

УДК 618.36: 612.826.33.015.22
doi: 10.22494/cot.v8i2.113

Рівні мелатоніну, окремих цитокінів та плацентарного фактора росту в плазмі крові на фоні немедикаментозної корекції функції епіфіза у вагітних жінок із затримкою внутрішньоутробного росту плода



Бербець А. М.

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

e-mail: andriy.berbets@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Епіфіз виробляє важливий гормон мелатонін, рівень якого в крові вагітних знижується при плацентарній недостатності. Недостатньо вивченим залишається вплив дисфункції шишкоподібної залози на стан імунної системи вагітних та на ангіогенну активність плаценти під час вагітності.

МЕТА: встановити вплив розробленого нами способу немедикаментозної корекції функції епіфіза на стан цитокінової ланки імунної системи та на синтез плацентарного фактора росту (PIGF) у вагітних жінок з плацентарною недостатністю у вигляді затримки внутрішньоутробного розвитку плода.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ. Обстежено 46 вагітних з плацентарною недостатністю (ПН), що була реалізована у вигляді синдрому затримки внутрішньоутробного розвитку плода (ЗРП) в терміні вагітності 30-36 тижнів. Група була розподілена на дві підгрупи: з немедикаментозною корекцією роботи епіфіза ($n = 25$) і без корекції ($n = 21$). Спосіб корекції включав комплекс заходів щодо дотримання режиму освітлення, активності та сну протягом 14 днів. Контрольну групу склали 20 жінок з неускладненим перебігом вагітності. У венозній крові вагітних імуноферментним методом визначали рівні мелатоніну, PIGF, TNF- α , IL-1- β , IL-6, IL-4, IL-10.

РЕЗУЛЬТАТИ. Встановлено, що концентрація мелатоніну в крові вагітних при затримці внутрішньоутробного розвитку плода достовірно знижувалась, так само як і концентрація PIGF ($p < 0,01$). Також було виявлено достовірні відмінності у вагітних з плацентарною недостатністю, а саме – підвищення концентрацій прозапальних цитокінів TNF- α ($p < 0,05$), IL-1- β ($p < 0,001$) та IL-6 ($p < 0,05$), порівняно зі здоровими вагітними. Також в групі вагітних із ЗРП були підвищені порівняно з контролем рівні протизапальних цитокінів IL-4 ($p < 0,001$) та IL-10 ($p < 0,001$).

Після застосування розробленого комплексу немедикаментозної корекції роботи шишкоподібної залози концентрація мелатоніну в крові у вагітних в підгрупі корекції достовірно підвищилась в порівнянні з підгрупою без корекції ($p < 0,001$), як і рівень PIGF ($p < 0,05$). У вагітних в підгрупі корекції спостерігалися вірогідно нижчі рівні прозапальних цитокінів TNF- α , IL-1- β та IL-6 ($p < 0,01$). Щодо протизапальних цитокінів, то під впливом розробленого комплексу було відзначено зниження рівня IL-4 та підвищення рівня IL-10 ($p < 0,01$).

РЕЗЮМЕ

ВИСНОВКИ. При застосуванні заходів, спрямованих на немедикаментозну корекцію функції шишкоподібної залози, у вагітних жінок з плацентарною недостатністю, реалізованою у вигляді затримки внутрішньоутробного росту плода, спостерігається підвищення концентрації в плазмі крові мелатоніну, зниження рівнів прозапальних цитокінів та підвищення значень плацентарного фактору росту PIGF. Таким чином, ми вважаємо, що шишкоподібна залоза реалізує свій вплив на імунну систему через мелатонін, який модує активність про- та протизапальних цитокінів, в результаті чого зменшується вплив запалення на тканину плаценти, що проявляється зростанням концентрації плацентарного фактору росту PIGF в крові вагітних.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: мелатонін; плацента; цитокіни; плацентарний фактор росту; затримка внутрішньоутробного росту плода

Епіфіз або шишкоподібна залоза людини – це залоза, функція якої полягає в забезпеченні циркадіанних та річних біологічних ритмів організму. Здійснення цієї функції епіфізом полягає у виділенні мелатоніну та серотоніну. Мелатонін (5-метокси-N-ацетилтриптамін), головний гормон епіфіза, є специфічною для цієї залози сполукою. Він належить до класу індолів, відповідно, легко проникає крізь гемато-енцефалічний бар'єр [1]. Вважається, що мелатонін надходить у кровотік при підвищенні його рівня в шишкоподібній залозі шляхом пасивної дифузії за концентраційним градієнтом; також існує припущення, що цей гормон секретується переважно у спинномозкову рідину [2]. Мелатонін вважається «гормоном сну» [3], втім, дослідження останніх років говорять також про наявність у даного гормону антиоксидантної, нейропротекторної та імуномодулюючої дії [4]. Мелатонін вважається одним з головних регуляторів запалення, метаболізму вільних радикалів, а також механізмів клітинної смерті [5]. Вплив мелатоніну на імунну систему, зокрема, на її цитокінову ланку, описано багатьма авторами. Зокрема, відомо, що мелатонін знижує стрес-індуковане запалення, [6], зменшує залучення поліморфоядерних лейкоцитів до осередку запалення [7, 8], модулює запальну відповідь при сепсисі шляхом зниження рівня IL-10 [9], пригнічує секрецію прозапальних інтерлейкінів IL-1-β та IL-6 [10], так само як і TNF-α [11]. Деякі дослідження говорять про зворотній регулюючий вплив цитокінів, а саме, IL-1-β, на секрецію мелатоніну [12-15]. Затримка росту плода (ЗРП), спровокована плацентарною недостатністю, супроводжується підвищенням рівнів прозапальних цитокінів та запуском механізмів запалення [16], тому можна очікувати, що мелатонін буде ефективним при ЗРП.

Рецептори до мелатоніну поділяються на мембранні і ядерні. У людини описано дві функціональні ізоформи мембранних рецепторів до мелатоніну: M1 та M2. Ці рецептори локалізуються в ЦНС (в гіпокамі, гіпоталамусі, корі головного мозку), сітківці ока, клітинах гранулози яєчника, жовтому тілі, коронарних артеріях, матці [17]. В матці людини присутні обидва види мелатонінових рецепторів [18]. Відомо про значну експресію рецепторів до мелатоніну в плаценті [18], і що їхня концентрація знижується при плацентарній недостатності та синдромі затримки внутрішньоутробного розвитку плода [19].

Мелатонін грає дуже важливу роль при вагітності: бере участь в успішній імплантації плідної яйця [20], активно продукується не лише шишкоподібною залозою, але й трофобластом та плацентою [20, 21], модулює оксидативний стрес під час вагітності [22], зокрема, при прееклампсії [23, 24], і впливає на пологовий акт [25]. Мелатонін добре проникає крізь плацентарний бар'єр, і, як вважається деякими авторами, при екзогенному застосуванні у високих дозах може спричинити негативну дію на розвиток плода, структуру і функцію його епіфіза [26]. Досить давно відомо, що материнський мелатонін інформує плід про пору року і час доби [27], а також впливає на циркадіанний ритм новонародженого [28]. В експерименті Такаута та ін. було встановлено, що здорові щури вірогідно частіше народжують в світлий час доби, тоді як у щурів, що перенесли пінеалектомію (в т.ч. пінеалектомію з наступним постійним введенням високих доз

мелатоніну), освітлення переставало впливати на пологовий акт [25]. За іншими даними, мелатонін не спричинює будь-якого шкідливого впливу на розвиток ембріонів мишей і щурів, навіть при введенні екстремально високих доз 200 мг/кг/день [29]. Відомо однак, що мелатонін пригнічує активність простагландинсинтетази, тоді як простагландини відіграють важливу роль в роботі ендокринної системи плода та його мікроциркуляції [30]. Враховуючи вищезазначене, ми вважаємо, що при вагітності слід вважати пріоритетними саме немедикаментозні способи корекції роботи шишкоподібної залози.

Останнім часом пильну увагу дослідників привертає роль мелатоніну в регуляції ангіогенезу. Цікаво, що даний гормон по-різному впливає на ріст судин в умовах різних фізіологічних та патологічних процесів: в пухлинах, в атеросклеротичних бляшках, а також при вікових ураженнях очей та в умовах гіпоксії мелатонін пригнічує неоваскуляризацію тканин, тоді як у виразці шлунку, в шкірі при шкірних захворюваннях, а також у фізіологічних умовах мелатонін, навпаки, посилює ангіогенез [31]. Більшість дослідників вважають, що ці ефекти мелатоніну викликані його взаємодією з васкулярним ендотеліальним фактором росту (vascular endothelial growth factor, VEGF) та рецепторами до нього [31], натомість досить мало відомо про взаємодію мелатоніну та плацентарного фактору росту (placental growth factor, PIGF), який, хоч і належить до «родини» VEGF, є окремим і ключовим учасником процесу ангіогенезу при вагітності [32-34]. PIGF активно продукується ендометрієм, клітинами трофобласту і плаценти. При підвищенні концентрації PIGF спостерігається конвертація VEGF в VEGF-2, наслідком чого є прискорення ангіогенезу [34]. У випадку ж пошкодження цього біохімічного процесу, PIGF активізує процес запалення, наслідком чого є ураження тканин, що клінічно проявляється у вигляді ускладнень вагітності, а саме: ранніх втрат вагітності, прееклампсії [35], а також затримки внутрішньоутробного росту плода [36]. Нашими попередніми дослідженнями встановлено, що при затримці внутрішньоутробного росту плода, в пуповинній крові знижується концентрація як мелатоніну, так і PIGF [37].

Значний науковий інтерес становить взаємодія мелатоніну зі стовбуровими клітинами плаценти, пуповини та плода, причому не тільки з позицій клітинної трансплантології, але і з точки зору акушерства, як-от прискорення росту плода при затримці його внутрішньоутробного росту.

Враховуючи наведені вище дані, а також встановлені нами раніше факти щодо порушення сну у вагітних [38], зниження рівнів мелатоніну та змін концентрацій про- та протизапальних цитокінів на тлі плацентарної недостатності [39], ми припускаємо, що робота епіфізу шляхом секреції мелатоніну повинна відображатися на стані імунної системи та на ангіогенній активності плаценти у вагітних жінок, що і стало основною гіпотезою для даної роботи.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – встановити вплив розробленого нами способу немедикаментозної корекції функції шишкоподібної залози на стан цитокінової ланки імунної системи та на синтез плацентою проангіогенних речовин у вагітних жінок з плацентарною недостатністю у вигляді затримки внутрішньоутробного розвитку плода.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 46 жінок з одноплідною вагітністю (діапазон віку 18-36 років, середній вік $29,3 \pm 3,8$ роки), яка ускладнилася плацентарною недостатністю, що була реалізована у вигляді синдрому затримки внутрішньоутробного розвитку плода в терміні вагітності 30-36 тижнів (передбачувана маса плода нижча 10 перцентилі за УЗД) – дослідна група. Контрольну групу склали 20 жінок (діапазон віку 18-36 років, середній вік $28,2 \pm 3,6$ роки) з неускладненим перебігом вагітності в тому ж терміні. Жінки з важкою екстрагенітальною патологією, надмірною вагою, імунними конфліктами та ознаками внутрішньоутробного інфікування плода не включалися до обстежуваних груп.

Дослідження було схвалене на засіданні Етичної комісії вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (протокол № 3 від 30.03.2017 р.), і проводилося з дотриманням вимог The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki, редакція 2013 р.) для експериментів за участю людей. Всі пацієнтки підписували інформовану згоду на участь в дослідженні.

Дослідна група була випадковим чином розподілена на дві підгрупи: підгрупа з немедикаментозною корекцією функції шишкоподібної залози ($n = 25$), і підгрупа без корекції ($n = 21$). Термін вагітності між підгрупами вірогідно не відрізнявся, і складав $34,3 \pm 1,8$ тижнів в підгрупі корекції, і $35,0 \pm 2,0$ тижнів в підгрупі без корекції. Вагітні, включені нами до підгрупи немедикаментозної корекції роботи шишкоподібної залози на тлі плацентарної недостатності, виконували наступні рекомендації:

1. Повна відмова від використання ламп «білого» світла в приміщенні для сну.
2. Обмеження використання гаджетів (смартфони, комп'ютери тощо) та перегляду телевізора після 21-ї години.
3. Не менш ніж 8-годинний нічний сон (за винятком епізодів пробудження).
4. Відхід до сну не пізніше, ніж о 22:00, бажано, в один і той же час.
5. Відмова від прийому препаратів для покращення сну, зокрема, седативних ліків.

Розроблений нами комплекс заходів не включав в себе прийом мелатоніну через наявні в світовій літературі повідомлення про можливу тератогенну та фетотоксичну дію екзогенного мелатоніну на плід [26]. Даний спосіб немедикаментозної корекції мав на меті активізацію шишкоподібної залози пацієнток. Тривалість застосування комплексу заходів становила 14 днів. Пацієнтки не отримували іншого лікування, спрямованого на покращення функції плаценти.

Рівні мелатоніну, плацентарного фактора росту та цитокінів визначали у венозній крові, яку забирали в пробірки типу "Vacutainer" шляхом однократної венепункції периферійної вени натще о 8 годині ранку. З метою отримання плазми забрану кров центрифугували при кімнатній температурі протягом 5 хвилин з прискоренням 1000 xg. Для визначення концентрації мелатоніну та PIGF імуноферментним методом використовували діагностичні набори Melatonin ELISA та PIGF ELISA (IBL, Німеччина). Концентрацію прозапальних цитокінів, зокрема, фактор некрозу пухлин- α (TNF- α), інтерлейкін-1- β (IL-1- β), інтерлейкін-6 (IL-6), а також протизапальні цитокіни – інтерлейкін-4 (IL-4) та інтерлейкін-10 (IL-10) визначали імуноферментним методом за допомогою відповідних діагностичних наборів (Вектор-Бест, Україна). Дослідження проводили на апаратному імуноферментному аналізаторі з термошейкером StatFax 1904 (Awareness Technology, Inc., США). Результати оброблені статистично за допомогою програмного пакету MedCalc (MedCalc Software, Бельгія), з використанням Welch-test для неоднакових вибірок. Дані представлені у вигляді $M \pm m$. Відмінності вважалися достовірними при значеннях $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Рівень мелатоніну, цитокінів та PIGF в крові обстежених вагітних. Результати вимірювання рівнів досліджуваних показників до рандомізації дослідної групи представлені в **табл. 1**.

Як видно з таблиці, у вагітних жінок з плацентарною недостатністю спостерігалось вірогідне зменшення концентрації мелатоніну в плазмі крові ($p = 0,0003$), порівняно зі здоровими вагітними. Крім того, в дослідній групі відзначено вірогідне ($p < 0,001$) підвищення рівня IL-1- β , у порівнянні з контролем. Інші прозапальні цитокіни, а саме TNF- α та IL-6, також були підвищені в крові жінок дослідної групи ($p < 0,05$), порівняно з нормою.

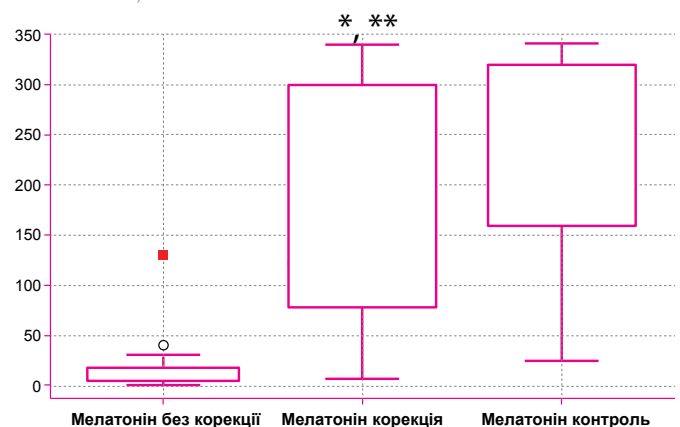
Отримані результати можна пояснити наступним чином. По-перше, як вже було згадано, мелатонін продукується плацентою, отже, при плацентарній недостатності його продукція знижена. По-друге, мелатонін модулює імунну відповідь, зокрема, знижує продукцію прозапальних цитокінів [40], тому при плацентарній недостатності спостерігаємо підвищення рівнів саме прозапальних цитокінів, порівняно з тими ж показниками у здорових вагітних. Стосовно

Таблиця 1. Рівні мелатоніну, цитокінів та PIGF в плазмі крові вагітних жінок з плацентарною недостатністю та в контрольній групі.

	ВАГІТНІ З ПЛАЦЕНТАРНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ (N = 46)	ВАГІТНІ КОНТРОЛЬНОЇ ГРУПИ (N = 20)
МЕЛАТОНІН (ПГ/МЛ)	126,9 ± 14,9*	231,3 ± 21,6
TNF- α (ПГ/МЛ)	10,1 ± 1,4*	5,6 ± 1,5
IL-1- β (ПГ/МЛ)	14,7 ± 2,1**	4,0 ± 0,9
IL-6 (ПГ/МЛ)	6,9 ± 1,0*	2,7 ± 1,0
IL-4 (ПГ/МЛ)	6,0 ± 0,5*	3,7 ± 0,6
IL-10 (ПГ/МЛ)	11,4 ± 1,5**	4,7 ± 3,2
PLGF (ПГ/МЛ)	118,3 ± 12,9*	230,0 ± 30,0

Примітки: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$ в порівнянні з групою контролю.

Рис. 1. Порівняння концентрацій мелатоніну в плазмі крові вагітних жінок з плацентарною недостатністю без корекції («Мелатонін_ПН», $n = 21$), вагітних жінок з підгрупи корекції («Мелатонін_крові_ПН_корекція», $n = 25$) та групи контролю («Мелатонін контроль», $n = 20$).



Примітки: * – $p < 0,05$ порівняно з контролем, ** – $p < 0,001$ порівняно з підгрупою без корекції

	ПІДГРУПА БЕЗ КОРЕКЦІЇ (N = 21)	ПІДГРУПА КОРЕКЦІЇ (N = 25)	КОНТРОЛЬНА ГРУПА (N = 20)
TNF- α (пг/мл)	15,3 \pm 3,0*	7,1 \pm 1,3**	5,6 \pm 1,5
IL-1- β (пг/мл)	15,4 \pm 3,3*	7,3 \pm 1,7**	4,0 \pm 0,9
IL-6 (пг/мл)	35,0 \pm 4,8*	5,9 \pm 1,4**	2,7 \pm 2,0
IL-4 (пг/мл)	11,6 \pm 4,9	5,3 \pm 0,6**	3,7 \pm 0,6
IL-10 (пг/мл)	2,8 \pm 0,5	11,9 \pm 2,0**	4,7 \pm 3,2

Таблиця 2. Рівні TNF- α , IL-1- β та IL-6 в плазмі крові вагітних жінок досліджуваних груп.

Примітки:

* – $p < 0,01$ порівняно з контролем,

** – $p < 0,01$ порівняно з підгрупою без корекції

TNF- α , наші дані співпадають з даними літератури, адже відомо, що рівні даного фактора зростають за наявності затримки внутрішньоутробного росту плода та прееклампсії [41, 42].

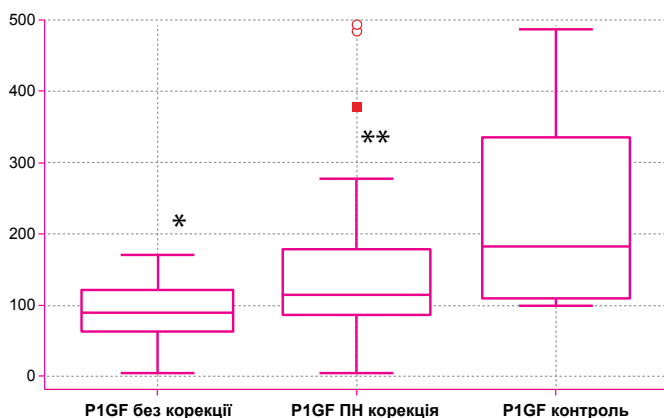
В свою чергу, рівні протизапальних цитокінів у жінок з плацентарною недостатністю також виявилися підвищеними, порівняно зі здоровими вагітними: IL-10 – в 2,4 рази ($p < 0,001$) і IL-4 в 1,6 рази ($p < 0,01$).

Наші результати частково підтверджуються даними літератури. Дослідження М. Al-Azemi та співавт. (2017) також виявило у вагітних із затримкою внутрішньоутробного розвитку плода підвищення рівнів прозапальних цитокінів, а саме IL-6, TNF- α , IL-12, однак рівень IL-10 знижувався [43]. Як ми вважаємо, підвищення рівнів протизапальних цитокінів, виявлене в нашому дослідженні, є ознакою залучення компенсаторних можливостей організму, за допомогою яких знижується ризик передчасних пологів.

Концентрація в плазмі крові плацентарного фактору росту (PIGF) у жінок з групи з плацентарною недостатністю також була вірогідно нижчою ($p < 0,01$), ніж у вагітних контрольної групи. Зниження концентрації PIGF (у порівнянні з контролем, $p < 0,01$), в плазмі крові вагітних жінок, включених в дослідну групу, свідчить про уповільнення ангіонеогенезу.

Нижче наводимо дані обстежень вагітних з підгрупи, де протягом 14 днів після первинного обстеження використовувалась немедикаментозна корекція роботи шишкоподібної залози, та жінок з підгрупи без проведення немедикаментозної корекції. Результати порівняння рівнів мелатоніну між підгрупами представлені на **рис. 1**.

Рис. 2. Порівняння концентрацій PIGF в крові вагітних жінок з плацентарною недостатністю без корекції («PIGF без корекції», $n = 21$), підгрупи вагітних жінок з плацентарною недостатністю та з немедикаментозною корекцією функції епіфізу («PIGF_ПН_корекція», $n = 25$), та контрольної групи («PIGF_контроль», $n = 20$).



Примітки: * – $p < 0,01$ порівняно з контролем, ** – $p < 0,05$ порівняно з підгрупою без корекції

Як показано на **рис. 1**, у вагітних жінок, що отримували розроблений нами комплекс заходів, спрямований на активізацію роботи шишкоподібної залози, спостерігалось вірогідне підвищення рівня мелатоніну в плазмі крові, порівняно зі вагітними без корекції: 160,0 \pm 22,6 пг/мл, в підгрупі без корекції – 18,3 \pm 6,0 пг/мл ($p < 0,001$). Втім, концентрація мелатоніну не досягала значень контрольної групи (231,3 \pm 21,6 пг/мл, $p < 0,05$ при порівнянні групи з корекцією та контрольної групи).

Порівняння результатів визначення рівнів цитокінів в плазмі крові вагітних жінок з ПН, зокрема, між підгрупою корекції та підгрупою без корекції, наведені в табл. 2.

Нам вдалося виявити, що рівні всіх прозапальних цитокінів, що визначались, а саме TNF- α , IL-1- β та IL-6, були вірогідно нижчими в підгрупі корекції, ніж в підгрупі вагітних, які не піддавалися дії заходів, спрямованих на активізацію роботи шишкоподібної залози. Таким чином, можна відзначити модулюючий вплив мелатоніну на прозапальну ланку імунітету. Вірогідної різниці в значеннях прозапальних цитокінів в плазмі крові вагітних, що були включені до підгрупи корекції, та контрольної групи здорових вагітних, виявлено не було.

Рівні ж протизапальних цитокінів у крові жінок з підгрупи корекції змінювались по-різному, порівняно з підгрупою вагітних з плацентарною недостатністю, які не піддавалися дії розробленого нами комплексу заходів: IL-10 – підвищувався в 4,3 рази ($p < 0,01$), а IL-4 – знижувався в 1,6 рази ($p < 0,01$).

Ми також відстежили концентрації плацентарного фактору росту (PIGF) в плазмі крові вагітних жінок з плацентарною недостатністю, що піддавалися дії комплексу немедикаментозної корекції роботи шишкоподібної залози. Результати представлені на **рис. 2**.

На **рис. 2** показано, що рівень PIGF в підгрупі корекції склав 151,8 \pm 26,9 пг/мл, в підгрупі без корекції – 84,8 \pm 9,5 пг/мл ($p < 0,05$), а в контрольній групі – 230,0 \pm 30,0 пг/мл. Іншими словами, нами встановлено зниження концентрації PIGF в 2,7 рази (у порівнянні зі здоровими вагітними, $p < 0,01$), в крові вагітних жінок, включених в підгрупу без немедикаментозної корекції. Натомість, в плазмі крові вагітних, які піддавалися дії комплексу немедикаментозних заходів, спрямованих на покращення роботи шишкоподібної залози, концентрація PIGF була вірогідно вищою, порівняно з підгрупою без корекції ($p < 0,05$), і вірогідно не відрізнялася від значень контрольної групи.

Слід зазначити, що використання мелатоніну для лікування затримки росту плода – в цілому не нова ідея. Щоправда, більшість подібних досліджень проводяться на тваринах. Зокрема, в нещодавніх роботах, які присвячені цій проблемі, використовувалися лабораторні миші [44, 45], затримка розвитку плода модулювалася штучним чином, наприклад, шляхом введення мишам кадмію [45], а мелатонін вводився тваринам порівняно високими дозами, наприклад, 5 мг мелатоніну на 1 мл питної води [44], викликаючи при цьому прискорення росту плодів. В медичній же практиці фахівці частіше зосереджуються на вивченні нейропротекторної дії екзогенного мелатоніну на плід при затримці його внутрішньоутробного росту [46]. Нам не

вдалося знайти публікації, які б описували такий же або подібний до застосованого нами спосіб немедикаментозної корекції функції шишкоподібної залози, зокрема, на тлі вагітності у жінок.

Перспективним напрямком досліджень є вивчення взаємодії мелатоніну зі стовбуровими клітинами. Нещодавно опубліковані праці свідчать, що цей гормон справляє проліферативний та протизапальний вплив на отримані з жирової тканини мезенхімальні стовбурові клітини [47], прискорює проліферацію та модулює диференціацію

нервових стовбурових клітин [48], і навіть повертає втрачені під впливом TNF- α «стовбурові» властивості мезенхімальним клітинам кісткового мозку [49]; отже, мелатонін може покращувати результати трансплантації стовбурових клітин. Враховуючи таку дію мелатоніну на стовбурові клітини, ми вважаємо, що розроблений нами спосіб корекції функції епіфізу може підвищити ефективність виділення, банкування та подальшого застосування стовбурових клітин, отриманих з плаценти та пуповинної крові.

ВИСНОВКИ

При застосуванні заходів, спрямованих на немедикаментозну корекцію функції шишкоподібної залози, у вагітних жінок з плацентарною недостатністю, реалізовано у вигляді затримки внутрішньоутробного росту плода, спостерігається підвищення концентрації в плазмі крові мелатоніну, зниження рівнів прозапальних цитокінів та підвищення значень плацентарного фактору росту. Таким чином, ми вважаємо, що шишкоподібна залоза реалізує свій вплив на імунну систему через мелатонін, який модерує активність про- та протизапальних цитокінів, в результаті чого зменшується вплив запалення на тканину плаценти, що проявляється зростанням концентрації плацентарного фактору росту PIGF в крові обстежених вагітних.

СПИСОК ЦИТОВАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Грищенко В. И. Роль эпифиза в физиологии и патологии женской половой системы. Харьков, 1979. 248 с.
2. Abe M., Kawaguchi H., Miura N., Akioka K., Ushikai M., Oi S., Yukawa A., et al. Diurnal Variation of Melatonin Concentration in the Cerebrospinal Fluid of Unanesthetized Microminipig. *In Vivo*. 2018. **32**, № 3. P. 583-590. DOI: 10.21873/invivo.11279.
3. Zisapel N. New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation. *Br J Pharmacol*. 2018. **175**, № 16. P. 3190-3199. DOI: 10.1111/bph.14116.
4. Claustrat B., Leston J. Melatonin: Physiological effects in humans. *Neurochirurgie*. 2015. **61**, № (2-3). P. 77-84. DOI: 10.1016/j.neuchi.2015.03.002.
5. Tarocco A., Caroccia N., Morciano G., Wieckowski M. R., Ancora G., Garani G., et al. Melatonin as a master regulator of cell death and inflammation: molecular mechanisms and clinical implications for newborn care. *Cell Death Dis*. 2019. **10**, № 4. P. 317. DOI: 10.1038/s41419-019-1556-7.
6. Yi W. J., Kim T. S. Melatonin protects mice against stress-induced inflammation through enhancement of M2 macrophage polarization. *Int Immunopharmacol*. 2017. **48**. P. 146-158. DOI: 10.1016/j.intimp.2017.05.006.
7. Mayo J. C., Sainz R. M., Tan D. X., Hardeland R., Leon J., Rodriguez C., et al. Anti-inflammatory actions of melatonin and its metabolites, N1-acetyl-N2-formyl-5-methoxykynuramine (AFMK) and N1-acetyl-5-methoxykynuramine (AMK), in macrophages. *J Neuroimmunol*. 2005. **165**, № (1-2). P. 139-49. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2005.05.002.
8. Najafi M., Shirazi A., Motevaseli E., Rezaeyan A. H., Salajegheh A., Rezapoor S. Melatonin as an anti-inflammatory agent in radiotherapy. *Inflammopharmacology*. 2017. **25**, № 4. P. 403-413. DOI: 10.1007/s10787-017-0332-5.
9. Ersoy Ö. F., Özkan N., Özsoy Z., Kayaoğlu H. A., Yenidoğan E., Çelik A., et al. Effects of melatonin on cytokine release and healing of colonic anastomoses in an experimental sepsis model. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2016. **22**, № 4. P. 315-21. DOI: 10.5505/tjtes.2015.49465.
10. Skwarlo-Sonta K., Majewski P., Markowska M., Oblap R., Olszanska B. Bidirectional communication between the pineal gland and the immune system. *Can J Physiol Pharmacol*. 2003. **81**, № 4. P. 342-9. DOI: 10.1139/y03-026.
11. Haddadi G. H., Fardid R. Oral administration of melatonin modulates the expression of tumor necrosis factor- α (TNF- α) gene in irradiated rat cervical spinal cord. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2015. **20**, № 2. P. 123-7. DOI: 10.1016/j.rpor.2014.11.003.
12. Herman A. P., Krawczyńska A., Bochenek J., Dobek E., Herman A., Tomaszewska-Zaremba D. LPS-induced inflammation potentiates the IL-1 β -mediated reduction of LH secretion from the anterior pituitary explants. *Clin Dev Immunol*. 2013. **2013**. P. 926937. DOI: 10.1155/2013/926937.
13. Meng X., Li Y., Li S., Zhou Y., Gan R. Y., Xu D. P., Li H. B. Dietary Sources and Bioactivities of Melatonin. *Nutrients*. 2017. **9**, № 4. P. 367. DOI: 10.3390/nu9040367.
14. Zhang M., Wang T., Chen H. M., Chen Y. Q., Deng Y. C., Li Y. T. Serum levels of interleukin-1 beta, interleukin-6 and melatonin over summer and winter in kidney deficiency syndrome in Bizheng rats. *Chin Med Sci J*. 2014. **29**, № 2. P. 107-11. DOI: 10.1016/s1001-9294(14)60037-7.
15. Herman A. P., Bochenek J., Skipor J., Król K., Krawczyńska A., Antushevich H., et al. Interleukin-1 β Modulates Melatonin Secretion in Ovine Pineal Gland: Ex Vivo Study. *Biomed Res Int*. 2015. **2015**. P. 526464. DOI: 10.1155/2015/526464.
16. Burton G. J., Jauniaux E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2018. **218**, № 2S. P. S745-S761. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.11.577.
17. Dubocovich M. L., Delagrèze P., Krause D. N., Sugden D., Cardinali D. P., Olcese J. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXV. Nomenclature, classification, and pharmacology of G protein-coupled melatonin receptors. *Pharmacol Rev*. 2010. **62**, № 3. P. 343-80. DOI: 10.1124/pr.110.002832.
18. Richter H. G., Hansell J. A., Raut S., 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**, № 4. P. 357-64. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2009.00671.x.
19. Berbets A. M., Davydenko I. S., Barbe A. M., Konkov D. H., Albota O. M., Yuzko O. M. Melatonin 1A and 1B Receptors' Expression Decreases in the Placenta of Women with Fetal Growth Restriction. *Reprod Sci*. 2021. **28**, № 1. P. 197-206. DOI: 10.1007/s43032-020-00285-5.
20. Soliman A., Lacasse A. 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.
21. Teixeira A. A. C., Simões M. J., Wanderley-Teixeira V., Soares J. R. J. M. Evaluation of the implantation in pinealectomized and/or submitted to the constant illumination rats. *Int J Morphol*. 2004. **22**, № 3. P. 189-194.

22. Richter H. G., Hansell J. A., Raut S., 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**, № 4. P. 357-64. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2009.00671.x.
23. Reiter R. J., Tan D. X., Korkmaz A., Rosales-Corral S. A. Melatonin and stable circadian rhythms optimize maternal, placental and fetal physiology. *Hum Reprod Update.* 2014. **20**, № 2. P. 293-307. DOI: 10.1093/humupd/dmt054.
24. 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. 970-7. DOI: 10.1177/1933719115612132.
25. Takayama H., Nakamura Y., Tamura H., Yamagata Y., Harada A., Nakata M., et al. 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.
26. Резников А. Г., Пишак В. П., Носенко Н. Д., и др. Пренатальный стресс и нейроэндокринная патология. Черновцы, 2004. 351 с.
27. Thorburn G. D., Challis J. R. Endocrine control of parturition. *Physiol Rev.* 1979. **59**, № 4. P. 863-918. DOI: 10.1152/physrev.1979.59.4.863.
28. Davis F. C., Mannon J. Entrainment of hamster pup circadian rhythms by prenatal melatonin injections to the mother. *Am J Physiol.* 1988. **255**, № 3(Pt 2). P. R439-48. DOI: 10.1152/ajpregu.1988.255.3.R439.
29. Chan W. Y., Ng T. B. Development of pre-implantation mouse embryos under the influence of pineal indoles. *J Neural Transm Gen Sect.* 1994. **96**, № 1. P. 19-29. DOI: 10.1007/BF01277925.
30. Leach C. M., Thorburn G. D. A comparison of the inhibitory effects of melatonin and indomethacin on platelet aggregation and thromboxane release. *Prostaglandins.* 1980. **20**, № 1. P. 51-6. DOI: 10.1016/0090-6980(80)90005-2.
31. Ma Q., Reiter R. J., Chen Y. Role of melatonin in controlling angiogenesis under physiological and pathological conditions. *Angiogenesis.* 2020. **23**, № 2. P. 91-104. DOI: 10.1007/s10456-019-09689-7.
32. Umaphathy A., Chamley L. W., James J. L. Reconciling the distinct roles of angiogenic/anti-angiogenic factors in the placenta and maternal circulation of normal and pathological pregnancies. *Angiogenesis.* 2020. **23**, № 2. P. 105-117. DOI: 10.1007/s10456-019-09694-w.
33. Ribatti D. The discovery of the placental growth factor and its role in angiogenesis: a historical review. *Angiogenesis.* 2008. **11**, № 3. P. 215-21. DOI: 10.1007/s10456-008-9114-4.
34. Nejabati H. R., Latifi Z., Ghasemnejad T., Fattahi A., Nouri M. Placental growth factor (PlGF) as an angiogenic/inflammatory switcher: lesson from early pregnancy losses. *Gynecol Endocrinol.* 2017. **33**, № 9. P. 668-674. DOI: 10.1080/09513590.2017.1318375.
35. Herraiz I., Llurba E., Verlohren S., Galindo A. Spanish Group for the Study of Angiogenic Markers in Preeclampsia. Update on the Diagnosis and Prognosis of Preeclampsia with the Aid of the sFlt-1/PlGF Ratio in Singleton Pregnancies. *Fetal Diagn Ther.* 2018. **43**, № 2. P. 81-89. DOI: 10.1159/000477903.
36. Vrachnis N., Kalampokas E., Sifakis S., Vitoratos N., Kalampokas T., Botsis D., et al. Placental growth factor (PlGF): a key to optimizing fetal growth. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013. **26**, № 10. P. 995-1002. DOI: 10.3109/14767058.2013.766694.
37. Berbets A. M., Barbe A. M., Andriets O. A., Andriets A. V., Yuzko O. M. Melatonin Levels Decrease in the Umbilical Cord in Case of Intrauterine Growth Restriction. *J Med Life.* 2020. **13**, № 4. P. 548-553. DOI: 10.25122/jml-2020-0128.
38. Heo J. S., Pyo S., Lim J. Y., Yoon D. W., Kim B. Y., Kim J. H., et al. Biological effects of melatonin on human adipose-derived mesenchymal stem cells. *Int J Mol Med.* 2019. **44**, № 6. P. 2234-2244. DOI: 10.3892/ijmm.2019.4356.
39. Li H., Zhang Y., Liu S., Li F., Wang B., Wang J., et al. Melatonin Enhances Proliferation and Modulates Differentiation of Neural Stem Cells Via Autophagy in Hyperglycemia. *Stem Cells.* 2019. **37**, № 4. P. 504-515. DOI: 10.1002/stem.2968.
40. Wang X., Liang T., Qiu J., Qiu X., Gao B., Gao W., et al. Melatonin Reverses the Loss of Stemness Induced by TNF- α in Human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells through Upregulation of YAP Expression. *Stem Cells Int.* 2019. **2019**. P. 6568394. DOI: 10.1155/2019/6568394.
41. Бербець А. М. Розлади сну у вагітних із затримкою внутрішньоутробного розвитку плода. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2018. **22**, № 1. P. 160-163.
42. Berbets A., Koval H., Barbe A., Albota O., Yuzko O. Melatonin decreases and cytokines increase in women with placental insufficiency. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021. **34**, № 3. P. 373-378. DOI: 10.1080/14767058.2019.1608432.
43. Najafi M., Shirazi A., Motevaseli E., Rezaeyan A. H., Salajegheh A., Rezapoor S. Melatonin as an anti-inflammatory agent in radiotherapy. *Inflammopharmacology.* 2017. **25**, № 4. P. 403-413. DOI: 10.1007/s10787-017-0332-5.
44. Peraçoli J. C., Rudge M. V., Peraçoli M. T. Tumor necrosis factor-alpha in gestation and puerperium of women with gestational hypertension and pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol.* 2007. **57**, № 3. P. 177-85. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2006.00455.x.
45. Alijotas-Reig J., Esteve-Valverde E., Ferrer-Oliveras R., Llurba E., Gris J. M. Tumor Necrosis Factor-Alpha and Pregnancy: Focus on Biologics. An Updated and Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017. **53**, № 1. P. 40-53. DOI: 10.1007/s12016-016-8596-x.
46. Al-Azemi M., Raghupathy R., Azizieh F. Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine profiles in fetal growth restriction. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2017. **44**, № 1. P. 98-103.
47. Renshall L. J., Morgan H. L., Moens H., Cansfield D., Finn-Sell S. L., Tropea T., et al. Melatonin Increases Fetal Weight in Wild-Type Mice but Not in Mouse Models of Fetal Growth Restriction. *Front Physiol.* 2018. **9**. P. 1141. DOI: 10.3389/fphys.2018.01141.
48. Hua-Long Zhu, Xue-Ting Shi, Xiao-Feng Xu, Guo-Xiang Zhou, Yong-Wei Xiong, Song-Jia Yi, et al. Melatonin protects against environmental stress-induced fetal growth restriction via suppressing ROS-mediated GCN2/ATF4/BNIP3-dependent mitophagy in placental trophoblasts. *Redox Biol.* 2021. **40**. P. 101854. DOI:10.1016/j.redox.2021.101854.
49. Miller S. L., Yawno T., Alers N. O., Castillo-Melendez M., Supramaniam V. G., VanZyl N., et al. Antenatal antioxidant treatment with melatonin to decrease newborn neurodevelopmental deficits and brain injury caused by fetal growth restriction. *J Pineal Res.* 2014. **56**, № 3. P. 283-94. DOI: 10.1111/jpi.12121.
50. Berbets A., Konkov D., Bulavenko O., Taran O., Bakun O. Melatonin, placental growth factor and placental hormones at placental insufficiency. *Cell and Organ Transplantation.* 2019. **7**, № 2. P. 103-107. DOI:10.22494/cot.v7i2.100.



СТАТТЯ НА САЙТІ
TRANSPLANTOLOGY.ORG

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