

УДК 577.17:618.39-092:616-053.32-036.8-085.357

Є.В. Петренко, О.О. Пампуха

Мелатонін: роль у патогенезі передчасних пологів та вплив на перинатальні наслідки в передчасно народжених дітей (огляд літератури)

Дніпровський державний медичний університет, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 4(96): 106-113; doi: 10.15574/PP.2023.96.106

For citation: Petrenko EV, Pampukha OO. (2023). Melatonin: role in the pathogenesis of premature birth and influence on perinatal outcomes in premature babies (literature review). Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(96): 106-113; doi: 10.15574/PP.2023.96.106.

Наведено огляд літератури щодо фізіологічної ролі та біосинтезу мелатоніну, його ролі в патогенезі передчасних пологів і впливу на перинатальні наслідки в передчасно народжених дітей. Дослідження усіх можливих ланок патогенезу передчасних пологів залишається актуальним питанням для вчених усього світу, адже, незважаючи на існуючий на сьогодні обсяг інформації, лікарі-акушери-гінекологи та лікарі-неонатологи продовжують щоденну боротьбу з ускладненнями як для жінок, що пережили передчасні пологи, так і для передчасно народжених малюків.

Мета — дослідити основні механізми впливу мелатоніну на перебіг нормальної вагітності та виникнення можливих ускладнень, зокрема, передчасних пологів, прееклампсії, затримки внутрішньоутробного росту плода.

Сучасні дослідники не обмежуються виявленням патогенетичних аспектів передчасних пологів, у яких задіяний мелатонін, тому в огляд також додано основні досягнення сучасної науки в контексті застосування екзогенного мелатоніну в лікуванні таких життєво небезпечних станів для передчасно народжених дітей, як гіпоксично-ішемічне ураження головного мозку, внутрішньошлуночкові крововиливи, неонатальний сепсис і бронхолегенева дисплазія.

Високий профіль безпечності та позитивні результати експериментальних досліджень використання мелатоніну в передчасно народжених тварин дають змогу припустити можливість застосування мелатоніну в антенатальній нейропротекції та терапії постнатальних ускладнень, таких як гіпоксично-ішемічне ураження мозку, неонатальний сепсис, бронхолегенева дисплазія.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: мелатонін, передчасні пологи, нейропротекція, неонатальний сепсис, бронхолегенева дисплазія.

Melatonin: role in the pathogenesis of premature birth and influence on perinatal outcomes in premature babies (literature review)

E.V. Petrenko, O.O. Pampukha

Dnipro State Medical University, Ukraine

A review of literature on the physiological role and biosynthesis of melatonin, its role in the pathogenesis of premature birth and the impact on perinatal outcomes in premature babies is given. The study of all possible links of the pathogenesis of premature birth remains an urgent issue for scientists all over the world, because despite the amount of information we have today, obstetrician-gynecologists and neonatologists continue the daily struggle with complications for women who have experienced premature birth, as well as for premature babies.

Purpose — to investigate the main mechanisms of melatonin's influence on the course of normal pregnancy and possible complications, such as: premature birth, preeclampsia, fetal growth restriction.

Modern researchers are not limited to identifying the pathogenetic aspects of premature birth in which melatonin is involved, therefore the review also includes the main achievements of modern science in the context of the use of exogenous melatonin in the treatment of such life-threatening conditions for prematurely born children as hypoxic-ischemic damage of brain, intraventricular hemorrhages, neonatal sepsis and bronchopulmonary dysplasia.

The high safety profile and positive results of experimental studies of melatonin in preterm animals suggest the possibility of using melatonin in antenatal neuroprotection and treatment of postnatal complications, such as hypoxic-ischemic brain damage, neonatal sepsis, and bronchopulmonary dysplasia.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: melatonin, premature birth, neuroprotection, neonatal sepsis, bronchopulmonary dysplasia.

Вступ

Передчасні пологи є основною причиною смерті новонароджених і дітей віком до 5 років [3]. Незважаючи на те, що перинатальні наслідки в передчасно народжених дітей значно поліпшилися з розвитком неонатології, ця когорта новонароджених все ще має вищий ризик коротко- і довгострокових ускладнень [1,4], таких як дитячий церебральний параліч,

аутизм, шизофренія, сліпота та втрата слуху [3]. Тому розроблення заходів профілактики передчасних пологів і нових стратегій лікування недоношених дітей залишається актуальним питанням.

Одним із нових напрямів досліджень є вивчення ролі мелатоніну в перебігу нормальної вагітності та патогенезі передчасних пологів, застосуванні мелатоніну в терапії передчасно

народжених дітей у контексті нейропротекції та поліпшенні інших перинатальних результатів у коротко- і довгостроковій перспективі.

Мета дослідження — узагальнити наукові дані щодо фізіологічної ролі мелатоніну, біосинтезу мелатоніну, його впливу на перебіг вагітності, дефіциту мелатоніну як фактора ризику акушерських ускладнень; визначити перспективи його застосування в контексті профілактики передчасних пологів, нейропротекції передчасно народжених дітей та поліпшення перинатальних наслідків при передчасних пологах.

Фізіологічна роль мелатоніну. Біосинтез мелатоніну

Мелатонін (5-метокси-N-ацетилтриптамін) є нейрогормоном, що походить від амінокислоти триптофану і секретується епіфізом, має сильні антиоксидантні властивості, здатний поглинати вільні радикали та стимулювати кілька антиоксидантних ферментів, у тому числі глутатіон, глутатіонредуктазу, пероксидазу і супероксиддисмутазу [3]. Також мелатонін бере участь у становленні біологічних ритмів, ендокринній регуляції, підтримці сну, формуванні імунної відповіді, має протизапальні та антиапоптотичні властивості [1].

Мелатонін реалізує власні функції за допомогою кількох механізмів. По-перше, він зв'язується з рецепторами мелатоніну 1A та 1B, які наявні в супрахіазматичних ядрах мозку та численних периферичних органах, включаючи сітківку, нирки, підшлункову залозу, кору надниркових залоз, імунну систему, матку та плаценту. По-друге, мелатонін може зв'язуватися з рецепторами підродини RZR/ROR ретиноїдних рецепторів, які регулюють багато процесів, у тому числі імунні реакції, метаболічні шляхи, ембріональний розвиток і циркадні ритми. Нарешті, мелатонін та його метаболіти, включаючи циклічний 3-гідроксимелатонін, можуть поглинати активні форми кисню (наприклад, супероксидний радикал, гідроксильний радикал і перекис водню) і тим самим захищати тканини від окисного пошкодження [13].

Хронобіотична молекула мелатоніну, індоламін, переважно синтезується в епіфізі хребетних у відповідь на фотоперіодичну інформацію, отриману через ретиногіпоталамічний шлях. Також можливий синтез мелатоніну в сітківці ока, кишечнику, яєчниках і мозку [13]. Екстрапінеальний синтез, імовірно, не підпорядковується циркадним ритмам, за винятком сітків-

ки, і переважно працює як локальний антиоксидант [3].

Пінеальний синтез синхронізується супрахіазматичним ядром гіпоталамуса залежно від циклу «світло-темрява» протягом 24 годин. Мелатонін переважно виробляється під час темної фази і максимальної концентрації в плазмі зазвичай досягає за 4–5 годин після настання темряви [1]. Світловий подразник активує меланопсин, що через ретиногіпоталамічний шлях викликає супресію синтезу мелатоніну. Як наслідок, під час денного світлового періоду рівень мелатоніну в плазмі крові низький або навіть не визначений [1].

У мелатоніну з біохімічної точки зору виділяють дві важливі функціональні групи, що визначають специфіку його дії та амфіфільність: 5-метоксигрупа і N-ацетил бічний ланцюг. Зокрема, завдяки своїм амфіфільним характеристикам мелатонін може дифундувати та легко перетинати всі морфофізіологічні бар'єри, такі як плацента або гематоенцефалічний бар'єр [1], і проникати в усі клітини організму, впливаючи на функцію різноманітних тканин.

Біосинтез мелатоніну включає чотири ферментативні процеси з використанням амінокислоти триптофану як вихідного субстрату. З триптофану під дією триптофангідроксилази утворюється 5-гідрокситриптофан. Серотонін, або 5-гідрокситриптамін, є наступним продуктом ферментативних перетворень, що утворюється з 5-гідрокситриптофану під дією 5-гідрокситриптофандекарбоксилази, ацетилюється до N-ацетилсеротоніну під дією арилалкіламіно-N-ацетилтрансферази. Нарешті, метилювання N-ацетилсеротоніну гідроксиіндол-О-метилтрансферазою утворює мелатонін [20].

Ритмічна секреція ендогенного мелатоніну з'являється приблизно у віці 2–3 місяців у доношених новонароджених [6,7], тоді як нічний рівень мелатоніну може нормалізуватися навіть за 48 годин після народження [1]. У недоношених новонароджених спостерігається затримка секреції мелатоніну, яка зберігається до 8–9 місяців [8].

Антенатально мелатонін від матері до плода проникає через плаценту. У разі відсутності материнського мелатоніну поява циркадних ритмів залежить головним чином від неврологічного дозрівання [10].

Після народження неврологічна мережа, відповідальна за секрецію мелатоніну, не зріла,

хоча такі структури, як супрахіазматичні ядра та шишкоподібна залоза добре функціонують антенатально [6].

Під час вагітності пікова концентрація мелатоніну в сироватці крові вночі дещо знижується між I і II триместрами, потім починає збільшуватися після 24 тижнів вагітності, поки не досягне максимальної концентрації наприкінці вагітності [13].

Втрата вагітності в деяких випадках пов'язана з імунологічними порушеннями та окисним стресом. Точний механізм, за допомогою якого плід уникає імунного відторгнення матір'ю, залишається нез'ясованим, однак є все більше доказів, які пов'язують циркадний годинник і мелатонін із вагітністю та синхронним програмуванням імунної системи під час вагітності [15].

Мелатонін ритмічно виробляється клітинами плаценти і пов'язаний з проліферацією лімфоцитів та продукцією цитокінів. Репродуктивні порушення, у тому числі звичне невиношування вагітності та прееклампсія, пов'язані зі змінами в кількості та активності природних кілерів (НК-клітин), регуляторних Т-лімфоцитів, співвідношення Т-хелперів 1 / Т-хелперів 2 і Т-хелперів 17 [5].

Природні кілери матки становлять більшість популяції лімфоцитів під час лютеїнової фази та раннього періоду вагітності. Децидуальні клітини сигналізують про активацію резидентних імунних клітин і залучення макрофагів, моноцитів, нейтрофілів і НК-клітин, лейкоцити також підвищують рівні фактора некрозу пухлин α (ФНП- α) та інтерлейкіна-6 на додаток до синтезу більшої кількості простагландинів для скорочення матки. Ритм синтезу мелатоніну синхронно корелює зі співвідношенням Т-хелперів 1 / Т-хелперів 2 в підтримці виживання плода, водночас індукуючи попередники Т-лімфоцитів, впливаючи на функцію моноцитів і збільшуючи активність НК-клітин, тоді як підвищення рівня інтерлейкіна-2, інтерлейкіна-6, інтерлейкіна-12 та інтерферону- γ може бути відповідальним за функціональне посилення НК-клітин [5].

Макрофаги є другою підмножиною імунних клітин у децидуалізованих тканинах. Базуючись на вродженому імунитеті, дослідження *in vivo* та *in vitro* показують, що мелатонін сприяє інгібіторній дії на експресію рецепторів CD8 і циклооксигенази-2 у макрофагах, водночас посилюючи прозапальні цитокіни (наприклад,

ФНП- α та інтерлейкін-1). Як мелатонін впливає на імунну толерантність через регуляцію децидуальних макрофагів, ще належить визначити [5].

Низький рівень мелатоніну як фактор ризику передчасних пологів та інших ускладнень вагітності

Змінна робота під час вагітності пов'язана з високим ризиком спонтанних викиднів, передчасних пологів, затримки росту плода і/або малої маси тіла при народженні [7].

Зовсім нещодавно автори одного дослідження [7] дійшли висновку, що нічні робочі зміни та постійний вплив штучного освітлення в нічний час може стати фактором ризику передчасних пологів і відповідно несприятливих наслідків здоров'ю новонароджених. І навпаки, застосування мелатоніну під час вагітності значно збільшує тривалість вагітності та масу тіла дітей при народженні [7].

На сьогодні ефективної терапії для запобігання передчасним пологам і поліпшення перинатальних результатів немає, оскільки точні етіологічні фактори передчасних пологів ще не виявлені. Незважаючи на це, деякі експериментальні дані показують, що інфікування матері та запалення є ключовими факторами передчасних пологів. Приблизно 40% усіх передчасних пологів припадає на випадки внутрішньоутробного інфікування [18]. Бактеріальна інфекція в матці, плаценті і тканинах плода стимулює синтез цитокінів і хемокінів лейкоцитами та іншими клітинами, що призводить до вивільнення простагландинів, оксиду азоту і матриксних металопротеїназ [11]. Повідомляється, що простагландини, оксид азоту та ФНП- α головним чином відповідають за передчасні пологи на кількох моделях гризунів, а також у людини [1].

Високий рівень мелатоніну в плазмі крові на пізніх термінах вагітності сприяє збереженню вагітності шляхом стимулювання вироблення прогестерону та інгібування синтезу ПГ [6].

У мишей мелатонін має захисний вплив при дії ліпополісахаридами від індукованої смерті плода, затримки внутрішньоутробного росту [8].

Отже, мелатонін може бути перспективним препаратом для ведення передчасних пологів, оскільки він знижує рівні простагландинів, оксиду азоту, інтерлейкіна-1 β , інтерлейкіна-6, циклооксигенази-2 і ФНП- α [2].

Мелатонін важливий для нормального розвитку і функціонування плаценти. Ця функція

стає можливою завдяки експресії рецепторів мелатоніну плацентою на ранніх термінах вагітності та синтезу мелатоніну в тканинах плаценти. Мелатонін взаємодіє з рецепторами, щоб зменшити окисне пошкодження плаценти [5]. Така роль мелатоніну у функціонуванні плаценти зумовила необхідність дослідження участі цього нейрогормону в плацента-асоційованих ускладненнях вагітності, таких як преєклампсія та затримка внутрішньоутробного росту плода, які також є незалежними факторами ризику передчасних пологів [11].

Експериментальні дані підтверджують роль мелатоніну в забезпеченні адекватної плацентарної перфузії, запобіганні пошкодженню судин, запаленню та місцевому окислювальному стресу. При преєклампсії знижується експресія мелатонінсинтезуючих ферментів, рівня мелатоніну та рецепторів мелатоніну в плаценті. Мелатонін знижує рівень активних форм у тканинах при преєклампсії, його можна вважати корисним як природний ад'ювант для лікування преєклампсії. Також мелатонін знижує секрецію асоційованої з преєклампсією молекули — розчинної fms-подібної тирозинкінази-1 [11].

Nobson та співавт. показують, що додавання мелатоніну до основної терапії при ранній преєклампсії подовжує вагітність і знижує дозування антигіпертензивних препаратів, припускаючи, що, імовірно, відбудеться нова та багатообіцяюча зміна підходів терапії преєклампсії [14].

Виявлено, що при затримці росту плода значно знижується концентрація мелатоніну в крові матері, а це призводить до посилення запальної відповіді та підвищення рівня протизапальних цитокінів, що суттєво впливає на перебіг затримки росту плода [2].

У дослідженні «випадок-контроль» [2] вивчали, чи відрізняється рівень мелатоніну, цитокінів і плацентарного фактора росту в пуповинній крові після народження в разі затримки росту плода порівняно з плодами без цього ускладнення вагітності. У дослідженні взяли участь 14 жінок, вагітність яких ускладнилася затримкою росту плода. Контрольну групу становили 13 жінок, які мали неускладнений перебіг вагітності. Зрештою, автори підтвердили, що рівні мелатоніну та плацентарного фактора росту в пуповинній крові вагітних із затримкою росту плода були значно зниженими порівняно з пацієнтками з неускладненою вагітністю. Імовірно, це викликано зміненим синтезом ме-

латоніну плацентою. Необхідні подальші дослідження, щоб підтвердити цю кореляцію та можливість застосування мелатоніну як нового модулятора функції плаценти.

Автори [1] доводять, що рівень мелатоніну в крові значно знижується при плацентарній недостатності, що проявляється внутрішньоутробною затримкою росту плода. Посилення прозапального імунітету, що проявляється в підвищенні рівнів ФНП- α , інтерлейкіна-1- β та інтерлейкіна-6, підвищення сироваткової концентрації протизапальних цитокінів, таких як інтерлейкін-4 та інтерлейкін-10, можна пояснити активацією компенсаторних механізмів, які знижують ризик передчасних пологів.

В іншому дослідженні [3] автори зазначають, що рецептори мелатоніну 1A і 1B значно менше експресуються в плацентарній тканині в тому випадку, якщо вагітність ускладнена плацентарною недостатністю, що проявляється затримкою росту плода.

Науково обґрунтовано патогенетичну роль низького рівня мелатоніну в розвитку гестаційного цукрового діабету та асоційованих із ним ускладнень вагітності та росту плода [17]. При гестаційному діабеті зниження рівня мелатоніну збільшує транспортування глюкози до ембріонів, що може підвищувати окиснення клітин шляхом зменшення поглинання вільних радикалів. Такий окисний стрес може бути прямим наслідком гіперглікемії, що може призводити до різних діабетичних ембріопатій [17].

Нещодавні дослідження [11,17] показують, що поліморфізм гена рецептора мелатоніну 1B може впливати на секрецію інсуліну та сприйняття глюкози підшлунковою залозою, викликаючи гестаційний цукровий діабет. У дослідженні [17] встановлено, що рецептор мелатоніну 1B, імовірно, бере участь у регуляції гомеостазу глюкози під час вагітності, а також доведено, що зниження рівня мелатоніну корелює з підвищеним ризиком глікемічного розладу, а введення мелатоніну, навпаки, знижує ризик глікемічного розладу [17].

Потенціал застосування мелатоніну як нейропротектора в передчасно народжених дітей

Незважаючи на те, що рівень смертності після передчасних пологів неухильно знижується з часом, у недоношених дітей продовжують фіксуватися дуже високі показники порушень нервового розвитку, у тому числі серйозні рухові розлади, такі як дитячий церебральний параліч [23].

Останнім часом захисні можливості мелатоніну та його антиоксидантна дія вивчаються при багатьох нейродегенеративних розладах, таких як хвороба Альцгеймера, хвороба Хантінгтона, паркінсонізм, ішемічний інсульт та інші ураження головного мозку в дорослих [23].

Екзогенний мелатонін може бути профілактичним засобом для плодів із високим ризиком перинатальної гіпоксії, оскільки легко проникає через плаценту. Для підтвердження цієї гіпотези проведено низку експериментальних досліджень на тваринах.

У передчасно народжених овець інфузія низьких доз мелатоніну матері асоціювалася зі швидшим відновленням активності на електроенцефалограмі, віддаленим початком судом, поліпшенням виживання зрілих олігодендроцитів і зниженням активації мікроглії в перивентрикулярній білій речовині [16].

У дослідженні на новонароджених поросятах лікування високими дозами мелатоніну (18 мг/кг) у поєднанні з терапевтичною гіпотермією значно поліпшувало відновлення активності на електроенцефалограмі, покращувало церебральний енергетичний метаболізм, що спостерігалось за допомогою магнітно-резонансної спектроскопії, і зменшувало загибель TUNEL-позитивних клітин після асфіксії [19]. Введення високих доз мелатоніну (5 мг/кг/годину протягом 6 годин), розчиненого в етанолі, розпочате одразу після гіпоксично-ішемічного ураження мозку постнатально в народжених поросят, значно посилювало нейропротекцію від терапевтичної гіпотермії, як за результатами магнітно-резонансної спектроскопії маркерів анаеробного стресу, так і за даними патологогістологічного дослідження [20]. Коли мелатонін без етанолу, але з допоміжними речовинами, які вважаються безпечними для використання в новонароджених, був введений новонародженим поросяткам через 2 та 26 годин після гіпоксично-ішемічного ураження мозку в поєднанні з гіпотермією протягом від 2 до 26 годин, локалізовані адаптивні захисні ефекти спостерігалися в сенсомоторній корі, але не досліджувалися інші ділянки кори, підкірки або білої речовини [23]. Ці дослідження показують, що комбінація мелатоніну та етанолу має потенціал для ефективного зменшення пошкодження мозку після гіпоксично-ішемічного ураження мозку, як у недоношених, так і в доношених тварин, зокрема свиней. Питання в тому, чи буде ета-

нол коли-небудь розглядатися як прийнятний препарат для випробування в якості нейропротекторної терапії в недоношених дітей.

Показано, що профілактичне лікування матері мелатоніном було корисним на мишачій моделі зі зменшенням частоти передчасних пологів і уражень головного мозку, які спостерігалися, коли вагітні миші отримували мелатонін перед індукцією запалення за допомогою ліпополісахариду [12]. Попереднє лікування мелатоніном було пов'язане зі зниженням прозапальних цитокінів у матці та плаценті, а також зі значним зниженням індукованого ліпополісахаридами фетального нейрозапалення. Мелатонін, який вводили в комбінації з еритропоетином, запобігав постгеморагічній гідроцефалії недоношених щурів [10]. У цьому дослідженні пренатальний хоріоамніоніт був викликаний на 18-ту добу розвитку ембріона транзитною оклюзією маткової артерії на 60 хвилин з наступною інтраамніотичною ін'єкцією ліпополісахариду. У першу добу після пологів внутрішньошлункові крововиливи індукували шляхом ін'єкції лізованих еритроцитів у бічні шлуночки. Новонароджені щури отримували 6 доз еритропоетину і 9 доз мелатоніну (20 мг/кг). Комбіноване лікування еритропоетином і мелатоніном запобігало розвитку багатьох ознак постгеморагічної гідроцефалії недоношених, включаючи макроцефалію, затримку нейророзвитку та зменшення вентрикуломегалії. Однак у цьому дослідженні еритропоетин і мелатонін не використовувалися як окремі методи лікування, тому відносний внесок мелатоніну визначити неможливо [10].

Дослідження за участю доношених новонароджених із гіпоксично-ішемічною енцефалопатією показало, що п'ять ентральних доз мелатоніну (10 мг/кг), які вводили в поєднанні з терапевтичною гіпотермією, зменшували частоту судом та аномалії білої речовини на магнітно-резонансній томографії у віці двох тижнів і поліпшували виживання без неврологічних відхилень за шість місяців після народження [12]. Про подальше спостереження автори не повідомляли.

З доклінічних і клінічних даних очевидно, що мелатонін має безпечний профіль принаймні для коротких схем. Високі дози внутрішньовенного мелатоніну не викликають седації побічних ефектів [16].

Жодне з досліджень на тваринах не показує побічних ефектів мелатоніну, пов'язаних із лікуванням, а також немає жодних повідомлень про серйозні ускладнення за тривалого застосування мелатоніну в лікуванні дітей і дорослих, хоча кількість повідомлень ще недостатня для остаточних висновків [16].

Незважаючи на перспективне клінічне застосування мелатоніну в новонароджених, залишається кілька запитань без відповіді щодо фармакокінетики цього препарату. Крім того, тривають подальші дослідження метаболітів мелатоніну, які необхідні для характеристики їхніх біологічних функцій, користі та потенційного ризику їхнього впливу в новонароджених [20].

Інші потенційні впливи мелатоніну на поліпшення перинатальних результатів

Сепсис є основною причиною захворюваності та смертності в новонароджених, як у передчасно народжених, так і в народжених у термін, із рівнем захворюваності 1–10 випадків на 1000 живонароджених. Рівень смертності досягає 20% у дуже недоношених новонароджених [9]. Відповідно до методичних рекомендацій Міжнародної консенсусної конференції з педіатричного сепсису [9], неонатальний сепсис визначається як клінічний синдром, що характеризується наявністю як інфекції, так і системного синдрому запальної відповіді і викликає серйозні неврологічні ускладнення, а також вторинну гіпоксемію внаслідок септичного шоку, легеневої гіпертензії. Ендогенні концентрації мелатоніну в крові вищі в новонароджених із пізнім початком сепсису [11], його застосування як ад'ювантної терапії в лікуванні сепсису пов'язане з поліпшенням клінічних і лабораторних результатів [11].

Автори [18] опублікували дослідження про сприятливий ефект мелатоніну в лікуванні неонатального сепсису, у 40 новонароджених з основної групи, які отримували мелатонін, відмічалася значне поліпшення клінічного стану та показників сироватки крові порівняно з контрольною групою.

Огляд і метааналіз [9] трьох різних досліджень серед новонароджених, які отримували мелатонін як додаткову терапію при неонатальному сепсисі, показав статистично значуще зниження рівня С-реактивного білка в сироватці у групі дослідження, при добовій ад'ювантній терапії мелатоніном також спостерігалася значне поліпшення клінічного

стану новонароджених порівняно з контрольною групою.

Бронхолегенева дисплазія (БЛД), хронічне захворювання легень, що потребує дихальної підтримки при народженні, найчастіше з'являється в передчасно народжених дітей у терміні гестації <29 тижнів [22]. У світлі наукових досягнень у галузі неонатології з'явилися нові ефективні перинатальні стратегії для боротьби з БЛД, наприклад, нові препарати сурфактантів, застосування глюкокортикостероїдів та неінвазивної вентиляції легень [21]. Незважаючи на це, БЛД залишається одним із найпоширеніших ускладнень, пов'язаних із недоношеністю [22].

Нещодавно проведене рандомізоване клінічне дослідження за участю 100 недоношених новонароджених, які страждали від важкого респіраторного дистрес-синдрому та перебували на штучній вентиляції легень [24], показало, що в досліджуваній групі, яка отримувала мелатонін, значно скоротилася тривалість перебування новонароджених у кюветі і помітно зменшився розвиток встановлених БЛД порівняно з недоношеними новонародженими контрольної групи [24], що вказало на те, що мелатонін можна застосовувати як допоміжний засіб для профілактики БЛД у недоношених новонароджених.

В іншому клінічному випробуванні автори повідомили, що рівні запальних маркерів, у тому числі інтерлейкін-6, інтерлейкін-8 і ФНП-α, були значно вищими в недоношених новонароджених із респіраторним дистрес-синдромом, тоді як лікування мелатоніном може блокувати ці запальні компоненти і, ймовірно, зменшить тяжкість цього синдрому в недоношених новонароджених [24].

Висновки

Мелатонін відіграє важливу роль у перебігу фізіологічної вагітності завдяки своїм основним властивостям — антиоксидантним, протизапальним, антиапоптичним, участі у становленні біологічних ритмів, ендокринній регуляції, підтримці сну, формуванні імунної відповіді. Також цей нейрогормон бере участь у нормальному функціонуванні плаценти шляхом забезпечення адекватної плацентарної перфузії, запобігання пошкодженню судин, запаленню та місцевому окислювальному стресу.

Порушення синтезу мелатоніну внаслідок змінної роботи вагітних жінок є фактором ри-

зику передчасних пологів, плацента-асоційованих ускладнень вагітності та гестаційного цукрового діабету.

Здатність мелатоніну стимулювати синтез прогестерону, інгібувати вироблення простагландинів, знижувати рівні оксиду азоту, інтерлейкіна-1 β , інтерлейкіна-6, циклооксигенази-2 і ФНП- α зумовлюють можливість його використання як лікарського засобу при передчасних пологах.

Високий профіль безпечності та позитивні результати експериментальних досліджень застосування мелатоніну в передчасно народжених тварин дають змогу припустити можливість використання мелатоніну в антенатальній нейропротекції і терапії постнатальних ускладнень, таких як гіпоксично-ішемічне ураження мозку, неонатальний сепсис, БЛД.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Berbets A, Koval H, Barbe A, Albota O, Yuzko O. (2021). Melatonin decreases and cytokines increase in women with placental insufficiency. The journal of maternal-fetal, neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians. 34(3): 373–378. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1608432>.
- Berbets AM, Barbe AM, Andriets OA, Andriets AV, Yuzko OM. (2020). Melatonin Levels Decrease in the Umbilical Cord in Case of Intrauterine Growth Restriction. Journal of medicine and life. 13(4): 548–553. <https://doi.org/10.25122/jml-2020-0128>.
- Berbets AM, Davydenko IS, Barbe AM, Konkov DH, Albota OM, Yuzko OM. (2021). Melatonin 1A and 1B Receptors' Expression Decreases in the Placenta of Women with Fetal Growth Restriction. Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.). 28(1): 197–206. <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00285-5>.
- Biran V, Decobert F, Bednarek N, Boizeau P, Benoist JF, Claustrat B et al. (2019). Melatonin Levels in Preterm and Term Infants and Their Mothers. International journal of molecular sciences. 20(9): 2077. <https://doi.org/10.3390/ijms20092077>.
- Chuffa LGA, Lupi LA, Cuciolo MS, Silveira HS, Reiter RJ, Seiva FRF. (2019). Melatonin Promotes Uterine and Placental Health: Potential Molecular Mechanisms. International journal of molecular sciences. 21(1): 300. <https://doi.org/10.3390/ijms21010300>.
- Falsaperla R, Lombardo F, Filasco F, Romano C, Saporito MAN, Puglisi F et al. (2020). Oxidative Stress in Preterm Infants: Overview of Current Evidence and Future Prospects. Pharmaceuticals (Basel, Switzerland). 13(7): 145. <https://doi.org/10.3390/ph13070145>.
- Fantasia I, Bussolaro S, Stampalija T, Rolnik DL. (2022). The role of melatonin in pregnancies complicated by placental insufficiency: A systematic review. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 278: 22–28. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2022.08.029>.
- Genario R, Morello E, Bueno AA, Santos HO. (2019). The usefulness of melatonin in the field of obstetrics and gynecology. Pharmacological research. 147: 104337. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104337>.
- Henderson R, Kim S, Lee E. (2018). Use of melatonin as adjunctive therapy in neonatal sepsis: A systematic review and meta-analysis. Complementary therapies in medicine. 39: 131–136. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2018.06.002>.
- Juul SE, Comstock BA, Wadhawan R, Mayock DE, Courtney SE, Robinson T et al. (2020). A Randomized Trial of Erythropoietin for Neuroprotection in Preterm Infants. The New England journal of medicine. 382(3): 233–243. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1907423-23>.
- Laste G, Silva AAD, Gheno BR, Rychcik PM. (2021). Relationship between melatonin and high-risk pregnancy: A review of investigations published between the years 2010 and 2020. Chronobiology international. 38(2): 168–181. <https://doi.org/10.1080/07420528.2020.1863975>.
- Lee JY, Song H, Dash O, Park M, Shin NE, McLane MW et al. (2019). Administration of melatonin for prevention of preterm birth and fetal brain injury associated with premature birth in a mouse model. American journal of reproductive immunology (New York, N.Y. : 1989). 82(3): e13151. <https://doi.org/10.1111/aji.13151>.
- McCarthy R, Jungheim ES, Fay JC, Bates K, Herzog ED, England SK. (2019). Riding the Rhythm of Melatonin Through Pregnancy to Deliver on Time. Frontiers in endocrinology. 10: 616. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00616>.
- Nagasawa Y, Nanami M, Kuragano T, Ishihara M. (2021). Melatonin and gestational hypertension. Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension. 44(11): 1540–1542. <https://doi.org/10.1038/s41440-021-00722-1>.
- Olcese JM. (2020). Melatonin and Female Reproduction: An Expanding Universe. Frontiers in endocrinology. 11: 85. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00085>.
- Paprocka J, Kijonka M, Rzepka B, Sokół M. (2019). Melatonin in Hypoxic-Ischemic Brain Injury in Term and Preterm Babies. International journal of endocrinology: 9626715. <https://doi.org/10.1155/2019/9626715>.
- Patel R, Parmar N, Pramanik Palit S, Rathwa N, Ramachandran AV, Begum R. (2022). Diabetes mellitus and melatonin: Where are we? Biochimie. 202: 2–14. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2022.01.001>.
- Poggi C, Dani C. (2018). Sepsis and Oxidative Stress in the Newborn: From Pathogenesis to Novel Therapeutic Targets. Oxidative medicine and cellular longevity: 9390140. <https://doi.org/10.1155/2018/9390140>.
- Robertson NJ, Lingam I, Meehan C, Martinello KA, Avdic-Belltheus A, Stein L et al. (2020). High-Dose Melatonin and Ethanol Excipient Combined with Therapeutic Hypothermia in a Newborn Piglet Asphyxia Model. Scientific reports. 10(1): 3898. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60858-x>.
- Robertson NJ, Martinello K, Lingam I, Avdic-Belltheus A, Meehan C, Alonso-Alconada D et al. (2019). Melatonin

- as an adjunct to therapeutic hypothermia in a piglet model of neonatal encephalopathy: A translational study. *Neurobiology of disease*. 121: 240–251. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.10.004>.
21. Sampah MES, Hackam DJ. (2020). Dysregulated Mucosal Immunity and Associated Pathogeneses in Preterm Neonates. *Frontiers in immunology*. 11: 899. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00899>.
22. Vine T, Brown GM, Frey BN. (2022). Melatonin use during pregnancy and lactation: A scoping review of human studies. *Revista brasileira de psiquiatria (Sao Paulo, Brazil : 1999)*. 44(3): 342–348. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2021-2156>.
23. Yates N, Gunn AJ, Bennet L, Dhillon SK, Davidson JO. (2021). Preventing Brain Injury in the Preterm Infant-Current Controversies and Potential Therapies. *International journal of molecular sciences*. 22(4): 1671. <https://doi.org/10.3390/ijms22041671>.
24. Yong W, Ma H, Na M, Gao T, Zhang Y, Hao L et al. (2021). Roles of melatonin in the field of reproductive medicine. *Biomedicine and pharmacotherapy = Biomedecine and pharmacotherapie*. 144: 112001. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112001>.

Відомості про авторів:

Петренко Євген Вікторович — асистент каф. акушерства, гінекології та перинатології ФПО Дніпровського ДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. <https://orcid.org/0000-0002-4679-3347>.

Пампуха Олександра Олександрівна — лікар-акушер-гінеколог КП «Дніпропетровська обласна лікарня імені І.І. Мечникова» ДОР. Адреса: м. Дніпро, пл. Соборна, 14. <https://orcid.org/0000-0002-7721-4109>.

Стаття надійшла до редакції 26.09.2023 р.; прийнята до друку 15.12.2023 р.