

УДК: 618.39-021.3-084:612.826.33
DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.4.50.2023.17

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ШИШКОВИДНОГО ТІЛА У ЖІНОК ІЗ ЗАГРОЗЛИВИМ АБОРТОМ В ПЕРШОМУ ТРИМЕСТРІ – ПОДАЛЬШІ ПЕРСПЕКТИВИ ВАГІТНОСТІ

А. В. Пушкашу

Буковинський державний медичний університет
(м. Чернівці, Україна)

Резюме

Мелатонін є важливим гормоном, який забезпечує нормальний розвиток вагітності, однак вплив серотоніну при цьому залишається недостатньо вивченим. Низька продукція мелатоніну може спричинити розвиток спонтанного абортів, так як він стимулює секрецію прогестерону та пригнічує синтез простагландинів. Мелатонін має вплив на індукцію та блокування апоптозу ворсинчастого цитотрофобласта, сприяє розвитку синцитіотрофобласту. Аналіз частоти позитивного перебігу вагітності показав суттєве значення впливу на перебіг вагітності та пологів, дотримання режиму сну та відпочинку також сприяють позитивному ефекту, проте загальної концепції, не існує, що робить тему актуальною.

Мета дослідження. Оцінити функціональний стан шишковидного тіла, зокрема кількість мелатоніну та серотоніну у крові вагітних у терміні 10-12 тижнів вагітності із загрозою переривання вагітності, яка проявлялася кров'янистими виділеннями чи формуванням ретрохоріальної гематоми та наслідки вагітності.

Матеріали та методи. Сформовано дві групи: I основна – 40 вагітних з загрозою переривання вагітності та формуванням ретрохоріальної гематоми, II контрольна – 44 здорових вагітних. Проведено акушерське дослідження, імуноферментне для визначення мелатоніну, серотоніну, хоріонічного гонадотропіну, УЗД.

Передбачено інформаційну згоду вагітних при відповідному роз'ясненні мети, завдань, методів та обсягу лабораторних та інструментальних методів дослідження.

Протокол дослідження схвалено Комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету, 2015 (протокол засідання комісії № 2 від 19.10.2023 року).

Дослідження виконувалися із дотриманням основних положень GCP (1996 рік), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 4 квітня 1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2008 рр.), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. (із змінами), внесеними згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я України No 523 від 12.07.2012.

Статистичний аналіз виконували за загальноприйнятими методами варіаційної статистики. Достовірність оцінювали за t-критерієм Стьюдента. Відмінності визнавали істотними при рівні значимості $p \leq 0,05$. Нами проведено також кореляційний аналіз системі Microsoft Excel, для визначення коефіцієнта кореляції застосували метод квадратів (метод Пірсона).

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» (No 201110Н, номер державної реєстрації 0111U006499. Термін виконання 02.2011-12.2015).

Результати дослідження. Згідно отриманих результатів ретрохоріальна гематома до 1 см виявляється втричі частіше, ніж більше 1 см, при цьому рівень мелатоніну не є достовірно нижчий, однак при ретрохоріальній гематомі, яка більше 1 см спостерігається достовірне зниження у випадках подальшого нормального перебігу вагітності та пологів. При подальшому ускладненому перебігу вагітності при ретрохоріальній гематомі до 1 см спостерігається значно виражене достовірне зниження мелатоніну ($p < 0,001$), на відміну від ретрохоріальної гематоми більше 1 см, де при ускладненому перебігу вагітності не виявлено достовірної різниці ($p > 0,05$). Кількість серотоніну є підвищеною у всіх підгрупах, незалежно від розмірів гематоми та подальшого перебігу вагітності.

Висновки. У випадку загрози переривання вагітності у першому триместрі з утворенням ретрохоріальної гематоми у подальшому зберігаються ризики ускладненого перебігу вагітності у 60,87 % випадків. При визначенні гормонів шишковидного тіла встановлено наявність достовірного збільшення серотоніну з одночасним достовірним зниженням мелатоніну зі збереженням позитивного взаємозв'язку між гормонами, що свідчить про порушення синтезу мелатоніну у ЦНС. Підтвердженням є нормальний рівень хоріонічного гонадотропіну та збереження життєздатності ембріонів. Оскільки встановлено порушення утворення гормонів у шишковидному тілі, дотримання рекомендацій щодо повноцінного відпочинку може позитивно вплинути на подальші результати вагітності та пологів.

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

Вступ

Шишковидне тіло (епіфіз) належить до проміжного мозку та функціонує як залоза внутрішньої секреції, основними функціями якої є регуляція циркадних (добових) біологічних ритмів, нормалізація імунних реакцій, ендокринних зв'язків, метаболізму, нейтралізація дії гормонів стресу, пристосування організму до змінних умов освітлення, від чого залежить її активність. Основними гормонами шишковидного тіла (ШТ) є мелатонін (МТ) та серотонін (СТ). Вважається, що клітини ШТ в світлий час доби виділяють СТ, а в тем-

ний час доби починають синтезувати МТ, при цьому інформація до ШТ про ступінь зовнішнього освітлення поступає від сітківки по симпатичних волокнах, що є важливим для нормального функціонування залози.

МТ, також відомий як 5-метокси-N-ацетилтриптамін, є нейроендокринним гормоном, який переважно виробляється в ШЗ, регулюється рівнем світла та дотримується циркадного ритму [1, 2]. Це ендогенно утворений індоламін, що містить дві функціональні групи: 5-метоксигрупу та N-ацетильний бічний ланцюг, які визначають його специфічність та амфіфілії. Біос-

интез МТ починається з його попередника триптофану, і складається з чотирьох ферментативних етапів, але, як відомо, беруть участь принаймні шість ферментів. У біосинтезі МТ серотонін-N-ацетилтрансфераза є ферментом, що обмежує швидкість, а СТ є важливим проміжним продуктом [3, 4, 5]. Період напіврозпаду МТ у кровообігу, як правило, короткий і коливається в діапазоні 30-60 хв [6]. Він має амфільні властивості, що дозволяє МТ легко дифундувати та перетинати всі мембрани. Приблизно 70 % МТ зв'язується з альбуміном, а решта 30 % дифундує в навколишні тканини після вивільнення в кров [7]. Завдяки своїм численним діям МТ працює як циркадний регулятор, природний антиоксидант, протизапальний і онкостатичний засіб, на додаток до багатьох інших функцій [8, 9]. Що стосується протизапальних і циркадних регуляторних функцій, дослідження Hobson та ін., 2018 показує кореляцію між циркадним годинником та імунною системою. Підкреслюється, що МТ є потужним з точки зору циркадної регуляції проліферації лімфоцитів, посилення фагоцитозу та стимулювання виробництва цитокинів, що є необхідним для нормального розвитку вагітності. Таким чином, в умовах акушерства та росту плода МТ є важливим для попередження передчасних пологів, гестаційного діабету і преєклампсії [10, 11, 12].

Більшість ендogenous виробництва МТ відбувається в ШЗ, що регулюється рівнем світла. Проте дослідження McCarthy R 2019 з використанням тканин плаценти та яєчників людини повідомляють про ферменти, що синтезують мелатонін, здатні перетворювати СТ на МТ. Такі неперіодичні джерела не регулюються світлом і тому не демонструють циркадних коливань. Однак систематичної оцінки метаболізму ендogenous циркулюючого МТ під час прогресування вагітності та визначення плаценти як джерела МТ під час вагітності не повідомлялося.

Низьке вироблення МТ в епіфізі може спричинити розвиток спонтанного абортів у випадках, коли аномалії матки та/або хромосомні аномалії були виключені. Повторна втрата вагітності вважається пов'язана з окисним пошкодженням та імунологічним дисбалансом; у цьому контексті мелатонін діє як прямий потужний поглинач вільних радикалів з імуномодулюючою дією. Крім того, МТ стимулює секрецію прогестерону та пригнічує синтез простагландинів, які є потужними індукторами викидня та передчасних пологів [13, 14, 15].

МТ має вплив на індукцію та блокування апоптозу ворсинчастого цитотрофобласта, сприяє розвитку синцитіотрофобласту завдяки паракринній, аутокринній та/або внутрішньокринній дії рецепторів МТ1 і МТ2 у плаценті [16, 17, 18], які використовуються плацентою для підтримки балансу між цитотрофобластом ворсинок і синцитіотрофобластом, таким чином, сприяє нормальному розвитку плаценти. Злиття цитотрофобластів ворсинок клітин утворює синцитіотрофобласт за допомогою регульованого МТ процесу [19].

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 [20]. 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 [21].

Участь СТ під час вагітності є недостатньо вивченою. СТ є філогенетично давнім нейромедіатором, який широко поширений у ключових областях мозку, впливаючи на емоційний стан, імпульсивність, навчання та пам'ять, увагу, сон, агресію та нейровегетативний контроль [22]. Також знаходиться в ентохромафінних клітинах кишечника – аподоцитах, сукупність яких є особливим ендокринним органом, що належить до системи APUD (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation), тромбоцитах, тучних клітинах сполучної тканини; епітелії бронхів, яєчників, клітинах щитоподібної залози, які також належать до системи APUD [23]. Вважається, що при загрозі викидня збільшується кількість СТ, що може призвести до індукції звичних абортів [24].

Доказова база ефективності МТ та СТ наразі формується, однак, аналіз частоти позитивного перебігу вагітності у пацієнток показав суттєве значення впливу на перебіг вагітності та пологів, наявність ускладнень при порушенні синтезу [25, 26]. Дотримання режиму сну та відпочинку також сприяють позитивному ефекту.

Метою даного дослідження було оцінити функціональний стан ШЗ, зокрема кількість МТ та СТ у крові вагітних у терміні 10-12 тижнів вагітності з загрозою переривання вагітності, яка проявлялася кров'янистими виділеннями чи формуванням ретрохоріальної гематоми (РХГ) та наслідки вагітності.

Матеріали та методи дослідження

Для досягнення мети нами сформовано дві групи, обстеження яких проводилося до 12 тижнів вагітності: 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. Як відомо з досліджень Де Алмейда Чуффа та ін., 2019, важливими є основні функції МТ, такі як децидуалізація та імплантація, що робить цей період визначальним для нормального розвитку вагітності, тому отримані результати можуть використовуватися для прогнозування подальшого перебігу вагітності та результатів пологів [7]. У зв'язку з цим нами проведено аналіз при нормальному перебігу вагітності, пологів та ускладненому перебігу. Дві групи були репрезентативними по віку, способу життя, акушерсько-гінекологічному анамнезу.

При проведенні досліджень використано загальноклінічне дослідження (з'ясування скарг, збір анамнезу, загальносоматичний лікарський огляд), акушерське обстеження, спеціальні методи дослідження для визначення кількості МТ, СТ, УЗД для визначення стану плода, розмірів РХГ. Для визначення функціонального стану хоріону нами проводилося визначення хоріонічного гонадотропіну у крові вагітних (ХГТ). Підготовка пацієнтів для визначення кількості МТ, СТ, ХГТ відповідно до загальних правил. Час взяття матеріалу 8.00-9.00, матеріал – сироватка крові.

З метою визначення показників МТ та СТ в крові вагітних використовуються набори Melatonin та

Serotonin ELISA. Принцип аналізу ґрунтується на імуноферментній взаємодії.

Визначення вільного бета-ХГТ є частиною пренатального скринінгу в першому триместрі у терміні вагітності 10-12 тижнів, який розраховується програмами PRISCA або ASTRAlA. Застосовується для раннього підтвердження вагітності та динамічного контролю за її перебігом, оцінки ризику аномалій розвитку плода та ускладненої вагітності.

Враховуючи, що визначення ХГТ, МТ та СТ у контрольній групі проводилося у 10-12 тижнів вагітності під час першого пренатального скринінгу, отримані результати дослідження для достовірності даних порівнювали з аналогічними показниками вагітних основної групи теж у 10-12 тижнів вагітності. Вагітні основної групи зверталися зі скаргами починаючи з 5 тижнів вагітності, тому нами проводився аналіз тільки у 23 вагітних основної групи вагітність яких була у терміні 10-12 тижнів.

Було передбачено інформаційну згоду вагітних при відповідному роз'ясненні мети, завдань, методів та обсягу лабораторних та інструментальних методів дослідження.

Протокол дослідження схвалено Комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету, 2015 (протокол засідання комісії № 2 від 19.10.2023 року). Дослідження виконувалися із дотриманням основних положень GCP (1996 рік), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 4 квітня 1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2008 рр.), наказу МОЗ України No 690 від 23.09.2009 р. (із змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я України No 523 від 12.07.2012.

Статистичний аналіз виконували за загальноприйнятими методами варіаційної статистики. Достовірність оцінювали за t-критерієм Стьюдента. Відмінності визнавали істотними при рівні значимості $p \leq 0,05$. Нами проведено також кореляційний аналіз системі Microsoft Excel, для визначення коефіцієнта кореляції застосували метод квадратів (метод Пірсона).

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» (No 201110Н, номер державної реєстрації 0111U006499. Термін виконання 02.2011-12.2015).

Результати досліджень та їх обговорення

Визначення МТ, СТ проведено у вагітних основної та контрольної груп. Для встановлення функціонального стану хоріону проводилося визначення ХГТ.

З досліджень Еджаса 2020 [9] встановлено плацентарний синтез МТ, тому очевидно, що при порушенні кровопостачання хоріону, кількість гормонів, що в ньому утворюються, повинні зменшуватися. Однак отримані результати були дещо іншими, що свідчить про можливість компенсаторного поза плацентарного синтезу МТ.

Результати вагітності та пологів є не втішними в обох групах: ми розглядали КГ, як групу здорових вагітних, у яких перший триместр вагітності перебігав без ускладнень, однак результати подальшого перебігу вагітності та пологів суттєво не відрізнялися у групах. У зв'язку з цим нами сформовано підгрупи залежно від подальшого нормального перебігу вагітності, пологів, та ускладненого перебігу вагітності, пологів. Ускладнення наведено у таблиці 1.

Таблиця 1

Результати вагітності та пологів

Показники	Основна група (n=23)	Контрольна група (n=44)
Нормальні пологи	9 (39,13 %)	21 (47,72 %)
Передчасний розрив плодових оболонок	3 (13,04 %)	4 (9,09 %)
Аномалії пологової діяльності	2 (8,7 %)	7 (15,91 %)
Багатоводдя	1 (4,35 %)	1 (2,27 %)
Передчасні пологи	1 (4,35 %)	3 (6,82 %)
Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти	1 (4,35 %)	2 (4,55 %) (рівень МТ достовірно знижений у одному випадку)
Дисфункція плаценти	3 (13,04 %)	-
Синдром затримки розвитку плоду	1 (4,35 %)	-
Дистрес в пологах	1 (4,35 %)	4 (9,09 %)
Гестоз	1 (4,35 %)	1 (2,27 %)

З отриманих результатів можна зробити висновки про незначну відмінність у кількості ускладнень двох груп, крім дисфункції плаценти та синдрому затримки розвитку плоду, які були тільки у основній групі, гестозів, які виявлялися у основній групі вдвічі частіше. Однак дистрес у пологах, аномалії пологової діяльності виявлено вдвічі частіше у контрольній групі. Таким чином, ускладнення, пов'язані з функціонуванням плаценти, спостерігалися саме у основній групі, що підтверджує результати нашого дослідження про вплив МТ на розвиток хоріону та плаценти.

Кесаревим розтином завершено вагітність та пологи у 12 випадках контрольної групи (27,3 %), з яких у половини випадків ургентний кесарів розтин (50 %).

У основній групі аналогічна ситуація – 12 випадків кесаревого розтину (30 %), однак ургентний кесарів розтин у одному випадку (8,3 %). Основні покази до кесаревого розтину у групах – рубець на матці, аномалії пологової діяльності, що не піддаються медикаментозній корекції, сідничне передлежання. Виконано кесаревий розтин у обох групах з передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти. Таким чином суттєвих відмінностей кількості та результатів оперативних пологів не виявлено.

В результаті роботи виявлено, що показник рівня МТ та СТ залежить від розмірів РХГ, тому нами проводився розрахунок гормонів ШЗ залежно від розмірів РХГ – до 1 см та більше 1 см (табл. 2).

Таблиця 2

Порівняльна характеристика кількості мелатоніну (пг/мл) та серотоніну (нг/мл) у основній та контрольній групах при різних розмірах ретрохоріальної гематоми при нормальному та ускладненому перебігу вагітності, пологів

Показники	КГ (n=44: -21 з нормальним перебігом, -23 з ускладненим)	ОГ РХГ до 1 см (n=17: -6 з нормальним перебігом, -11 з ускладненим)	ОГ РХГ більше 1 см (n=6: -3 з нормальним перебігом, -3 з ускладненим)
Мелатонін	-124,9 ±15,84 -123,7 ±14,29	-82,99±27,52 -68,7±7,1**	-86,35±7,55* -101,6 ±33,32
Серотонін	-354,48±61,57 -654±138,57*	-537,13±168,76 -690,03±105,2**	-783,89±160,93** -622,17±147,65*

Примітка: * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$

Для визначення достовірності показників отримані результати порівнювали з контрольною групою, де вагітність та пологи були з нормальним перебігом.

Згідно отриманих результатів встановлено наявність РХГ до 1 см втричі частіше, при цьому рівень МТ не є достовірно нижчий при порівнянні з КГ ($p > 0,05$) однак при РХГ, яка більше 1 см та є небезпечною для ембріона спостерігається достовірне зниження у випадку подальшого нормального перебігу вагітності та пологів. При подальшому ускладненому перебігу вагітності при РХГ до 1 см спостерігається значно виражене достовірне зниження МТ ($p < 0,001$), на відміну від РХГ більше 1 см, де при ускладненому перебігу вагітності не виявлено достовірної різниці ($p > 0,05$).

У своєму дослідженні Карсі, 2019, стверджує, що подібно до того, як плацентарний МТ може проникати в кров матері, МТ плазми матері може переходити в плаценту без змін. У плаценті МТ, як вважають, захищає моноклеарні ворсинчасті цитотрофобласти від апоптозу, тому вони здатні безперервно регенерувати, зливаючись із шаром синцитіотрофобласта та підтримувати його здоровим. Цей шар знаходиться в прямому контакті з материнською кров'ю і забезпечує обмін газів, поживних речовин і відходів. Одним

із можливих пояснень початкового зниження рівня мелатоніну в сироватці крові в першому триместрі є те, що плацентарні мітохондрії та поліморфноядерні лейкоцити генерують велику кількість супероксидних вільних радикалів, що може призвести до тимчасового зниження рівня мелатоніну в сироватці крові матері, щоб захистити тканини, що розвиваються, від окисного стресу [22]. Результати нашого дослідження частково підтвердили результати – у основній групі при РХГ до 1 см з подальшим ускладненим перебігом вагітності та пологів рівень МТ є достовірно зниженим, тому наступним завданням нашого дослідження було визначення СТ, який є проміжним гормоном для синтезу МТ.

Кількість СТ на відміну від мелатоніну є підвищеною у всіх підгрупах, не дивлячись на те, що СТ є проміжним гормоном у синтезі МТ, тому нами проведено визначення кореляційного взаємозв'язку у підгрупах. Підвищення СТ майже вдвічі у основній групі у порівнянні з контрольною групою, де вагітність та пологи перебігали без ускладнень, спостерігається як при РХГ більше 1 см, так і при РХГ менше 1 см. Також виявлено підвищення СТ у контрольній групі, де вагітність та пологи були з ускладненнями. Отримані результати кореляційного аналізу відображено у табл. 3.

Таблиця 3

Результати кореляційного аналізу кількості мелатоніну (пг/мл) та серотоніну (нг/мл) у основній та контрольній групах при різних розмірах ретрохоріальної гематоми при нормальному та ускладненому перебігу вагітності, пологів

Показники	КГ	ОГ РХГ до 1 см	ОГ РХГ більше 1 см
З нормальним перебігом вагітності	R = -0,14	R = -0,05	R = 0,97
З ускладненим перебігом вагітності	R = 0,39	R = -0,3	R = 0,77

Встановлено позитивні взаємозв'язки у контрольній групі з ускладненим перебігом другої половини вагітності, пологів та сильні позитивні взаємозв'язки у випадку РХГ більше 1 см не залежно від подальшого перебігу вагітності. Таким чином можна зробити висновок про порушення синтезу МТ у ЦНС. Підтвердженням нашої думки є отримані результати ХГТ, який у вагітних основної групи склав 53,63 ±2,56 нг/мл, контрольної 45,85±3,71 нг/мл. Таким чином достовірної різниці не виявлено ($p=0,05$) не дивлячись на наявність РХГ. Також не виявлено достовірної різниці при подальшому нормальному та ускладненому перебігу вагітності.

Нормальний рівень ХГТ може бути доказом функціонування хоріону та збереження вагітності, не дивлячись

на достовірне зниження МТ. Значне підвищення рівня СТ та недостатній рівень МТ може свідчити про порушення синтезу МТ центрального генезу, у той час підвищення МТ при РХГ більше 1 см може бути обумовлено підвищенням синтезу як у ЦНС, як реакції на стрес для компенсації та нормалізації стану плода в екстремальних умовах порушення кровопостачання для подальшого розвитку вагітності. Отримані результати є важливими для формування рекомендацій дотримання режиму сну та відпочинку для повноцінного утворення МТ у ЦНС.

Висновки

1. У випадку загрози переривання вагітності у першому триместрі з утворенням ретрохоріальної гема-

томи у подальшому зберігаються ризики ускладненого перебігу вагітності у 60,87 % випадків.

2. При визначенні гормонів шишковидного тіла встановлено наявність достовірного збільшення серотоніну з одночасним достовірним зниженням мелатоніну зі збереженням позитивного взаємозв'язку між гормонами, що свідчить про порушення синтезу мелатоніну у ЦНС. Підтвердженням є нормальний рівень хоріонічного гонадотропіну та збереження життєздатності ембріонів.

3. Оскільки встановлено порушення утворення гормонів у шишковидному тілі, дотримання рекомен-

дацій щодо повноцінного відпочинку може позитивно вплинути на подальші результати вагітності та пологів.

Перспективи подальших досліджень

Впровадження в практичну медицину отриманих результатів дослідження.

Конфлікт інтересів. Автори декларують про відсутність конфлікту інтересів.

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

Література:

- Hobson SR, Gurusinge S, Lim R, Alers NO, Miller SL, Kingdom JC, et al. Melatonin improves endothelial function in vitro and prolongs pregnancy in women with early-onset preeclampsia. *J Pineal Res* [Internet]. 2018[cited 2023 Nov 11];65(3): e12508. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jpi.12508> doi: 10.1111/jpi.12508
- Dou Y, Lin B, Cheng H, Wang C, Zhao M, Zhang J, et al. The reduction of melatonin levels is associated with the development of preeclampsia: a meta-analysis. *Hypertens Pregnancy*. 2019;38(2):65-72. doi: 10.1080/10641955.2019.1581215
- Chuffa LGA, Lupi LA, Cuciello MS, Silveira HS, Reiter RJ, Seiva FRF. Melatonin Promotes Uterine and Placental Health: Potential Molecular Mechanisms. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019[cited 2023 Nov 11];21(1):300. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/1/300> doi: 10.3390/ijms21010300
- 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 Nov 11];39(12): BSR20190744. Available from: <https://portlandpress.com/biosci/rep/article-pdf/39/12/BSR20190744/864294/bsr-2019-0744.pdf> doi: 10.1042/BSR20190744
- Lim AJR, Indran IR, Kramer MS, Yong EL. Phenotypic spectrum of polycystic ovary syndrome and their relationship to the circadian biomarkers, melatonin and cortisol. *Endocrinol Diabetes Metab* [Internet]. 2019[cited 2023 Nov 11];2(3): e00047. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/edm2.47> doi: 10.1002/edm2.47
- Cox B, Tsamou M, Vrijens K, Neven KY, Winckelmans E, de Kok TM, et al. A Co-expression Analysis of the Placental Transcriptome in Association With Maternal Pre-pregnancy BMI and Newborn Birth Weight. *Front Genet* [Internet]. 2019[cited 2023 Nov 11];10:354. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fgene.2019.00354/full> doi: 10.3389/fgene.2019.00354
- Bae H, Yang C, Lee JY, Park S, Bazer FW, Song G, Lim W. Melatonin improves uterine-conceptus interaction via regulation of SIRT1 during early pregnancy. *J Pineal Res* [Internet]. 2020[cited 2023 Nov 11];69(2): e12670. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jpi.12670> doi: 10.1111/jpi.12670
- Gomes PRL, Motta-Teixeira LC, Gallo CC, Carmo Buonfiglio DD, Camargo LS, Quintela T, et al. Maternal pineal melatonin in gestation and lactation physiology, and in fetal development and programming. *Gen Comp Endocrinol* [Internet]. 2021[cited 2023 Nov 11];300:113633. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0016648020303865?via%3Dihub> doi: 10.1016/j.ygcen.2020.113633
- 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 Nov 11];11:623038. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2020.623038/full> doi: 10.3389/fendo.2020.623038
- Wilkinson D, Shepherd E, Wallace EM. Melatonin for women in pregnancy for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016[cited 2023 Nov 11];3(3): CD010527. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010527.pub2/full> doi: 10.1002/14651858.CD010527.pub2
- Langston-Cox A, Marshall SA, Lu D, Palmer KR, Wallace EM. Melatonin for the Management of Preeclampsia: A Review. *Antioxidants (Basel)* [Internet]. 2021[cited 2023 Nov 11];10(3):376. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3921/10/3/376> doi: 10.3390/antiox10030376
- Lee JY, Li S, Shin NE, Na Q, Dong J, Jia B, et al. Melatonin for prevention of placental malperfusion and fetal compromise associated with intrauterine inflammation-induced oxidative stress in a mouse model. *J Pineal Res* [Internet]. 2019[cited 2023 Nov 11];67(3): e12591. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jpi.12591> doi: 10.1111/jpi.12591
- Ma Q, Reiter RJ, Chen Y. Role of melatonin in controlling angiogenesis under physiological and pathological conditions. *Angiogenesis*. 2020;23(2):91-104. doi: 10.1007/s10456-019-09689-7
- Nagasawa Y, Nanami M, Kuragano T, Ishihara M. Melatonin and gestational hypertension. *Hypertens Res*. 2021;44(11):1540-2. doi: 10.1038/s41440-021-00722-1
- Sun Y, Wang C, Zhang N, Liu F. Melatonin ameliorates hypertension in hypertensive pregnant mice and suppresses the hypertension-induced decrease in Ca²⁺-activated K⁺ channels in uterine arteries. *Hypertens Res*. 2021;44(9):1079-86. doi: 10.1038/s41440-021-00675-5
- Thakor AS, Herrera EA, Serón-Ferré M, Giussani DA. Melatonin and vitamin C increase umbilical blood flow via nitric oxide-dependent mechanisms. *J Pineal Res*. 2010;49(4):399-406. doi: 10.1111/j.1600-079X.2010.00813.x
- Tordjman S, Chokron S, Delorme R, Charrier A, Bellissant E, Jaafari N, et al. Melatonin: Pharmacology, Functions and Therapeutic Benefits. *Curr Neuropharmacol*. 2017;15(3):434-43. doi: 10.2174/1570159X14666161228122115
- Mokhtari F, Akbari Asbagh F, Azmoodeh O, Bakhtiyari M, Almasi-Hashiani A. Effects of Melatonin Administration on Chemical Pregnancy Rates of Polycystic Ovary Syndrome Patients Undergoing Intrauterine Insemination: A Randomized Clinical Trial. *Int J Fertil Steril*. 2019;13(3):225-9. doi: 10.22074/ijfs.2019.5717
- Magnus MC, Wilcox AJ, Morken NH, Weinberg CR, Håberg SE. Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register based study. *BMJ* [Internet]. 2019[cited 2023 Nov 11];364: 1869. Available from: <https://www.bmj.com/content/364/bmj.1869.long> doi: 10.1136/bmj.1869

20. Fernando S, Wallace EM, Vollenhoven B, Lolatgis N, Hope N, Wong M, et al. Melatonin in Assisted Reproductive Technology: A Pilot Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2018[cited 2023 Nov 11];9:545. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2018.00545/full> doi: 10.3389/fendo.2018.00545
21. 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 2023 Nov 11];20(22):5681. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/22/5681> doi: 10.3390/ijms20225681
22. McCarthy R, Jungheim ES, Fay JC, Bates K, Herzog ED, England SK. Riding the Rhythm of Melatonin Through Pregnancy to Deliver on Time. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2019[cited 2023 Nov 11];10:616. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2019.00616/full> doi: 10.3389/fendo.2019.00616
23. Mathiesen L, Bay-Richter C, Wegener G, Liebenberg N, Knudsen LE. Maternal stress and placental function; ex vivo placental perfusion studying cortisol, cortisone, tryptophan and serotonin. *PLoS One* [Internet]. 2020[cited 2023 Nov 11];15(6): e0233979. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0233979> doi: 10.1371/journal.pone.0233979
24. Khan HL, Bhatti S, Abbas S, Kaloglu C, Qurat-UI-Ain Zahra S, Khan YL, et al. Melatonin levels and microRNA (miRNA) relative expression profile in the follicular ambient microenvironment in patients undergoing in vitro fertilization process. *J Assist Reprod Genet.* 2021;38(2):443-59. doi: 10.1007/s10815-020-02010-2
25. Lee JY, Song H, Dash O, Park M, Shin NE, McLane MW, et al. Administration of melatonin for prevention of preterm birth and fetal brain injury associated with premature birth in a mouse model. *Am J Reprod Immunol* [Internet]. 2019[cited 2023 Nov 11];82(3): e13151. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/aji.13151> doi: 10.1111/aji.13151
26. 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

FUNCTIONAL STATE OF THE PINEAL GLAND IN WOMEN WITH THREATENED ABORTION IN THE FIRST TRIMESTER – FURTHER PROSPECTS OF PREGNANCY

A. V. Pushkashu

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

Summary.

Melatonin is an important hormone for normal pregnancy development, but the influence of serotonin remains poorly understood. Low melatonin production can lead to spontaneous abortion by stimulating progesterone secretion and inhibiting prostaglandin synthesis. Melatonin has an effect on the induction and blocking of apoptosis of the villous cytotrophoblast and promotes the development of the syncytiotrophoblast. Analysis of the frequency of positive pregnancy showed a significant impact on the course of pregnancy and childbirth, compliance with sleep and rest also contribute to a positive effect, but there is no general concept, which makes the subject relevant.

The aim of the study. To evaluate the functional state of the pineal gland, in particular, the amount of melatonin and serotonin in the blood of pregnant women at 10-12 weeks of gestation with a threat of abortion, which was manifested by bloody discharge or formation of retrochorionic hematoma, and the consequences of pregnancy.

Materials and methods. Two groups were formed: I main group – 40 pregnant women with a threat of abortion and formation of retrochorionic hematoma, II control group – 44 healthy pregnant women. Obstetric examination, enzyme-linked immunosorbent assay for determination of melatonin, serotonin, chorionic gonadotropin, and ultrasound were performed. Informed consent of pregnant women was obtained with adequate explanation of the purpose, objectives, methods and scope of laboratory and instrumental research methods.

The study protocol was approved by the Commission on Biomedical Ethics of the Bukovinian State Medical University, 2015 (minutes of the Commission meeting No 2 from the 19.10.2023 year). The study was conducted in accordance with the basic provisions of GCP (1996), the Convention of the Council of Europe on Human Rights and Biomedicine (April 4, 1997), the Declaration of Helsinki of the World Medical Association for the Ethical Principles of Scientific Medical Research Involving Human Subjects (1964-2008), the Order of the Ministry of Health of Ukraine 690 of September 23, 2009 (as amended by the Order of the Ministry of Health of Ukraine 523 of July 12, 2012).

Statistical analysis was performed using generally accepted methods of variance statistics. Reliability was assessed by Student's t-test. Differences were considered significant if the significance level was $p \leq 0.05$. We also performed correlation analysis in Microsoft Excel, using the method of squares (Pearson's method) to determine the correlation coefficient.

The work is a fragment of the research work of the Department of Obstetrics and Gynecology, UDC 618.1-053.34 + 618.1-0536 /.8]. –07-084-08 «Prevention, diagnosis and treatment of disorders of the perinatal period and reproductive system of women and adolescent girls» (No. 201110H, state registration number 0111U006499. The term of implementation is 02.2011-12.2015).

Results of the study. According to the obtained results, retrochorionic hematoma up to 1 cm is detected three times more often than over 1 cm, while the level of melatonin is not significantly lower, but with retrochorionic hematoma over 1 cm a significant decrease is observed in cases of further normal pregnancy and childbirth. With further complications of pregnancy in retrochoroidal hematoma up to 1 cm, there is a significant significant decrease in melatonin ($p < 0.001$), in contrast to retrochoroidal hematoma over 1 cm, where no significant difference was found in the complicated course of pregnancy ($p > 0.05$). Serotonin levels were elevated in all subgroups regardless of hematoma size and subsequent pregnancy outcome.

Conclusions. In case of threatened abortion in the first trimester with formation of retrochorionic hematoma, the risk of complicated pregnancy remains in 60.87 % of cases. Determination of pineal hormones revealed a significant increase in serotonin with a simultaneous significant decrease in melatonin, while maintaining a positive relationship between the hormones, indicating a disruption of melatonin synthesis in the central nervous system. This is confirmed by the normal level of chorionic gonadotropin and the preservation of embryonic viability. Since the disruption of hormone formation in the pineal gland has been established, adherence to the recommendations for adequate rest may positively affect the further outcome of pregnancy and childbirth.

Key words: Melatonin; Serotonin; Retrochorionic Hematoma; Threatened Abortion

Відомості про автора:

Пушкашу Анастасія Василівна – аспірант кафедри акушерства та гінекології, Буковинський державний медичний університет (м. Чернівці, Україна).

Контактна адреса: площа Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна.

Контактний телефон: +380509148333

e-mail: anastasiia.pushkashu@gmail.com

Contact Information:

Anastasiia Pushkashu –postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

Contact Address: Teatralna Square, 2, Chernivtsi, 58000, Ukraine.

Contact Phone: +380509148333

e-mail: anastasiia.pushkashu@gmail.com

Надійшло до редакції 23.07.2023 р.

Підписано до друку 10.10.2023 р.

