

УДК 618.39-021.3:612.826.33}-07-08-084
DOI: 10.24061/1727-0847.21.4.2022.50

А. В. Пушкашу, О. М. Юзько

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

МЕЛАТОНІН І РЕПРОДУКТИВНА ФУНКЦІЯ ЖІНКИ

Резюме. Спонтанні аборти (переривання вагітності до 22-тижневого терміну виношування плода з моменту останнього менструального циклу або якщо маса плода <500,0 г) відбувається в 15-20% від загальної кількості реєстрованих вагітностей. Частота спонтанних абортів збільшується до 15% в жінок віком до 25 років і до 35% і більше в жінок віком після 38 років. Причини спонтанних абортів можуть бути поділені на дві категорії: ті, що пов'язані з хромосомними аномаліями, і ті, що зумовлені порушенням внутрішньоматкового середовища.

Деякі дослідження показали вплив систематичного й плацентарного окисного стресу в патофізіології абортів і повторюваній «зупинці» вагітності. Недолік антиоксидантного захисту призводить до повторних абортів. Пошкодження мембран із продукуванням пероксидів ліпідів, які індуковані активними формами кисню (АФК), а також з огляду на певні порушення або дезорганізацію негайно викликають аборт. Є версії, що пінеальна недостатність може бути пов'язана зі спонтанними абортами навіть у тих випадках, коли немає хромосомних аномалій і структурних порушень матки. Ця гіпотеза заснована на тому, що мелатонін – сильний антиоксидант, який зв'яже вільні радикали, його концентрація в нормі значно збільшується під час вагітності, а також у пінеалектомірованих щурів частота спонтанних абортів зростає. Мелатонін має імуномодулюючу дію. Він стимулює секрецію прогестерону, який зменшує ступінь тонуусу матки і запобігає імунологічному відторгненню трофобласта, пригнічує синтез простагландинів, які потенційно можуть індукувати скорочення матки. Пінеалектомія призводить до значного зниження рівня циркулюючого в крові мелатоніну і абортів у щурів.

Ключові слова: мелатонін, вагітність, невиношування.

Мелатонін (N-ацетил-5-метоксітриптофан) – важливий ендокринний ліпофільний гормон, який синтезується в нічний час доби переважно клітинами епіфіза – пінеалоцитами. Попередником мелатоніну є амінокислота триптофан [1]. У синтезі беруть участь чотири ензими, два з яких високоспецифічні – серотонін-N-ацетилтрансфераза і гідроксііндол-O-метилтрансфераза. Існує дві контролюючих осциляторних ланки (супрахіазматичне ядро – СХЯ – і pars tuberalis – РТ), які розташовуються в гіпоталамусі. Вони здатні як до самостійної регуляції процесу синтезу мелатоніну, так і до адаптації динаміки синтезу щодо зміни зовнішнього світлового режиму [2]. Мелатонін бере участь у передачі світлової інформації до органів і тканин, діючи на специфічні рецептори на клітинній і ядерній мембрані та ініціюючи складний сигнальний каскад, який закінчується експресією «годинних генів» клітини. Унаслідок опосередкованої регуляції експресії цих генів мелатонін організовує добову і сезонну динаміку фізіологічної активності органів і тканин, консолідує й адаптує їх роботу до постійно змінних умов довкілля.

Максимальний рівень експресії мелатоніну відбувається в нічний час доби (з 23.00 до 5.00), що в нормі перевищує денний рівень приблизно в 10 разів (за наявності патології – 2-3 рази). Біологічний попередник мелатоніну – серотонін накопичується в епіфізі протягом усього світлового дня. У нічні ж години серотонін під дією ферментів перетворюється в клітинах епіфіза (пінеалоцитах) в мелатонін [3].

На мембранах практично всіх клітин виявлено рецептори до цього гормону. У наші дні все частіше мелатонін називають найсильнішим природним антиоксидантом, імуномодулятором і регулятором клітинної активності й найважливішою ланкою в фізіології репродукції та ембріології людини і тварин. Підтверджено, що процеси зачаття, вагітності та дітонародження безпосередньо залежать від ритму і рівня секреції цього гормону в організмі [4]. Накопичилося досить багато коротких відомостей про те, як мелатонін впливає на окремі етапи ембріогенезу, проте загальної концепції, яка могла б детально описати механізми онтогенезу, не існує.

Перше свідчення про синтез гормону саме в яєчнику надано Itoh M. T. і співавт. в 1997 році [5]. З використанням високоефективної рідинної хроматографії були вивчені отримані протягом дня від щурів *virgo* екстракти яєчників, у яких виявлено індоламін. Біохімічний аналіз встановив активність ферментів, необхідних для перетворення серотоніну в мелатонін. Константи дисоціації фермент-субстратного комплексу були еквівалентні показникам шишкоподібної залози. З огляду на ці дані, Itoh M. T. і співавт. дійшли висновку, що яєчник здатний виробляти гормон додатково до можливо вже отриманого з крові. Пізніше вони довели наявність синтезу мелатоніну в яєчниках людини [6]. «Гормон сну» має суттєвий вплив на репродуктивну систему: він необхідний для фолікулогенезу, впливає на синтез стероїдів у гранульозних клітинах і зміни клітинних сигналів у тканинах-мішенях. Імовірно він регулює час початку статевого дозрівання й овуляції, сприяє збереженню вагітності, відіграє роль у процесах перебудови організму в менопаузі [7]. Гормон контролює експресію мРНК лютеїнізуючого гормону (ЛГ), продукцію регуляторів апоптозу – Bcl2 і протеїнази Casp3, активність інсуліноподібного фактора росту (ІФР) і фактора росту TGF- β , а також експресію гена рецептора ЛГ і експресію гена рецептора гонадотропіну-рилізинг-гормона в гранульозних і лютеїнових клітинах [8].

Доведено, що в препубертатний період (до статевого дозрівання) концентрація мелатоніну занадто велика і запуск гіпоталамічної активності неможливий [9]. Однак на 9-10-му році життя концентрація мелатоніну в сироватці крові людини знижується (500 фмоль/мл) і кількість мелатонінових рецепторів у клітинах гіпофіза зменшується, завдяки цьому запускається сигнал до початку розвитку процесів пубертації. Запізнення пубертації і статевого дозрівання може бути пов'язано з надмірною концентрацією мелатоніну, викликану розростанням і гіперфункцією епіфіза [10].

З останніх робіт стало відомо, що мелатонін є і в органах жіночого репродуктивного системи, він бере участь також у зниженні ступеня окислювального стресу в фолікулах яєчників і захищає ооцити від шкідливої дії вільних радикалів. Вагітність – це складний процес з тонко організованими періодами – імплантація, децидуалізація, плацентація і пологи [11].

Оогенез – складний і багатоетапний процес, протягом якого відбувається перетворення дрібних недиференційованих диплоїдних первинних статевих клітин гонад (оогоніїв) у великі зрілі гаплоїдні яйцеклітини. Першим етапом оогенезу є ініці-

ація оогоніїв до частого мітотичного поділу. При досягненні числа 6-7 млн. клітин у кожній гонаді вони припиняють мітотичний поділ і мала їх частина вступає в профазу мейозу, а інша гине. Цей етап відбувається в тілі ще не народженої дитини, так що на якість оогенезу на цій стадії впливає не стільки здоров'я самого плода, скільки стан матері, яка його виношує [12].

Сьогодні є зовсім небагато робіт, присвячених вивченню впливу мелатоніну на процес дозрівання гамет. Встановлено, що у фізіологічній концентрації (20-200 фмоль) мелатонін позитивно впливає на дозрівання і розвиток гамет, а також на їх активність і життєздатність. Збереження генетичного матеріалу обох типів гамет, а також рухливість сперматозоїдів підвищуються за рахунок антиоксидантної, імуномодулюючої та проліферативної функцій мелатоніну. Він також відіграє найважливішу роль у зростанні, розвитку і дозріванні фолікулів [13]. За рахунок встановлення збалансованого гормонального статусу у відповідь на фотоперіодичність мелатонін регулює модуляцію необхідного рівня сигналу і чутливості до гормонів. У цьому випадку він виконує біоритмічну, проліферативну і антиоксидантну функції [14]. Вирішальною ознакою розвитку здорового ооцита з високим потенціалом виникнення і розвитку ембріона хорошої якості з високим рівнем імплантації є рівень окислювально-відновного балансу в порожнині тіла матки і маткових трубах жінки [15]. Створення та підтримка якісного рівня окислювально-відновного балансу забезпечує гормон мелатонін. Це підтверджується тим, що мелатонінові рецептори знайдені на мембрані клітин гранульози, що відповідають за останню стадію розвитку яйцеклітини. Виявлено, що в рідині преовуляторних фолікулів, зокрема клітин гранульози, концентрація мелатоніну в нормі в 3 рази перевищує його концентрацію в сироватці крові [16].

Крім того, мелатонін здатний впливати на процеси сперматогенезу і якість зрілих сперматозоїдів. За низької його концентрації спостерігається високий рівень окисного стресу, що зменшує час активного стану сперматозоїда. За високої концентрації рівень активних форм кисню (АФК) знижується, що призводить до більшого часу підтримки сперматозоїдів в активному стані, але знижується пероксидазна активність, яка обумовлює зниження рухливості сперматозоїдів. Однак у цілому було відзначено, що присутність мелатоніну в середовищі культивування у фізіологічних концентраціях значно збільшує час життєстійкості сперматозоїдів [17].

Як у чоловічій, так і в жіночій статевій системі мелатонін є необхідним гормоном для її нормальної

роботи на всіх етапах. Він регулює сезонні й добові коливання сексуальної активності й фертильності жінки [18]. За рахунок своєї імуномодулюючої та проліферативної функції мелатонін підтримує здатність ендометрію до імплантації. Завдяки тому, що мелатонінові рецептори присутні майже на всіх органах і клітинах гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної вісі, він здатний брати участь в регуляції і підтримці гормонального статусу жіночого організму. Була встановлена регулююча функція мелатоніну в роботі гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної вісі за рахунок активації моноамінергічних нейронів, що виражається в модуляції циклічності вироблення рилізінг-факторів ліберинів і статинів, що відповідають за вироблення статевих гормонів. Діючи на рецептори MT1 і MT2 й активуючи цАМФ-Сигналінг в клітці, мелатонін прямо і опосередковано задіяний у комплексній регуляції ритмічності й амплітуди скорочення біометрія [19].

З огляду на результати багатьох робіт з ембріогенезу можна зробити висновок, що позитивний вплив мелатоніну на гаметогенез зумовлено його участю у блокуванні деструктивного впливу АФК на генетичний матеріал гамет, причому дія мелатоніну полягає в прямій реакції нейтралізації активних радикалів кисню та азоту, що накопичуються в клітині для її деструкції [20].

Унаслідок зниженої концентрації кисню в порожнині матки і труб згасання рухливості й деструкція генетичного матеріалу чоловічих гамет наступають нескоро. Сперматозоїди досягають дистального кінця труби приблизно через кілька годин. Саме ж запліднення відбувається впродовж пів години. Процес запліднення включає в себе кілька етапів: дистантна взаємодія гамет, контактна взаємодія гамет, злиття ядер і активація яйця. Передача ядерного матеріалу сперматозоїда і його центріолі відбувається після розчинення блискучої оболонки і злиття мембран чоловічої та жіночої гамет. Новоутворена зигота просувається далі по трубі до порожнини матки, де настає процес імплантації. Цікаво зауважити, що овуляція відбувається саме в нічні години, коли концентрація мелатоніну в плазмі крові максимальна. Злиття ж гамет доводиться на час максимальної концентрації естрогену – з 15.00 до 18.00 і мінімальної концентрації мелатоніну [21].

У роботі E. L. Dair і співавт. [22] показано, що мелатонін необхідний для успішної імплантації ембріона. Зазначено, що мелатонін бере участь у встановленні правильного балансу Т-хелперів 1-го і 2-го типу, що вкрай необхідно для правильного виконання першої стадії імплантації, яка схожа з запальною реакцією [23]. Для того, щоб плід

не був відірваний в результаті розвитку запальної стадії, необхідно переважання Т-хелперів 1-го типу над Т-хелперами 2-го типу, що є нормальною ситуацією для організму. Порушення ж виникають в тому випадку, якщо відбувається надлишковий викид простагландинів (що характерно для перших днів циклу) або спостерігається хронічна запальна реакція. Мелатонін встановлює баланс вироблення простагландинів (запобігаючи спонтанне скорочення міометрія матки) і впливає на роботу тимусних клітин і лімфоцитів.

Встановлено, що для підтримки вагітності материнський організм відчуває сильну залежність від концентрації мелатоніну. Показано, що мелатонін впливає на фази швидкого і повільного сну в дитини, які стають помітні після 30-го тижня вагітності [24]. В експериментах на епіфізектомованих щурах показано, що під час відсутності джерела мелатоніну ризик виникнення спонтанного переривання вагітності дуже високий, однак цей рівень значно знижується в особин дослідної групи, які зазнали епіфізектомію, але одержують екзогенний мелатонін.

У нормі рівень мелатоніну в крові вагітних жінок постійно збільшується [24, 25], що необхідно для зменшення окислювального стресу. Володіючи ліпофільними властивостями, гормон епіфізу вільно проникає через плаценту без будь-яких змін. Функціонуючи як ендокринний модулятор, імуномодулятор, як прямий і непрямий антиоксидант, цитопротективний агент, мелатонін стає дуже важливим для успішного завершення вагітності. Пік його концентрації настає на 32-му тижні вагітності. До нормального рівня концентрація мелатоніну падає у матері на другий день після завершення вагітності. Будучи потужним антиоксидантом, він запобігає неконтрольовану деструкцію і модифікацію генетичного матеріалу плода, закладаючи тим самим базу для подальшої експресії нормальних білків в організмі і сильний потенціал для розвитку здорової дитини. На 10-12-му тижні виношування плацента переймає на себе функцію гормональної підтримки вагітності. На цьому терміні аномалії в процесах формування плаценти призводять до її ішемії [25], яка в свою чергу призводить до сильного плацентарного окислювального вибуху, наслідком якого є прееклампсія і в крайній формі – викидень.

Спонтанні аборти (переривання вагітності до 22-тижневого терміну виношування плода з моменту останнього менструального циклу або при масі плода <500,0 г) відбувається в 15-20% від загальної кількості реєстрованих вагітностей. Частота спонтанних абортів збільшується до 15% в жінок віком до 25 років і до 35% і більше в жінок віком

після 38 років [26]. Причини спонтанних абортів можуть бути поділені на дві категорії: ті, що пов'язані з хромосомними аномаліями, і ті, що пов'язані з порушенням внутрішньоматкового середовища.

Деякі дослідження показали вплив систематичного і плацентарного окисного стресу в патології абортів і повторної «зупинці» вагітності [27]. Недолік антиоксидантного захисту призводить до звичних абортів [28]. Пошкодження мембран з продукуванням пероксидів ліпідів, які індукуються активними формами кисню (АФК), а також з огляду на певні порушення або дезорганізацію негайно викликають аборт [29]. Є версії, що пінеальна недостатність може бути пов'язана зі спонтанними абортами навіть у тих випадках, коли немає хромосомних аномалій і структурних порушень матки. Ця гіпотеза заснована на тому, що мелатонін є сильним антиоксидантом, який зв'язує вільні радикали, що його концентрація в нормі значно зростає під час вагітності і що у пінеалектомізованих щурів частота спонтанних абортів зростає. Мелатонін має імуномодулюючу дію. Він стимулює секрецію прогестерону, який зменшує ступінь тонуусу матки і запобігає імунологічному відторгненню трофобласта, пригнічує синтез простагландинів, які потенційно можуть індукувати скорочення матки. Пінеалектомія призводить до значного зниження рівня циркулюючого в крові мелатоніну і до абортів у щурів.

Мелатонін здатний реактивувати супероксид O₂⁻, гідроксил радикал (ОН), синглетний кисень (1O₂), гідрокси пероксид (H₂O₂), гіпохлорну кислоту (HOCl), оксид азоту (NO) і пероксинітрит аніон (ONOO⁻). Не тільки сам мелатонін має антиоксидантні властивості, а й його метаболіти: циклічний 3-гідроксимелатонін, N1-ацетил-N2-форміл-5-метоксікінурамін і N1-ацетил-5-метоксікінурамін – є чудовими «мисливцями» на вільні радикали [30]. Також мелатонін стимулює синтез ензимів, ендогенних антиоксидантів: супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази, що перетворюють реактивні види в нешкідливі молекули [31]. Мелатонін збільшує генну експресію цих білків [32], а отже, продукцію глутатіону [33], який є важливим внутріш-

ньоклітинним антиоксидантом. Підвищення рівня мелатоніну у вагітних жінок може зіграти суттєву роль в антиоксидантному захисті проти окисного стресу, який виникає в результаті метаболічних процесів плаценти і поліморфноядерних лейкоцитів. На цей момент ведуться дебати про імунне відторгнення плода як можливу причину неімплантації ембріона або спонтанного абортів. Мелатонін пригнічення продукції простагландинів в овець [34], збільшує секрецію пролактину [35] і знижує рівень АФК.

Мелатонін у фізіологічних концентраціях регулює величину проникності клітинних контактів, а також вироблення простагландинів Е. Збільшення концентрації мелатоніну знижує секрецію простагландинів Е. Проте зазначено, що за добу до пологів концентрація мелатоніну різко знижується, що, вірогідно, призводить до різкого підвищення концентрації простагландину Е, який збільшує чутливість матки до окситоцину, що стимулює її скорочення та ініціює пологові механізми. Для людей найбільш характерними годинами для настання процесу пологів є період з 00.00 до 5.00.

При постійному опроміненні світлом у нічні години профіль секреції мелатоніну зсувається на більш пізні години, а значить кількість і тривалість його впливу на організм у нічні години зменшуються, що призводить до виникнення хронічної втоми та підвищення збудливості. Потім під дією глюкокортикоїдів відбуваються незворотні процеси деградації секреторної тканини епіфіза та її заміщення паренхіматичними клітинами [36].

Висновки. Отже, упродовж останнього десятиліття підвищений інтерес дослідників до вивчення фізіологічної ролі мелатоніну в репродуктивній функції достатньо підтвердив не тільки його хронотропну активність, а й ряд інших фармакологічно цінних властивостей, що визначають оптимальний перебіг вагітності й пологів, та є перспективними для розробки нових підходів щодо застосування цього гормону в акушерстві. У той же час вже наявні дані, що вказують на необхідність звернення особливої уваги на підтримку в акушерсько-гінекологічних стаціонарах світлового режиму, потрібного для ендогенної продукції мелатоніну в жінок.

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.
2. Patel S, Rahmani B, Gandhi J, Seyam O, Joshi G, Reid I, et al. Revisiting the pineal gland: a review of calcification, masses, precocious puberty, and melatonin functions. *Int J Neurosci.* 2020 May;130(5):464-75. doi: 10.1080/00207454.2019.1692838.
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.

4. Грищенко ВІ. Роль епіфіза в фізіології і патології жіночої половий 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.
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.
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. 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, et al. 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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
25. 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 May;38(2):65-72. doi: 10.1080/10641955.2019.1581215.

26. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai J, Mammoto T, Kim YM, et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med.* 2006 Jun;12(6):642-9. doi: 10.1038/nm1429.
27. Rana S, Karumanchi SA, Levine RJ, Venkatesha S, Rauh-Hain JA, Tamez H, et al. 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.
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 JY, Merchan J, Lim KH, 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.
31. Nakamura Y, Tamura H, Kashida S, Takayama H, Yamagata Y, Karube A, et al. 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.
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.
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, Andriets OA, Andriets AV, Yuzko OM. Melatonin Levels Decrease in the Umbilical Cord in Case of Intrauterine Growth Restriction. *J Med Life.* 2020 Oct-Dec;13(4):548-53. doi: 10.25122/jml-2020-0128.

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.
2. Patel S, Rahmani B, Gandhi J, Seyam O, Joshi G, Reid I, et al. Revisiting the pineal gland: a review of calcification, masses, precocious puberty, and melatonin functions. *Int J Neurosci.* 2020 May;130(5):464-75. doi: 10.1080/00207454.2019.1692838.
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.
4. Grishchenko VI. Rol' epifiza v fiziologii i patologii zhenskoy polovoy sistemy. *Khar'kov: Vishcha shkola;* 1979. 248 s. [in Russian].
5. Ivanov SV. Vozrastnaya morfologiya epifiza cheloveka: prizhiznennoye issledovaniye. *Uspekhi 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.
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.
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, Delagrangre 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. 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, et al. 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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
25. 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 May;38(2):65-72. doi: 10.1080/10641955.2019.1581215.
26. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai J, Mammoto T, Kim YM, et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med*. 2006 Jun;12(6):642-9. doi: 10.1038/nm1429.
27. Rana S, Karumanchi SA, Levine RJ, Venkatesha S, Rauh-Hain JA, Tamez H, et al. 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.
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 JY, Merchan J, Lim KH, 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;111:649-58. 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.

31. Nakamura Y, Tamura H, Kashida S, Takayama H, Yamagata Y, Karube A, et al. 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.
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.
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):548-53. doi: 10.25122/jml-2020-0128.

MELATONIN AND MISCARRIAGE

Abstract. Spontaneous abortions (abortion up to 22 weeks of gestation since the last menstrual cycle or with a fetal weight of less than 500.0 g) occur in 15-20% of the total number of registered pregnancies. The incidence of miscarriages increases up to 15% in women under 25 and to 35% and more in women over 38. Causes of miscarriages can be divided into two categories: those which associated with chromosomal abnormalities and those which associated with disruption of the intrauterine environment.

Some studies have shown the influence of systematic and placental oxidative stress in the pathophysiology of abortion and repeated «stop» of pregnancy. Lack of antioxidant protection leads to recurrent abortions. Membranes' damages with the production of lipid peroxides, which are induced by reactive oxygen species (ROS), as well as due to certain disorders or disorganization, immediately cause abortion. There are versions that pineal insufficiency may be associated with spontaneous abortions, even in cases where there are no chromosomal abnormalities and structural disorders of the uterus. This hypothesis is based on the fact that melatonin is a strong antioxidant which binds free radicals and its concentration normally increases significantly during pregnancy and in pinealectomy rats the frequency of miscarriages increases. Melatonin has an immunomodulatory effect. It stimulates the secretion of progesterone, which reduces the degree of uterine contraction and prevents immunological rejection of the trophoblast, inhibits the synthesis of prostaglandins, which can potentially induce uterine contractions. Pinealectomy leads to a significant reduction of circulating in blood melatonin level and to abortion in rats.

Key words: melatonin, pregnancy, miscarriage.

Відомості про авторів:

Пушкашу Анастасія Василівна – аспірант кафедри акушерства та гінекології закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці;

Юзько Олександр Михайлович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри акушерства та гінекології закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці.

Information about the authors:

Pushkashu Anastasia V. – Postgraduate Student of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Bukovinian State Medical University, Chernivtsi;

Yuzko Oleksandr M. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Bukovinian State Medical University, Chernivtsi.

Надійшла 07.11.2022 р.

Рецензент – проф. Р. С. Булик (Чернівці)