ. Reprod. Immunol.* – 2007. – Vol. 57. – P. 177–185.
13. Alijotas-Reig J. Tumor Necrosis Factor-Alpha and Pregnancy: Focus on Biologics. An Updated and Comprehensive Review / J. Alijotas-Reig, E. Esteve-Valverde, R. Ferrer-Oliveras, E. Llurba, J. Maria Gris // *Clinic Rev. Allerg. Immunol.* – 2017. – Vol. 53. – Issue 1. – P. 40 – 53. DOI: 10.1007/s12016-016-8596-x
14. Al-Azemi M. Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine profiles in fetal growth restriction / M. Al-Azemi, R. Raghupathy, F. Azizieh // *Clin. and Exp. Obst. and Gyn.* – 2017. – V. 44. – Issue 1. – P.98 – 103.

РЕЗЮМЕ

ИЗМЕНЕНИЯ СНА, ГОРМОНАЛЬНОГО БАЛАНСА И ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У БЕРЕМЕННЫХ С ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

БЕРБЕЦ А.Н.

Цель работы – путем анкетирования, исследования уровней плацентарных гормонов, мелатонина, про- и провоспалительных цитокинов у беременных с плацентарной недостаточностью, установить взаимосвязь между плацентарной недостаточностью, про- и противовоспалительным звеньями иммунитета, и нарушениями сна.

Материал и методы. Проведено анкетирование 80 женщин с плацентарной недостаточностью, реализованной в виде задержки внутриутробного роста плода II-III степени (основная группа), и 30 женщин с неосложненным течением беременности (контрольная группа). Из них 46 беременных основной группы и 20 из контрольной группы были обследованы на уровни мелатонина, гормонов плаценты (плацентарный лактоген, свободный эстриол), провоспалительных цитокинов, в частности, TNF- α , IL-1- β и IL-6, а также противовоспалительных цитокинов: IL-4 и IL-10, в плазме крови беременных.

Результаты и их обсуждение. Анкетирование показало, что беременные с плацентарной недостаточностью в 86% случаев начинают испытывать нарушения сна в сроке беременности 12-22 недели (здоровые беременные – преимущественно после 30 недель, 57% случаев), а также чаще просыпаются 2 и более раза за ночь (71% положительных ответов, в контроле – 23%) и 3 и более раза в неделю (78% положительных ответов, в контроле – 17%). Установлено также, что концентрация мелатонина достоверно снижается, если беременность осложнена задержкой внутриутробного развития плода (основная группа – $126,87 \pm 14,87$ pg/ml, контрольная группа – $231,25 \pm 21,56$ pg/ml, $p < 0,001$). Уровни провоспалительных цитокинов в основной группе были достоверно выше, в сравнении с контролем (TNF- α : основная группа – $10,05 \pm 1,35$ pg/ml, контрольная группа – $5,60 \pm 1,50$ pg/ml, $p < 0,05$; IL-1- β : основная группа – $14,67 \pm 2,13$ pg/ml, кон-

трольна група – $3,96 \pm 0,92$ pg/ml, $p < 0,001$; IL-6: основная группа – $6,91 \pm 0,99$ pg/ml, контрольная группа – $2,69 \pm 0,99$ pg/ml, $p < 0,05$). Это же касается и противовоспалительных цитокинов (IL-4: основная группа – $5,97 \pm 0,50$ pg/ml, контрольная группа – $3,74 \pm 0,62$ pg/ml, $p < 0,05$; IL-10: основная группа – $11,40 \pm 1,50$ pg/ml, контрольная группа – $4,70 \pm 3,20$ pg/ml, $p < 0,001$). Достоверной разницы между гормональными показателями выявлено не было.

Выводы. Расстройства сна у беременных с плацентарной недостаточностью наступают раньше и носят более выраженный характер, в сравнении со здоровыми беременными. Уровень мелатонина в крови беременных достоверно снижается при плацентарной недостаточности, реализованной в виде задержки внутриутробного развития плода. При данной патологии также наблюдается активизация провоспалительного звена иммунитета, что проявляется повышением в крови уровней TNF- α , IL-1- β и IL-6. Возрастающие концентрации в плазме крови противовоспалительных цитокинов, а именно IL-4 и IL-10, по нашему мнению, объясняется задействованием компенсаторных возможностей организма, при помощи которых снижается риск преждевременных родов.

Ключевые слова: мелатонин, расстройства сна, плацента, цитокины, задержка внутриутробного развития плода.

SUMMARY

CHANGES OF THE SLEEP, HORMONAL BALANCE AND PROFILE OF CYTOKINES IN PREGNANT WOMEN WITH PLACENTAL INSUFFICIENCY

BERBETS A.M.

Objective – to establish the correlation between the placental insufficiency, sleep disorders and pro- and anti-inflammatory part of the immune system by questioning, studying of the levels of melatonin, placental hormones and pro- and anti-inflammatory cytokines in pregnant women with placental insufficiency.

Materials and methods. 80 pregnant women with placental insufficiency, manifesting as intrauterine fetal growth restriction (IUGR) of II-III degree in the 3rd pregnancy trimester (study group) and 30 women with normal clinical flow of pregnancy (control group) were questioned. 46 patients from study group and 20 patients from control

group women were examined further: the studying of the blood plasma concentrations of melatonin, placental hormones (placental lactogen, free estradiol), pro-inflammatory cytokines, such as tumor necrotizing factor- α (TNF- α), interleukin-1- β (IL-1- β), interleukin-6 (IL-6), and anti-inflammatory cytokines, such as interleukin-4 (IL-4) and interleukin-10 (IL-10), was conducted.

Results and the discussion. Questioning showed that pregnant women with placental insufficiency (PI) in 86% cases experience the sleep disorders starting from pregnancy term 12-22 weeks (healthy pregnant women – mostly after 30 weeks, 57% cases), more commonly wake up 2 or more times per night (71% of positive answers, in control group – 23%), and 3 or more times per week (78% of positive answers, in control group – 17%). It also has been established that concentration of melatonin significantly decreases, if the pregnancy is complicated by intrauterine fetal growth restriction (study group – $126,87 \pm 14,87$ pg/ml, control group – $231,25 \pm 21,56$ pg/ml, $p < 0,001$). The levels of pro-inflammatory cytokines in the study group were significantly higher, comparing with the control group (TNF- α : study group – $10,05 \pm 1,35$ pg/ml, control group – $5,60 \pm 1,50$ pg/ml, $p < 0,05$; IL-1- β : study group – $14,67 \pm 2,13$ pg/ml, control group – $3,96 \pm 0,92$ pg/ml, $p < 0,001$; IL-6: study group – $6,91 \pm 0,99$ pg/ml, control group – $2,69 \pm 0,99$ pg/ml, $p < 0,05$). The same is true about anti-inflammatory cytokines (IL-4: study group – $5,97 \pm 0,50$ pg/ml, control group – $3,74 \pm 0,62$ pg/ml, $p < 0,05$; IL-10: study group – $11,40 \pm 1,50$ pg/ml, control group – $4,70 \pm 3,20$ pg/ml, $p < 0,001$). We did not find significant difference in hormonal concentrations between groups.

Conclusions. Sleep disorders in pregnant women with placental insufficiency appear earlier and seem to be more expressed than in healthy pregnant women. The blood level of melatonin significantly decreases in case of placental insufficiency, manifested as intrauterine fetal growth restriction. The strengthening of the pro-inflammatory immunity, shown as the increasing of the levels of TNF- α , IL-1- β and IL-6, is also present in case of IUGR. The rising of the plasma concentration of the anti-inflammatory cytokines, such as IL-4 and IL-10, in our opinion, can be explained by activation of the mechanisms of compensation, which decrease the risk of premature labor.

Key words: melatonin, sleep disorders, placenta, cytokines, intrauterine fetal growth restriction.