

УДК 618.3-06:616.8-009.24-02:612.826.33.015.22
DOI: 10.24061/1727-0847.21.2.2022.28

Р. Ф. Савка, А. М. Бербець

Кафедра акушерства та гінекології (зав. – проф. О. М. Юзько) закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

ШИШКОПОДІБНА ЗАЛОЗА І ПРЕЕКЛАМПСІЯ – СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Резюме. Преєклампсія – складний патологічний процес, значну роль у розвитку якого відіграє зниження рівнів мелатоніну в організмі вагітної, що є наслідком дисфункції шишкоподібної залози та плаценти. Найважливішим гормоном шишкоподібної залози вважається мелатонін, що є похідним триптофану – незамінної амінокислоти. Мелатонін є сильним природним антиоксидантом. При його зниженні існує небезпека прогресування преєклампсії як патологічного стану у вагітних, що супроводжується високим артеріальним тиском, системною поліорганною недостатністю та навіть набряком мозку та судомами.

Отже, хоч преєклампсія і вважається захворюванням матері, її радше слід розглядати, як патологічний стан плаценти, що відображається на здоров'ї як матері, так і плода. Оскільки ключовим фактором плацентарних розладів є оксидативний стрес, багато дослідників розглядають мелатонін, як потенційно корисну опцію для лікування преєклампсії. Зазначається, що у вагітних з преєклампсією відзначається зниження нічних концентрацій мелатоніну, порівняно зі здоровими вагітними, що може засвідчити про розлад функціонування шишкоподібної залози при преєклампсії. Отже, нормалізація рівнів мелатоніну може бути перспективним напрямком у лікуванні преєклампсії вагітних.

Ключові слова: шишкоподібна залоза, мелатонін, преєклампсія.

Шишкоподібна залоза [ШЗ] (в англійській літературі pineal gland) або епіфіз – важливий ендокринний орган, що відповідає за зміни добового ритму в організмі людини [1]. Цьому органу та його фізіології присвячено досить багато наукових робіт, що вийшли останніми роками [1-3]. Відомо, що епіфіз розташовується в ділянці III мозкового шлуночка [4], в борозні між задніми відділами зорових горбів, яка з'єднана з головним мозком порожнистою ніжкою, що йде до намету третього шлуночка. За формою залоза нагадує соснову шишку, яка рідко коли досягає 1,0 см в довжину [5]. ШЗ вкрита сполучнотканинною капсулою, що дає «перекладини» всередину тканини органу, яка, у свою чергу, складається з пінеалокіток [5]. Кровообіг ШЗ забезпечується гілками передньої, середньої і задньої мозкових

артерій. Між залозою і кровоотоком немає гематоенцефалічного бар'єру [4], отже, секретовані гормони потрапляють безпосередньо у кров і не депонуються у тканині ШЗ.

Найважливішим гормоном ШЗ вважається мелатонін, що є похідним триптофану – незамінної амінокислоти [1-5]. Мелатонін є сильним природним антиоксидантом [6, 7]; його молекула захищає мембранний та ядерний компоненти клітини від дії вільних радикалів [8], причому сама молекула мелатоніну до вільного радикалу не окислюється [8, 9]. Існують мембранні та ядерні рецептори до мелатоніну; вони трапляються у двох ізоформах, які позначаються «M1» та «M2» [10], причому найбільша густина рецепторів виявлена в ЦНС людини [10], але також значна кількість їх локалізована в матці та яєчнику [11], а також у плаценті [12, 13].

Отже, мелатонін має чимале клінічне значення при нормальній та патологічній вагітності, про що буде сказано нижче.

Прееклампсія – це системний розлад системи «мати-плацента-плід», який є специфічним для вагітності людини [14]. Прееклампсія характеризується появою вперше виявленої гіпертензії у терміні вагітності після 20 тижнів, а також ураженням інших органів, насамперед нирок, розладами функції печінки, змінами стану крові та часто затримкою росту плода [15]; отже, ключовою ланкою патогенезу прееклампсії є дисфункція плаценти. Окрім продукування плацентою патологічних молекул, зокрема sFlt-1, що є наслідком неякісної інвазії трофобласту в першому триместрі вагітності [17], значну роль в розвитку згаданого патологічного стану відіграє гіпоксично-реперфузійне пошкодження тканини плаценти [14]. Це пошкодження безпосередньо пов'язане з надмірною секрецією тканиною плаценти анти-ангіогенних молекул [15] та недостатньою – про-ангіогенних, зокрема плацентарного фактору росту судин, PlGF [18]. Отже, в материнському організмі виникає масивна ендотеліальна дисфункція, що прогресивно призводить до підвищення опору периферійних судин та активації прокоагулянтних механізмів та імунної відповіді [15], зокрема до підвищення продукування прозапальних та зниження проти-запальних цитокінів [19, 20]. Отже, існує небезпека прогресування прееклампсії як патологічного стану, що супроводжується високим артеріальним тиском, системною поліорганною недостатністю та навіть набряком мозку та судомами [14]. Навіть у високорозвинених країнах прееклампсія є причиною до 15% випадків у статистиці материнської смертності [15]. Після розродження патологічні зміни в материнському організмі, що викликані прееклампсією, регресують не одразу [14]. Жінки, що перенесли це ускладнення вагітності, мають вищі шанси на розвиток гіпертонічної хвороби в подальшому, що зумовлено залишковими явищами ендотеліальної дисфункції, яка, у свою чергу, є результатом оксидативного стресу клітин ендотелію [15]. Деякі дослідники вважають, що подібна проблема стосується і дітей, народжених матерями, що перенесли прееклампсію; отже, ці діти в подальшому належать до групи ризику з розвитку гіпертонічної хвороби, а також таких метаболічних розладів, як цукровий діабет I типу та ожиріння [21].

Отже, хоч прееклампсія і вважається захворюванням матері, її радше слід розглядати, як патологічний стан плаценти, що відображається на здоров'ї як матері, так і плода [14]. Оскільки

ключовим фактором плацентарних розладів є оксидативний стрес [22], багато дослідників розглядають мелатонін, як потенційно корисну опцію для лікування прееклампсії [14, 23].

Як вже згадувалося, мелатонін є сильним природним антиоксидантом. У цьому випадку він діє прямим і непрямим шляхом. Прямий шлях полягає у ефективному видаленні форм атомарного кисню з клітин безпосередньо молекулою мелатоніну, тоді як непрямий шлях включає в себе активацію ендогенних антиоксидантних ензимів, а саме: глутатіон-пероксидази, глутатіон-редуктази, супероксид-дисмутази та каталази [14]. Під час нормальної вагітності рівень мелатоніну прогресивно зростає [4]; є дані щодо співдружньої експресії рецепторів до мелатоніну та окситоцину в міометрії перед пологами та під час них [24]. У літературі є повідомлення про зниження рівня мелатоніну при прееклампсії, причому ступінь зниження корелює з тяжкістю процесу [25].

Як було вказано вище, однією з основних патофізіологічних ланок прееклампсії є продукування плацентою молекули sFlt-1 (soluble FMS-like tyrosin-kinase-1) [18]. Надмірна присутність цієї молекули в плазмі крові вагітних асоціюється з артеріальною гіпертензією, протеїнурією, тромбоцитопенією, гломерулярним ендотеліозом, підвищенням рівня печінкових ензимів тощо [26-29]. У фізіологічному стані ця молекула знаходиться на поверхні мембран ендотеліоцитів і є рецептором до про-ангіогенних агентів, зокрема до плацентарного фактору росту PlGF [14]. Гіпоксія викликає пост-трансляційне розщеплення ендогліну цього мембранного рецептора до його розчинної форми [26]. У результаті, sFLT-1 здійснює анти-ангіогенну дію та погіршує стан ендотелію, продукування ж плацентарного фактору росту PlGF у цих умовах знижується. Дисфункція ендотелію призводить до підвищення його проникності, результатом чого є набряк тканин [14]. Крім того, оксидативний стрес тканини плаценти викликає підвищення рівня активіну, який також є анти-ангіогенним фактором та посилює вазоконстрикцію шляхом стимуляції вироблення ендотеліну в ендотелії судин [30], що, у поєднанні з підвищенням концентрації sFlt-1, призводить до швидкого прогресування прееклампсії.

Наголошується, що у вагітних з прееклампсією відзначається зниження нічних концентрацій мелатоніну, порівняно зі здоровими вагітними [31], що може засвідчити про розлад функціонування шишкоподібної залози при прееклампсії. Однак зниження рівнів мелатоніну при вказаній патології викликається не тільки змінами в робо-

ті епіфізу: відомо, що експресія двох найважливіших ферментів, необхідних для синтезу мелатоніну, а саме аралкиламін-N-ацетилтрансферази та гідроксиіндол-О-метилтрансферази значно знижується у тканині плаценти у жінок, що мають прееклампсію, як і експресія рецепторів до мелатоніну обох типів (M1 і M2); отже, недостатнє синтезування мелатоніну плацентою при прееклампсії досить точно підтверджено [32].

Щодо змін цитокинового профілю при прееклампсії: існують дані, що рівні прозапальних цитокінів, зокрема TNF- α та IL-6, зростають при прееклампсії, тоді як концентрації протизапальних цитокінів, а саме IL-4 та IL-10, знижуються [33]. Мелатонін, навпаки, знижує секрецію прозапальних цитокінів, зокрема TNF- α [34], та підвищує вироблення протизапальних цитокінів, а саме IL-10 [35]. Отже, нормалізація рівнів мелатоніну може

бути перспективним напрямком у лікуванні прееклампсії вагітних.

Щодо співвідношення між рівнями мелатоніну та плацентарного фактору росту PlGF, що є ключовим у патогенезі розвитку прееклампсії, даних в сучасній літературі вкрай мало, проте в одному з нещодавніх досліджень встановлено, що рівні як мелатоніну, так і плацентарного фактору росту знижуються в пуповинній крові, набраній під час пологів у жінок, чия вагітність ускладнилася затримкою внутрішньоутробного росту плода [36].

Висновок. Прееклампсія – складний патологічний процес, значну роль у розвитку якого відіграє зниження рівнів мелатоніну в організмі вагітної, що є наслідком дисфункції шишкоподібної залози та плаценти. Для розкриття деталей цього патофізіологічного механізму необхідні подальші дослідження.

Список використаної літератури

1. Sapède D, Cau E. The pineal gland from development to function. *Curr Top Dev Biol.* 2013;106:171-215. doi: 10.1016/B978-0-12-416021-7.00005-5. PMID: 24290350.
2. Patel S, Rahmani B, Gandhi J, Seyam O, Joshi G, Reid I, Smith NL, Waltzer WC, Khan SA. Revisiting the pineal gland: a review of calcification, masses, precocious puberty, and melatonin functions. *Int J Neurosci.* 2020 May;130(5):464-475. doi: 10.1080/00207454.2019.1692838. Epub 2020 Feb 25. PMID: 31714865.
3. Tan DX, Xu B, Zhou X, Reiter RJ. Pineal Calcification, Melatonin Production, Aging, Associated Health Consequences and Rejuvenation of the Pineal Gland. *Molecules.* 2018 Jan 31;23(2):301. doi: 10.3390/molecules23020301. PMID: 29385085; PMCID: PMC6017004.
4. Грищенко ВІ. Роль епіфіза в фізіології і патології жіночої статевих системи. Харків: Вища школа; 1979. 248 с.
5. Иванов СВ. Возрастная морфология эпифиза человека: прижизненное исследование. *Успехи геронтол.* 2007;20(2):60-5.
6. Tan DX, Manchester LC, Esteban-Zubero E, Zhou Z, Reiter RJ. Melatonin as a Potent and Inducible Endogenous Antioxidant: Synthesis and Metabolism. *Molecules.* 2015 Oct 16;20(10):18886-906. doi: 10.3390/molecules201018886. PMID: 26501252; PMCID: PMC6332205.
7. Reiter RJ, Mayo JC, Tan DX, Sainz RM, Alatorre-Jimenez M, Qin L. Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers. *J Pineal Res.* 2016 Oct;61(3):253-78. doi: 10.1111/jpi.12360. Epub 2016 Sep 1. PMID: 27500468.
8. Chawdhury I, Sengupta A, Maitra SK. Melatonin: Fifty years of scientific journey from the discovery in bovine pineal gland to delineation of functions in human Indian *J Biochem Biophys.* 2008;45:289-304.
9. Hardeland R, Tan DX, Reiter RJ. Kynuramines, metabolites of melatonin and other indoles: The resurrection of an almost forgotten class of biogenic amines *J Pineal Res.* 2009;47:109-26.
10. Dubocovich ML, Delagrange P, Krause DN, et al. International union of basic and clinical pharmacology. LXXV. Nomenclature, classification, and pharmacology of G protein-coupled melatonin receptors. *Pharmacol Review.* 2010;62:343-80.
11. Reiter RJ, Tan DX, Burkhardt S. Reactive oxygen and nitrogen species and cellular and organismal decline: amelioration with melatonin. *Mech Ageing Dev.* 2002;123:1007-9.
12. Richter HG, Hansell JA, Raut S, Giussani DA. Melatonin improves placental efficiency and birth weight and increases the placental expression of antioxidant enzymes in undernourished pregnancy. *J Pineal Res.* 2009;46:357-64.
13. Berbets A, Davydenko I, Barbe A, Konkov D, Albota O, Yuzko O. Melatonin 1A and 1B Receptors' Expression Decreases in the Placenta of Women with Fetal Growth Restriction. *Reprod Sci.* 2020;28:197-206.

14. Langston-Cox A, Marshall SA, Lu D, Palmer KR, Wallace EM. Melatonin for the Management of Preeclampsia: A Review. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(3):376. Published 2021 Mar 3. doi:10.3390/antiox10030376.
15. Lowe SA, Bowyer L, Lust K, McMahon LP, Morton M, North RA, et al. SOMANZ guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2014. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 2015;55: e1-e29. doi: 10.1111/ajo.12399.
16. Rimawi B, Watkins KK, Smith AK, Badell ML, Sidell N, Rajakumar A. Decidual cells from women with preeclampsia exhibit inadequate decidualization and reduced sFlt1 suppression. *Pregnancy hypertension*. 2019;15:64-71. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.11.003>.
17. Sahu MB, Deepak V, Gonzales SK, Rimawi B, Watkins KK, Smith AK, Badell ML, Sidell N, Rajakumar A. Decidual cells from women with preeclampsia exhibit inadequate decidualization and reduced sFlt1 suppression. *Pregnancy Hypertens.* 2019 Jan;15:64-71. doi: 10.1016/j.preghy.2018.11.003. Epub 2018 Nov 17. PMID: 30825929.
18. Maynard SE, Karumanchi SA. Angiogenic factors and preeclampsia. *Semin Nephrol.* 2011 Jan;31(1):33-46. doi: 10.1016/j.semnephrol.2010.10.004. PMID: 21266263; PMCID: PMC3063446.
19. Udenze I, Amadi C, Awolola N, Makwe CC. The role of cytokines as inflammatory mediators in preeclampsia. *Pan Afr Med J.* 2015 Mar 10;20:219. doi: 10.11604/pamj.2015.20.219.5317. PMID: 26113950; PMCID: PMC4470443.
20. Aggarwal R, Jain AK, Mittal P, Kohli M, Jawanjal P, Rath G. Association of pro- and anti-inflammatory cytokines in preeclampsia. *J Clin Lab Anal.* 2019 May;33(4): e22834. doi: 10.1002/jcla.22834. Epub 2019 Jan 21. PMID: 30666720; PMCID: PMC6528584.
21. Turbeville HR, Sasser JM. Preeclampsia beyond pregnancy: long-term consequences for mother and child. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2020 Jun 1;318(6): F1315-F1326. doi: 10.1152/ajprenal.00071.2020. Epub 2020 Apr 6. PMID: 32249616; PMCID: PMC7311709.
22. Roberts JM, Hubel CA. Is oxidative stress the link in the two-stage model of pre-eclampsia? *Lancet.* 1999 Sep 4;354(9181):788-9. doi: 10.1016/S0140-6736(99)80002-6. PMID: 10485715.
23. Marseglia L, D'Angelo G, Manti S, Reiter RJ, Gitto E. Potential Utility of Melatonin in Preeclampsia, Intrauterine Fetal Growth Retardation, and Perinatal Asphyxia. *Reprod Sci.* 2016 Aug;23(8):970-7. doi: 10.1177/1933719115612132. Epub 2015 Nov 12. PMID: 26566856.
24. Olcese J, Beesley S. Clinical significance of melatonin receptors in the human myometrium. *Fertil Steril.* 2014 Aug;102(2):329-35. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.06.020. Epub 2014 Jul 9. PMID: 25015556.
25. Dou Y, Lin B, Cheng H, Wang C, Zhao M, Zhang J, Wu J. The reduction of melatonin levels is associated with the development of preeclampsia: a meta-analysis. *Hypertens Pregnancy.* 2019 May;38(2):65-72. doi: 10.1080/10641955.2019.1581215. Epub 2019 Feb 22. PMID: 30794002.
26. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai J, Mammoto T, Kim YM, Bdolah Y, Lim KH, Yuan HT, Libermann TA, Stillman IE, Roberts D, D'Amore PA, Epstein FH, Sellke FW, Romero R, Sukhatme VP, Letarte M, Karumanchi SA. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med.* 2006 Jun;12(6):642-9. doi: 10.1038/nm1429. Epub 2006 Jun 4. Erratum in: *Nat Med.* 2006 Jul;12(7):862. PMID: 16751767.
27. Rana S, Karumanchi SA, Levine RJ, Venkatesha S, Rauh-Hain JA, Tamez H, Thadhani R. Sequential changes in antiangiogenic factors in early pregnancy and risk of developing preeclampsia. *Hypertension.* 2007 Jul;50(1):137-42. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.087700. Epub 2007 May 21. PMID: 17515455.
28. Lu F, Longo M, Tamayo E, Maner W, Al-Hendy A, Anderson GD, et al. The effect of over-expression of sFlt-1 on blood pressure and the occurrence of other manifestations of preeclampsia in unrestrained conscious pregnant mice. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007;196: e1-e7. doi: 10.1016/j.ajog.2006.12.024.
29. Maynard SE, Min J-Y, Merchan J, Lim K-H, Li J, Mondal S, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J. Clin. Investig.* 2003;111:649-658. doi: 10.1172/JCI17189.
30. Hobson SR, Acharya R, Lim R, Chan ST, Mockler J, Wallace EM. Role of activin A in the pathogenesis of endothelial cell dysfunction in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2016 Apr;6(2):130-3. doi: 10.1016/j.preghy.2016.03.001. Epub 2016 Mar 31. PMID: 27155341.
31. Nakamura Y, Tamura H, Kashida S, Takayama H, Yamagata Y, Karube A, Sugino N, Kato H. Changes of serum melatonin level and its relationship to feto-placental unit during pregnancy. *J Pineal Res.* 2001 Jan;30(1):29-33. doi: 10.1034/j.1600-079x.2001.300104.x. PMID: 11168904.

32. Lanoix D, Guerin P, Vaillancourt C. Placental melatonin production and melatonin receptor expression are altered in preeclampsia: New insights into the role of this hormone in pregnancy. *J Pineal Res.* 2012;53:417-425. doi: 10.1111/j.1600-079X.2012.01012.x.
33. Aggarwal R, Jain AK, Mittal P, Kohli M, Jawanjal P, Rath G. Association of pro- and anti-inflammatory cytokines in preeclampsia. *J Clin Lab Anal.* 2019 May;33(4): e22834. doi: 10.1002/jcla.22834. Epub 2019 Jan 21. PMID: 30666720; PMCID: PMC6528584.
34. Liu X, Gong Y, Xiong K, Ye Y, et al. Melatonin mediates protective effects on inflammatory response induced by interleukin-1 beta in human mesenchymal stem cells. *J Pineal Res.* 2013;55(1):14-25.
35. Chen SJ, Huang SH, Chen JW, et al. Melatonin enhances interleukin-10 expression and suppresses chemotaxis to inhibit inflammation in situ and reduce the severity of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Int Immunopharmacol.* 2016;31:169-77.
36. Berbets AM, Barbe AM, Andriiets OA, Andriiets AV, Yuzko OM. Melatonin Levels Decrease in the Umbilical Cord in Case of Intrauterine Growth Restriction. *J Med Life.* 2020 Oct-Dec;13(4):548-553. doi: 10.25122/jml-2020-0128. PMID: 33456605; PMCID: PMC7803309.

Reference

1. Sapède D, Cau E. The pineal gland from development to function. *Curr Top Dev Biol.* 2013;106:171-215. doi: 10.1016/B978-0-12-416021-7.00005-5. PMID: 24290350.
2. Patel S, Rahmani B, Gandhi J, Seyam O, Joshi G, Reid I, Smith NL, Waltzer WC, Khan SA. Revisiting the pineal gland: a review of calcification, masses, precocious puberty, and melatonin functions. *Int J Neurosci.* 2020 May;130(5):464-475. doi: 10.1080/00207454.2019.1692838. Epub 2020 Feb 25. PMID: 31714865.
3. Tan DX, Xu B, Zhou X, Reiter RJ. Pineal Calcification, Melatonin Production, Aging, Associated Health Consequences and Rejuvenation of the Pineal Gland. *Molecules.* 2018 Jan 31;23(2):301. doi: 10.3390/molecules23020301. PMID: 29385085; PMCID: PMC6017004.
4. Grishhenko VI. Rol' jepifiza v fiziologii i patologii zhenskoj polovoj sistemy. *Har'kov: Vishha shkola;* 1979. 248 s. [in Russian].
5. Ivanov SV. Vozrastnaja morfologija jepifiza cheloveka: przhiznennoe issledovanie. *Uspehi gerontol.* 2007;20(2):60-5. [in Russian].
6. Tan DX, Manchester LC, Esteban-Zubero E, Zhou Z, Reiter RJ. Melatonin as a Potent and Inducible Endogenous Antioxidant: Synthesis and Metabolism. *Molecules.* 2015 Oct 16;20(10):18886-906. doi: 10.3390/molecules201018886. PMID: 26501252; PMCID: PMC6332205.
7. Reiter RJ, Mayo JC, Tan DX, Sainz RM, Alatorre-Jimenez M, Qin L. Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers. *J Pineal Res.* 2016 Oct;61(3):253-78. doi: 10.1111/jpi.12360. Epub 2016 Sep 1. PMID: 27500468.
8. Chawdhury I, Sengupta A, Maitra SK. Melatonin: Fifty years of scientific journey from the discovery in bovine pineal gland to delineation of functions in human Indian *J Biochem Biophys.* 2008;45:289-304.
9. Hardeland R, Tan DX, Reiter RJ. Kynuramines, metabolites of melatonin and other indoles: The resurrection of an almost forgotten class of biogenic amines *J Pineal Res.* 2009;47:109-26.
10. Dubocovich ML, Delagrangé P, Krause DN, et al. International union of basic and clinical pharmacology. LXXV. Nomenclature, classification, and pharmacology of G protein-coupled melatonin receptors. *Pharmacol Review.* 2010;62:343-80.
11. Reiter RJ, Tan DX, Burkhardt S. Reactive oxygen and nitrogen species and cellular and organismal decline: amelioration with melatonin. *Mech Ageing Dev.* 2002;123:1007-9.
12. Richter HG, Hansell JA, Raut S, Giussani DA. Melatonin improves placental efficiency and birth weight and increases the placental expression of antioxidant enzymes in undernourished pregnancy. *J Pineal Res.* 2009;46:357-64.
13. Berbets A, Davydenko I, Barbe A, Konkov D, Albota O, Yuzko O. Melatonin 1A and 1B Receptors' Expression Decreases in the Placenta of Women with Fetal Growth Restriction. *Reprod Sci.* 2020;28:197-206.
14. Langston-Cox A, Marshall SA, Lu D, Palmer KR, Wallace EM. Melatonin for the Management of Preeclampsia: A Review. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(3):376. Published 2021 Mar 3. doi:10.3390/antiox10030376.
15. Lowe SA, Bowyer L, Lust K, McMahon LP, Morton M, North RA, et al. SOMANZ guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2014. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 2015;55: e1-e29. doi: 10.1111/ajo.12399.

16. Rimawi B, Watkins KK, Smith AK, Badell ML, Sidell N, Rajakumar A. Decidual cells from women with preeclampsia exhibit inadequate decidualization and reduced sFlt1 suppression. *Pregnancy hypertension*. 2019;15:64-71. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.11.003>.
17. Sahu MB, Deepak V, Gonzales SK, Rimawi B, Watkins KK, Smith AK, Badell ML, Sidell N, Rajakumar A. Decidual cells from women with preeclampsia exhibit inadequate decidualization and reduced sFlt1 suppression. *Pregnancy Hypertens*. 2019 Jan;15:64-71. doi: 10.1016/j.preghy.2018.11.003. Epub 2018 Nov 17. PMID: 30825929.
18. Maynard SE, Karumanchi SA. Angiogenic factors and preeclampsia. *Semin Nephrol*. 2011 Jan;31(1):33-46. doi: 10.1016/j.semnephrol.2010.10.004. PMID: 21266263; PMCID: PMC3063446.
19. Udenze I, Amadi C, Awolola N, Makwe CC. The role of cytokines as inflammatory mediators in preeclampsia. *Pan Afr Med J*. 2015 Mar 10;20:219. doi: 10.11604/pamj.2015.20.219.5317. PMID: 26113950; PMCID: PMC4470443.
20. Aggarwal R, Jain AK, Mittal P, Kohli M, Jawanjal P, Rath G. Association of pro- and anti-inflammatory cytokines in preeclampsia. *J Clin Lab Anal*. 2019 May;33(4): e22834. doi: 10.1002/jcla.22834. Epub 2019 Jan 21. PMID: 30666720; PMCID: PMC6528584.
21. Turbeville HR, Sasser JM. Preeclampsia beyond pregnancy: long-term consequences for mother and child. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2020 Jun 1;318(6): F1315-F1326. doi: 10.1152/ajprenal.00071.2020. Epub 2020 Apr 6. PMID: 32249616; PMCID: PMC7311709.
22. Roberts JM, Hubel CA. Is oxidative stress the link in the two-stage model of pre-eclampsia? *Lancet*. 1999 Sep 4;354(9181):788-9. doi: 10.1016/S0140-6736(99)80002-6. PMID: 10485715.
23. Marseglia L, D'Angelo G, Manti S, Reiter RJ, Gitto E. Potential Utility of Melatonin in Preeclampsia, Intrauterine Fetal Growth Retardation, and Perinatal Asphyxia. *Reprod Sci*. 2016 Aug;23(8):970-7. doi: 10.1177/1933719115612132. Epub 2015 Nov 12. PMID: 26566856.
24. Olcese J, Beesley S. Clinical significance of melatonin receptors in the human myometrium. *Fertil Steril*. 2014 Aug;102(2):329-35. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.06.020. Epub 2014 Jul 9. PMID: 25015556.
25. Dou Y, Lin B, Cheng H, Wang C, Zhao M, Zhang J, Wu J. The reduction of melatonin levels is associated with the development of preeclampsia: a meta-analysis. *Hypertens Pregnancy*. 2019 May;38(2):65-72. doi: 10.1080/10641955.2019.1581215. Epub 2019 Feb 22. PMID: 30794002.
26. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai J, Mammoto T, Kim YM, Bdolah Y, Lim KH, Yuan HT, Libermann TA, Stillman IE, Roberts D, D'Amore PA, Epstein FH, Sellke FW, Romero R, Sukhatme VP, Letarte M, Karumanchi SA. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med*. 2006 Jun;12(6):642-9. doi: 10.1038/nm1429. Epub 2006 Jun 4. Erratum in: *Nat Med*. 2006 Jul;12(7):862. PMID: 16751767.
27. Rana S, Karumanchi SA, Levine RJ, Venkatesha S, Rauh-Hain JA, Tamez H, Thadhani R. Sequential changes in antiangiogenic factors in early pregnancy and risk of developing preeclampsia. *Hypertension*. 2007 Jul;50(1):137-42. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.087700. Epub 2007 May 21. PMID: 17515455.
28. Lu F, Longo M, Tamayo E, Maner W, Al-Hendy A, Anderson GD, et al. The effect of over-expression of sFlt-1 on blood pressure and the occurrence of other manifestations of preeclampsia in unrestrained conscious pregnant mice. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2007;196: e1-e7. doi: 10.1016/j.ajog.2006.12.024.
29. Maynard SE, Min J-Y, Merchan J, Lim K-H, Li J, Mondal S, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J. Clin. Investig*. 2003;111:649-658. doi: 10.1172/JCI17189.
30. Hobson SR, Acharya R, Lim R, Chan ST, Mockler J, Wallace EM. Role of activin A in the pathogenesis of endothelial cell dysfunction in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2016 Apr;6(2):130-3. doi: 10.1016/j.preghy.2016.03.001. Epub 2016 Mar 31. PMID: 27155341.
31. Nakamura Y, Tamura H, Kashida S, Takayama H, Yamagata Y, Karube A, Sugino N, Kato H. Changes of serum melatonin level and its relationship to feto-placental unit during pregnancy. *J Pineal Res*. 2001 Jan;30(1):29-33. doi: 10.1034/j.1600-079x.2001.300104.x. PMID: 11168904.
32. Lanoix D, Guerin P, Vaillancourt C. Placental melatonin production and melatonin receptor expression are altered in preeclampsia: New insights into the role of this hormone in pregnancy. *J. Pineal Res*. 2012;53:417-425. doi: 10.1111/j.1600-079X.2012.01012.x.
33. Aggarwal R, Jain AK, Mittal P, Kohli M, Jawanjal P, Rath G. Association of pro- and anti-inflammatory cytokines in preeclampsia. *J Clin Lab Anal*. 2019 May;33(4): e22834. doi: 10.1002/jcla.22834. Epub 2019 Jan 21. PMID: 30666720; PMCID: PMC6528584.

34. Liu X, Gong Y, Xiong K, Ye Y, et al. Melatonin mediates protective effects on inflammatory response induced by interleukin-1 beta in human mesenchymal stem cells. *J Pineal Res.* 2013;55(1):14-25.
35. Chen SJ, Huang SH, Chen JW, et al. Melatonin enhances interleukin-10 expression and suppresses chemotaxis to inhibit inflammation in situ and reduce the severity of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Int Immunopharmacol.* 2016;31:169-77.
36. Berbets AM, Barbe AM, Andriiets OA, Andriiets AV, Yuzko OM. Melatonin Levels Decrease in the Umbilical Cord in Case of Intrauterine Growth Restriction. *J Med Life.* 2020 Oct-Dec;13(4):548-553. doi: 10.25122/jml-2020-0128. PMID: 33456605; PMCID: PMC7803309.

PINEAL GLAND AND PREECLAMPSIA – A MODERN VIEW OF THE PROBLEM (LITERATURE REVIEW)

Abstract. Preeclampsia is a complex pathological process which development significantly depends on a decrease in melatonin levels of pregnant women as a result of the pineal gland and placenta dysfunction. The most important hormone of the pineal gland is melatonin, which is a derivative of tryptophan – an essential amino acid. Melatonin is a powerful natural antioxidant. When it's levels are decreased, there is a risk of preeclampsia progression as a pathological condition of pregnant women, accompanied by high blood pressure, systemic multiple-organ failure and even cerebral edema and convulsions.

Thus, although preeclampsia is considered a disease of the mother, it should rather be considered as a pathological condition of the placenta that affects both mother's and fetus health. As the key factor of placental disorders is an oxidative stress, many researchers consider melatonin to be a potentially useful option for treating preeclampsia. It is noted that pregnant women with preeclampsia have a decrease in nocturnal concentrations of melatonin in comparison with healthy pregnant women that may indicate about pineal gland dysfunction in preeclampsia. Therefore, the normalization of melatonin levels may be a promising direction in the treatment of pregnant women with preeclampsia.

Key words: pineal gland, melatonin, preeclampsia

Відомості про авторів:

Савка Руслан Флорович – аспірант кафедри акушерства та гінекології закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці;

Бербець Андрій Миколайович – доктор медичних наук, доцент кафедри акушерства та гінекології закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці.

Information about the authors:

Savka Ruslan F. – postgraduate of the Department of Obstetrics and Gynecology Higher Education Institution of Bukovynian State Medical University, Chernivtsi;

Berbets Andrii M. – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology Higher Education Institution of Bukovynian State Medical University, Chernivtsi.

Надійшла 10.05.2022 р.

Рецензент – проф. О. В. Кравченко (Чернівці)