

УДК 618.36-008.64:612.826.33.015.22:612.017.1

# Мелатонін, плацентарний фактор росту та гормони плаценти при плацентарній недостатності

Бербець А. М.<sup>1</sup>, Коньков Д. Г.<sup>2</sup>, Булавенко О. В.<sup>2</sup>, Таран О. А.<sup>2</sup>, Бакун О. В.<sup>1</sup><sup>1</sup>Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна<sup>2</sup>Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, Вінниця, Україна

e-mail: andriy.berbets@gmail.com

## РЕЗЮМЕ

Останніми роками епіфіз привертає значну увагу дослідників, оскільки він виробляє вкрай важливий гормон мелатонін. Даний гормон відіграє значну роль в розвитку нормальної вагітності: сприяє імплантації, знижує оксидативний стрес тощо. Водночас, взаємодія між шишкоподібною залозою і плацентою, як частиною ендокринної системи, залишається не до кінця з'ясованою.

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ.** Встановити патогенетичні взаємозв'язки між секрецією мелатоніну, плацентарного фактора росту та репродуктивних гормонів у вагітних жінок з плацентарною недостатністю, що проявляється у вигляді синдрому затримки внутрішньоутробного росту плода.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Обстежено 35 вагітних жінок у віці 18-36 років з плацентарною недостатністю, що проявлялася у вигляді синдрому затримки внутрішньоутробного росту плода в 3 триместрі вагітності (дослідна група). Контрольна група складалася з 20 жінок з неускладненим перебігом вагітності. Визначали концентрацію в крові мелатоніну та плацентарного фактора росту, а також плацентарних гормонів: прогестерону, плацентарного лактогену, вільного естріолу.

**РЕЗУЛЬТАТИ.** Встановлено, що концентрація мелатоніну достовірно знижувалась, якщо вагітність ускладнювалась затримкою внутрішньоутробного росту плода (дослідна група –  $129,90 \pm 17,65$  пг/мл, контрольна група –  $231,25 \pm 21,56$  пг/мл,  $p < 0,01$ ), так само як і концентрація плацентарного фактора росту (дослідна група –  $130,78 \pm 15,80$  пг/мл, контрольна група –  $230,00 \pm 29,97$  пг/мл,  $p < 0,01$ ). Також було виявлено достовірні відмінності концентрацій прогестерону між групами (дослідна група –  $15,36 \pm 2,78$  нг/мл, контрольна група –  $30,43 \pm 2,66$  нг/мл,  $p < 0,01$ ), як і плацентарного лактогену (дослідна група –  $6,31 \pm 2,08$  мг/л, контрольна група –  $7,76 \pm 1,93$  мг/л,  $p < 0,05$ ). Значимої різниці у концентраціях вільного естріолу між групами виявлено не було. В контрольній групі було встановлено тісну кореляцію між рівнями мелатоніну та прогестерону ( $r = 0,76$ ,  $P = 0,0001$ ), та помірну кореляцію між рівнями мелатоніну та вільного естріолу ( $r = 0,61$ ,  $P = 0,004$ ). Також помірну негативну кореляцію між рівнями мелатоніну та плацентарного лактогену в плазмі крові вагітних жінок було виявлено в дослідній групі ( $r = -0,438$ ,  $P = 0,042$ ).

**ВИСНОВКИ.** Рівні в плазмі крові мелатоніну та плацентарного фактора росту значно знижуються у випадку плацентарної недостатності, що проявляється у вигляді затримки внутрішньоутробного росту плода. У здорових вагітних секреція стероїдних гормонів плацентою (прогестерону та вільного естріолу) прямо корелює з рівнем мелатоніну в крові. Цей зв'язок порушується при плацентарній недостатності.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** плацентарна недостатність, мелатонін, плацентарний фактор росту, прогестерон, плацентарний лактоген, вільний естріол

На даному етапі розвитку акушерства та гінекології загальноновизнаним вважається факт, що сприятливий перебіг вагітності та її результат безпосередньо залежать від стану здоров'я матері, зокрема її ендокринної системи. Однією з важливих складових цієї системи є шишкоподібна залоза, або епіфіз (pineal gland). Ендокринна функція епіфізу полягає у виділенні мелатоніну та серотоніну. Мелатонін (5-метокси-N-ацетилтриптамін) є сполукою, що належить до класу

індолів. Біологічним попередником мелатоніну є незамінна амінокислота триптофан. Мелатонін, на відміну від серотоніну, легко проникає крізь гемато-енцефалічний бар'єр [1, 2]. Існує припущення, що цей гормон секретується з епіфіза переважно у спинномозкову рідину [3]. Відомо, що мелатонін активно продукується трофобластом та плацентою [3, 5] та відіграє значну роль в розвитку нормальної вагітності, зокрема, він сприяє успішній імплантації плідного яйця [3],

впливає на пологовий акт [4], знижує оксидативний стрес [6], наприклад, при преєклампсії [2, 7, 8] тощо. Пероральне застосування мелатоніну у вагітних із затримкою внутрішньоутробного росту плода покращує перинатальні результати [8]. Водночас, взаємовідносини між шишкоподібною залозою і трофобластом плаценти, як продуцентом мелатоніну зокрема, та частиною ендокринної системи матері загалом, залишаються не до кінця з'ясованими. Також невідомо, чи плацента секретує мелатонін в циркадіанному режимі, чи ні [8].

Плацента є важливим органом в контексті розвитку клітинної трансплантології, оскільки багатьма дослідниками зараз інтенсивно вивчається можливість використання стовбурових клітин в терапії різних захворювань, для чого пропонується використовувати як пуповинну кров [9], так і власне плацентарну тканину [10, 11]. Однак дотепер невідомо, чи доцільним є забір крові або тканини плаценти для подальшого виділення стовбурових клітин у випадку діагностованої плацентарної недостатності та затримки внутрішньоутробного росту плода і які існують пов'язані з цим ризики. Одним з таких ризиків, наприклад, є мітохондріальна недостатність стовбурових клітин трофобласту, викликана гіпоксичним стресом [12]. Тому серед іншого активно ведеться пошук нових ефективних (зокрема, біохімічних) маркерів, які б відображали стан клітин і тканин плаценти. Серед інших таким маркером можна вважати плацентарний фактор росту (Placental Growth Factor, надалі PIGF), який має проангіогенний ефект в материнсько-плодовому комплексі, позитивно впливає на ріст трофобласту та широко відомий як предиктор і діагностичний маркер преєклампсії [13, 14]. Разом з тим дана молекула все більше привертає увагу дослідників саме при плацентарній недостатності (ПН) або при дистресі плода. Наприклад, Bligh та ін. встановили, що знижений рівень PIGF у матері асоціюється з нижчою оцінкою новонародженого за шкалою Apgar, патологічними змінами ритму серцебиття плода в пологах та змінами рН в артеріях пуповини, що характерні для гіпоксії плода [15]. Kwiatkowski та ін. виявили, що при порушенні кровоплини в маткових артеріях та артеріях пуповини, що проявляються у вигляді «ішемічного плацентарного синдрому», відмічається зміна співвідношення між PIGF та розчинної FMS-подібної тирозин-кінази-1 (sFlt-1) на користь останньої. Також авторами знайдено виражену негативну кореляцію між концентраціями PIGF в плазмі крові вагітних жінок та ступенями порушення кровоплини в маткових артеріях та артеріях пуповини [16]. Цікаво, що Broere-Brown зі співавт. на великій вибірці (3461 пологів) встановили, що низький рівень PIGF в пуповинній крові, забраній під час пологів, асоціюється зі зниженою масою тіла при народженні та наявністю затримки внутрішньоутробного розвитку плода [17]. Взаємозв'язок між зниженням рівня PIGF і плацентарною недостатністю підтверджується також іншими дослідженнями [18, 19].

Грунтуючись на вищенаведеному, можна зробити висновок, що зниження рівня PIGF як в плазмі крові вагітної жінки, так і в пуповинній крові є надійним діагностичним критерієм плацентарної недостатності та затримки внутрішньоутробного розвитку плода.

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ.** Встановити патогенетичні взаємозв'язки між секрецією мелатоніну, плацентарного фактора росту та репродуктивних гормонів у вагітних з плацентарною недостатністю, реалізованою у вигляді затримки внутрішньоутробного росту плода.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 35 вагітних жінок у віці 18-36 років з плацентарною недостатністю, що була реалізована у вигляді синдрому затримки внутрішньоутробного розвитку плода II-III ступеня в терміні вагітності 30-36 тижнів (передбачувана маса плода нижча 10 перцентилів за УЗД) – дослідна група. Контрольну групу склали 20 жінок з неускладненим перебігом вагітності в тому ж терміні. Жінки з важкою екстрагенітальною патологією, імунними конфліктами та ознаками внутрішньоутробного інфікування плода були виключені з дослідження.

Рівні мелатоніну, плацентарного фактора росту та гормонів плаценти визначали у венозній крові, яку забирали шляхом однократної венепункції периферійної вени натщесерце о 8-й годині ранку. З метою отримання плазми кров центрифугували протягом 5 хвилин при 1000 xg. Концентрацію мелатоніну та PIGF визначали імуноферментним методом з використанням діагностичних наборів Melatonin ELISA та PIGF ELISA (IBL, Німеччина) та імуноаналізатора-термошейкера Stat Fax 1904 (Awareness Technology, Inc., США).

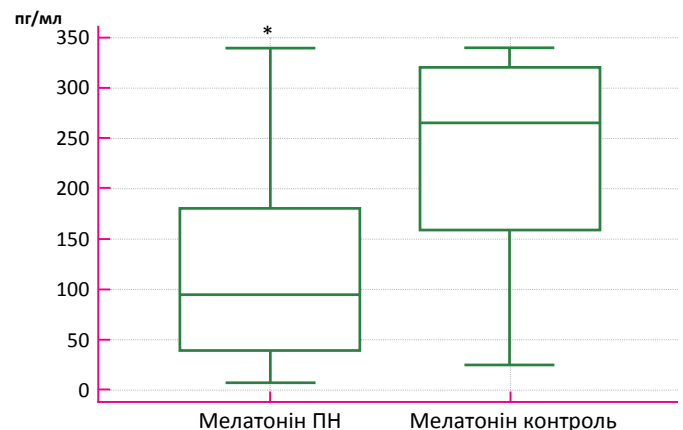
Нами також було визначено у всіх жінок концентрації в плазмі крові гормонів, що виробляються плацентою: прогестерону, вільного естріолу та плацентарного лактогену, з групи з плацентарною недостатністю та у всіх вагітних контрольної групи. Визначення рівнів репродуктивних гормонів в крові вагітних жінок проводили за допомогою імуноферментного методу. Рівні плацентарного лактогену встановлювали за допомогою імуноферментного аналізатор-фотометра URIT-660 (URIT Medical Electronic Group Co., Ltd, КНР). Концентрації вільного естріолу та прогестерону в плазмі крові обстежених пацієнтів визначали за допомогою хемілюмінесцентного імунологічного аналізу. Використовували діагностичні набори Siemens (Німеччина) для кожного гормону. Оцінку результатів проводили на аналізаторі IMMULITE 2000 (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., США).

Результати оброблені статистично за допомогою програмного пакету MedCalc (MedCalc Software, Бельгія) з використанням Welch-test для неоднакових вибірок. Відмінності вважалися достовірними при значеннях  $p < 0,05$ . Для вивчення кореляційних зв'язків використовувався коефіцієнт кореляції Пірсона.

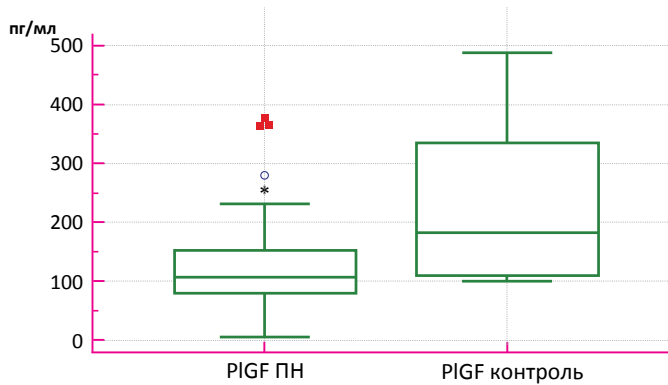
## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати вивчення рівнів мелатоніну в крові обстежених вагітних представлені на **рис. 1**. Середня концентрація мелатоніну склала в дослідній групі  $129,90 \pm 17,65$  пг/мл ( $n = 35$ ), в групі контролю –  $231,25 \pm 21,56$  пг/мл ( $n = 20$ ). Як видно з гістограми, у вагітних жінок з плацентарною недостатністю спостерігалися вірогідно нижчі концентрації мелатоніну в плазмі крові порівняно зі здоровими вагітними ( $p = 0,0003$ ).

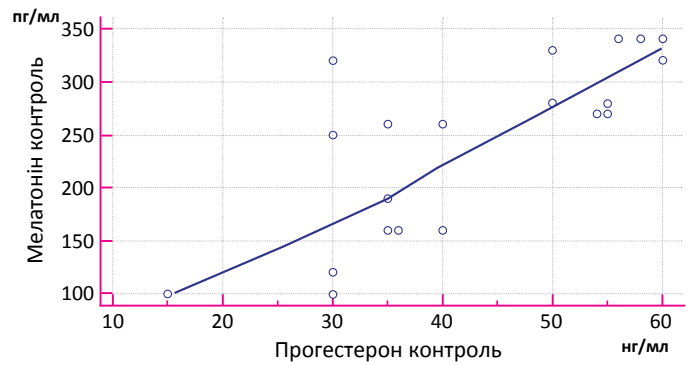
Результати порівняння в плазмі крові обстежених вагітних рівнів плацентарного фактора росту наведені на **рис. 2**. Зниження в плазмі крові вагітних жінок, включених в дослідну групу, середньої концентрації PIGF в 1,78 разу порівняно з контролем (дослідна група –  $130,78 \pm 15,80$  пг/мл, контрольна група –  $230,00 \pm 29,97$  пг/мл,  $p < 0,01$ ), на нашу думку, свідчить про уповільнення ангіогенезу в тканині плаценти.



**Рис. 1.** Концентрація мелатоніну в плазмі крові вагітних жінок з плацентарною недостатністю («Мелатонін ПН»,  $n = 35$ ) та вагітних жінок контрольної групи («Мелатонін контроль»,  $n = 20$ ). Примітка: \* –  $p < 0,01$  в порівнянні з групою контролю.



**Рис. 2.** Концентрація PIGF в крові вагітних жінок з плацентарною недостатністю («PIGF ПН», n = 35) та вагітних жінок контрольної групи («PIGF контроль», n = 20).  
Примітка: \* -  $p < 0,01$  в порівнянні з групою контролю.



**Рис. 3.** Розподільча кореляційна діаграма, що відображає кореляційний зв'язок між рівнями мелатоніну («Мелатонін контроль») та прогестерону («Прогестерон контроль») в крові вагітних жінок контрольної групи

Дані щодо гормонів, які виробляються плацентою (прогестерону, вільного естріолу та плацентарного лактогену), наведені нижче (табл. 1). Наші дані підтверджують наявність плацентарної недостатності у жінок дослідної групи, адже ми виявили вірогідне зниження, порівняно з контрольною групою, двох із трьох досліджених гормональних показників активності плаценти. Порушення гормональної активності плацентарної тканини в групі жінок з ПН проявилось у вигляді зменшення концентрації, порівняно з контролем, як прогестерону (в 1,98 разу,  $p < 0,01$ ), так і плацентарного лактогену (в 1,23 разу,  $p < 0,05$ ).

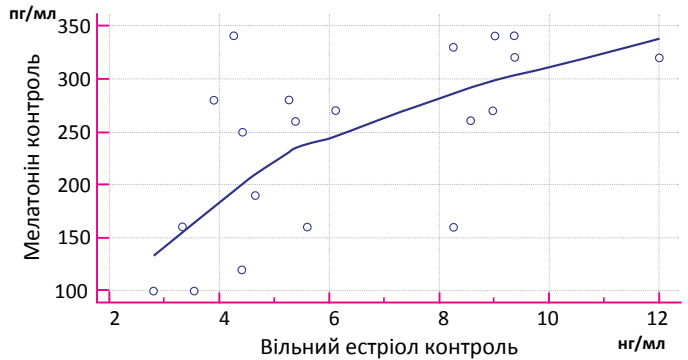
Вірогідної різниці в рівнях вільного естріолу між обома групами виявлено не було, що, як ми вважаємо, можна розцінювати як компенсаторну реакцію з боку тканини плаценти.

Нами також було вивчено кореляційні взаємозв'язки між відстеженими показниками. Зокрема, було виявлено тісний кореляційний зв'язок між рівнями мелатоніну та прогестерону в контрольній групі ( $r = 0,76$ ,  $P = 0,0001$ , рис. 3), а також помірний кореляційний зв'язок між концентраціями мелатоніну та вільного естріолу – також в контрольній групі ( $r = 0,61$ ,  $P = 0,004$ , рис. 4).

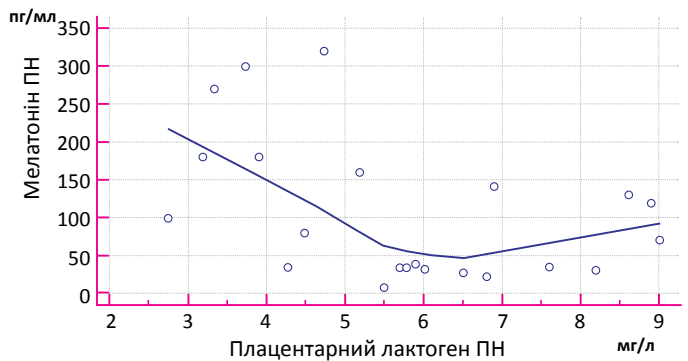
В групі жінок з плацентарною недостатністю нами було встановлено тільки помірний негативний кореляційний зв'язок між рівнями мелатоніну та плацентарного лактогену ( $r = -0,438$ ,  $P = 0,042$ , рис. 5).

Грунтуючись на наведених даних, можна вважати, що у здорових вагітних продукція плацентою стероїдних гормонів, а саме прогестерону та вільного естріолу, прямо залежить від концентрації мелатоніну в крові. При плацентарній недостатності цей взаємозв'язок порушується. Тригером для виявлених кореляційних зв'язків слід вважати саме мелатонін, оскільки встановлено, що цей гормон, зокрема, впливає на баланс сульфатів естрогенів в ендотеліальних клітинах пупкової вени шляхом регулювання балансу між естроген-сульфатазою та сульфотрансферазою [20]. Подібний принцип регуляції може бути актуальним і для прогестерону. Деякі автори вказують на протективну, завдяки антиоксидантній активності, роль мелатоніну в продукції прогестерону лютеальними клітинами [21]. Є обґрунтовані підстави говорити про стимулюючу дію мелатоніну і на секрецію прогестерону саме плацентарною тканиною [22, 23].

Щодо плацентарного лактогену і його взаємозв'язків з мелатоніном відомо лише, що концентрація даного гормону в плацентарній



**Рис. 4.** Розподільча кореляційна діаграма, що відображає кореляційний зв'язок між рівнями мелатоніну («Мелатонін контроль») та вільного естріолу («Вільний естріол контроль») в крові вагітних жінок контрольної групи.



**Рис. 5.** Розподільча кореляційна діаграма, що відображає кореляційний зв'язок між рівнями мелатоніну («Мелатонін ПН») та плацентарного лактогену («Плацентарний лактоген ПН») в крові вагітних жінок групи з плацентарною недостатністю

ПОКАЗНИК	ВАГІТНІ З ПЛАЦЕНТАРНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ (n = 35)	ВАГІТНІ КОНТРОЛЬНОЇ ГРУПИ (n = 20)
Прогестерон (пг/мл)	15,36 ± 2,78**	30,43 ± 2,66
Плацентарний лактоген (мг/л)	6,31 ± 2,08*	7,76 ± 1,93
Вільний естріол (нг/мл)	6,77 ± 5,81	6,10 ± 2,61

**Табл. 1.** Рівні репродуктивних гормонів в крові вагітних жінок досліджуваних груп

Примітки:  
\* -  $p < 0,05$ ,  
\*\* -  $p < 0,01$ .

тканині щурів змінюється під впливом циркадних ритмів [24]. Негативну кореляцію між мелатоніном та плацентарним лактогеном, на нашу думку, можна пояснити компенсаторною реакцією тканини плаценти, яка при дефіциті продукції одного гормону (плацентарного лактогену) частково компенсує його іншим (мелатоніном).

Мелатонін справляє позитивний вплив на мезенхімальні стовбурові клітини як *in vitro*, так і *in vivo* [25], тому його рівень можна вважа-

ти критично важливим для успішного забору цих клітин з пуповинної крові. Щодо PIGF відомо, що він продукується мезенхімальними стовбуровими клітинами [26], а отже, теоретично PIGF може бути діагностичним маркером кількості та життєздатності таких клітин. На жаль, на сьогодні в базах даних наукових статей нам не вдалося виявити публікацій, які б описували взаємозв'язок між мелатоніном та PIGF, як при нормальній вагітності, так і при плацентарній недостатності.

## ВИСНОВКИ

**Таким чином, можна вважати встановленим фактом те, що рівні мелатоніну та PIGF у вагітних вірогідно знижуються при плацентарній недостатності, що реалізована у вигляді затримки внутрішньоутробного росту плода. Плацентарна недостатність в дослідній групі була нами підтверджена біохімічно, а саме, було виявлено зниження концентрацій гормонів, що виробляються плацентою, порівняно з вагітними контрольної групи. У здорових вагітних продукція плацентою стероїдних гормонів, зокрема прогестерону та вільного естріолу, прямо залежить від концентрації мелатоніну в крові. При плацентарній недостатності цей взаємозв'язок порушується.**

## СПИСОК ЦИТОВАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Грищенко В. И. Роль эпифиза в физиологии и патологии женской половой системы. Харьков, 1979. 248 с.
2. Shimada M., Seki H., Samejima M., Hayase M., Shirai F. Salivary melatonin levels and sleep-wake rhythms in pregnant women with hypertensive and glucose metabolic disorders: A prospective analysis. *BioSci Trends*. 2016. **10**, № 1. P. 34-41. DOI: 10.5582/bst.2015.01123.
3. Soliman A., Lacasse A., Lanoix D., Sagrillo-Fagundes L., Boulard V., Vaillancourt C. Placental melatonin system is present throughout pregnancy and regulates villous trophoblast differentiation. *J Pineal Res*. 2015. **59**, № 1. P. 38-46. DOI: 10.1111/jpi.12236.
4. Takayama H., Nakamura Y., Tamura H. Pineal gland (melatonin) affects the parturition time but not luteal function and fetal growth, in pregnant rats. *Endocr J*. 2003. **50**, № 1. P. 37-43. DOI: 10.1507/endocrj.50.37.
5. Teixeira A. A., Simoes M. J., Wanderley Teixeira V., Soares J. Jr. Evaluation of the implantation in pinealectomized and/or submitted to the constant illumination rats. *Int J Morphol*. 2004. **22**, № 3. P. 189-194.
6. Richter H. G., Hansell J. A., Raut Sh., Giussani D. A. Melatonin improves placental efficiency and birth weight and increases the placental expression of antioxidant enzymes in undernourished pregnancy. *J Pineal Res*. 2009. **46**. P. 357-364. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2009.00671.x.
7. Reiter R. J., Dun Xian Tan, Korkmaz A., Rosales-Corral S. A. Melatonin and stable circadian rhythms optimize maternal, placental and fetal physiology. *Hum Reprod Update*. 2013. **20**, № 2. P. 293-307. DOI: 10.1093/humupd/dmt054.
8. Marseglia L., D'Angelo G., Manti S., Reiter R. J., Gitto E. Potential Utility of melatonin in preeclampsia, intrauterine fetal growth retardation, and perinatal asphyxia. *Reprod Sci*. 2016. **23**, № 8. P. 970-977. DOI: 10.1177/1933719115612132.
9. Sun C., Yue J., He N., Liu Y., Zhang X., Zhang Y. Fundamental Principles of Stem Cell Banking. *Adv Exp Med Biol*. 2016. **951**:31-45. DOI: 10.1007/978-3-319-45457-3\_3.
10. Teofilii L., Silini A. R., Bianchi M., Valentini C. G., Parolini O. Incorporating placental tissue in cord blood banking for stem cell transplantation. *Expert Rev Hematol*. 2018. **11**, № 8. P. 649-661. DOI: 10.1080/17474086.2018.1483717.
11. Albanna M. Z., Woods E. J. Fetal Stem Cell Banking. *Stem Cell Biology and Regenerative Medicine*. 2016. P. 295-316. DOI: 10.1007/978-1-4939-3483-6\_16.
12. Xie Y., Zhou S., Jiang Z., Dai J., Puscheck E. E., Lee I., et al. Hypoxic stress induces, but cannot sustain trophoblast stem cell differentiation to labyrinthine placenta due to mitochondrial insufficiency. *Stem Cell Res*. 2014. **13**, № 3. P. 478-91. DOI: 10.1016/j.scr.2014.07.007.
13. Bentona S., McCowan L., Heazell A., et al. Placental growth factor as a marker of fetal growth restriction caused by placental dysfunction. *Placenta*. 2016. **42**. P. 1-8. DOI: 10.1016/j.placenta.2016.03.010.
14. Ong C., Liao A., Cacho A., et al. First-trimester maternal serum levels of placenta growth factor as predictor preeclampsia and fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2001. **98**, № 4. 608-611. DOI: 10.1016/s0029-7844(01)01528-9.
15. Bligh L. N., Greer R. M., Kumar S. The relationship between maternal placental growth factor levels and intrapartum fetal compromise. *Placenta*. 2016. **48**. P. 63-67. DOI: 10.1016/j.placenta.2016.10.007.
16. Kwiatkowska S., Kwiatkowska E., Rzepka R., Dolegowska B., Torbe A., Bartosik-Stawińska A. Using Doppler ultrasound of the uterine and umbilical arteries and disordered angiogenesis markers (sFlt-1/PIGF) in unified monitoring of ischemic placental syndrome patients. *Hypertens Pregnancy*. 2016. **35**, № 4. P. 490-498. DOI: 10.1080/10641955.2016.1186688.
17. Broere-Brown Z. A., Schalekamp-Timmermans S., Jaddoe V. W. V., Steegers E. A. P. Fetal Growth and Placental Growth Factor Umbilical Cord Blood Levels. *Fetal Diagn Ther*. 2018. **43**, № 1. P. 26-33. DOI: 10.1159/000475547.
18. Sherrell H., Dunn L., Clifton V., Kumar S. Systematic review of maternal Placental Growth Factor levels in late pregnancy as a predictor of adverse intrapartum and perinatal outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018. **225**. P. 26-34. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2018.03.059.
19. Regnault T. R., de Vrijer B., Galan H. L., Davidsen M. L., Tremblor K. A., Battaglia FC, et al. The relationship between transplacental O2 diffusion and placental expression of PIGF, VEGF and their receptors in a placental insufficiency model of fetal growth restriction. *J Physiol*. 2003. **15**; № 550. P. 641-56. DOI: 10.1113/jphysiol.2003.039511.
20. González A., Martínez-Campa C., Alonso-González C., Cos S. Melatonin affects the dynamic steady-state equilibrium of estrogen sulfates in human umbilical vein endothelial cells by regulating the balance between estrogen sulfatase and sulfotransferase. *Int J Mol Med*. 2015. **36**: 1671-1676. DOI: 10.3892/ijmm.2015.2360.
21. Taketani T., Tamura H., Takasaki A., Lee L., Kizuka F., Tamura I., et al. Protective role of melatonin in progesterone production by human luteal cells. *J Pineal Res*. 2011. **51**. P. 207-13. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2011.00878.x.

22. Tamura H., Nakamura Y., Terron M. P., Flores L. J., Manchester L. C., Tan D. X., et al. Melatonin and pregnancy in the human. *Reprod Toxicol.* 2008. **25**, № 3. P. 291-303. DOI: 10.1016/j.reprotox.2008.03.005.
23. Carlomagno G., Minini M., Tilotta M., Unfer V. From Implantation to Birth: Insight into Molecular Melatonin Functions. *Int J Mol Sci.* 2018. **19**, № 9. P. 2802. DOI: 10.3390/ijms19092802.
24. Valenzuela F. J., Vera J., Venegas C., Pino F., Lagunas C. Circadian System and Melatonin Hormone: Risk Factors for Complications during Pregnancy. *Obstet Gynecol Int.* 2015. **2015**. P. 825802. DOI: 10.1155/2015/825802.
25. Hu C., Li L. Melatonin plays critical role in mesenchymal stem cell-based regenerative medicine *in vitro* and *in vivo*. *Stem Cell Res Ther.* 2019. **10**. P. 13. DOI: 10.1186/s13287-018-1114-8.
26. Dilogo I. H., Fiolin J., Aprianto P. Osteogenic Potency of Secretome Bone Marrow Derived Mesenchymal Stem Cells: A Literature Review. 2018. **24**, № 8. P. 6206-6208. DOI: 10.1166/asl.2018.12684.



СТАТТЯ НА САЙТІ  
[TRANSPLANTOLOGY.ORG](https://www.transplantology.org)

*Автори заявили про відсутність потенційного конфлікту інтересів щодо дослідження, авторства та/або публікації даної статті.*

*Надійшла до редакції 04.10.2019 р.*

*Прийнята до друку 30.11.2019 р.*