

УДК: 618.3-06:612.826.33.015.22
DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.2.48.2023.13

РОЛЬ МЕЛАТОНІНУ ПРИ УСКЛАДНЕНОМУ
ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ

А.В. Пушкашу, А.В. Семеняк

Буковинський державний медичний університет
(м. Чернівці, Україна)

Резюме

Вступ. За останні роки відбулися значні зміни в розумінні гормону мелатоніну (МТ). Підтверджено, що процеси зачаття, вагітність та дітонародження безпосередньо залежать від ритму і рівня секреції МТ, проте загальної концепції, яка могла б в деталях описати механізми впливу на онтогенез, не існує.

Мета дослідження. Оцінити МТ у крові вагітних з ретрохоріальною гематомою (РХГ) до 12 тижнів вагітності.

Матеріали та методи дослідження. Сформовано дві групи: I основна – 40 вагітних з РХГ, II контрольна – 44 здорових вагітних. Проведено акушерське дослідження, імуноферментне для визначення МТ, УЗД.

Статистичний аналіз виконували за загальноприйнятими методами варіаційної статистики. Достовірність оцінювали за t-критерієм Стьюдента. Відмінності визнавали істотними при рівні значимості $p \leq 0,05$.

Схвалення наукової роботи було отримано від Біоетичної комісії Буковинського державного медичного університету (Україна). Обробку персональних даних здійснювали після отримання інформованої згоди пацієнтки.

Робота є фрагментом науково-дослідної роботи «Профілактика, діагностика та лікування розладів перинатального періоду та репродуктивної системи жінок і дівчат-підлітків» (№201110Н, номер державної реєстрації 0111U006499).

Результати дослідження. Виявлено достовірне зниження МТ у основній групі і залежність його рівня від розмірів РХГ: у випадку гематом до 1 см МТ ($59,31 \pm 10,32$ пг/мл) ($p < 0,001$), чого не спостерігається при гематомах більше 1 см, які є більш небезпечними для вагітності, де МТ $93,98 \pm 14,52$ пг/мл, що може свідчити про компенсаторне підвищення; та терміну вагітності (у 10-12 тижнів МТ $79,03 \pm 9,61$ пг/мл ($p < 0,05$), у 5-6 тижнів МТ $93,78 \pm 17,44$ пг/мл).

Висновки. За наявності РХГ до 1 см кількість МТ з розвитком вагітності знижується, що можна використовувати як прогностичний маркер діагностики ускладнень вагітності. Зростання кількості МТ при розмірах РХГ більше 1 см можна розцінювати як компенсаторне підвищення для збереження вагітності та регулюючий вплив на подальший перебіг вагітності.

Ключові слова: мелатонін; ретрохоріальна гематома; загроза переривання вагітності.

Вступ

За останні роки відбулися значні зміни в розумінні гормону мелатоніну (МТ) – його фізіології, регуляторної ролі та потенційної користі в різних областях клінічної медицини, так як властивості МТ включають протизапальну, антиоксидантну, нейрозахисну дію, сприяння сну та посилення імунітету [1]. Встановлено, що є регулятором фізіологічних процесів, пов'язаних з репродукцією людини, розвитком ембріона та плода [2].

МТ є ліпофільним гормоном, який синтезується та виділяється, в основному, в шишкоподібній залозі, діючи як нейроендокринний перетворювач фотоперіодичної інформації впродовж ночі [3]. Біосинтез МТ починається з його попередника триптофану і складається з ряду ферментативних етапів. Крім того, МТ може метаболізуватися неферментативними шляхами. Важливо, що метаболіти МТ служать для подовження часу дії МТ, оскільки МТ швидко метаболізується в периферичних тканинах [4, 5].

МТ має амфіфільні властивості, що дозволяє легко проникати через всі мембрани, надсилати фотоперіодичну інформацію плоду, впливати на диференціювання тканин і гормональний метаболізм [6, 7]. Плацентарна тканина характеризується дуже сильним зв'язком між двома її компонентами: моонуклеарним цитотрофобластом ворсинок і багатоядерним синцитіотрофобластом. МТ має вплив на індукцію та блокування апоптозу

ворсинчастого цитотрофобласту, сприяє розвитку синцитіотрофобласту завдяки паракринній, аутокринній та/або внутрішньокринній дії рецепторів МТ1 і МТ2 у плаценті [8], які використовуються плацентою для підтримки балансу між цитотрофобластом ворсинок і синцитіотрофобластом, таким чином, сприяє нормальному розвитку плаценти [9]. Злиття цитотрофобластів ворсинок клітин утворює синцитіотрофобласт за допомогою регульованого МТ процесу [10].

Крім того, плацентарний МТ взаємодіє з рецепторами МТ1 і МТ2 та активними формами кисню, щоб зменшити окисне пошкодження плаценти. Оскільки МТ захищає плаценту від антиоксидантної дії, він отримав роль регулятора плацентарного гомеостазу [11]. У першому триместрі вагітності рецептор МТ1 більш важливий для сприяння синціалізації цитотрофобласту ворсинок шляхом захисту трофобластичних клітин від окислювальних пошкоджень і посилення апоптозу в змінених [12, 13].

У дослідженні на тваринах і людях встановлено кореляцію між циркадним годинником та імунною системою, оскільки через модуляцію відповідей Т-клітин МТ позитивно впливає на зниження різних захворювань запального походження, включаючи передчасні пологи, гестаційний діабет і прееклампсію. Підкреслюється, що МТ є потужним з точки зору циркадної регуляції проліферації лімфоцитів, посилення фагоцитозу

та стимулювання виробництва цитокінів [14-17].

МТ необхідний під час овуляції, запліднення, імплантації ембріону і, нарешті, як регулятор вагітності [18]. Розглянуто кілька досліджень *in vitro* та *in vivo*, які підтвердили, що антиоксидантна дія МТ для видалення вільних радикалів з ооциту та ембріону разом з дією імуномодулятора є важливою для підтримки імплантації та інвазії трофобласта. Це підтверджено рецепторами МТ1 та МТ2, які експресуються в тканині плаценти під час імплантації ембріона для покращення успіху та якості розвитку ембріона.

Підтверджено, що процеси зачаття, вагітність та дітонародження безпосередньо залежать від ритму і рівня секреції МТ в організмі, проте загальної концепції, яка могла б в деталях описати механізми впливу на онтогенез, не існує.

Деякі дослідження вказують, що надмірна активність антиоксидантної системи організму, фолікулів і ооцитів може негативно вплинути на ефективність запліднення та розвиток ембріону. У деяких роботах підкреслюється, що вміст МТ в фолікулярній рідині перевищує його рівень в крові, тобто що фолікул сам синтезує його або поглинає з крові у більших кількостях і відіграє важливу фізіологічну роль у дозріванні фолікулів і ооцитів, процесі овуляції та запліднення [19, 20]. Інші дослідники показали, що рівень МТ в сироватці крові жінок з безпліддям був ймовірно вищим, порівняно з контрольною групою, а у фолікулярній рідині — удвічі меншим [21].

У дорослих рівень МТ залишається низьким протягом дня. Звечора рівні починають зростати, досягаючи піку між 02:00 і 03:00, а потім знову падають до низьких денних концентрацій вранці. Виробництво МТ вище у вагітних, ніж у невагітних, значно зростає під час вагітності (у першому триместрі вагітності до 611.4 пг/мл) з найвищим рівнем у третьому триместрі та різко знижується після пологів до 158 пг/мл. Значне підвищення рівня МТ в сироватці крові відбувається через 24 тижні після імплантації до 1246 пг/мл, знову зростаючи з 32 тижнів до 1372 пг/мл. Ці результати свідчать про те, що плацента є основним джерелом МТ під час вагітності та підтримує фізіологічну роль МТ під час вагітності. Оскільки плацента відіграє ключову роль у численних патологіях вагітності, виробництво МТ плацентою вивчалось в контексті вагітності з високим ризиком [22, 23].

Деякі дослідження показали вплив систематичного і плацентарного окисного стресу в патофізіології абортів і повторної «зупинці» вагітності. Недостатність антиоксидантного захисту призводить до звичних абортів. МТ, як і хоріонічний гонадотропін (ХГ), стимулює секрецію прогестерону, який зменшує ступінь тонуусу матки і запобігає імунологічному відторгненню трофобласта, пригнічує синтез простагландинів, які потенційно можуть індукувати скорочення матки [24, 25].

Таким чином, в останнє десятиліття підвищений інтерес дослідників до вивчення фізіологічної ролі МТ в репродуктивній функції дав достатньо доказів не тільки його хронотропній активності, а й на ряду інших фармакологічно цінних властивостей, що визначають оптимальний перебіг вагітності і пологів, та що робить перспективним

розробку нових підходів до його застосування в акушерстві.

Оскільки він є біодоступним і має незначну токсичність або зовсім не токсичний, його вважають безпечним і ефективним для лікування багатьох захворювань і для збереження здоров'я людини. Однак є мало даних про вплив добавок МТ під час вагітності та про можливі результати. Тому питання впливу МТ в акушерстві та його застосування не є достатньо висвітленим [26, 27], що робить проблему актуальною.

Іншим потенційним застосуванням МТ може бути його використання для лікування безсоння під час вагітності, але немає досліджень, у яких первинні результати свідчать про безпеку або ефективність МТ при безсонні чи інших розладах сну під час вагітності. Доказова база ефективності МТ тільки формується, однак, аналіз частоти позитивного перебігу вагітності у пацієнток, показав, що вона була вищою [28, 29].

Метою даного дослідження було оцінити МТ у крові вагітних до 12 тижнів вагітності з загрозою переривання, яка проявлялася кров'янистими виділеннями чи формуванням ретрохоріальної гематоми (РХГ).

Матеріали та методи дослідження

Відповідно до мети пацієнтки розподілені на дві групи: I група основна (ОГ) – 40 вагітних з ознаками загрози переривання вагітності, зокрема, наявність кров'янистих виділень чи РХГ, II група контрольна (КГ) – 44 вагітних без ускладнень у першому триместрі вагітності. Жінок, які працювали вночі, серед пацієнток не було.

При проведенні досліджень використані такі методи дослідження: загальноклінічне (з'ясування скарг, збір анамнезу, загальносоматичний лікарський огляд), та акушерське обстеження, спеціальні МТ, ХГ, УЗД для визначення стану плода, розмірів РХГ.

Підготовка пацієнтів для визначення кількості мелатоніну відповідно до загальних правил. Час взяття матеріалу 8.00.-9.00., матеріал: сироватка крові.

З метою визначення показників мелатоніну в крові вагітних використовуються набори Melatonin ELISA. Принцип аналізу ґрунтується на імуноферментній взаємодії. Середнє значення МТ в сироватці: 03:00 18,5-180 пг/мл, 08-00 3,8-80,4 пг/мл.

Схвалення наукової роботи було отримано від Біоетичної комісії Буковинського державного медичного університету (Україна). Обробку персональних даних здійснювали після отримання інформованої згоди пацієнтки.

Статистичний аналіз виконували за загальноприйнятими методами варіаційної статистики. Достовірність оцінювали за t-критерієм Стьюдента. Відмінності визнавали істотними при рівні значимості $p \leq 0,05$.

Робота є фрагментом НДР кафедри акушерства та гінекології, УДК 618.1-053.34 + 618.1-0536 /.8] -07-084-08 «Профілактика, діагностика та лікування розладів перинатального періоду та репродуктивної системи жінок і дівчат-підлітків» (№201110Н, номер державної реєстрації 0111U006499. Термін виконання 02.2011-12.2015).

Результати досліджень та їх обговорення

Для дослідження впливу МТ на перебіг вагітності та пологів, частоту ускладнень нами проведено його визначення у вагітних основної та контрольної груп. Для встановлення стану плоду проводилося також визначення ХГ.

Враховуючи, що вагітні із загрозою переривання були у різному терміні вагітності, а вагітні КГ у межах 10-12 тижнів, нами сформовано три підгрупи в ОГ. Доцільність формування трьох підгруп обумовлена проведенням якісного статистичного аналізу та динамічним спостереженням за змінами МТ у крові залежно від терміну вагітності. Таким чином 1 підгрупа ОГ (1ПГ ОГ) це 23 вагітні у терміні 10-12 тижнів, 2 ПГ ОГ 13 вагітних у 8-9 тижнів і 3 ПГ ОГ 4

вагітних у 5-6 тижнів вагітності. Три підгрупи сформовано у процесі роботи, так як відомо, що рівень МТ повинен зростати з терміном вагітності, через синтез у хоріоні-плаценті. Дані літератури суперечливі, тому ми проводили визначення МТ впродовж першого триместру, починаючи з 5 тижнів вагітності.

З анамнезу відомо, що у ОГ вагітність була першою у 20, повторною теж у 20, у КГ першою у 23, повторною у 21, попередні вагітності ускладнювалися невиношуванням вагітності у ОГ: у 5-ти випадках самовільним викиднем, 4-х завмерлою вагітністю, 1-му передчасні пологи, у КГ: у 3-х самовільним викиднем, 4-х завмерлою вагітністю. Таким чином, не виявлено достовірної різниці невиношування вагітності в анамнезі (табл. 1).

Таблиця 1

Дані анамнезу у вагітних основної та контрольної груп

Дані анамнезу	Основна група (n=40)	Контрольна група (n=44)
Самовільний викидень	5	3
Завмерла вагітність	4	4
Передчасні пологи	1	0

В результаті роботи виявлено, що показник рівня МТ залежить від розмірів РХГ, тому нами проводився розрахунок МТ з розмірами гематоми до 1 см, більше 1 см і третя група, де мало місце крайове відшарування хоріону (табл. 2).

Встановлено, що РХГ до 1 см спостерігається майже вдвічі частіше, ніж більше 1 см у терміні 8-12 тижнів та вдвічі рідше у терміні 5-6 тижнів. Щодо крайового відшарування, спостерігається незначна тенденція.

Таблиця 2

Розміри ретрохоріальної гематоми у основній групі залежно від терміну вагітності

Підгрупи	До 1 см, n (%)	Більше 1 см, n (%)	Крайове відшарування, n (%)
10-12 (n=23)	15 (65,2)	6 (26,1)	2 (8,7)
8-9 (n=13)	7 (53,8)	5 (38,5)	1 (7,7)
5-6 (n=4)	1 (25)	2 (50)	1 (25)
Всього	23	13	4

Наступним етапом роботи було визначення МТ у вагітних з різними розмірами РХГ. Встановлено достовірне зниження МТ у всіх підгрупах основної групи. Також встановлено зниження рівню МТ при збільшенні терміну вагітності, що можна використовувати як прогностичний маркер ускладнень ва-

гітності у першому триместрі. У випадку гематом до 1 см достовірне зниження МТ, чого не спостерігається при гематомах більше 1 см, які є більш небезпечними для вагітності. Дані можуть свідчити про компенсаторне підвищення МТ при загрозованих станах для подальшого збереження вагітності.

Таблиця 3

Порівняльна характеристика кількості мелатоніну у основній та контрольній групах та при різних розмірах ретрохоріальної гематоми (пг/мл)

	Контрольна група (n=44)	Основна група	До 1 см	Більше 1 см	Крайове відшарування
Контрольна група	124,27±9,12	-	-	-	-
Основна група 10-12 т.в.	-	(n=23) 79,03±9,61**	(n=15) 63,61±12,08**	(n=6) 93,98±14,52*	(n=2) 92,08±10,39*
Основна група 8-9 т.в.	-	(n=13) 84,69±23,11*	(n=7) 59,31±10,32**	(n=5) 127,7±52,04	(n=1) 47,3
Основна група 5-6 т.в.	-	(n=4) 93,78±17,44*	(n=1) 78,59	(n=2) 103,51±57,22	(n=1) 89,51

Примітка: * $p < 0,05$
** $p < 0,001$

У 1ПГ ОГ у випадку РХГ до 1 см подальший нормальний перебіг вагітності та пологи у 7 (44,7 %) , тобто менше половини, у всіх інших випадках вагітність та пологи ускладнені, більше 1 см у 50 % нормальний перебіг вагітності та пологів.

У випадку РХГ до 1 см з подальшим нормальним перебігом вагітності та пологів маємо достовірно нижчий рівень МТ 60,06 пг/мл, де вагітність та пологи ускладнені, 66,07 пг/мл, відповідно. У такому випадку за наявності РХГ визначення МТ може бути прогностичною ознакою для подальшого ведення вагітності.

При РХГ більше 1 см у 3-х (50 %) з подальшим нормальним перебігом вагітності та пологів МТ достовірно нижчий 85,15 пг/мл, при ускладненому перебігу 102,77 пг/мл ($p < 0,05$).

У 2ПГ ОГ у випадку РХГ до 1 см у з подальшим нормальним перебігом вагітності та пологів у 2-х (28,6 %) маємо нижчий рівень МТ 50,22 пг/мл, де вагітність та пологи ускладнені у 5 (71,4 %), МТ 62,94 пг/мл, більше 1 см з подальшим нормальним перебігом вагітності та пологів у 1-му (20 %) низький рівень МТ 57,8 пг/мл, де вагітність та пологи ускладнені у 4 (80 %), МТ 145,17 пг/мл ($p < 0,05$).

У 3 ПГ ОГ у випадку РХГ до 1 см у 1 (33,3 %) МТ 78,59 пг/мл нижче передлежання, більше 1 см у 2 (66,7 %) випадку, нормальний перебіг МТ 71,18 пг/мл, патологічний МТ 135,84 пг/мл.

При крайовому відшаруванні у двох нормальний перебіг вагітності та пологів: у 6 тижнів МТ 89,51 пг/мл та 8 тижнів МТ 47,3 пг/мл, ускладнені у 11-12 тижнів МТ 92,08 пг/мл.

Таким чином у всіх випадках ускладненого перебігу вагітності та пологів за наявності РХГ спо-

стерігається тенденція до підвищеного рівня МТ.

Хоріонічний гонадотропін : у вагітних 1ПГ ОС 53,63 нг/мл, КГ 45,85 нг/мл. У вагітних 2 ПГ ОГ 47,68 нг/мл, 3 ПГ ОГ 40,55 нг/мл. Таким чином достовірної різниці не виявлено, не дивлячись на наявність РХГ. Також не виявлено достовірної різниці при подальшому нормальному та ускладненому перебігу вагітності.

Нормальний рівень ХГ може бути доказом функціонування хоріону та збереження вагітності, не дивлячись на достовірне зниження МТ. Підвищення рівня МТ при РХГ більше 1 см може бути обумовлено підвищенням синтезу як у хоріоні, так і ЦНС, як реакції на стрес для компенсації та нормалізації стану плода в екстремальних умовах порушення кровопостачання та подальшого розвитку вагітності. Тобто, підвищення сонливості, втомлюваність у першому триместрі при ускладненому перебігу вагітності є важливими для компенсаторного підвищення МТ, що необхідно враховувати при веденні таких пацієнток і надавати їм відповідні рекомендації щодо повноцінного відпочинку та сну.

Результати вагітності та пологів є доволі цікавими. Ми розглядали КГ, як групу здорових вагітних, у яких перший триместр вагітності перебігав без ускладнень, однак результати подальшого перебігу вагітності та пологів є не втішними в обох групах. Відмінним є наявність дисфункції плаценти та синдрому затримки розвитку плоду, що підтверджує нашу гіпотезу щодо компенсаторного підвищення МТ при загрозливих станах, а також підвищена кількість ускладнень у ОГ. Звертає увагу також факт підвищеного рівня МТ у контрольній групі у випадках подальшого ускладненого перебігу.

Таблиця 4

Результати вагітності та пологів

Показники	Основна група (n=40)	Контрольна група (n=44)
Нормальні пологи	17 (42,5 %)	21 (47,7%)
Передчасний розрив плодових оболонок	4	4
Аномалії пологової діяльності	8 (20 %)	4 (9,1 %)
Багатоводдя	3 (7,5 %)	2 (4,5 %)
Передчасні пологи	2 (5 %)	1 (2,3 %)
Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти	2 (5 %)	3 (6,8 %)
Дисфункція плаценти	1 (2,5 %)	2 (4,5 %) (рівень МТ достовірно знижений у одному випадку)
Синдром затримки розвитку плоду	3 (7,5 %)	-
Дистрес в пологах	1 (2,5 %)	-
Аномалії пологової діяльності	3 (7,5 %)	4 (9,1 %)
Прееклампсія	7 (15,9 %)	3 (6,8 %)
Гестаційний діабет	2 (5 %)	1 (2,3 %)
	1 (2,5 %)	

Висновки

1. Рівень мелатоніну за наявності ретрохоріальної гематоми у першому триместрі є достовірно нижчим, з розвитком вагітності знижується до 16 %, що може бути прогностичною ознакою і є відмінним від хоріонічного гонадотропіну, зміни якого є недостовірними.

2. У випадку ретрохоріальної гематоми до 1 см

у будь-якому терміні вагітності до 12 тижнів спостерігається достовірно нижчий рівень мелатоніну ($p < 0,001$), ніж при гематомі більше 1 см, де не встановлено достовірної різниці.

3. Натомість, при ускладненому перебігу вагітності та пологів, рівень мелатоніну є вищим, ніж при нормальному перебігу, що можна розцінювати як компенсаторне підвищення для збереження

вагітності.

4. Якщо врахувати, що рівень мелатоніну є вищим при ускладненому перебігу вагітності та пологів і при гематомі більше 1 см, не відрізняється достовірно від контрольної групи, можна зробити висновок, про регулюючий вплив мелатоніну на подальший перебіг вагітності.

Перспективи подальших досліджень

У подальшому планується дослідження рівня

серотоніну та визначення взаємозв'язків між мелатоніном, серотоніном і хоріонічним гонадотропіном для прогнозування ускладнень вагітності та їх профілактики.

Конфлікт інтересів. Автори декларують про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Стаття опублікована без будь-якої фінансової підтримки.

Література

- Opie LH, Lecour S. Melatonin has multiorgan effects. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2016;2(4):258-65. doi: 10.1093/ehjcvp/pvv037
- Voiculescu SE, Zygouropoulos N, Zahiu CD, Zagrean AM. Role of melatonin in embryo fetal development. *J Med Life.* 2014;7(4):488-92.
- Slominski AT, Zmijewski MA, Semak I, Kim TK, Janjetovic Z, Slominski RM, et al. Melatonin, mitochondria, and the skin. *Cell Mol Life Sci.* 2017;74(21):3913-25. doi: 10.1007/s00018-017-2617-7
- Back K, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin biosynthesis in plants: multiple pathways catalyze tryptophan to melatonin in the cytoplasm or chloroplasts. *J Pineal Res.* 2016;61(4):426-37. doi: 10.1111/jpi.12364
- Carlioni 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 2023 Apr 15];22(12):2115. Available from: <https://www.mdpi.com/1420-3049/22/12/2115> doi: 10.3390/molecules22122115
- Emet M, Ozcan H, Ozel L, Yayla M, Halici Z, Hacimuftuoglu A. A Review of Melatonin, Its Receptors and Drugs. *Eurasian J Med.* 2016;48(2):135-41. doi: 10.5152/eurasianjmed.2015.0267
- Sagrillo-Fagundes L, Soliman A, Vaillancourt C. Maternal and placental melatonin: actions and implication for successful pregnancies. *Minerva Ginecol.* 2014;66(3):251-66.
- Reiter RJ, Tan DX, Korkmaz A, Rosales-Corral SA. Melatonin and stable circadian rhythms optimize maternal, placental and fetal physiology. *Hum Reprod Update.* 2014;20(2):293-307. doi: 10.1093/humupd/dmt054
- Vangrieken P, Remels AHV, Al-Nasiry S, Bast A, Janssen GMJ, von Rango U, et al. Placental hypoxia-induced alterations in vascular function, morphology, and endothelial barrier integrity. *Hypertens Res.* 2020;43(12):1361-74. doi: 10.1038/s41440-020-0528-8
- García JJ, López-Pingarrón L, Almeida-Souza P, Tres A, Escudero P, García-Gil FA, et al. Protective effects of melatonin in reducing oxidative stress and in preserving the fluidity of biological membranes: a review. *J Pineal Res.* 2014;56(3):225-37. doi: 10.1111/jpi.12128
- Ejaz H, Figaro JK, Woolner AMF, Thottakam BMV, Galley HF. Maternal Serum Melatonin Increases During Pregnancy and Falls Immediately After Delivery Implicating the Placenta as a Major Source of Melatonin. *Front Endocrinol (Lausanne) [Internet].* 2021[cited 2023 Apr 16];11:623038. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2020.623038/full> doi: 10.3389/fendo.2020.623038
- Genario R, Morello E, Bueno AA, Santos HO. The usefulness of melatonin in the field of obstetrics and gynecology. *Pharmacol Res [Internet].* 2019[cited 2023 Apr 16];147:104337. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1043661819302889?via%3Dihub> doi: 10.1016/j.phrs.2019.104337
- Sagrillo-Fagundes L, Assunção Salustiano EM, Ruano R, Markus RP, Vaillancourt C. Melatonin modulates autophagy and inflammation protecting human placental trophoblast from hypoxia/reoxygenation. *J Pineal Res [Internet].* 2018[cited 2023 Apr 17];65(4):e12520. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jpi.12520> doi: 10.1111/jpi.12520
- Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratinam S, Magee LA, de Groot CJM, Hofmeyr GJ. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2016;387(10022):999-1011. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00070-7
- Ma'ayeh M, Costantine MM. Prevention of preeclampsia. *Semin Fetal Neonatal Med [Internet].* 2020[cited 2023 Apr 17];25(5):101123. Available from: [https://www.sfnjournal.com/article/S1744-165X\(20\)30048-2/fulltext](https://www.sfnjournal.com/article/S1744-165X(20)30048-2/fulltext) doi: 10.1016/j.siny.2020.101123
- McKinney D, Boyd H, Langager A, Oswald M, Pfister A, Warshak CR. The impact of fetal growth restriction on latency in the setting of expectant management of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(3):395.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2015.12.050
- Zhang Y, Sun CM, Hu XQ, Zhao Y. Relationship between melatonin receptor 1B and insulin receptor substrate 1 polymorphisms with gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep [Internet].* 2014[cited 2023 Apr 18];4:6113. Available from: <https://www.nature.com/articles/srep06113> doi: 10.1038/srep06113
- Carlomagno G, Minini M, Tilotta M, Unfer V. From Implantation to Birth: Insight into Molecular Melatonin Functions. *Int J Mol Sci [Internet].* 2018[cited 2023 Apr 18];19(9):2802. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/19/9/2802> doi: 10.3390/ijms19092802
- Xie F, Zhang J, Zhai M, Liu Y, Hu H, Yu Z, et al. Melatonin ameliorates ovarian dysfunction by regulating autophagy in PCOS via the PI3K-Akt pathway. *Reproduction.* 2021;162(1):73-82. doi: 10.1530/REP-20-0643
- Tamura H, Takasaki A, Taketani T, Tanabe M, Kizuka F, Lee L, et al. Melatonin as a free radical scavenger in the ovarian follicle. *Endocr J.* 2013;60(1):1-13. doi: 10.1507/endocrj.ej12-0263
- Man GCW, Zhang T, Chen X, Wang J, Wu F, Liu Y, et al. The regulations and role of circadian clock and melatonin in uterine receptivity and pregnancy-An immunological perspective. *Am J Reprod Immunol [Internet].* 2017[cited 2023 Apr 20];78(2). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/aji.12715> doi: 10.1111/aji.12715
- Swarnamani K, Davies-Tuck M, Wallace E, Mol BW, Mockler J. A double-blind randomised placebo-controlled trial of melatonin as an adjuvant agent in induction of labour (MILO): a study protocol. *BMJ Open [Internet].* 2020[cited 2023 Apr 20];10(2):e032480. Available from: <https://bmjopen.bmj.com/content/bmjopen/10/2/e032480.full.pdf> doi: 10.1136/bmjopen-2019-032480

23. Yawno T, Mahen M, Li J, Fahey MC, Jenkin G, Miller SL. The Beneficial Effects of Melatonin Administration Following Hypoxia-Ischemia in Preterm Fetal Sheep. *Front Cell Neurosci* [Internet]. 2017[cited 2023 Apr 20];11:296. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fncel.2017.00296/full> doi: 10.3389/fncel.2017.00296
24. Olcese J, Beesley S. Clinical significance of melatonin receptors in the human myometrium. *Fertil Steril*. 2014;102(2):329-35. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.06.020
25. Rahman SA, Bibbo C, Olcese J, Czeisler CA, Robinson JN, Klerman EB. Relationship between endogenous melatonin concentrations and uterine contractions in late third trimester of human pregnancy. *J Pineal Res* [Internet]. 2019[cited 2023 Apr 22];66(4):e12566. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jpi.12566> doi: 10.1111/jpi.12566
26. Huang B, Wang YK, Qin LY, Wei Q, Liu N, Jiang M, et al. A functional polymorphism rs10830963 in melatonin receptor 1B associated with the risk of gestational diabetes mellitus. *Biosci Rep* [Internet]. 2019[cited 2023 Apr 22];39(12):BSR20190744. Available from: <https://portlandpress.com/bioscierep/article-pdf/39/12/BSR20190744/864294/bsr-2019-0744.pdf> doi: 10.1042/BSR20190744
27. Lin YW, Chen TY, Hung CY, Tai SH, Huang SY, Chang CC, et al. Melatonin protects brain against ischemia/reperfusion injury by attenuating endoplasmic reticulum stress. *Int J Mol Med*. 2018;42(1):182-92. doi: 10.3892/ijmm.2018.3607
28. Laste G, Silva AAD, Gheno BR, Rychcik PM. Relationship between melatonin and high-risk pregnancy: A review of investigations published between the years 2010 and 2020. *Chronobiol Int*. 2021;38(2):168-81. doi: 10.1080/07420528.2020.1863975
29. Dumbell R, Matveeva O, Oster H. Circadian Clocks, Stress, and Immunity. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2016[cited 2023 Apr 28];7:37. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2016.00037/full> doi: 10.3389/fendo.2016.00037

THE ROLE OF MELATONIN IN COMPLICATED PREGNANCY

A.V. Pushkashu, A.V. Semeniak

**Bukovinian State Medical University
(Chernivtsi, Ukraine)**

Summary

Introduction. In recent years, there have been significant changes in the understanding of the hormone melatonin (MT). It has been confirmed that the processes of conception, pregnancy, and childbirth directly depend on the rhythm and level of MT secretion, but there is no general concept that could describe in detail the mechanisms of influence on ontogenesis.

The aim of the study. To assess MT in the blood of pregnant with retrochorial hematoma (RCH) up to 12 weeks of pregnancy.

Material and methods. Two groups were formed: 1st comprised 40 pregnant women with RCH, 2nd, control consisted of 44 healthy pregnant. Obstetric research, enzyme immunoassay to determine MT, and ultrasound were performed.

The approval of the scientific work was obtained from the Bioethical Commission of the Bukovinian State Medical University (Ukraine). Statistical analysis was performed according to generally accepted methods of variational statistics.

The work is a fragment of the research work "Prevention, diagnosis and treatment of disorders of the perinatal period and the reproductive system of women and adolescent girls" (No. 201110H, state registration number 0111U006499).

Results. A significant decrease of MT in the 1st group and the dependence of its level on the size of the RCH was revealed: in the case of hematomas up to 1 cm MT (59.31 ± 10.32 pg/ml) ($p < 0.001$), which is not observed in hematomas more than 1 cm, which are dangerous for pregnancy (93.98 ± 14.52 pg/ml), which may indicate a compensatory increase in MT; and the term of pregnancy (in 10-12 weeks 79.03 ± 9.61 pg/ml ($p < 0.05$), in 5-6 weeks 93.78 ± 17.44 pg/ml).

Conclusions. In cases of RCH up to 1 cm the content of MT decreases with the development of pregnancy, which can be used as a prognostic marker for the diagnosis of pregnancy complications. The increase in the level of MT with RCH more than 1 cm can be considered as a compensatory increase for the preservation of pregnancy and a regulatory influence on the further course of pregnancy.

Key words: Melatonin; Retrochorial Hematoma; Threat of Abortion.

Контактна інформація:

Пушкашу Анастасія Василівна – аспірант кафедри акушерства та гінекології, Буковинський державний медичний університет (м. Чернівці, Україна).
e-mail: anastasiia.pushkashu@gmail.com

Семеняк Аліна Вікторівна – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри акушерства та гінекології, Буковинський державний медичний університет (м. Чернівці, Україна).
e-mail: semenyak.alina@bsmu.edu.ua
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3748-0023>
Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/D-7996-%202017>

Contact Information:

Anastasiya Pushkashu – Postgraduate Student of the Department of Obstetrics and Gynecology, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).
e-mail: anastasiia.pushkashu@gmail.com

Alina Semeniak – Candidate of Medical Science, Docent, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).
e-mail: semenyak.alina@bsmu.edu.ua
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3748-0023>
Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/D-7996-%202017>



Надійшло до редакції 12.02.2023 р.
Підписано до друку 24.05.2023 р.