

УДК: 616-053.31/.32-07:611.814:577.17  
DOI: 10.24061/2413-4260.X.3.37.2020.10

## НОВІ ДЕФІНІЦІЇ ВЕДЕННЯ НОВОНАРОДЖЕНИХ ІЗ ХВОРОБАМИ ОКИСЛЮВАЛЬНОГО СТРЕСУ

*Т.М. Клименко, Г.А. Кузєнкова*

Харківська медична академія післядипломної освіти (м. Харків, Україна)

### Резюме

**Вступ.** Проблема виходжування передчасно народжених дітей залишається надзвичайно актуальною і має гостре медико-соціальне та економічне значення. Важливим патогенетичним фактором провідних захворювань передчасно народжених дітей є ушкодження тканин внаслідок окислювального стресу. Одним з перспективних напрямків у терапевтичному підході до хвороб окислювального стресу є корекція антиоксидантного статусу новонародженого. У сучасному пошуку безпечного та ефективного засобу велику увагу дослідники приділяють мелатоніну, - нейрогормону, що секретується шишкоподібною залозою, та має виражену антиоксидантну та протизапальну дію.

**Мета роботи** - проаналізувати сучасні дані щодо онтогенезу епіфізу, світового досвіду терапії мелатоніном для етіопатогенетичного обґрунтування використання мелатоніну у виходжуванні новонароджених з перинатальною патологією та висвітлення проблем і перспектив.

**Результати дослідження.** Реактивність та адаптивність пінеальної залози є вагомим ланкою компенсації перинатальної патології. Становлення нейроендокринної функції епіфізу відбувається постнатально, внутрішньоутробний плід повністю залежить від трансплацентарного мелатоніну. Передчасно народжені діти мають суттєву затримку ритмічної продукції мелатоніну і істотний його дефіцит порівняно із доношеними новонародженими, окрім того, доведеним фактом є наявність десинхронозу у дітей з перинатальною патологією та у передчасно народжених. Сучасні наукові дані щодо використання екзогенного мелатоніну в якості замісної антиоксидантної терапії хвороб окислювального стресу у передчасно народжених дітей виявляються досить обґрунтованим та перспективним. Численні дослідження довели ефективність мелатоніну у комплексній терапії таких перинатальних патологій, як гіпоксичне ураження центральної нервової системи, респіраторний дистрес синдром, бронхолегенева дисплазія, ретинопатія недоношених, неонатальний сепсис, а також, у якості антенатального нейропротекторного засобу. Проте не існує єдиного погляду на цільову терапевтичну концентрацію та дозування мелатоніну в неонатальній практиці. Контраверсійність фармакокінетичних даних є одним з обмежень широкого використання мелатоніну у виходжуванні передчасно народжених дітей. Для етіопатогенетичного обґрунтування оптимальної терапевтичної дози мелатоніну необхідні подальші дослідження адаптивних та компенсаторних можливостей пінеальної залози у передчасно народжених дітей.

**Висновки.** Напрямок майбутніх клінічних досліджень щодо розширення панелі використання мелатоніну у передчасно народжених дітей, уточнення терапевтичного діапазону та можливості динамічного коригування дози в залежності від встановлення власної пінеальної функції є перспективним.

**Ключові слова:** мелатонін; недоношеність; шишкоподібна залоза.

### Вступ

Щороку у світі близько 15 мільйонів дітей народжуються передчасно, що складає майже 11% від усіх пологів, і ця цифра неухильно зростає, а недоношеність залишається головною причиною неонатальної смертності у світі, як найменш, протягом останнього десятиріччя [1]. За даними UNICEF у 2018 році передчасне народження складало 18% всіх причин дитячої смертності до 5 років. У порівнянні з 2017 роком цей показник виріс майже на 2% [2]. У зв'язку з цим проблема виходжування передчасно народжених дітей залишається актуальною і має гостре медико-соціальне та економічне значення. Важливим патогенетичним фактором провідних захворювань передчасно народжених дітей є ушкодження тканин внаслідок окислювального стресу.

Окислювальний стрес виникає як результат дисбалансу між продукцією вільних радикалів та захисною здатністю антиоксидантів. Організм передчасно народженої дитини, пристосований до функціонування лише у гіпоксичному середовищі, є найбільш уразливим до ушкоджуючої дії гіпероксії. Народження саме по собі є окислювальним стресовим фактором, який діє у поєднан-

ні з іншими чинниками, такими як гіпоксія, гіпероксія, реперфузія та запалення, призводить до швидкого виснаження пристосовних механізмів. Власні захисні системи у передчасно народженої дитини є незрілими, у них відмічається зниження рівнів таких антиоксидантних факторів, як вітамін Е, β-каротин, мелатонін, церулоплазмін, трансферин, супероксиддисмутаза еритроцитів та ін. [3]. Окислювальний стрес бере участь у патогенезі багатьох захворювань плода та новонародженого, що характеризуються вільно-радикальними ураженнями клітин, тканин та органів (мозку, легень, сітківки, кишечника, нирок тощо) [4]. У 1988 році норвезький педіатр OD Saugstad вперше запропонував термін «The oxygen radical disease in neonatology» - «киснево-радикальне захворювання в неонатології». Під цим поняттям за подібними патогенетичними механізмами було поєднано такі хвороби, як бронхолегенева дисплазія (БЛД), некротизуючий ентероколіт (НЕК), ретинопатія недоношених (РН), внутрішньочерепний крововилив (ВЧК), персистуюча відкрита артеріальна протока (ВАП) та інші [5]. З того часу ведеться пошук можливих шляхів упередження розвитку окислювального стресу у передчасно

народжених дітей та зменшення його ушкоджуючої дії на тканини.

Одним із перспективних напрямків у терапевтичному підході до хвороб окислювального стресу є підвищення антиоксидантного статусу новонародженого. У пошуку безпечної та ефективно молекули значну увагу дослідники приділяють мелатоніну - нейрогормону, що секретується шишкоподібною залозою. Мелатонін має виражену антиоксидантну та протизапальну дію, він здатний зв'язувати вільні радикали (активні форми кисню та азоту), а також є активатором інших захисних ферментативних систем, включаючи глутатіон, глутатіонредуктазу, пероксидазу та супероксиддисмутазу. Сукупні дані свідчать про те, що мелатонін має плейотропні біологічні функції, які контролюють циркадний ритм, окислювально-відновний гомеостаз, запалення, енергетичний обмін, контроль глікемії, ліпідний профіль, епігенетичну регуляцію та розвиток плода [6]. Ліпофільні властивості мелатоніну дозволяють йому легко перетинати більшість біологічних клітинних мембран, включаючи плацентарний та гематоенцефалічний бар'єр [4]. Мелатонін, завдяки своїй філогенетичній історії, здатності безпосередньо потрапляти у ЦНС та унікальним механізмам дії, регулює декілька, якщо не всі, нервові функції, серед яких нервовий розвиток, нейронний захист та нейропластичність [7].

**Мета роботи** – проаналізувати сучасні дані щодо онтогенезу епіфізу, світового досвіду терапії мелатоніном для етіопатогенетичного обґрунтування використання мелатоніну у виходжуванні новонароджених з перинатальною патологією та висвітлення проблем і перспектив.

Використання препаратів екзогенного мелатоніну у сучасній клінічній практиці. Вплив мелатоніну на організм людини є вагомим та різнобічним, і його потенційне застосування у фармакотерапії є багатообіцяючим. Снодійний ефект мелатоніну відомий вже давно, на сучасному етапі досліджуються можливості його застосування при лікуванні певних порушень сну, наприклад, у осіб, які працюють у нічні зміни, десинхронозів, пов'язаних зі зміною часових поясів, у гериатричних хворих з циркадною дисфункцією або у сліпих [8]. Мелатонін може затримувати процес старіння, впливає на сприйняття болю, прямо та опосередковано регулює функцію статевих залоз людини. Впливаючи на моторику кишечника та екскреторну функцію травної системи, цей нейрогормон відіграє роль у шлунково-кишкових розладах та у розвитку таких хвороб, як виразка шлунку, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба або синдром роздратованого кишечника. Він також регулює секрецію інших гормонів, наприклад, пролактину, лютеїнізуючого гормону, фолікулостимулюючого гормону, адренкортикотропного гормону, соматотропіну, тироліберину. Більше того, він впливає на інсулінозалежний метаболізм глюкози і може відігравати певну роль у патогенезі цукрового діабету. Антиоксидантні та гіполіпідемічні властивості цього гормону відповідають за його протективну роль при таких захворюваннях, як артеріальна гіпертензія та

ішемічна хвороба серця, досліджується його потенціал у терапії атеросклерозу [8].

У сучасній педіатричній практиці нейропротективна дія мелатоніну знайшла широкого використання. Найпоширенішою сферою використання мелатоніну залишається лікування інсомнії у здорових дітей та при різноманітних патологічних станах. Частота інсомнії у дітей із синдромом дефіциту уваги з гіперактивністю (СДУГ) становить 70%, і мелатонін має певні переваги у лікуванні інсомнії у цих пацієнтів без коморбідних депресивних симптомів. Пенджа та ін. (2019) опублікували результати рандомізованого контрольованого дослідження, які дають переконливі докази ефективності мелатоніну у дітей із СДУГ, які зазнають первинного безсоння [9].

Порушення сну є частими також у пацієнтів із розладами аутистичного спектру (РАС), при цьому оцінка поширеності становить від 30% до 53% і може погіршити симптоми аутизму. Часто повідомляється про порушення рівня мелатоніну в денний або нічний час порівняно зі здоровими дітьми відповідного віку, що дозволяє припустити, що використання мелатоніну може покращити параметри сну у дітей з РАС. Проведене дослідження дівчат із синдромом Ретта виявило, що лікування мелатоніном у дозі 2,5–7,5 мг скорочувало час настання сну та збільшувало загальну тривалість сну, але дослідження дітей із туберозним склерозом (генетичний стан, пов'язаний із підвищеним ризиком розвитку РАС) виявили, що лікування мелатоніном збільшує тривалість нічного часу, хоча і не зменшує затримку настання сну. Ці дослідження говорять про те, що етіологія розладів аутистичного спектру та дефіцит ацетил-серотоніну-N-метил-трансферази (ферменту, який каталізує кінцеву реакцію в біосинтезі мелатоніну) можуть впливати на ефективність мелатоніну у деяких пацієнтів з аутизмом, і що (коли відомо) етіологію слід враховувати, розглядаючи її як варіант лікування. У більшості дітей (80%) із РАС ефективно виявилася пероральна доза мелатоніну 1-3 мг, яка вводилася за 30 хв. до сну. У найпотужнішому на сьогоднішній день рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні було виявлено, що лікування мелатоніном прискорювало настання сну та покращувало його якість у хворих на РАС з персистентною інсомнією. Використання мелатоніну у пацієнтів з аутизмом особливо цікаво через повідомлення про порушення в центральній та периферичній нейробіології серотоніну, хоча зв'язок між мелатоніном та серотоніном ще потребує детальнішого дослідження [9].

Особливого значення сьогодні набуває застосування мелатоніну для лікування дітей з фебрильними судомою та епілептичними нападами. Доведено, що ця група пацієнтів має нижчий рівень мелатоніну у сироватці, порівняно з контролем. Включення мелатоніну до комплексної протиепілептичної терапії дозволяє краще контролювати частоту та інтенсивність судом у дітей з медикаментозно-резистентною епілепсією [8]. Також було висловлено припущення, що мелатонін має ефект гамма-оксимасляної кислоти та може гальмувати системи збудження під час сну. На основі

цих висновків Jain та ін. провели рандомізоване, подвійне сліпе перехресне дослідження 11 дітей з епілепсією та порушеннями сну [10], результати яких вказували на те, що мелатонін значно знизив латентний період сну, не збільшував щільність спайка або частоту припадків, подовжував тривалість повільного-хвильового сну і знижував тривалість фази швидкого сну. Автори дійшли висновку, що більш масштабне дослідження мелатоніну повинно враховувати його безпеку, переносимість та вторинні результати у дітей з епілепсією.

Седативні та заспокійливі властивості мелатоніну широко впроваджуються в анестезіології. Його антиноцицептивні ефекти були продемонстровані в різних моделях болю у тварин, включаючи гострий, запальний та невропатичний біль [11]. Повідомлялося, що мелатонін у якості допоміжної терапії покращує сон, вираженість болю, оцінку чутливості у балах та загальні терапевтичні показники у пацієнтів, які страждають на фіброміалгію [12]. Крім того, у пацієнтів із скронево-нижньощелепним розладом, які приймали 5 мг мелатоніну протягом 28 днів, спостерігалось значне поліпшення показників болю (у середньому 44% пацієнтів), поріг болю при тиску (у середньому 39%) та якості сну (у середньому 42%) порівняно з плацебо; вплив на біль і якість сну були незалежними один від одного. Дози супутніх анальгетиків були також значно зменшені у групі мелатоніну ( $P < 0,01$ ) [13]. Рандомізоване, паралельне, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження, проведене у Бразилії, виявило залежну від дози анальгетичну дію на больовий поріг та толерантність при сублінгвальних дозах мелатоніну в 0,05, 0,15 та 0,25 мг / кг (максимум 20 мг). Обидва пороги болю (при нагріванні та тиску) та толерантність були значно підвищені за допомогою однієї дози 0,15 мг / кг. Статистично значуще збільшення седативного ефекту спостерігалися при дозах 0,15 та 0,25 мг / кг порівняно з дозою 0,05 мг / кг та плацебо. Ніяких побічних ефектів, крім седативного впливу, не відмічалось [11]. Аналогічно, значно менші дози седативних засобів (наприклад, гідроксизин, лоразепам, пропофол) були потрібні пацієнтам з високим ризиком, які отримували 3 мг мелатоніну двічі на день починаючи з 3 доби перебування у відділеннях інтенсивної терапії, порівняно з контролем, у подвійному сліпому рандомізованому контрольованому дослідженні ( $n = 82$ ). Мелатонін також сприяв значно більш ранньому відлученню від нейроактивних препаратів ( $P = 0,002$ ) та штучної вентиляції легень ( $P = 0,046$ ), зниженню витрат, зниженню глибоких седативних станів, поліпшенню показників збудження / седації ( $P = 0,05$ ) та поліпшенню неврологічних показників (таких як біль, тривога, збудження чи потреба у фізичних обмеженнях [ $P < 0,01$  для кожного]). Ніяких клінічно значущих побічних ефектів, пов'язаних з мелатоніном, не спостерігалось [14].

Таким чином, в останні десятиріччя інтерес дослідників до можливостей клінічного використання препаратів мелатоніну зростає. Унікальні властивості цього нейрогормону відкривають подальші перспективи його застосування у різних галузях сучасної медицини.

Сучасні уяви про пінеальну функцію у новонароджених та передчасно народжених дітей. Дослідження онтогенезу ендокринної функції епіфізу довели, що під час вагітності плід повністю залежить від мелатоніну, що отримує трансплацентарно. Продукція пінеального мелатоніну у вагітних збільшується у міру прогресування вагітності. Материнський мелатонін вільно перетинає плаценту і досягає фетального кровообігу, виявляючи в організмі плода чисельні важливі ефекти: формує циркадні та сезонні ритми, готує нейроендокринну систему плода до адаптації до майбутнього середовища, сприяє адекватному нейророзвитку плода [15]. Становлення гормон-синтетичної функції пінеалоцитів відбувається постнатально, при терміновому народженні ефективна продукція мелатоніну розвивається приблизно у віці 9 тижнів, а циркадний ритм формується на 11 тижні після народження [16]. Питання адаптивності шишковидної залози при передчасному народженні ще й досі залишається відкритим. Особливого значення набуває дослідження можливостей становлення нейроендокринної функції епіфізу у новонароджених з дуже та надзвичайно низькою вагою тіла, які цілодобово перебувають у відділеннях інтенсивної терапії та потерпають від яркого освітлення та високого рівня шуму.

У 1992 році, під час дослідження у Южній Австралії, було доведено, що передчасно народжені діти мають затримку ритмічної продукції мелатоніну у порівнянні з доношеними новонародженими. Було зроблено висновок про те, що нервові центри, відповідні за генерацію біоритмів та гормональний імритинг пінеальні залози, не спроможні прискорити свій розвиток після передчасних пологів [17]. У 2013 році при проведенні дослідження фармакокінетики мелатоніну у 16 дітей, народжених до 31 тижня гестації, базові рівні його у сироватці визначалися як низькі або не визначалися зовсім [18].

Перспективне багаточентрове дослідження MELIP у Франції, до якого було включено 209 новонароджених від 24 до 41 тижня гестації, виявило істотно більший дефіцит мелатоніну  $\leq 7$  пг/мл у дітей, що народилися до 34 тижня гестації, у порівнянні з дітьми, які народилися після цього терміну (78% проти 57% у першу добу, та 81% проти 34% у третю добу). Окрім того, рівні екскреції метаболіту мелатоніну з сечею у передчасно народжених дітей, які було виміряно в еквівалентні терміни скоригованого віку, не досягли аналогічних показників доношених дітей [19]. Це найбільш потужне на сьогоднішній день дослідження доводить від'ємний зв'язок між терміном гестації та функціональною активністю шишковидної залози. У зв'язку з отриманими даними, використання екзогенного мелатоніну в якості замісної антиоксидантної терапії хвороб окислювального стресу у передчасно народжених дітей виявляється досить обґрунтованим та перспективним.

Клінічний досвід використання мелатоніну у лікуванні передчасно народжених новонароджених.

Мелатонін та перинатальне гіпоксичне ураження ЦНС. Перинатальне гіпоксичне ураження ЦНС є одним з найважливіших патологічних

станів у передчасно народжених дітей, що призводить до затримки психомоторного розвитку, дитячого церебрального паралічу, епілепсії. По оцінках експертів, важкі гіпоксично-ішемічні ураження ЦНС є причиною 23% летальних випадків серед усіх 2,8 мільйонів неонатальних смертей щорічно [20]. У багатьох експериментальних дослідженнях на тваринних моделях мелатонін демонструє виражену нейропротективну дію, забезпечує захист від окислювального та високоенергетичного стресу, зменшує нейрозапалення та підтримує генез і дозрівання нервових клітин [21, 22]. Наприклад, у моделі гострого неонатального гіпоксично-геморагічного ушкодження ЦНС у щурів системне введення мелатоніну через 1 годину після дії ушкоджуючого фактору зменшувало тривалість атрофії головного мозку та призводило до поліпшення когнітивної та сенсомоторної функції [23]. Дослідження комплексної терапії перинатальних ушкоджень ЦНС на новонароджених поросятах продемонструвало, що мелатонін має потенціюючий ефект при його одномоментному використанні з гіпотермією та іншими нейропротективними засобами [24]. Результати цих експериментальних досліджень на тваринах стали підставою для проведення клінічних випробувань мелатоніну для нейропротекції у передчасно народжених дітей. У 2015 році у США сумісно з Єгиптом було проведено пілотне рандомізоване контрольоване клінічне дослідження, яке продемонструвало переваги використання мелатоніну у комплексній терапії гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС у доношених новонароджених [25].

Мелатонін та респіраторний дистрес синдром. Респіраторний дистрес синдром є найпоширенішим захворюванням легень у передчасно народжених дітей. Відповідно до європейських даних летальність, пов'язана з РДС, може досягати 10%, а за останніми даними офіційної статистики США це захворювання посідає 8 рангове місце серед найважливіших причин смерті дітей першого року життя. В Україні частота РДС у 2016 р. становила 194 випадки на 1000 передчасно народжених дітей [26]. У патогенезі респіраторного дистрес синдрому, поряд з недостатністю сурфактанту, важливою ланкою є раптове збільшення постачання кисню після пологів, що призводить до надвиробництва вільних радикалів та виснаження антиоксидантів. Окислювальний стрес сприяє експресії цитокінів та розвитку локального запального процесу [27]. У 2004 році в Італії E Gitto та ін. вперше випробували мелатонін в терапії респіраторного дистрес синдрому 3-4 ступеню у 74 передчасно народжених дітей (до 33 тижня гестації). 40 пацієнтів отримували 10 доз мелатоніну (10 мг/кг), інші 34 – плацебо. В ході дослідження було доведено, що мелатонін знижує продукцію прозапальних цитокінів та співвідношення нітритів/нітратів у трахеобронхіальному секреті, купує локальне запалення легеневої тканини та покращує клінічний перебіг РДС [28]. У 2005 році було доведено захисну дію мелатоніну при механічній вентиляції дітей з бронхолегеневою дисплазією завдяки його протизапальним та антиоксидантним властивостям [29]. Найсучасніше дослідження вазоактивної дії мелатоніну на тва-

ринній моделі артеріальної легеневої гіпертензії у новонароджених демонструє, що він покращує судинну реактивність на легеневому рівні, знижує тиск у легеневій артерії та зменшує контрактильну відповідь на вазоконстриктори. Водночас мелатонін виявляє виражений антиокислювальний ефект за рахунок індукції захисних ензимів [30].

Мелатонін та бронхолегенева дисплазія. Бронхолегенева дисплазія (БЛД), як ускладнення респіраторного дистрес синдрому, уражує 25-50% передчасно народжених дітей з екстремально малою вагою тіла при народженні (<1000 г) [31]. БЛД є одною з головних причин формування хронічної хвороби легень у дітей, а за рівнем витрат на охорону здоров'я за респіраторними причинами серед дитячого населення вона займає друге місце, поступаючись лише бронхіальній астмі. Вплив гіпероксії, штучної вентиляції легень та бактеріальне інфікування збільшує вироблення вільних радикалів, які спричиняють запалення і травмування слизової легень, сприяючи розвитку БЛД. Численні клінічні випробування спрямовані на пом'якшення окислювального стресу у передчасно народжених дітей шляхом нейтралізації вільних форм кисню. Незважаючи на успішні випробування антиоксидантної терапії БЛД на тваринних моделях, дискусія щодо правомірності цієї тактики ще ведеться [32]. Для встановлення ефективності мелатоніну у попередженні розвитку БЛД в Університетській лікарні Танта з липня 2016 року по березень 2018 року було проведено перспективне рандомізоване клінічне випробування, до якого було включено 100 передчасно народжених дітей з тяжким перебігом респіраторного дистрес синдрому [33]. Досліджуваних новонароджених розділили на 2 групи: групу 1, яка отримувала мелатонін, і групу 2 - без мелатоніну. Для встановлення ураження легеневої тканини проводилася оцінка рівнів  $\beta$ 2-мікроглобуліну в сечі та рівня глікопротеїну Krebs von den Lungen-6 (KL-6) у сироватці крові; вимірювання проводилися на 3-й та 10-й день перебування у лікарні. Окрім цього, визначалася тривалість перебування новонароджених в інкубаторі та кількість випадків підтвердженої БЛД. За результатами дослідження було встановлено, що у новонароджених 1 групи, які отримували мелатонін, відбулося значне зниження рівнів  $\beta$ 2-мікроглобуліну у сечі та KL-6 у сироватці крові порівняно з відповідними рівнями у новонароджених групи 2, які не приймали мелатонін ( $P < 0,05$ ). Відмічалася значне зменшення часу перебування в інкубаторі новонароджених 1 групи ( $P < 0,05$ ). Також у новонароджених, які отримували мелатонін, спостерігалася значне зниження розвитку встановлених випадків БЛД порівняно з групою дітей, яким мелатонін не вводився ( $P < 0,05$ ). На підставі цього дослідження було зроблено висновок про те, що мелатонін може використовуватися як допоміжна терапія для профілактики БЛД у передчасно народжених дітей.

Мелатонін та ретинопатія недоношених. Ретинопатія недоношених - вазопроліферативне захворювання сітківки, властиве для передчасно народжених дітей, залишається головною причиною сліпоти серед дитячого населення у роз-

винених країнах. Загальна захворюваність на ретинопатію недоношених серед передчасно народжених дітей становить 16% [27]. Лише у США щороку близько ретинопатія недоношених уражує близько 16000 дітей з екстремально малою вагою тіла при народженні і стає причиною 14% випадків втрати зору [34]. Приймаючи до уваги міцний пінеально-ретинальний зв'язок, антиангіогенні та антиоксидантні властивості мелатоніну та його модулюючий вплив на активність ретинальних нейронів, було висунуто гіпотезу, що мелатонін може впливати на різні ланки патогенезу ретинопатії недоношених. Експериментальну модель ретинопатії недоношених було створено на щурах, лікування контрольної групи проводилось шляхом щоденного інтраперитонеального введення мелатоніну протягом 14 діб. У ході експерименту було з'ясовано, що в період початкового порушення постнатального розвитку судин сітківки мелатонін підтримує стабілізацію гематоретинального бар'єру, а також виявляє виражені антиоксидантні та антиангіогенні властивості [35]. Вивчення дії мелатоніну на клітинному та молекулярному рівнях виявило, що мелатонін регулює не тільки експресію генів, що кодуєть антиоксидантні ферменти, але також обмежує запрограмовані процеси загибелі клітин у сітківці плода піддослідних тварин. Крім того, мелатонін може відносно модулювати гени в сімействі HIF1, TNF- $\alpha$  і VEGF, тим самим діючи як пряма антиангіогенна молекула [36]. У піддослідних тварин з киснево-індукованою ретинопатією, що отримували мелатонін, достовірно знизилася кількість аваскулярних та неоваскулярних зон, так само, як і кількість вазопроліферативних ендотеліоцитів всередині неоваскулярної зони. Таким чином, мелатонін попереджає та значно пригнічує патологічний вазопроліферативний процес, захищає клітки нейроглії та має потужний протизапальний ефект, що робить його перспективною молекулою у пошуку терапії ретинопатії недоношених [37]. Проте, дія екзогенного мелатоніну на сітківку передчасно народженої дитини потребує поглибленого вивчення, окрім того, недостатньо вивченими є процеси встановлення циркадної продукції мелатоніну у передчасно народжених дітей в умовах відділень інтенсивної терапії та вплив патологічного ураження сітківки на цей процес.

Мелатонін як антенатальний нейропротектор. Встановлено, що мелатонін є безпечним засобом, що проникає крізь плацентарний та гематоенцефалічний бар'єр, і виявляє нейрозахисну дію у плодів при вагітності високого ризику. Ефективність антенатального введення мелатоніну було вже доведено на тваринних моделях [38], наразі триває дослідження Protect-me – рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження у паралельних групах, яке має за ціль оцінити нейропротективну дію допологового введення мелатоніну при затримці внутрішньоутробного росту плоду з раннім маніфестом [39].

Мелатонін і неонатальний сепсис. Новим поворотом у лікуванні перинатальних інфекцій стало застосування мелатоніну у передчасно народжених дітей із сепсисом. Неонатальний сепсис являє собою важливу причину смертності у ново-

народжених, захворюваність ним становить 1–10 випадків на 1000 народжених дітей, а смертність до 20%, що спостерігається у глибоко недоношених новонароджених. Хоча поліпшення неонатального догляду зменшило питому вагу раннього неонатального сепсису у доношених, передчасно народжені діти залишаються групою високого ризику як для раннього, так і для пізнього сепсису та їх наслідків [40]. Незважаючи на десятиліття досліджень, точний механізм порушення роботи органів при сепсисі досі не вивчений повністю. Окислювальний стрес, що виникає внаслідок дисбалансу між прооксидантними та антиоксидантними факторами, бере участь у патогенезі сепсису, і відіграє особливу роль у формуванні поліорганної недостатності. Нещодавно було визнано, що прийом антиоксидантів може мати переваги в лікуванні септичних хворих. Серед усіх антиоксидантів мелатонін відіграє характерну роль як антиоксидантний, протизапальний та антиапоптозичний засіб. За даними клінічного дослідження було встановлено, що короткочасна ад'ювантна терапія мелатоніном у поєднанні з іншими втручаннями може сприяти поліпшенню клінічного перебігу сепсису у новонароджених [41].

Проведене у Єгипті клінічне дослідження довело, що мелатонін поліпшує лабораторні показники та знижує летальність у передчасно народжених дітей від раннього неонатального сепсису. У цьому дослідженні 40 передчасно народжених дітей із раннім неонатальним сепсисом було поділено на групи: група мелатоніну (MT, n=20) отримувала традиційну терапію та додатково 20 мг мелатоніну на добу (перорально, в 2 прийоми по 10 мг), друга група (ТТ, n=20) – лише загальноприйняту сучасну терапію. Групу контролю склали умовно здорові передчасно новонароджені відповідного полу та терміну гестації. Було зафіксовано, що показники запалення в сироватці крові, а саме: загальна кількість лейкоцитів, абсолютна кількість нейтрофілів, кількість тромбоцитів і С-реактивний білок, були подібними до введення мелатоніну у всіх септичних пацієнтів. Однак через 72 год. після базальних призначень у групі мелатоніну загальна кількість лейкоцитів, абсолютна кількість нейтрофілів і С-реактивний білок були значно нижчими порівняно до групи традиційної терапії, а кількість тромбоцитів була значно більшою у ТТ-групі порівняно до групи MT. При оцінюванні показників середнього артеріального тиску та застосування інотропної підтримки не спостерігалось суттєвої різниці між групою мелатоніну та контрольною, тоді як група традиційної терапії показала значно менші рівні артеріального тиску та більшу потребу у використанні інотропів. Більше того, у групі MT була менша тривалість перебування порівняно з групою ТТ, і смертність у групі MT не спостерігалась, тоді як смертність у ТТ була у 6 випадках (30%). Слід зауважити, що побічних ефектів під час застосування мелатоніну не було зафіксовано [42].

Проблеми впровадження мелатоніну у неонатальну практику. Одним із обмежень щодо використання мелатоніну в неонатальних клінічних умовах є нестабільність фармакокінетичних даних при різних способах його введення та до-

зуванні. Дослідження фармакокінетики мелатоніну після ентерального введення у передчасно народжених дітей свідчать про інший профіль, порівняно з дорослими та експериментальними тваринами. Високі пікові концентрації в плазмі і довгий період напіввиведення вказують на те, що в неонатальних клінічних умовах можна досягти та підтримувати високі концентрації мелатоніну в сироватці крові за допомогою одноразового ентерального введення, що повторюється кожні 12/24 години [43]. Але на фармакокінетику мелатоніну у передчасно народжених немовлят суттєво впливають декілька факторів. Вміст жиру у недоношених (10%) є суттєво нижчим порівняно з дорослими та дітьми (20–25% та 15–20% відповідно), а враховуючи високу ліпофільність мелатоніну, це зменшує швидкість його утилізації та сприяє підвищенню концентрації у плазмі [44]. Іншим фактором, який змінює метаболізм мелатоніну, є взаємодія з іншими лікарськими препаратами, наприклад, кофеїн, який рутинно використовується у виходжуванні передчасно народжених, конкурує з мелатоніном за шляхи виведення. Зважаючи на незрілість ферментативних систем печінки та низьку ренальну секрецію, виявляється неприпустимим екстраполювати традиційне для дорослих дозування на неонатальну практику [44]. При цьому дослідники зазначають, що короткочасне лікування мелатоніном має надзвичайно високий профіль безпеки, дотація мелатоніну не пригнічує ендогенну секрецію та допомагає встановити власні циркадні ритми [45]. Для безпечного та ефективного лікування необхідно враховувати фізіологічні та морфологічні особливості організму передчасно народженої дитини, зовнішні фактори та втручання, які впливають на метаболізм лікарського засобу, та патологічні стани, які суттєво змінюють становлення власної пінеальної функції у новонародженого.

Таким чином, аналізуючи наведені клінічні дослідження мелатоніну у терапії передчасно народжених дітей, слід звернути увагу на те, що не існує єдиного погляду на дозування його у неонатальній практиці. У різних дослідженнях кількість введеної речовини варіює від 0,1 мкг/кг/год. протягом 2 годин до 10 мкг/кг внутрішньовенно дворазово з інтервалом в 1 годину. Така значуща різниця у показниках пояснюється тим, що не розроблена цільова терапевтична концентрація діючої речовини у плазмі крові, а використання у якості стандарту досягнення концентрації мелатоніну у плазмі дорослої людини є недоцільним. Прикладом неефективності використання препаратів мелатоніну при такому дозуванні є багаточислове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження, яке було проведене у 2014 році Merchant et al. для оцінки нейропротек-

тивного ефекту мелатоніну у передчасно народжених дітей. У нього було включено 58 передчасно народжених дітей: 30 отримували мелатонін, 28 отримували плацебо у вигляді внутрішньовенної інфузії один раз на добу протягом 7 днів, починаючи з 48 год. після народження. Дозу мелатоніну (0,1 мкг/кг/год. протягом 2 годин) було підібрано для досягнення цільової концентрації у сироватці відповідно до рівню мелатоніну у дорослих. Під час проведення магнітно-резонансної томографії білої речовини в еквівалентному скоригованому віці не було виявлено різниці між групами [46]. Однак відсутність позитивного ефекту може бути пояснено порівняно низькою дозою, що вводилася в цьому дослідженні [47]. Вивчення вмісту мелатоніну у пуповинній крові новонароджених із тяжкими гемоліквородинамічними порушеннями при народженні й у першу добу життя виявило приблизно в 2 рази вищий рівень порівняно із здоровими новонародженими відповідних груп [48], що свідчить про більш інтенсивну нейроендокринну активність епіфізу в умовах стресової адаптації. Дані, отримані при вивченні тварин та людей, вказують на те, що нейропротекторна дія мелатоніну відбувається в дозах від 5 до 15 мкг/кг – 1, тобто набагато вищих, ніж необхідні для досягнення фізіологічних значень [43]. Але можливість виявити та доставити «відповідну дозу» екзогенного антиоксиданту недоношеній дитині сама по собі є проблемою. По-перше, мало що відомо про терапевтичний рівень антиоксидантів, необхідний для розрахунку схем дозування. Взагалі, припущення щодо дози ґрунтуються на обмежених дослідженнях рівня антиоксидантів у передчасно народжених дітей більш пізнього терміну гестації, мало даних щодо надзвичайно недоношених дітей. По-друге, ідеальний "терапевтичний" рівень, ймовірно, буде динамічною ціллю залежно від перебігу захворювання [32]. Таким чином, для встановлення оптимальної терапевтичної дози мелатоніну необхідні подальші дослідження адаптивних та компенсаторних можливостей пінеальної залози у передчасно народжених дітей.

#### Перспективи подальших досліджень

Основним напрямком майбутніх клінічних досліджень має бути розширення панелі використання мелатоніну у передчасно народжених дітей, встановлення терапевтичного діапазону мелатоніну, можливості динамічного коригування його дози в залежності від встановлення власної пінеальної функції.

#### Конфлікт інтересів.

Автори не зазначили будь-якого конфлікту інтересів.

#### Література

1. Harrison MS, Goldenberg RL. Global burden of prematurity. *Semin Fetal Neonat Med.* 2016;21(2):74-9. doi: 10.1016/j.siny.2015.12.007.
2. UNICEF. Neonatal mortality. The neonatal period is the most vulnerable time for a child. [Internet]. 2019[cited 2020 Mar 27]. Available from: <https://data.unicef.org/topic/child-survival/neonatal-mortality>.
3. Shalaby E, editors. Antioxidants. IntechOpen [Internet]. 2019 [cited 2020 May 9]. Chapters 11. Matyas M, Zaharie G. Antioxidants at Newborns. Available from: <https://www.intechopen.com/books/antioxidants/antioxidants-at-newborns>.
4. Belvisi E, Carloni S, Tei M, Alagna MG, Santacroce A, Riccitelli M, et al. Protective effects of melatonin on free radical-induced oxidative stress. *J Pediatr Biochem.* 2016;6(2):103-9. doi: 10.1055/s-0036-1593813.
5. Saugstad OD. The oxygen radical disease in neonatology. *Indian J Pediatr.* 1989;56(5):585-93. doi: 10.1007/

BF02722373.

6. Hsu CN, Huang LT, Tain YL. Perinatal use of melatonin for offspring health: focus on cardiovascular and neurological diseases. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019[cited 2020 Jul 12];20(22):5681. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/22/5681> doi: 10.3390/ijms20225681.

7. Cipolla-Neto J, do Amaral FG. Melatonin as a hormone: new physiological and clinical insights. *Endocr Rev*. 2018;39(6):990-1028. doi: 10.1210/er.2018-00084.

8. Brzęczek M, Słonka K, Hyla-Klekot L. Melatonin - a pleiotropic hormone. *Pediatr Med Rodzinna*. 2016;12(2):127-33. doi: 10.15557/PiMR.2016.0011.

9. Esposito S, Laino D, D'Alonzo R, Mencarelli A, Di Genova L, Fattorusso A, et al. Pediatric sleep disturbances and treatment with melatonin. *J Transl Med* [Internet]. 2019[cited 2020 May 30];17(1):77. Available from: <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-019-1835-1> doi: 10.1186/s12967-019-1835-1.

10. Zhdanova IV. Melatonin as a hypnotic: Pro. *Sleep Med Rev*. 2005;9(1):51-65. doi: 10.1016/j.smrv.2004.04.003

11. Stefani LC, Muller S, Torres IL, Razzolini B, Rozisky JR, Fregni F, et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo controlled, dose-response trial of the melatonin effect on the pain threshold of healthy subjects. *PLoS One* [Internet]. 2013[cited 2020 May 6];8(10):e74107. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0074107> doi: 10.1371/journal.pone.0074107.

12. Hussain SA, Al-Khalifa II, Jasim NA, Gorial FI. Adjuvant use of melatonin for treatment of fibromyalgia. *J Pineal Res*. 2011;50(3):267-71. doi: 10.1111/j.1600-079X.2010.00836.x.

13. Vidor LP, Torres IL, Custódio de Souza IC, Fregni F, Caumo W. Analgesic and sedative effects of melatonin in temporomandibular disorders: a double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled study. *J Pain Symptom Manag*. 2013;46(3):422-32. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2012.08.019.

14. Mistraletti G, Umbrello M, Sabbatini G, Miori S, Taverna M, Cerri B, et al. Melatonin reduces the need for sedation in ICU patients: a randomized controlled trial. *Minerva Anestesiol*. 2015;81(12):1298-310.

15. do Amaral FGD, Cipolla-Neto J. A brief review about melatonin, a pineal hormone. *Arch Endocrinol Metab*. 2018;62(4):472-9. doi: 10.20945/2359-3997000000066.

16. Yates J. PERSPECTIVE: the long-term effects of light exposure on establishment of newborn circadian rhythm. *J Clin Sleep Med*. 2018;14(10):1829-30. doi: 10.5664/jcsm.7426.

17. Kennaway DJ, Stamp GE, Goble FC. Development of melatonin production in infants and the impact of prematurity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;75(2):367-9. doi: 10.1210/jcem.75.2.1639937.

18. Merchant N, Azzopardi D, Counsell S, Gressens P, Dierl A, Gozar I, et al. Melatonin As A Novel neuroprotectant in preterm Infants - A Double Blinded Randomised Controlled Trial (mint Study). *Arch Dis Child* [Internet]. 2014[cited 2020 Mar 19];99(Suppl 2):A43.2-A43. Available from: [https://adc.bmj.com/content/99/Suppl\\_2/A43.2](https://adc.bmj.com/content/99/Suppl_2/A43.2) doi: 10.1136/archdischild-2014-307384.125.

19. Biran V, Decobert F, Bednarek N, Boizeau P, Benoist JF, Claustrat B, et al. Melatonin levels in preterm and term infants and their mothers. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019[cited 2020 Mar 23];20(9):2077. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/9/2077> doi: 10.3390/ijms20092077.

20. Parikh P, Juul SE. Neuroprotective strategies in neonatal brain injury. *J Pediatr*. 2018;192:22-32. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.08.031.

21. Paprocka J, Kijonka M, Rzepka B, Sokół M. Melatonin in hypoxic-ischemic brain injury in term and preterm babies. *Int J Endocrinol* [Internet]. 2019[cited 2020 Jul 13];9626715. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/ije/2019/9626715/> doi: 10.1155/2019/9626715.

22. Finch-Edmondson M, Morgan C, Hunt RW, Novak I. Emergent Prophylactic, Reparative and Restorative Brain Interventions for Infants Born Preterm With Cerebral Palsy. *Front Physiol* [Internet]. 2019[cited 2020 Apr 19];10:15. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2019.00015/full> doi: 10.3389/fphys.2019.00015.

23. Lekic T, Manaenko A, Rolland W, Virbel K, Hartman R, Tang J, et al. Neuroprotection by melatonin after germinal matrix hemorrhage in neonatal rats. *Acta Neurochir Suppl*. 2011;111:201-6. doi: 10.1007/978-3-7091-0693-8\_34.

24. Robertson NJ, Faulkner S, Fleiss B, Bainbridge A, Andorka C, Price D, et al. Melatonin augments hypothermic neuroprotection in a perinatal asphyxia model. *Brain*. 2013;136(1):90-105. doi: 10.1093/brain/aws285.

25. Aly H, Elmahdy H, El-Dib M, Rowisha M, Awny M, El-Gohary T, et al. Melatonin use for neuroprotection in perinatal asphyxia: a randomized controlled pilot study. *J Perinatol*. 2015;35(3):186-91. doi: 10.1038/jp.2014.186.

26. Знаменська ТК, Добрянський ДО, Воробійов ОВ. Лікування респіраторного дистрес-синдрому у недоношених новонароджених екзогенним сурфактантом (порактаном альфа): клінічні рекомендації. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2019;9(1): 93-104. doi:10.24061/2413-4260.IX.1.31.2019.14.

27. Ozsurekci Y, Aykac K. Oxidative stress related diseases in newborns. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2016[cited 2020 May 12];2016:2768365. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2016/2768365/> doi: 10.1155/2016/2768365.

28. Gitto E, Reiter RJ, Cordaro SP, La Rosa M, Chiurazzi P, Trimarchi G, et al. Oxidative and inflammatory parameters in respiratory distress syndrome of preterm newborns: beneficial effects of melatonin. *Am J Perinatol*. 2004;21(4):209-16. doi: 10.1055/s-2004-828610.

29. Gitto E, Reiter RJ, Sabatino G, Buonocore G, Romeo C, Gitto P, et al. Correlation among cytokines, bronchopulmonary dysplasia and modality of ventilation in preterm newborns: improvement with melatonin treatment. *J Pineal Res*. 2005;39(3):287-93. doi: 10.1111/j.1600-079X.2005.00251.x.

30. González-Candia A, Candia AA, Figueroa EG, Feixes E, Gonzalez-Candia C, Aguilar SA, et al. Melatonin long-lasting beneficial effects on pulmonary vascular reactivity and redox balance in chronic hypoxic ovine neonates. *J Pineal Res* [Internet]. 2020[cited 2020 May 17];68(1):e12613. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jpi.12613> doi: 10.1111/jpi.12613.

31. Rysavy MA, Li L, Bell EF, Das A, Hintz SR, Stoll BJ, et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child, NHuman Development Neonatal Research, between-hospital variation in treatment and outcomes in extremely preterm infants. *N Engl J Med*. 2015;372(19):1801-11. doi: 10.1056/NEJMoa1410689.

32. Ofman G, Tipple TE. Antioxidants & bronchopulmonary dysplasia: beating the system or beating a dead horse? *Free Radic Biol Med*. 2019;142:138-45. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.01.038.

33. Elfarargy M, Adam D, Al-Ashrawy G. Melatonin Supplementation as Adjuvant Therapy for the Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia in Neonates. *Iranian Journal of Neonatology*. 2020;11(2):85-90. doi: 10.22038/ijn.2020.41849.1692.

34. Beharry KD, Valencia GB, Lazzaro DR, Aranda JV. Pharmacologic interventions for the prevention and treatment of retinopathy of prematurity. *Semin Perinatol*. 2016;40(3):189-202. doi: 10.1053/j.semperi.2015.12.006.

35. Катаргина ЛА, Чеснокова НБ, Безнос ОВ, Осипова НА. Экспериментальное исследование возможности применения мелатонина в лечении и профилактике ретинопатии недоношенных. Вестник офтальмологии. 2016;6:59-63. doi: 10.17116/oftalma2016132659-63.
36. Doğanlar ZB, Güçlü H, Öztöpus Ö, Türkön H, Dogan A, Uzun M, et al. The role of melatonin in oxidative stress, DNA damage, apoptosis and angiogenesis in fetal eye under preeclampsia and melatonin deficiency stress. *Curr Eye Res*. 2019;44(10):1157-69. doi: 10.1080/02713683.2019.1619778.
37. Yue X, Lu X, Hu Y, Yang B, Tsui C-K, Shanshan Y, et al. Melatonin attenuated retinal neovascularization and neuroglial dysfunction by inhibition of HIF-1 $\alpha$ -VEGF pathway in oxygen-induced retinopathy mice. *J Pineal Res* [Internet]. 2018[cited 2020 May 3];64(4):e12473. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/02713683.2019.1619778> doi: 10.1111/jpi.12473.
38. Miller SL, Yawno T, Alers NO, Castillo-Melendez M, Supramaniam VG, VanZyl N, et al. Antenatal antioxidant treatment with melatonin to decrease newborn neurodevelopmental deficits and brain injury caused by fetal growth restriction. *J Pineal Res*. 2014;56(3):283-94. doi: 10.1111/jpi.12121.
39. Palmer KR, Mockler JC, Davies-Tuck ML, Miller SL, Goergen SK, Fahey MC, et al. Protect-me: a parallel-group, triple blinded, placebo-controlled randomised clinical trial protocol assessing antenatal maternal melatonin supplementation for fetal neuroprotection in early-onset fetal growth restriction. *BMJ Open* [Internet]. 2019[cited 2020 May 27];9(6):e028243. Available from: <http://bmjopen.bmj.com/cgi/lookup?view=long&pmid=31230020> doi: 10.1136/bmjopen-2018-028243.
40. Tarocco A, Caroccia N, Morciano G, Wieckowski MR, Ancora G, Garani G, et al. Melatonin as a master regulator of cell death and inflammation: molecular mechanisms and clinical implications for newborn care. *Cell Death Dis* [Internet]. 2019[cited 2020 May 21];10(4):317. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41419-019-1556-7> doi: 10.1038/s41419-019-1556-7.
41. D'Angelo G, Marseglia L, Reiter RJ, Buonocore G, Gitto E. Melatonin and neonatal sepsis: A promising antioxidant adjuvant agent. *Am J Perinatol*. 2017;34(14):1382-8. doi: 10.1055/s-0037-1604244.
42. El-Kabbany ZA, El-Farghali OG, Khafagy SM, Shaaban HA, Osman HA, Metwally MH. Melatonin as an adjuvant therapy in preterm infants with neonatal sepsis, randomized trial. *Egypt Pediatric Association Gaz* [Internet]. 2020[cited 2020 Jul 4];68:2. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1186/s43054-019-0013-7> doi: 10.1186/s43054-019-0013-7.
43. Carloni S, Proietti F, Rocchi M, Longini M, Marseglia L, D'Angelo G, et al. Melatonin pharmacokinetics following oral administration in preterm neonates. *Molecules* [Internet]. 2017[cited 2020 Apr 7];22(12):2115. Available from: <https://www.mdpi.com/1420-3049/22/12/2115> doi: 10.3390/molecules22122115.
44. Merchant NM, Azzopardi DV, Hawwa AF, McElnay JC, Middleton B, Arendt J, et al. Pharmacokinetics of melatonin in preterm infants. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;76(5):725-33. doi: 10.1111/bcp.12092.
45. Biran V, Phan Duy A, Decobert F, Bednarek N, Alberti C, Baud O. Is melatonin ready to be used in preterm infants as a neuroprotectant? *Dev Med Child Neurol*. 2014;56(8):717-23. doi:10.1111/dmcn.12415.
46. Merchant NM, Azzopardi DV, Counsell S, Gressens P, Dierl A, Gozar I, et al. Melatonin As A Novel Neuroprotectant In Preterm Infants - A Double Blinded Randomised Controlled Trial (mint Study). *Archives of Disease in Childhood* [Internet]. 2014[cited 2020 Jul 12];99(2). Available from: [https://adc.bmj.com/content/99/Suppl\\_2/A43.2](https://adc.bmj.com/content/99/Suppl_2/A43.2) doi: 10.1136/archdischild-2014-307384.125.
47. van Bel F, Vaes J, Groenendaal F. Prevention, reduction and repair of brain injury of the preterm infant. *Front Physiol* [Internet]. 2019[cited 2020 May 4];10:181. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2019.00181/full> doi: 10.3389/fphys.2019.00181.
48. Klimenko TM, Goubina-Vakulik GI. Sex-related dimorphism of the morphofunctional characteristics of the epiphysis in newborn children subjected to hypoxic impairment and asphyxia. *Neurophysiology*. 1999;31(2):126-8. doi: 10.1007/BF02515051.

#### НОВЫЕ ДЕФИНИЦИИ ВЕДЕНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ С БОЛЕЗНЯМИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА

#### NEW DEFINITIONS IN THE MANAGEMENT OF NEONATES WITH OXIDATIVE STRESS DISEASES

*Л.В. Дубик, А.М. Юзько, Л.В. Никифор*

*Т.М. Климченко, А.А. Кузнецова*

Харьковская медицинская академия  
последипломного образования  
(г. Харьков, Украина)

Kharkiv Medical Academy  
of Postgraduate Education  
(Kharkov, Ukraine)

#### Резюме

**Вступление.** Проблема выхаживания недоношенных детей остается чрезвычайно актуальной и имеет острое медико-социальное и экономическое значение. Важным патогенетическим фактором ведущих заболеваний недоношенных детей является повреждение тканей в результате окислительного стресса. Одним из перспективных направлений в терапевтическом подходе к болезням окислительного стресса является коррекция антиоксидантного статуса новорожденного. В современном поиске безопасного и эффективного средства большое внимание исследователи уделяют мелатонину, нейrogормонов, секретруется шишковидной железой, и оказывает выраженное антиоксидантное и противовоспалительное действие.

**Цель работы** - проанализировать современные данные по онтогенеза эпифиза, мирового опыта терапии мелатонином для этиопатогенетического обоснование использования мелатонина в выхаживании новорожденных с перинатальной патологией и освещенные проблем и перспектив.

**Результаты исследования.** Реактивность и адаптивность пинеальной железы является весомым звеном

#### Summary

**Introduction.** The problem of premature infants' management remains extremely relevant and has acute medical, social and economic significance. Tissue damage due to oxidative stress is an important pathogenetic factor in the leading diseases among premature infants. Correction of the antioxidant status of a newborn is one of the promising areas in the therapeutic approach to oxidative stress diseases. While searching for some safe and effective medications, researchers pay great attention to melatonin, a neurohormone secreted by the pineal gland, which has an outstanding antioxidant and anti-inflammatory effect.

**The aim of the work** is to analyze current data on the ontogenesis of the pineal gland, the world experience of melatonin therapy for the etiopathogenetic justification of the use of melatonin in the management of newborns with perinatal pathology and to highlight problems and prospects.

**Results.** Reactivity and adaptability of the pineal gland is an important link in the compensation of perinatal pathology. Formation of neuroendocrine functional activity of the pineal gland occurs postnatally, so the fetus totally depends on transplacental melatonin. Premature infants



компенсации перинатальной патологии. Становление нейрорендокринной функции эпифиза происходит постнатально, внутриутробный плод полностью зависит от трансплацентарного мелатонина. Дети, рожденные до срока, имеют существенную задержку ритмической продукции мелатонина и существенный его дефицит по сравнению с доношенными новорожденными, кроме того, доказанным фактом является наличие десинхронизации у детей с перинатальной патологией и у преждевременно рожденных. Современные научные данные об использовании экзогенного мелатонина в качестве заместительной антиоксидантной терапии болезней окислительного стресса у преждевременно рожденных детей являются достаточно обоснованными и перспективными. Многочисленные исследования доказали эффективность мелатонина в комплексной терапии перинатальной патологии, такой как гипоксическое поражение центральной нервной системы, респираторный дистресс синдром, бронхолегочная дисплазия, ретинопатия недоношенных, неонатальный сепсис, а также в качестве антенатального нейропротекторного средства. Однако не существует единого взгляда на целевую терапевтическую концентрацию и дозы мелатонина в неонатальной практике. Контраверсионность фармакокинетических данных является одним из ограничений широкого использования мелатонина в выхаживании недоношенных детей. Для этиопатогенетического обоснования оптимальной терапевтической дозы мелатонина необходимы дальнейшие исследования адаптивных и компенсаторных возможностей пинеальной железы у преждевременно рожденных детей.

**Выводы.** Направление будущих клинических исследований по расширению панели использования мелатонина у преждевременно рожденных детей, уточнение терапевтического диапазона и возможности динамической коррекции дозы в зависимости от становления собственной пинеальной функции является перспективным.

**Ключевые слова:** мела тонин; недоношенность; шишковидная железа; эпифиз.

**Контактна інформація:**

**Клименко Тетяна Михайлівна** – доктор медичних наук, професор, завідувача кафедри неонатології Харківської медичної академії післядипломної освіти, м. Харків, Україна

**Контактна адреса:** вул. Амосова, 58, ХМАПО, м. Харків, 61176, Україна

**Контактний телефон:** +380675703525

**E-mail:** klimenko57.t@gmail.com; klimenko.t@inbox.ru

**ORCID ID:** 0000-0001-6936-8557

**Researcher ID:** H-3698-2017

**Scopus Author ID:** 6701325386

**Кузенкова Ганна Аркадійвна** – аспірант кафедри неонатології Харківської медичної академії післядипломної освіти, м. Харків, Україна

**Контактна адреса:** вул. Амосова, 58, ХМАПО, м. Харків, 61176, Україна

**Контактний телефон:** +380956079091

**E-mail:** annakuzenkova15@gmail.com

© Т.М. Клименко, Г.А. Кузенкова, 2020

**Контактная информация:**

**Клименко Татьяна Михайловна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неонатологии Харьковской медицинской академии последишломного образования, г. Харьков, Украина

**Контактный адрес:** ул. Амосова, 58, ХМАПО, г. Харьков, 61176, Украина

**Контактный телефон:** +380675703525

**E-mail:** klimenko57.t@gmail.com; klimenko.t@inbox.ru

**ORCID ID:** 0000-0001-6936-8557

**Researcher ID:** H-3698-2017

**Scopus Author ID:** 6701325386

**Кузенкова Анна Аркадьевна** – аспірант кафедры неонатологии Харьковской медицинской академии последишломного образования, г. Харьков, Украина

**Контактный адрес:** ул. Амосова, 58, ХМАПО, г. Харьков, 61176, Украина

**Контактный телефон:** +380956079091

**E-mail:** annakuzenkova15@gmail.com

© Т.М. Klymenko, A.A. Kuzienkova, 2020

have a significant delay in the rhythmic production of melatonin and its significant deficiency compared with full-term newborns, in addition, the existence of desynchronization in neonates with perinatal pathology and premature babies is a proven fact. Current scientific data on the use of exogenous melatonin as an antioxidant replacement therapy for oxidative stress diseases in premature infants is quite reasonable and promising. Numerous studies have proven the effectiveness of melatonin in the treatment of perinatal pathology such as hypoxic brain injury, respiratory distress syndrome, bronchopulmonary dysplasia, retinopathy of prematurity, neonatal sepsis and usage of melatonin as an antenatal neuroprotective agent. However, there is no single view on the target therapeutic concentration and dosage of melatonin in neonatal practice. Controversial pharmacokinetic data is one of the limitations of the widespread use of melatonin in the management of premature infants. For the etiopathogenetic substantiation of the optimal therapeutic dose of melatonin, further studies of the adaptive and compensatory capabilities of the pineal gland in premature infants are needed.

**Conclusions.** The direction of future clinical research on the expansion of the melatonin usage panel in premature infants, the establishment of a therapeutic range and the possibility of dynamic adjustment of the dose depending on pineal function is promising.

**Keywords:** Melatonin; Prematurity; Pineal Gland.

**Contact Information:**

**Tetiana Klymenko** – MD, Professor, Head of Neonatology Department of Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkov, Ukraine

**Contact address:** Amosov str. 58, KMAPE, 61176, Kharkov, Ukraine

**Contact Phone:** +380675703525

**E-mail:** klimenko57.t@gmail.com; klimenko.t@inbox.ru

**ORCID ID:** 0000-0001-6936-8557

**Researcher ID:** H-3698-2017

**Scopus Author ID:** 6701325386

**Ganna Kuzienkova** – graduate student of Neonatology Department of Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkov, Ukraine

**Contact address:** Amosov str. 58, KMAPE, 61176, Kharkov, Ukraine

**Contact Phone:** +380956079091

**E-mail:** annakuzenkova15@gmail.com

Надійшло до редакції 02.07.2020 р.  
Підписано до друку 20.08.2020 р.