

УДК 618.3-06:612.826.33.015.22  
DOI: 10.24061/1727-0847.22.1.2023.05

**А. В. Пушкашу, А. В. Семеняк**

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

## РОЛЬ МЕЛАТОНІНУ ПРИ УСКЛАДНЕНОМУ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ

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

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

**Матеріал і методи.** Сформовано дві групи: I основна – 40 вагітних з РХГ, II контрольна – 44 здорових вагітних. Проведено акушерське дослідження, імуноферментне для визначення МТ, УЗД. Статистичний аналіз за загальноприйнятими методами варіаційної статистики.

Схвалення наукової роботи отримано від Біоетичної комісії Буковинського державного медичного університету (Україна).

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

**Висновки.** За наявності РХГ до 1,0 см кількість МТ з розвитком вагітності знижується, що можна використовувати як прогностичний маркер діагностики ускладнень вагітності. Зростання кількості МТ при розмірах РХГ більше 1,0 см можна розцінювати як компенсаторне підвищення для збереження вагітності та регулюючий вплив на подальший перебіг вагітності.

**Ключові слова:** мелатонін, ретрохоріальна гематома, загроза переривання вагітності.

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

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

МТ має амфільні властивості, що дозволяє легко проникати через усі мембрани, надсилати фотоперіодичну інформацію плоду, впливати на диференціювання тканин і гормональний метаболізм [6, 7]. Плацентарна тканина характеризується дуже сильним зв'язком між двома її компонентами: мононуклеарним цитотрофобластом ворсинок і багатоядерним синцитіотрофобластом. 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 [8], які використовуються плацентою для підтримки балансу між цитотрофобластом ворсинок і синцитіотрофобластом, отже, сприяє нормальному розвитку плаценти [9]. Злиття цитотрофобластів ворсинок клітин утворює синцитіотрофобласт за допомогою регульованого МТ процесу [10].

Крім того, плацентарний МТ взаємодіє з рецепторами МТ1 і МТ2 та активними формами кис-

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

У дослідженні на тваринах і людях встановлено кореляцію між циркадним годинником та імунною системою, оскільки через модуляцію відповідей Т-клітин МТ позитивно впливає на зниження різних захворювань запального походження, включаючи недоношені пологи, гестаційний діабет і преєклампсію. Підкреслюється, що МТ є потужним з точки зору циркадної регуляції проліферації лімфоцитів, посилення фагоцитозу та стимулювання виробництва цитокінів [14-17].

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

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

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

У дорослих рівень МТ залишається низьким протягом дня. Звечора рівні починають зростати, досягаючи піку між 02:00 і 03:00, а потім знову падають до низьких денних концентрацій уранці. Виробництво МТ вище у вагітних, ніж у невагітних, значно зростає під час вагітності з найвищим

рівнем у третьому триместрі та різко знижується після пологів. Значне підвищення рівня МТ у сироватці крові відбувається через 24 тижні після імплантації, знову зростаючи через 32 тижні. Ці результати свідчать про те, що плацента є основним джерелом МТ під час вагітності та підтримує фізіологічну роль МТ під час вагітності. Оскільки плацента відіграє ключову роль у численних патологіях вагітності, виробництво МТ плацентою вивчалось в контексті вагітності з високим ризиком [22, 23].

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

Отже, в останнє десятиліття підвищений інтерес дослідників до вивчення фізіологічної ролі МТ у репродуктивній функції дав достатньо доказів не тільки щодо його хронотропної активності, а й інших фармакологічно цінних властивостей, що визначають оптимальний перебіг вагітності й пологів, і відповідно робить перспективним розробку нових підходів до його застосування в акушерстві.

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

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

**Мета дослідження:** оцінити МТ у крові вагітних до 12-ти тижнів вагітності із загрозою переривання, яка проявлялася кров'янистими виділеннями чи формуванням ретрохоріальної гематоми (РХГ).

**Матеріал і методи.** Відповідно до мети пацієнтки розподілені на дві групи: I група основна

(ОГ) – 40 вагітних з ознаками загрози переривання вагітності, зокрема, наявність кров'янистих виділень чи РХГ, II група контрольна (КГ) – 44 вагітних без ускладнень у першому триместрі вагітності. Жінок, які працювали вночі, серед пацієнток не було.

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

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

З метою визначення показників мелатоніну в крові вагітних використовуються набори Melatonin ELISA. Принцип аналізу ґрунтується на імуоферментній взаємодії. Середнє значення МТ у сироватці: 03:00 18,5-180 пг/мл, 08-00 3,8-80,4 пг/мл, у першому триместрі вагітності до 611.4 пг/мл, другому до 1246 пг/мл, третьому до 1372 пг/мл (Ejaz H. et al., 2021), після пологів до 158 пг/мл (Biran V., 2019).

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

Схвалення наукової роботи було отримано від Біоетичної комісії Буковинського державного медичного університету (Україна). Обробку персо-

нальних даних здійснювали після отримання інформованої згоди пацієнтки.

#### Результати досліджень та їх обговорення.

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

Беручи до уваги те, що вагітні із загрозою переривання були в різному терміні вагітності, а вагітні КГ у межах 10-12 тижнів, нами сформовано три підгрупи в ОГ. Доцільність формування трьох підгруп обумовлена проведенням якісного статистичного аналізу та динамічним спостереженням за змінами МТ у крові залежно від терміну вагітності. Отже, 1 підгрупа ОГ (IПГ ОГ) – це 23 вагітні у терміні 10-12 тижнів, 2 ПГ ОГ – 13 вагітних у 8-9 тижнів і 3 ПГ ОГ – 4 вагітних у 5-6 тижнів вагітності. Три підгрупи сформовано у процесі роботи, оскільки відомо, що рівень МТ повинен зростати з терміном вагітності, через синтез у хоріон-плаценти. Дані літератури суперечливі, тому ми проводили визначення МТ упродовж першого триместру, починаючи з 5 тижнів вагітності.

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

Таблиця 1

#### Дані анамнезу у вагітних основної та контрольної груп

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

У результаті роботи виявлено, що показник рівня МТ залежить від розмірів РХГ, тому нами проводився розрахунок МТ з розмірами гематоми до 1,0 см, понад 1,0 см і третя група, де мало місце крайове відшарування хоріону (табл. 2).

Встановлено, що РХГ до 1,0 см спостерігається майже вдвічі частіше, ніж понад 1,0 см у терміні 8-12 тижнів та вдвічі рідше у терміні 5-6 тижнів. Щодо крайового відшарування, спостерігається незначна тенденція.

Таблиця 2

#### Розміри ретрохоріальної гематоми в основній групі залежно від терміну вагітності

Підгрупи	До 1,0 см, n (%)	Більше 1,0 см, n (%)	Крайове відшарування, n (%)
10-12 (n=23)	15 (65,2)	6 (26,1)	2 (8,7)
8-9 (n=13)	7 (53,8)	5 (38,5)	1 (7,7)
5-6 (n=4)	1 (25)	2 (50)	1 (25)
Всього	23	13	4

Наступним етапом роботи було визначення МТ у вагітних з різними розмірами РХГ. Встановлено достовірне зниження МТ у всіх підгрупах основної групи. Також встановлено зниження рівня МТ при збільшенні терміну вагітності, що можна використовувати як прогностичний маркер ускладнень вагітності у першому триместрі. У випадку гематом до 1,0 см достовірне зниження МТ, чого не спостерігається при гематомах більше 1 см, які є більш небезпечними для вагітності. Дані можуть свідчити про компенсаторне підвищення МТ при загрозованих станах для подальшого збереження вагітності.

У ІПГ ОГ у випадку РХГ до 1,0 см подальший нормальний перебіг вагітності та пологи у 7

(44,7 %), тобто менше половини, у всіх інших випадках вагітність і пологи ускладнені, більше 1,0 см у 50 % нормальний перебіг вагітності та пологів.

У випадку РХГ до 1,0 см з подальшим нормальним перебігом вагітності та пологів маємо достовірно нижчий рівень МТ 60,06 пг/мл, де вагітність і пологи ускладнені, 66,07 пг/мл, відповідно. У такому випадку за наявності РХГ визначення МТ може бути прогностичною ознакою для подальшого ведення вагітності.

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

Таблиця 3

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

	КГ (n=44)	ОГ	До 1,0 см	Більше 1,0 см	Крайове відшарування
КГ	124,27±9,12	-	-	-	-
ОГ 10-12 т.в.	-	(n=23) 79,03±9,61**	(n=15) 63,61±12,08**	(n=6) 93,98±14,52*	(n=2) 92,08±10,39*
ОГ 8-9 т.в.	-	(n=13) 84,69±23,11*	(n=7) 59,31±10,32**	(n=5) 127,7±52,04	(n=1) 47,3
ОГ 5-6 т.в.	-	(n=4) 93,78±17,44*	(n=1) 78,59	(n=2) 103,51±57,22	(n=1) 89,51

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

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

У 3 ПГ ОГ у випадку РХГ до 1,0 см у 1 (33,3 %) МТ 78,59 пг/мл нижче передлежання, більше 1,0 см у 2 (66,7 %) випадку, нормальний перебіг МТ 71,18 пг/мл, патологічний МТ 135,84 пг/мл.

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

Отже, у всіх випадках ускладненого перебігу вагітності та пологів за наявності РХГ спостерігається тенденція до підвищеного рівня МТ.

Хоріонічний гонадотропін: у вагітних ІПГ ОС 53,63 нг/мл, КГ 45,85 нг/мл. У вагітних 2 ПГ ОГ 47,68 нг/мл, 3 ПГ ОГ 40,55 нг/мл. Отже, достовірної різниці не виявлено, незважаючи на наявність

РХГ. Також не виявлено достовірної різниці при подальшому нормальному та ускладненому перебігу вагітності.

Нормальний рівень ХГ може бути доказом функціонування хоріону та збереження вагітності, незважаючи на достовірне зниження МТ. Підвищення рівня МТ при РХГ більше 1,0 см може бути обумовлено підвищенням синтезу як у хоріоні, так і ЦНС, як реакції на стрес для компенсації та нормалізації стану плода в екстремальних умовах порушення кровопостачання та подальшого розвитку вагітності. Тобто підвищення сонливості, втомлюваність у першому триместрі при ускладненому перебігу вагітності є важливими для компенсаторного підвищення МТ, що необхідно враховувати при веденні таких пацієток і надавати їм відповідні рекомендації щодо повноцінного відпочинку та сну.

Результати вагітності та пологів є доволі цікавими. Ми розглядали КГ як групу здорових вагітних, у яких перший триместр вагітності перебігав без ускладнень, однак результати подальшого перебігу вагітності та пологів є не втішними в обох групах. Відмінним є наявність дисфункції плаценти та син-

дрому затримки розвитку плоду, що підтверджує нашу гіпотезу щодо компенсаторного підвищення МТ при загрозливих станах, а також підвищена кіль-

кість ускладнень у ОГ. Звертає увагу також факт підвищеного рівня МТ у контрольній групі у випадках подальшого ускладненого перебігу (табл. 4).

Таблиці 4

## Результати вагітності та пологів

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

**Висновки.** 1. Рівень мелатоніну за наявності ретрохоріальної гематоми у першому триместрі є достовірно нижчим, з розвитком вагітності знижується до 16 %, що може бути прогностичною ознакою і є відмінним від хоріонічного гонадотропіну, зміни якого є недостовірними. 2. У випадку ретрохоріальної гематоми до 1,0 см у будь-якому терміні вагітності до 12 тижнів спостерігається достовірно нижчий рівень мелатоніну ( $p < 0,001$ ), ніж при гематомі більше 1,0 см, де не встановлено достовірної різниці. 3. Натомість при ускладненому перебігу

вагітності та пологів рівень мелатоніну є вищим, ніж при нормальному перебігу, що можна розцінювати як компенсаторне підвищення для збереження вагітності. 4. Якщо взяти до уваги те, що рівень мелатоніну є вищим при ускладненому перебігу вагітності та пологів і при гематомі більше 1,0 см, не відрізняється достовірно від контрольної групи, можна зробити висновок, про регулюючий вплив мелатоніну на подальший перебіг вагітності.

**Перспективи подальших досліджень.** У подальшому планується дослідження рівня серотоніну.

## References

1. Opie LH, Lecour S. Melatonin has multiorgan effects. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2016;2:258-65.
2. Voiculescu SE, Zygouropoulos N, Zahi CD, Zagrean AM. Role of melatonin in embryo fetal development. *J Med Life.* 2014;7:488-92.
3. Slominski AT, Zmijewski MA, Semak I, Kim TK, Janjetovic Z, Slominski RM, et al. Melatonin, mitochondria, and the skin. *Cell Mol. Life Sci.* 2017;74:3913-3925.
4. Back K, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin biosynthesis in plants: Multiple pathways catalyze tryptophan to melatonin in the cytoplasm or chloroplasts. *J. Pineal Res.* 2016;61:426-37.
5. Carloni S, Proietti F, Rocchi M, Longini M, Marseglia L, D'Angelo G, et al. Melatonin pharmacokinetics following oral administration in preterm neonates. *Molecules* 2017;22:2115.
6. Emet M, Ozcan H, Ozel L, Yayla M, Halici Z, Hacimuftuoglu A. A review of melatonin, its receptors and drugs. *Eurasia J Med.* 2016;48:135-41.
7. Sagrillo-Fagundes L, Soliman A, Vaillancourt C. Maternal and placental melatonin: Actions and implication for successful pregnancies. *Minerva Ginecol* 2014;66:251-66.
8. Reiter RJ, Tan DX, Korkmaz A, Rosales-Corral SA. Melatonin and stable circadian rhythms optimize maternal, placental and fetal physiology. *Hum Reprod Update.* 2014;20:293-307.
9. Vangrieken P, Remels AHV, Al-Nasiry S, Bast A, Janssen GMJ, von Rango U, et al. Placental hypoxia-induced alterations in vascular function, morphology, and endothelial barrier integrity. *Hypertens Res.* 2020;43:1361-74.

10. Garcia JJ, Lopez-Pingarron L, Almeida-Souza P, Tres A, Escudero P, Garcia-Gil FA, et al. Protective effects of melatonin in reducing oxidative stress and in preserving the fluidity of biological membranes: A review. *J. Pineal Res.* 2014;56:225-37.
11. 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.* 2021;11:623038.
12. Genario R, Morello E, Bueno AA, Santos HO. The usefulness of melatonin in the field of obstetrics and gynecology. *Pharmacol. Res.* 2019;147:104337.
13. Sagrillo-Fagundes L, Assunção Salustiano EM, Ruano R, Markus RP, Vaillancourt C. Melatonin modulates autophagy and inflammation protecting human placental trophoblast from hypoxia/reoxygenation. *J. Pineal Res.* 2018;65: e12520.
14. Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratinam S, Magee LA, de Groot CJM, Hofmeyr GJ. Pre-eclampsia. *Lancet* 2016;387:999-1011.
15. Ma 'ayeh M, Costantine MM. Prevention of preeclampsia. *Semin. Fetal Neonatal Med.* 2020;25:101123.
16. McKinney D, Boyd H, Langager A, Oswald M, Pfister A, Warshak CR. The impact of fetal growth restriction on latency in the setting of expectant management of preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016;214:395.e1-7.
17. Zhang Y, Sun CM, Hu XQ, Zhao Y. Relationship between melatonin receptor 1B and insulin receptor substrate 1 polymorphisms with gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* 2014;4:6113.
18. Carlomagno G, Minini M, Tilotta M, Unfer V. From Implantation to Birth: Insight into Molecular Melatonin Functions. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19:2802.
19. Xie F, Zhang J, Zhai M, Liu Y, Hu H, Yu Z, et al. Melatonin ameliorates ovarian dysfunction by regulating autophagy in PCOS via the PI3K-Akt pathway. *Reproduction.* 2021;162:73-82.
20. Tamura H, Takasaki A, Taketani T, Tanabe M, Kizuka F, Lee L, et al. Melatonin as a free radical scavenger in the ovarian follicle. *Endocr. J.* 2013;60:1-13.
21. Man GCW, Zhang T, Chen X, Wang J, Wu F, Liu Y, et al. The regulations and role of circadian clock and melatonin in uterine receptivity and pregnancy-An immunological perspective. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2017;78: e12715.
22. Swarnamani K, Davies-Tuck M, Wallace E, Mol BW, Mockler J. A double-blind randomised placebo-controlled trial of melatonin as an adjuvant agent in induction of labour (MILO): A study protocol. *BMJ Open.* 2020;10: e032480.
23. Yawno T, Mahen M, Li J, Fahey MC, Jenkin G, Miller SL. The Beneficial Effects of Melatonin Administration Following Hypoxia-Ischemia in Preterm Fetal Sheep. *Front. Cell. Neurosci.* 2017;11:296.
24. Olcese J, Beesley S. Clinical significance of melatonin receptors in the human myometrium. *Fertil. Steril.* 2014;102:329-35.
25. Rahman SA, Bibbo C, Olcese J, Czeisler CA, Robinson JN, Klerman EB. Relationship between endogenous melatonin concentrations and uterine contractions in late third trimester of human pregnancy. *J. Pineal Res.* 2019;66: e12566.
26. Huang B, Wang Y, Qin L, Wei Q, Liu N, Jiang M, et al. A functional polymorphism rs10830963 in melatonin receptor 1B associated with the risk of gestational. *Biosci. Rep.* 2019;39: BSR20190744.
27. Lin YW, Chen TY, Hung CY, Tai SH, Huang SY, Chang CC, et al. Melatonin protects brain against ischemia/reperfusion injury by attenuating endoplasmic reticulum stress. *Int. J. Mol. Med.* 2018;42:182-92.
28. Laste G, da Silva AA, 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;38:168-81.
29. Dumbell R, Matveeva O, Oster H. Circadian clocks, stress, and immunity. *Front. Endocrinol.* 2016;7:37.

## THE ROLE OF MELATONIN IN COMPLICATED PREGNANCY

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

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

Material and methods. Two groups were formed: 1st – 40 pregnant women with RCH, 2nd control– 44 healthy pregnant. Obstetric research, enzyme immunoassay to determine MT, and ultrasound were performed. Statistical analysis according to generally accepted methods of variational statistics.

The approval of the scientific work was obtained from the Bioethical Commission of the Bukovinian State Medical University (Ukraine).

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

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

**Key words:** melatonin; retrochorial hematoma; threat of abortion.

*Відомості про авторів:*

**Семеняк Аліна Вікторівна** – кандидат медичних наук, доцент кафедри акушерства та гінекології закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці;

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

*Information about the authors:*

**Semeniak Alina V.** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Obstetrics and Gynecology Department, Higher Education Institution, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi;

**Pushkashu Anastasiya V.** – postgraduate student of Obstetrics and Gynecology Department, Higher Education Institution, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi.

Надійшла 19.01.2023 р.

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