

УДК 577.175:618.2/.3-06:612.63.02:612.8(048.8)

Дука Ю. М., Дука Д. Р.

Роль мелатоніну в реалізації репродуктивних планів жінки: від менархе до фізіологічного перебігу гестаційного процесу (огляд літератури)

Дніпровський державний медичний університет, Україна

Ukrainian Journal Health of Woman. (2025). 1(176): 71-82; doi: 10.15574/HW.2025.1(176).7182

For citation: Duka YuM, Duka DR. (2025). The role of melatonin in the implementation of women's reproductive plans: from menarche to the physiological course of the gestational process (literature review). Ukrainian Journal Health of Woman. 1(176): 71-82. doi: 10.15574/HW.2025.1(176).7182

Індоламіновий гормон мелатонін із багатьма фізіологічними та біологічними функціями сьогодні розглядається як важливий і необхідний гормон під час вагітності. Мелатонін є антиоксидантом, протизапальним засобом, поглиначем вільних радикалів, регулятором циркадних ритмів і гормоном сну.

Мета – аналіз сучасних даних щодо вивчення впливу мелатоніну на репродуктивну функцію, перебіг вагітності та розвиток плода, питань призначення екзогенного мелатоніну в акушерстві та гінекології.

Нещодавні дослідження показали, що плацента здатна синтезувати власний мелатонін, який діє як антиоксидант і протизапальний засіб, забезпечуючи стабільне середовище як для матері, так і для плоду. Завдяки його антиоксидантним властивостям підтримується цілісність плаценти. При фізіологічній вагітності імунна система матері постійно змінюється, а мелатонін діє як ключовий протизапальний чинник, який регулює імунний гомеостаз на ранніх і пізніх термінах вагітності. Надлишкове утворення метаболітів кисню та азоту є важливими медіаторами пошкодження клітин і тканин. Саме мелатонін, який легко переноситься з материнського кровообігу до плоду, може бути захисним чинником, який дасть змогу запобігти пошкодженню вільними радикалами плоду та сприятиме кращим перинатальним наслідкам. Доведено, що антиоксидантні властивості мелатоніну допоможуть оптимізувати репродуктивну фізіологію вагітних жінок, усуваючи небажані окисно-нітрозативні реакції у клітинах яєчників, матки та плаценти. Зауважено, що мелатонін є важливим чинником для перебігу ранніх термінів вагітності, для нормального розвитку та функціонування плаценти. Визначено, що циркадне виділення цього гормону бере участь у корекції різних патологічних станів, що виникають під час вагітності: диссомнії, прееклампсії, пароксизмальних еклампсичних розладів. Зазначено, що екзогенне поповнення мелатоніну у вагітних жінок сприяє регресу порушень сну, прееклампсії, затримці росту плода і нормалізації рівня кортикостерону надниркових залоз.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: мелатонін, антиоксидант, репродуктивна функція, вагітність, гестаційні ускладнення, передчасні пологи, невиношування вагітності.

The role of melatonin in the implementation of women's reproductive plans: from menarche to the physiological course of the gestational process (literature review)

Yu. M. Duka, D. R. Duka

Dnipro State Medical University, Dnipro

The indoleamine hormone melatonin, with its many physiological and biological functions, is now considered an important and essential hormone during pregnancy. Melatonin is an antioxidant, anti-inflammatory agent, free radical scavenger, circadian rhythm regulator, and sleep hormone.

Aim: to analyze the current data on the effect of melatonin on reproductive function, pregnancy and fetal development, and the issues of exogenous melatonin administration in obstetrics and gynaecology.

Recent studies have shown that the placenta can synthesize its melatonin, which acts as an antioxidant and anti-inflammatory agent, providing a stable environment for both mother and fetus. Thanks to its antioxidant properties, the integrity of the placenta is maintained. During physiological pregnancy, the mother's immune system is constantly changing, and melatonin acts as a key anti-inflammatory factor that regulates immune homeostasis in the early and late stages of pregnancy. Excessive production of oxygen and nitrogen metabolites are important mediators of cell and tissue damage. It is melatonin, which is easily transferred from the maternal circulation to the fetus, that may be a protective factor that will prevent free radical damage to the fetus and contribute to better perinatal outcomes. The antioxidant properties of melatonin have been shown to optimize the reproductive physiology of pregnant women by eliminating undesirable oxidative and nitrosative reactions in ovarian, uterine, and placental cells. It is emphasized that melatonin is an important factor for the course of early pregnancy, for the normal development and functioning of the placenta. It has been determined that the circadian release of this hormone is involved in the correction of various pathological conditions that occur during pregnancy: dysomnia, pre-eclampsia, paroxysmal eclampsia. It has been shown that exogenous melatonin supplementation in pregnant women contributes to the regression of sleep disorders, pre-eclampsia, fetal growth retardation, and normalization of adrenal corticosterone levels.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: melatonin, antioxidant, reproductive function, pregnancy, gestational complications, premature birth, miscarriage.

Вступ

Відкриття мелатоніну (гормону шишкоподібної залози) у 1958 році пов'язане з ім'ям професора дерматології з Єльського університету Аарона Лернера, який у пошуках засобів для лікування пігментних дерматозів звернув увагу на освітлювальну дію екстрактів епіфіза на шкіру амфібій. Надалі було розшифровано хімічну будову (мелатонін являє собою N-ацетил-5-метокситриптамін) і здійснено синтез цього гормону. Вихідним продуктом мелатоніну слугує амінокислота триптофан, а проміжним продуктом є серотонін [5,6,19].

Про мелатонін дуже довго практично нічого не було відомо через низький рівень біохімічних досліджень у 50–60-х роках, який просто не давав змоги виявляти такий невеликий вміст речовини у кровотоці. Тільки в середині 70-х років ХХ ст. з розвитком техніки радіоімунологічного аналізу з'явилася можливість виявлення мелатоніну у крові, який є одним із центральних регуляторів циркадного ритму. Кровотік у шишкоподібній залозі дуже інтенсивний (Vollrath L., 1981) та посідає за своєю швидкістю друге місце після нирок, що додатково доводить важливість його ролі в організмі [92].

Інтерес до мелатоніну у сфері акушерства та гінекології, який нині зріс, зумовлений проведеннями дослідженнями. У них було верифіковано його регуляторні репродуктивні функції, вплив на ініціацію часу настання пологів, пологову діяльність, корекцію акушерської патології та адаптацію плодів і новонароджених [39,47,74,82,90,94].

За даними D. Acuna-Castroviejo (2014) репродуктивна система жінки, хоча й має власні ритми, проте залежить від ритмів нейроендокринної системи, зв'язок і синхронність якої забезпечує мелатонін як центрального, так і периферичного походження [2]. Н. Тамуга та співавт. (2013) висловили припущення, що мелатонін, впливаючи на активність окисного стресу, імовірність настання вагітності, якість і кількість ооцитів, може посісти важливе місце в терапії безпліддя [83].

За даними D. S. Dragojević та співавт. (2015) мелатонін, істотно впливаючи на фолікулогенез, регулює початок статевого дозрівання, час овуляції, бере участь у збереженні вагітності та розвитку менопаузи [19].

Протягом всієї вагітності мелатонін є потужним гормоном із багатьма фізіологічними та біологічними функціями, які забезпечують стабіль-

не середовище як для матері, так і для плоду. Мелатонін є антиоксидантом, протизапальним засобом, поглиначем вільних радикалів, регулятором циркадних ритмів і гормоном сну. Гомеостатичний баланс між активними формами кисню (АФК) та антиоксидантами необхідний під час вагітності для підтримання стабільної та здорової плаценти. Без цього балансу у плаценті може виникнути окислювальний стрес, що призводить до прееклампсії, передчасних пологів та затримки росту плода [1,7,9,12,13,16,20,23,25,34,35,39,40,44,49,52,54,63,68,76,82,88,96,98].

З огляду на безліч різноманітних ефектів мелатоніну можливість терапевтичного застосування цього гормону становить великий інтерес на стику спектра медичних дисциплін [50,53,60,64,68,77,78,80,81,85,95,98]. Однак доцільність призначення екзогенного мелатоніну у випадку гінекологічної, неврологічної, соматичної, прикордонної, психічної патології наразі все ще активно обговорюється. Попри отримані клінічні, лабораторні та інструментальні докази ефективності його застосування в різних спеціальностях досі зберігаються етичні, юридичні та міждисциплінарні проблемні аспекти застосування мелатоніну саме в акушерстві.

R.J. Reiter та співавт. (2014), аналізуючи багатогранний позитивний вплив ефектів мелатоніну на здоров'я матері та плода, відсутність токсичності, низьку представленість побічних ефектів і спектра протипоказань, вказують на недостатню вибірку проведених клінічних досліджень у популяції вагітних жінок, етичні питання та перспективи подальшого вивчення з метою отримання численних переконливих співставних даних щодо безсумнівної користі застосування мелатоніну в акушерстві та гінекології, яка переважає всі його потенційні ризики [64].

Питання застосування мелатоніну з метою лікування або корекції патологічних станів у лікарів різних спеціальностей досі має спірний характер, попри численні дослідження його використання в терапевтичних підходах при лікуванні різних захворювань. З огляду на тривалі дослідження щодо застосування мелатоніну його фундаментальна роль у регуляції життєво важливих функцій безумовно визнається багатьма експертами.

Мета дослідження – аналіз сучасних даних щодо вивчення властивостей мелатоніну щодо регуляції репродуктивної функції, перебігу вагіт-

ності та розвитку плода, міждисциплінарних питань призначення екзогенного мелатоніну в акушерстві та гінекології.

Фізіологічні аспекти мелатоніну. Мелатонін синтезується з амінокислоти триптофану, яка шляхом гідроксилювання (фермент триптофан-гідроксилаза) і декарбоксилювання (фермент 5-окситриптофан-декарбоксилаза) перетворюється на серотонін; далі, за допомогою ферментів N-ацетилтрансферази та оксиіндол-О-метилтрансферази із серотоніну утворюється мелатонін, який із пінеалоцитів епіфіза виділяється у кров і спинномозкову рідину, а екстрапінеальний мелатонін, що секретується в інших клітинах організму, потрапляє у кров у незначних кількостях, зумовлюючи в місцях його синтезу паракринний і аутокринний вплив [63].

Пінеальний мелатонін, синтезуючись добово-ритмічно в мітохондріях пінеалоцитів епіфіза, перебуває функціонально (за допомогою зв'язку через верхні червікальні ганглії та симпатичні норадренергічні шляхи) під контролем супрахіазматичних ядер гіпоталамуса, на які надходить світлова інформація через ретино-гіпоталамічний тракт від гангліозних клітин сітківки [5,6,19,61].

Періоди секреторної активності мелатоніну залежать від віку людини й умовно поділяються на *три періоди*. Перший період максимальної секреції мелатоніну відзначається в дитячому віці. Потім, у міру дорослішання дитини, у віці 11–14 років спостерігається зниження його продукції, що призводить до «запуску» епіфізом гормональних механізмів статевого дозрівання. Надалі повторне значуще зниження активності залози збігається за часом із настанням менопаузи, тому різке зниження мелатоніну простежується у віковому періоді від 45 до 60 років [49]. Синтез мелатоніну у старості становить лише половину від його рівня [46].

Сьогодні доведено, що крім синтезу мелатоніну в епіфізі є його екстрапінеальна секреція. Функціонально всі клітини, що продукують мелатонін, належать до так званої дифузної нейроендокринної системи, яка є універсальною, сприяє адаптації та підтримці гомеостазу організму. Його знайдено в ентерохромафінних клітинах, які є частиною APUD-системи, у сітківці ока, периферичних нервових закінченнях, шлунково-кишковому тракті, повітряноносних шляхах, печінці, нирках, надниркових залозах, жовчному

міхурі, яєчниках, ендометрії, плаценті, внутрішньому вусі, а також у нейроендокринних клітинах – опастистих клітинах, природних кілерах, еозинофільних лейкоцитах, тромбоцитах, ацинарних клітинах підшлункової залози, ретикуло-епітеліальних клітинах тимуса і деяких ендотеліальних клітинах [2,91].

Згідно з однією з гіпотез, екстрапінеальний мелатонін може відігравати ключову роль паракринної сигнальної молекули взаємодії клітин і локальної координації клітинних функцій, проте повністю його функція досі не зрозуміла, і дослідження в цьому напрямі йдуть дуже інтенсивно.

С. Sajochan та співавт. (2003) вказали, що мелатонін, як ключова молекула, пов'язує супрахіазмальне ядро гіпоталамуса з периферичними органами та задає їм циркадний ритмічний тон [15]. У 2014 році М. Pfeffer та співавт. вказують на те, що секреція мелатоніну, підпорядкована контролю супрахіазмального ядра гіпоталамуса, збільшується незабаром після настання темряви, а піки активності припадають між 2 і 4 годиною ранку та поступово знижуються у другій половині ночі з придушенням у ранковий і денний час [61]. Максимальний рівень мелатоніну в епіфізі та крові людини спостерігається в середині ночі, а мінімальний – у денні години [3,15,30,61].

Молекула мелатоніну має як гідрофільні, так і ліпофільні властивості. Завдяки цьому мелатонін легко проникає через будь-які біологічні бар'єри, потрапляючи в капіляри, де 70% мелатоніну зв'язується з альбумінами, які є транспортною формою для мелатоніну [5,6]. Період напівжиття мелатоніну коливається від 30 до 45 хвилин [5,6,30]. Мелатонін метаболізується в печінці та нирках до 6-сульфатокси-мелатоніну та ацетилсаліцилової кислоти [5,6,14]. Висока щільність ділянок, що зв'язують мелатонін, була виявлена на молекулі гемоглобіну. Це може свідчити про роль гемоглобіну як переносника мелатоніну у кровотоці до органів-мішеней [34]. Висока ліпофільність цього гормону забезпечує його швидке проникнення через мембрани клітин в інші біологічні середовища. Після звільнення зі зв'язаного з альбуміном стану мелатонін взаємодіє зі специфічними мембранними та ядерними рецепторами. Мелатонін має короткий період напіврозпаду (близько 30 хвилин) і швидко усувається з кровотоку. Він надходить у печінку, де гідроксильовується і кон'югується з сірчаною (на

70–80%) або глюкуроною (5%) кислотою та у вигляді сульфатів і глюкуронідів екскретується із сечею [5,6,14,34].

На думку М. Karasek, К. Winczyk (2006) удень плазмова концентрація мелатоніну залишається низькою (10–20 пг/мл), але в нічний час помітно зростає (80–120 пг/мл), досягаючи максимуму між 3–5 годинами ранку, що можна оцінювати за концентрацією в сечі – 6-сульфатоксимелатоніну (80–90%) і 6-гідроксиглюкуроніду (10–20%), які є метаболітами мелатоніну [38]. Залежність синтезу мелатоніну від освітленості зумовлена наявністю численних нейронних зв'язків між епіфізом і гангліозними клітинами сітківки, а первинна інформація від сітківки ока передається на нейрони супрахіазматичного ядра гіпоталамуса (координатора біологічних циркадних ритмів), спускаючись потім до спинного мозку, перемикаючись на нейронах верхнього шийного симпатичного вузла, від якого у складі постгангліонарних нейронів підіймається назад до епіфіза, де сигнали перетворюються на гормональну відповідь [34,38].

Останніми роками отримано нові дані про механізми, що забезпечують комплексну взаємодію нервової, імунної та ендокринної систем. Припускають, що інтегратором цієї взаємодії є епіфіз, а його основний гормон – мелатонін бере участь у регуляції діяльності центральної та вегетативної нервової систем, ендокринних органів та імунної системи.

Фізіологічні функції мелатоніну. Мелатонін має надзвичайно *широкий спектр фізіологічних функцій*: біоритмологічну, терморегуляторну, функцію індукції сну, антиоксидантну, імуномодуляторну, антистресорну, а також регуляцію статевих розв'язків. Здатність мелатоніну здійснювати корекцію ендогенних ритмів щодо екзогенних ритмів довкілля є найбільш важливою фізіологічною функцією цього гормону [5,35,38,48,80].

Останніми роками дуже активно вивчається вплив рівнів мелатоніну на репродуктивне здоров'я жінки.

Представництво мелатонінових рецепторів детектується в яєчниках, яйцеклітині, купчастих клітинах, що її оточують, з паракринними, аутокринними властивостями, апоптозом, що забезпечують гомеостаз [32,47,56,67,72,84]. На думку R. M. Slominski та співавт. (2012) [75], мелатонін, впливаючи на рецептори гіпоталамус–гіпофіз–

статевої системи, запускає регуляцію репродуктивних органів [32,56,67].

Мелатонін впливає на функціональну активність рецепторів естрогену і прогестерону, а вони зі свого боку можуть зміщувати пік секреції мелатоніну, причому способи взаємодії статевих гормонів і мелатоніну відмінні не лише в різні фази менструального циклу, але й у різні періоди життя жінки [6,10,14].

За даними R.J. Reiter та співавт. (2014), антиоксидантні властивості мелатоніну дають змогу оптимізувати репродуктивну фізіологію вагітних жінок, усуваючи небажані окисно-нітрозативні реакції у клітинах яєчників, матки та плаценти [64]. Завдяки антиоксидантним властивостям, мелатонін може бути корисним у корекції HELLP-синдрому у вагітних жінок, впливаючи на гемоліз, тромбоцитопенію через редукцію окисного пошкодження [64]. Показано протизапальну активність мелатоніну, зумовлену його властивостями видалення токсичних видів кисню та азоту з клітин, як шляхом безпосереднього поглинання, так і шляхом їхньої метаболізації в неакційноздатні продукти внаслідок зниження експресії генів та активності індукованої синтази оксиду азоту й циклооксигенази та обмеження продукування різних прозапальних молекул (простаноїди, лейкотрієни). Крім того, S. Shavali та співавт. (2005), M. Wilhelmssen та співавт. (2011) [95], F. Esposito та співавт. (2010) [22] виокремили анксиолітичні та знеболювальні ефекти мелатоніну за допомогою його впливу на гамма-оксибутиронову кислоту (ГОМК), опіоїдні μ - і β -ендорфін-рецептори [22, 26,33,59,85,88,95].

На сьогодні доведено, що циркадне виділення цього гормону бере участь у корекції різних патологічних станів, що виникають під час вагітності: диссомній, прееклампсії, пароксизмальних еклампсичних розладів [8,28,41,43,66,69,86,89].

На думку S.E. Voiculescu та співавт. (2014), мелатонін бере участь у нормальному перебігу вагітності, починаючи з розвитку яйцеклітини та закінчуючи народженням дитини [93]. Згідно з даними Н. Тамуга та співавт. (2013), мелатонін, перебуваючи у фолікулярній рідині, забезпечує протекцію яйцеклітини від окисного ушкодження як у процесі її дозрівання, так і в овуляцію [83]. На думку Y. Nakamura та співавт. (2001), мелатонін продукується у вагітній жінки пінеально й екстрапінеально (яєчниками та плацентою), а його рі-

вень зростає до 24–32 тижнів гестації, досягаючи максимальних значень перед пологами [55].

Н. Тамуга та співавт. (2008) вважають, що мелатонін важливий на ранніх термінах вагітності для нормального розвитку та функціонування плаценти [82].

Багато науковців вказують, що циркадіанна секреція мелатоніну визначає успішний перебіг вагітності шляхом прямого поглинання вільних радикалів, що утворюються під час вагітності, стимуляції антиоксидантних ферментів і сталого захисту від вільнорадикального ушкодження на клітинному й тканинному рівнях у єдиній системі мати–плацента–плід [24,40,44,51,63]. На думку D.X. Тап та співавт. (2007), мелатонін як імуномодулятор і регулятор судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу бере участь у процесах імплантації, плацентації, морфо-функціональному розвитку плаценти та збереженні її нейро-ендокринно-імунної функції, спрямованої на формування та становлення життєво важливих функціональних систем плода [81].

Дефіцит пінеальної та екстрапінеальної циркадіанної секреції мелатоніну в репродуктивні клітини, порушення аксональної передачі та сприйнятливості мелатонінових рецепторів в органах матері та плода призводять до розвитку в них широкого спектра ендокринних, імунних та вегетативних розладів.

Мелатонін, синтезуючись у клітинах цитотрофобласта і синцитіотрофобласта плаценти, зумовлює на неї паракринний, аутокринний, інтракринний, антиоксидантний впливи [18,23,39,44,55,62,68,74,82]. Y. Канеко та співавт. (2011) вказують, що з плаценти мелатонін секретується в амніотичну рідину, де відбувається його антиоксидантний і протизапальний вплив [37].

D. Lanoix та співавт. (2008), M. El-Raey та співавт. (2011), K. Sakaguchi та співавт. (2013) вказують, що моноклеарні цитотрофобласти та багатоядерні синцитіобласти плаценти містять класичні трансмембранні MT1 і MT2-мелатонінові рецептори та ферменти серотонін-N-ацетилтрансферазу і N-ацетилсеротонінметилтрансферазу, які метаболізують мелатонін із серотоніну [21,42,67].

Мелатонін, як антиоксидант. Важко переоцінити антиоксидантні властивості мелатоніну, які перевершують за своєю активністю глутатіон, вітаміни E, C і кардіопротектори, що пригнічують

вільні радикали та захищають клітини від їхньої шкідливої дії [51,78].

На думку деяких дослідників, мелатонін є прямим акцептором вільних радикалів або непрямим антиоксидантом (нейтралізатор токсичних вільних радикалів в організмі вагітної жінки та плода) як свої метаболіти: циклічний 3-гідроксимелатонін, N1-ацетил-N2-форміл-5-метоксикінурамін та N1-ацетил-5-метоксикінурамін [24,29,80]. За даними Н. Тамуга та співавт. (2013), мелатонін є високоефективною речовиною з широким спектральним потенціалом, який знижує окисний стрес у яєчниках, плаценті вагітної жінки та її плода через рецептор-залежні та незалежні процеси [83]. Ефективність мелатоніну щодо окисного/нітрозативного стресу зумовлена його здатністю проходити всі морфологічні бар'єри (особливо гематоенцефалічний, плацентарний), отримувати доступ до основних сайтів генерації вільних радикалів (мітохондрії) [80,83,85].

Кисень – це важливий елемент, необхідний для підтримки життя. Однак, наявність надлишку кисню або його обмежена кількість може призвести до фатальної токсичності клітин. Утворення активних форм кисню (АФК) відбувається як природний побічний продукт клітинного окислювального метаболізму внаслідок відновлення молекулярного кисню, що генерується мітохондріями під час окисного фосфорилування. Під час мітохондріального окислювального фосфорилування електрони переносяться через ферменти дихального ланцюга і вивільняють молекулярний кисень. Ці електрони можуть витікати передчасно і реагувати з киснем, утворюючи АФК [7,28,34,76].

АФК утримує атом кисню з неспареним електроном на зовнішній оболонці та має важливе значення для регуляції диференціації клітин, клітинної сигналізації та вироблення факторів, які пов'язані із запаленням [1]. Однак значна кількість АФК на молекулярному рівні може спричинити пошкодження клітин і тканин, вражаючи нуклеїнові кислоти, білки, органели та мембрани та індукувати загибель або апоптоз клітин [34,35,78]. Молекули та ферменти, які сприяють зниженню рівня АФК і зменшенню наслідків АФК, охоплюють антиоксиданти. Вони інгібують окислення і запобігають або затримують пошкодження клітин [12]. Утворення АФК та антиоксидантів повинно бути збалансо-

ваним для досягнення гомеостазу на клітинному та молекулярному рівнях. Дисбаланс між утворенням АФК та антиоксидантів призводить до окислювального стресу [12]. Для того, щоб клітинні процеси залишалися регульованими, цього дисбалансу слід уникати.

Роль мелатоніну у формуванні раннього трофобласта. Спочатку, на терміні від 0 до 9 тижнів вагітності, плацента розвивається у стані низького вмісту кисню з навколишнім $pO_2 < 20$ мм рт. ст. через блокування материнського кровотоку до плаценти ендovasкулярними пробками позаворсинчастого трофобласта [12,13,34]. Попередні дослідження підтвердили, що вагітність, яка триває менше ніж 10 тижнів гестації не має кровотоку в міжворсинчастий простір, а вимірювання *in vivo* показують, що pO_2 становить < 20 мм рт. ст. [12,13,34]. Таким чином, передчасне підвищення напруги кисню протягом перших 10 тижнів вагітності може призвести до підвищеного ризику втрати вагітності, насамперед через згубний вплив АФК [12,13,34]. На 10–12 тижні вагітності ендovasкулярні трофобластні пробки втрачаються, що дозволяє материнській крові проникати в міжворсинчастий простір, збільшуючи таким чином кисневу напругу [13,34]. Протягом вагітності плацента адаптується до зміни рівня кисню, щоб підтримувати нормальну плацентарну функцію плаценти шляхом підвищення антиоксидантного захисту у клітинах [34,44,68,69].

Плацента повинна залишатися гомеостатичною і збалансованою протягом вагітності без ознак окислювального стресу [1,28,49]. Оскільки синцитіотрофобласт утворюється шляхом злиття і диференціювання цитотрофобласта, він повинен постійно піддаватися апоптозу для підтримки гомеостазу [87]. Дослідження показали, що плацентарний окислювальний стрес у плаценті є потужним індуктором посилення апоптозу синцитіотрофобласту через мітохондріальний окислювальний шлях [44,96,97]. Підвищена запрограмована загибель клітин синцитіотрофобласту призводить до гомеостатичного дисбалансу, який спричиняє вивільненню плацентарного матеріалу в материнський кровообіг, охоплюючи фактор некрозу пухлин (TNF-альфа) і мікрочастинки синцитіотрофобласту (SBTM) [44]. Плацентарний трофобласт і ендотеліальні клітини плаценти утворюють бар'єр, що розділяє материнський і плодовий кровообіг [12,13]. Окислювальний стрес у цих клітинах може призвести до розриву

цього бар'єру і зниження оксигенації плаценти або змішування материнського та плодового кровообігу [18,34]. Тому низький рівень АФК необхідний для формування синцитіотрофобласту. І навпаки, дисбаланс між співвідношенням АФК та антиоксидантами негативно впливає на синцитіотрофобласт через посилення апоптозу [54,76,96,97].

Усі живі організми і майже кожен орган має циркадний годинник, який регулює добову ритмічність кількох фізіологічних і біологічних процесів [73]. Розвиток ембріона, імплантація в матці, плацентарна та пологи можуть регулюватися молекулярними механізмами годинникового циркадного ритму [70]. Основні гени годинника контролюють циркадний ритм у супрахіазматичному ядрі (SCN), головному центральному кардіостимуляторі в гіпоталамусі [18,65]. SCN регулює фотоперіодичне програмування добового циркадного годинника і координує роботу годинникового механізму в периферичних тканинах [3,30].

Матка і плацента використовують циркадний ритм для виконання певних фізіологічних функцій, наприклад, виділення гормонів, запуску пологів та імунну функцію, а також включаються в циркадний ритм плода [4,48,64,71,85]. Дослідження показали, що мелатонін може синхронізувати годинниковий механізм у здорових і пошкоджених клітинах, підвищуючи або знижуючи регуляцію специфічних генів годинника для підтримки оптимальної фізіології у клітинах [18,36,94]. До того ж, плацента використовує циркадний ритм для ритмічного вивільнення мелатоніну.

З огляду на те, що концентрація мелатоніну в сироватці крові у вагітних вища ніж у невагітних жінок, дослідження показали, що основним джерелом цього мелатоніну є плацента [20,39,93]. Як плацента виробляє мелатонін без участі епіфіза або чи відіграє роль у цьому виробленні циркадний ритм досі незрозуміло – це ще потрібно вивчити. Потреба в мелатоніні у плаценті має вирішальне значення як для матері, так і для плоду, оскільки від плацентарного мелатоніну та мелатоніну в сироватці крові матері залежить надання фотоперіодичної інформації для контролю внутрішніх ритмів плода [18,34]. Плацента виділяє материнський мелатонін до плода через щоденні ритмічні інтервали, з низькими концентраціями вдень і високими концентраціями вночі [93]. Порушення материнського хронологічного ритму

може бути спричинене несвоєчасним прийомом їжі, позмінною роботою, переїздами через часові пояси та надмірним штучним освітленням у нічний час [34]. Порушення цього ритму під час вагітності може призвести до несприятливих наслідків для матері та плоду, а також вплинути на якість позаутробного життя дитини та в дорослому віці з підвищенням ризиків розвитку діабету, ожиріння та серцево-судинних захворювань [31,65,70,93].

Мелатонін та гіпертензивні порушення у вагітних. Великий інтерес становлять дослідження, в яких показано роль мелатоніну в перериванні процесів перикисного окислення ліпідів. Одним із найпотужніших ліпідних антиоксидантів до останнього часу вважався вітамін Е. У дослідженнях під час порівняння ефективності вітаміну Е і мелатоніну було показано, що мелатонін у 2 рази активніший у плані інактивації радикала ROO, ніж вітамін Е. Він перериває процес ліпідної пероксидації шляхом інактивації радикала OH, який є одним з ініціаторів перикисного окислення ліпідів. Мелатонін, знижуючи агрегацію тромбоцитів і процес перикисного окислення ліпідів, зменшує, таким чином, ризик розвитку атеросклерозу. Мелатонін здатний нормалізувати ритм серця і регулює тонус судин головного мозку, знижуючи ризик розвитку ішемічного інсульту, бере участь у гормональній регуляції артеріального тиску, інгібуючи викид АКТГ, знижуючи продукцію норадреналіну, вазопресину, реніну [51,78].

На думку D. Lanoix та співавт. (2012), при ускладненні вагітності прееклампсією в пацієнток виявляють достовірне зниження продукції плацентарного мелатоніну шляхом зміни експресії та придушення активності ферментів, що беруть участь у його синтезі, а також пригнічення експресії MT1 і MT2-мелатонінових рецепторів [42]. Y. Nakamura та співавт. (2003) встановлено, що у випадку прееклампсії відбувається зниження рівня нічного мелатоніну у крові, кількості MT1 і MT2-мелатонінових рецепторів і збільшення утворення вільних радикалів у плаценті, які є біомаркерами в діагностиці цього захворювання [56].

За даними R.J. Reiter та співавт. (2014), дефіцит циклічної секреції мелатоніну призводить до розвитку гестаційної артеріальної гіпертензії та пароксизмальних екламптичних розладів [64]. За даними Y. Nakamura та співавт. (2001), під час по-

рівняння рівнів мелатоніну в сироватці крові під час вагітності, що нормально протікає, і вагітності, ускладненої прееклампсією, встановлено домінування в останніх нижчих концентрацій нічного мелатоніну [55]. S. Bouchlariotou та співавт. (2014) виявили зниження рівнів нічного мелатоніну у вагітних із прееклампсією (до $48,4 \pm 24,7$ пг/мл) порівняно з рівнями мелатоніну під час вагітності, що нормально протікає ($85,4 \pm 26,9$ пг/мл) [11]. Мелатонін, маючи антигіпертензивні властивості, сприяє зниженню артеріального тиску у вагітних жінок із прееклампсією [11]. На думку R.J. Reiter та співавт. (2014), мелатонін, завдяки його сильним антиоксидантним діям (стимуляція антиоксидантних ферментів, продукування глутатіону та трипептиду), зменшує ішемію/реперфузію плаценти та сприяє регресу прееклампсії та таких її симптомів, як гіпертензія та пароксизмальні напади [64].

Роль мелатоніну в контролі пологової діяльності. За даними H. Tamura та співавт. (2014), R.J. Reiter та співавт. (2013), використання в акушерській практиці введення екзогенного мелатоніну при одночасній стимуляції вироблення ендogenous мелатоніну дає змогу контролювати пологову діяльність у жінок, сприяючи сприятливому розродженню [64,84]. Y.C. Chen та співавт. (2013) наголошують на позитивному впливі використання мелатоніну в контролі природного розродження при відсутності несприятливих побічних ефектів на стан матері та плода [17].

На думку J. Olcese та співавт. (2013), R.J. Reiter та співавт. (2013), нічний підйом рівня мелатоніну робить істотний внесок у розвиток оптимальної пологової діяльності [57,63]. За даними T.J. Vatis та співавт. (2010), початок пологів частіше запускається пізно вночі або в ранні ранкові години, коли у крові детектуються піки підвищеної концентрації мелатоніну [90].

H. Tamura та співавт. (2008) зазначають, що в настанні пологів також важливу роль відіграє підвищення рівня мелатоніну у тканинах плода [82]. J.T. Sharkey та співавт. (2009, 2010) вважають, що мелатонін, посилюючи індуковане окситоцином скорочення міометрія матки за участю протеїнкінази та білка-конексину, паракринно сенсibiliзує клітини міометрія до окситоцина, що сприяє синхронному скороченню гладком'язових клітин та призводить до сприятливого розродження [72]. R. J. Reiter та співавт. (2013)

вказують, що в післяпологовому періоді рівень мелатоніну значно знижується, як у денний, так і в нічний час доби [63].

R. J. Reiter та співавт. (2003) і V. Srinivasan та співавт. (2012) рекомендують для родозбудження одночасне застосування окситоцину та мелатоніну, оскільки останній потенціює дію першого, діючи з ним синергічно на скорочення матки [62,77], а P. Lago (2010) та E. Gitto та співавт. (2012) пропонують використовувати мелатонін для премедикації з метою редукції хворобливих скорочень міометрія [26,27,45]. На думку H. A. Mowafi, S.A. Ismail (2008, 2009), M.J. Taggart та співавт. (2012), S. K. Maitra та співавт. (2013), застосування мелатоніну в анестезіологічній практиці дає змогу знизити дозування необхідних для наркоза препаратів і забезпечити протизапальний ефект у післяопераційному періоді [33,47,53,79].

Взаємозв'язок продукції мелатоніну зі здоров'ям плода. Під час вагітності плід цілком залежить від впливу материнського мелатоніну, оскільки його шишкоподібна залоза повністю розвивається тільки в післяпологовому періоді і цей процес залежить від ступеня доношеності [17]. Сьогодні відомо, що вже до середини гестаційного терміну у плода морфологічно помітне супрахізмальне ядро гіпоталамуса, яке починає функціонувати тільки в післяпологовому періоді [74]. Тому R.J. Reiter та співавт. (2014) вважають питання ритмічного виділення фетального мелатоніну відкритим, а за цих умов залишають домінуючою гіпотезу впливу на розвиток плода материнського мелатоніну [64].

У нервовій та ендокринній системах плода виділено MT1 і MT2 мелатонінові рецептори, пов'язані з G-білком, які взаємодіють із материнським мелатоніном, що надходить через плаценту [75,76]. Дослідниками L. Thomas та співавт. (2002) відокремлено специфічні місця зв'язування материнського мелатоніну з MT1 і MT2-мелатоніновими рецепторами плода: у корі нирок, мозочку, таламусі, гіпоталамусі (супрахізмальні ядра), стовбурі мозку (ядра черепно-мозкових нервів) [86].

На думку A. Carrillo-Vico та співавт. (2013), R.J. Reiter та співавт. (2013), материнський мелатонін, завдяки здатності пригнічувати експресію гена індукцибельної NO-синтази, циклооксигенази та обмежувати продукцію прозапальних молекул (простаноїдів, лейкотрієнів, цитокінів), забезпечує протизапальну протекцію плода [16,63].

R.J. Reiter та співавт. (2014) вказують, що мелатонін, який продукується в яєчнику, плаценті, амніотичній рідині, проходячи всі фізіологічні бар'єри, проникає в ембріональний кровообіг і впливає на біологічні ритми плода, розвиток органів і здійснює його нейропротекцію, пригнічуючи окислювальний/нітрозативний стрес [64], відіграє ключову роль у функціональному розвитку центральної нервової системи (ЦНС) плода та формуванні циркадних ритмів життєдіяльності [7,42].

За даними E. Gitto та співавт. (2013), дефіцит мелатоніну у вагітної жінки призводить до зниження нейропротекції та внутрішньоутробної затримки росту плода [27]. На думку R. Hardeland та співавт. (2012), вагітні жінки з порушенням наслідок різних причин циклічним виробленням мелатоніну схильні до ризику розвитку спонтанних викиднів, передчасних пологів або розвитку потомства з гіперактивністю, дефіцитом уваги, аутизмом, ожирінням, метаболічним синдромом і порушенням толерантності до глюкози [29].

R.J. Reiter та співавт. (2014) вказують, що в післяпологовому періоді циркадіанні функції продукції мелатоніну проявляють свою активність до 9–12 тижня життя дитини, тому важливим є отримання материнського мелатоніну з грудним молоком. Автори також зауважують, що екзогенний мелатонін, завдяки антиоксидантним діям, може бути корисним у корекції HELLP-синдрому у вагітних жінок, впливаючи на гемоліз, тромбоцитопенію через редукцію окисного ушкодження. Однак потрібно прораховувати всі ризики, оцінюючи кожную конкретну ситуацію [64].

На думку S. E. Voiculescu та співавт. (2014), екзогенний мелатонін, завдяки доступності та потенційній користі, що перевищує ризики від побічних ефектів (таких як відчуття серцебиття, агресія, перепади настрою, тахікардія, нудота, алергічні шкірні реакції, втома, зниження пам'яті, неухваленість, сонливість, головний біль, запаморочення, акне, припливи, порушення зору, втома, зниження пам'яті, неухваленість, сонливість, головний біль, запаморочення, акне, припливи, порушення зору), може бути показаний до призначення вагітним жінкам із порушеннями сну, преєклампсією, проявами ішемії плаценти [93]. У дослідженні N. Mendez та співавт. (2012) встановлено, що екзогенне поповнення мелатоніну у вагітних жінок сприяє регресу порушень сну,

пreekлампсії, затримці внутрішньоутробного розвитку плода і нормалізації рівня кортикостерону надниркових залоз [50].

На думку Н.Тамуга та співавт. (2008), застосування мелатоніну під час вагітності знижує ризик окисного стресу клітин як матері, так і плода, проте мелатонін вважають безпечним у дозах до 3 мг (коли підвищує рівень ендogenous мелатоніну у 20 разів від початкових значень) і за умов короткострокового прийому [82].

Y. Okatani та співавт. (2008) встановили, що мелатонін, покращуючи експресію гена-рецептора плацентарного антиоксидантного ферменту, нормалізує перебіг вагітності та сприяє народженню здорових дітей [58]. Унаслідок лікування мелатоніном перехідної важкої асфіксії плода знижувалися окислювальний стрес, перекисне окиснення ліпідів, припинялося утворення гідроксильних радикалів усередині мозку

плода і стабілізувався гематоенцефалічний бар'єр [58].

Таким чином, особлива перинатальна сприйнятливість до оксидативного стресу вказує на те, що профілактичне призначення антиоксидантів, таких як мелатонін, може допомогти запобігти або принаймні зменшити кількість захворювань, пов'язаних з оксидативним стресом у новонароджених, та покращити перинатальні наслідки. Результати досліджень, які перевірили ефективність мелатоніну для протидії окислювальному пошкодженню при «киснево-радикальних захворюваннях новонароджених», дають багатообіцяльні результати. Однак для підтвердження позитивного впливу мелатоніну на оксидативний стресу в перинатальному періоді необхідні додаткові дослідження.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Abdal Dayem A, Hossain MK, Lee SB, Kim K, Saha SK, Yang GM et al. (2017). The role of reactive oxygen species (ROS) in the biological activities of metallic nanoparticles. *Int. J. Mol. Sci.* 18(1): 120. doi: 10.3390/ijms18010120.
2. Acuna-Castroviejo D, Escames G, Venegas C. (2014). Extra-pineal melatonin: sources, regulation, and potential functions. *Cell. Mol. Life Sci.* 71(16): 2997-3025.
3. Albrecht U. (2004). The mammalian circadian clock: a network of gene expression. *Front. Biosci.* 9: 48-55. doi: 10.2741/1196.
4. Akiyama S, Ohta H, Watanabe S, Moriya T, Hariu A, Nakahata N et al. (2010). The uterus sustains stable biological clock during pregnancy. *Tohoku J. Exp. Med.* 221(4): 287-298. doi: 10.1620/tjem.221.287.
5. Antolin I, Rodriguez C, Sainz RM, Mayo JC, Uria H, Kotler ML et al. (1996). Neuro-hormone melatonin prevents cell damage: effect on gene expression for antioxidant enzymes. *FASEB J.* 10: 882-890.
6. Arendt J. (1995). *Melatonin and the Mammalian Pineal Gland*. Chapman & Hall, London.
7. Aversa S, Pellegrino S, Barberi I, Reiter RJ, Gitto E. (2012). Potential utility of melatonin as an antioxidant during pregnancy and in the perinatal period. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 25 (3): 207-221. doi: 10.3109/14767058.2011.573827.
8. Baker J, Kimpinski K. (2018). Role of melatonin in blood pressure regulation: an adjunct anti-hypertensive agent. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 45: 755-766. doi: 10.1111/1440-1681.12942.
9. Bates K, Herzog ED. (2020). Maternal-fetal circadian communication during pregnancy. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 11: 198. doi: 10.3389/fendo.2020.00198.
10. Bellipanni G, Bianchi P, Pierpaoli W, Bulian D, Ilyia E. (2001). Effects of melatonin in perimenopausal and menopausal women: A randomized and placebo controlled study. *Exp. Gerontol.* 36: 297-310.
11. Bouchlariotou S, Liakopoulos V, Giannopoulou M, Arampatzis S, Eleftheriadis Th, Mertens PR et al. (2014). Melatonin secretion is impaired in women with preeclampsia and an abnormal circadian blood pressure rhythm. *Ren. Fail.* 36(7): 1001-1007. doi: 10.3109/0886022X.2014.926216.
12. Burton GJ, Jauniaux E. Oxidative stress. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* (2011). 25(3): 287-299. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2010.10.016.
13. Burton GJ, Jauniaux E. (2004). Placental oxidative stress: from miscarriage to preeclampsia. *J. Soc. Gynecol. Investig.* 11(6): 342-352. doi: 10.1016/j.jsg.2004.03.003.
14. Brzezinski A, Rai S, Purohit A, Pandi-Perumal SR. (2021). Melatonin, clock genes, and mammalian reproduction: what is the link? *Int. J. Mol. Sci.* 22(24): 13240. doi: 10.3390/ijms222413240.
15. Cajochen C, Münch M, Kobialka S, Kräuchi K, Steiner R, Oelhafen P et al. (2005). High sensitivity of human melatonin, alertness, thermoregulation, and heart rate to short wavelength light. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90(3): 1311-1316. doi: 10.1210/jc.2004-0957.
16. Carrillo-Vico AA, Guerrero JM, Lardone PJ. (2005). Review of the multiple actions of melatonin on the immune system. *Endocrine.* 27(2): 189-200.
17. Chen YC, Sheen JM, Tiao MM, Tain YL, Huang LT. (2013). Roles of melatonin in fetal programming in compromised pregnancies. *Int. J. Mol. Sci.* 14(3): 5380-5401. doi: 10.3390/ijms14035380.
18. Chuffa LGA, Lupi LA, Cuciolo MS, Silveira HS, Reiter RJ, Seiva FRF. (2019). Melatonin promotes uterine and placental health: potential molecular mechanisms. *Int. J. Mol. Sci.* 21(1): 300. doi: 10.3390/ijms21010300.
19. Dragojevic DS., Jovanovic AM, Dikic S. (2015). Melatonin: a «Higgs boson» in human reproduction. *Gynecol. Endocrinol.* 31(2): 92-101.
20. Ejaz H, Figaro JK, Woolner AMF, Thottakam BMV, Galley HF. (2020). Maternal serum melatonin increases during pregnancy and falls immediately after delivery implicating the placenta as a major source of melatonin. *Front. Endocrinol. (Lausanne)* 11: 623038. doi: 10.3389/fendo.2020.623038.
21. El-Raey M, Geshi M, Somfai T, Kaneda M, Hirako M, Abdel-Ghaffar AE et al. (2011). Evidence of melatonin synthesis in the cumulus oocyte complexes and its role in enhancing oocyte maturation in vitro in cattle. *Mol. Reprod. Dev.* 78(4): 250-262. doi: 10.1002/mrd.21295.

22. Esposito E, Paterniti I, Mazzon E, Bramanti P, Cuzzocrea S. (2010). Melatonin reduces hyperalgesia associated with inflammation. *J. Pineal. Res.* 49: 321-331. doi:10.1111/j.1600-079X.2010.00796.x.
23. Gauster M, Moser G, Wernitznig S, Kupper N, Huppertz B. (2022). Early human trophoblast development: from morphology to function. *Cell. Mol. Life Sci.* 79(6): 345. doi: 10.1007/s00018-022-04377-0.
24. Galano A, Tan DX, Reite RJ. (2013). On the free radical scavenging activities of melatonin's metabolites, AFMK and AMK. *J. Pineal. Res.* 54: 245-257. doi: 10.1111/jpi.12010.
25. Gonzalez-Candia A, Veliz M, Carrasco-Pozo C, Castillo RL, Cardenas JC, Ebensperger G et al. (2019). Antenatal melatonin modulates an enhanced antioxidant/prooxidant ratio in pulmonary hypertensive newborn sheep. *Redox. Biol.* 22: 101128. doi: 10.1016/j.redox.2019.101128.
26. Gitto E, Aversa S, Salpietro CD. (2012). Pain in neonatal intensive care: role of melatonin as an analgesic antioxidant. *J. Pineal Res.* 52: 291-295.
27. Gitto E, Marseglia L, Manti S. (2013). Protective Role of Melatonin in Neonatal Diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity. Oxid. Med. Cell. Longev.* 2013: 980374. doi: 10.1155/2013/980374.
28. Hansson SR, Naav A, Erlandsson L. (2014). Oxidative stress in preeclampsia and the role of free fetal hemoglobin. *Front. Physiol.* 5: 516. doi: 10.3390/fjms19051496.
29. Hardeland R, Poeggeler B. (2003). Non-vertebrate melatonin. *J. Pineal. Res.* 34: 233-241. doi: 10.1034/j.1600-079x.2003.00040.x.
30. Hastings MH, Reddy AB, Garabette M, King VM, Chahad-Ehlers S, O'Brien J et al. (2003). Expression of clock gene products in the suprachiasmatic nucleus in relation to circadian behaviour. *Novartis Found Symp.* 253: 203-217. doi: 10.1002/0470090839.ch15.
31. Hsu CN, Tain YL. (2020). Light and circadian signaling pathway in pregnancy: programming of adult health and disease. *Int. J. Mol. Sci.* 21(6): 2232. doi: 10.3390/fjms21062232.
32. Irmak MK, Topal T, Oter S. (2005). Melatonin seems to be a mediator that transfers the environmental stimuli to oocytes for inheritance of adaptive changes through epigenetic inheritance system. *Medical Hypotheses.* 2: 1138-1143.
33. Ismail SA, Mowafi HA. (2009). Melatonin provides anxiolysis, enhances analgesia, decreases intraocular pressure, and promotes better operating conditions during cataract surgery under topical anesthesia. *Anesth. Analg.* 108(4): 1146-1151.
34. Joseph TT, Schuch V, Hossack DJ, Chakraborty R, Johnson EL. (2024). Melatonin: the placental antioxidant and anti-inflammatory frontiersin. *Front. Immunol.* 15: 1339304. doi: 10.3389/fimmu.2024.1339304.
35. Juan CA, Perez de la Lastra JM, Plou FJ, Perez-Lebena E. (2021). The chemistry of reactive oxygen species (ROS) revisited: outlining their role in biological macromolecules (DNA, lipids and proteins) and induced pathologies. *Int. J. Mol. Sci.* 22(9): 4642. doi: 10.3390/fjms22094642.
36. Jung-Hynes B, Reiter RJ, Ahmad N. (2010). Sirtuins, melatonin and circadian rhythms: building a bridge between aging and cancer. *J. Pineal. Res.* 48(1): 9-19. doi: 10.1111/j.1600-079X.2009.00729.x.
37. Kaneko Y, Hayashi T, Yu S, Tajiri N, Bae EC, Solomita MA et al. (2011). Human amniotic epithelial cells express melatonin receptor MT1, but not melatonin receptor MT2: a new perspective to neuroprotection. *J. Pineal. Res.* 50: 272-280.
38. Karasek M, Reiter RJ. (2002). Melatonin and aging. *Neuroendocrinol. Lett.* 23(1): 14-16.
39. Kivela A. (1991). Serum melatonin during human pregnancy. *Acta Endocrinol. (Copenh)* 124(3): 233-237. doi: 10.1530/acta.0.1240233.
40. Korkmaz A, Reiter RJ, Topal T, Manchester LC, Oter S, Tan DX. (2009, Jan-Feb). Melatonin: an established antioxidant worthy of use in clinical trials. *Mol. Med.* 15(1-2): 43-50. doi: 10.2119/mol-med.2008.00117.
41. Langston-Cox A, Marshall SA, Lu D, Palmer KR, Wallace EM. (2021). Melatonin for the management of preeclampsia: A review. *Antioxidants (Basel).* 10(3): 376. doi: 10.3390/antiox10030376.
42. Lanoix D, Beghdadi H, Lafond J, Vaillancourt C. (2008). Human placental trophoblasts synthesize melatonin and express its receptors. *J. Pineal. Res.* 45(1): 50-60. doi: 10.1111/j.1600-079X.2008.00555.x.
43. Lanoix D, Guerin P, Vaillancourt C. (2012). Placental melatonin production and melatonin receptor expression are altered in preeclampsia: new insights into the role of this hormone in pregnancy. *J. Pineal. Res.* 53(4): 417-425. doi: 10.1111/j.1600-079X.2012.01012.x.
44. Lanoix D, Lacasse AA, Reiter RJ, Vaillancourt C. (2013). Melatonin: the watchdog of villous trophoblast homeostasis against hypoxia/reoxygenation-induced oxidative stress and apoptosis. *Mol. Cell. Endocrinol.* 381(1-2): 35-45. doi: 10.1016/j.mce.2013.07.010.
45. Lago P. (2010). Premedication for non emergency intubation in the neonate. *Minerva Pediatr.* 62(3): 61-63.
46. 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. *Am. J. Reprod. Immunol.* 82(3): e13151. doi: 10.1111/aji.13151.
47. Maitra SK, Chatteraj A, Mukherjee S. (2013). Melatonin: a potent candidate in the regulation of fish oocyte growth and maturation. *Gen. Comp. Endocrinol.* 181: 215-222.
48. Mark PJ, Crew RC, Wharfe MD, Waddell BJ. (2017). Rhythmic three-part harmony: the complex interaction of maternal, placental and fetal circadian systems. *J. Biol. Rhythms.* 32(6): 534-49. doi: 10.1177/0748730417728671.
49. Marseglia L, D'Angelo G, Manti S, Arrigo T, Barberi I, Reiter RJ et al. (2014). Oxidative stress-mediated aging during the fetal and perinatal periods. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2014: 358375. doi: 10.1155/2014/358375.
50. Mendez N, Abarzua-Catalan L, Vilches N. (2012). Timed Maternal Melatonin Treatment Reverses Circadian Disruption of the Fetal Adrenal Clock Imposed by Exposure to Constant Light. *PLoS One.* 7(8): e42713.
51. Milczarek R, Hallmann A, Sokołowska E, Kaletha K, Klimek J. (2010). Melatonin enhances antioxidant action of α -tocopherol and ascorbate against NADPH- and iron-dependent lipid peroxidation in human placental mitochondria. *J. Pineal. Res.* 49(2):149-155.
52. Moore TA, Ahmad IM, Zimmerman MC. (2018). Oxidative stress and preterm birth: an integrative review. *Biol. Res. Nurs.* 20(5):497-512. doi: 10.1177/1099800418791028.
53. Mowafi HA, Ismail SA. (2008). Melatonin improves to uniquely tolerance and enhances postoperative analgesia in patient receiving intravenous regional anesthesia. Melatonin: a potent candidate in the regulation of fish oocyte growth and maturation. *Anesth. Analg.* 107(4): 1422-1426.
54. Myatt L, Cui X. (2004). Oxidative stress in the placenta. *Histochem. Cell. Biol.* 122(4): 369-382. doi: 10.1007/s00418-004-0677-x.
55. Nakamura Y, Tamura H, Kashida S, Takayama H, Yamagata Y, Karube A et al. (2001, Jan). Changes of serum melatonin level and its relationship to feto-placental unit during pregnancy. *J. Pineal. Res.* 30(1): 29-33. doi: 10.1034/j.1600-079x.2001.300104.x.
56. Nakamura Y, Tamura H, Takayama H, Kato H. (2003). Increased endogenous level of melatonin in preovulatory human follicle does not directly influence progesterone production. *Fertil. Steril.* 80: 1012-1016. doi:10.1016/S0015-0282(03)01008-2.
57. Olcese J, Lozier S, Paradise C. (2013). Melatonin and the circadian timing of human parturition. *Reprod. Sci.* 20(2): 168-174. doi: 10.1177/1933719112442244.

58. Okatani Y, Okamoto K, Hayashi K. (2008). Maternal-fetal transfer of melatonin in pregnant women near term. *J. Pineal. Res.* 25: 129-134.
59. Opie LH, Lecour S. (2016). Melatonin has multiorgan effects. *Euro. Heart J. Cardiovasc. Pharmacother.* 2: 258-265. doi: 10.1093/ehjcvp/pvv037.
60. Pierpaoli W. (1998). Neuroimmunomodulation of aging. A program in the pineal gland. *Ann. NY Acad. Sci.* 840: 491-497.
61. Pfeffer M, Rauch A, Korf HW. (2012). The endogenous melatonin (MT) signal facilitates reentrainment of the circadian system to light-induced phase advances by acting upon MT2 receptors. *Chronobiol. Int.* 29(4): 415-429. doi: 10.3109/07420528.2012.667859.
62. Reiter RJ, Tan DX, Manchester LC, Paredes SD, Mayo JC, Sainz RM. (2009). Melatonin and reproduction revisited. *Biol. Reprod.* 81(3): 445-456. doi: 10.1095/biolreprod.108.075655.
63. Reiter RJ. (2013). The universal nature, unequal distribution and antioxidant functions of melatonin and its derivatives. *Mini-reviews in Medicinal Chemistry.* 13(3): 373-384.
64. Reiter RJ, Tan DX, Korkmaz A, Rosales-Corral SA. (2014). Melatonin and stable circadian rhythms optimize maternal, placental and fetal physiology. *Hum. Reprod. Update.* 20(2): 293-307. doi: 10.1093/humupd/dmt054.
65. Reschke L, McCarthy R, Herzog ED, Fay JC, Jungheim ES, England SK. (2018). Chronodisruption: An untimely cause of preterm birth? *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 52: 60-67. doi:10.1016/j.bpobgyn.2018.08.001.
66. Sandyk R, Tsagas N, Anninos PA. (1992, Mar). Melatonin as a pro-convulsive hormone in humans. *Int. J. Neurosci.* 63(1-2): 125-135. doi: 10.3109/00207459208986662.
67. Sakaguchi K, Itoh MT, Takahashi N, Tarumi W, Ishizuka B. (2013). The rat oocyte synthesizes melatonin *Reproduction, Fertility and Development* 25(4): 674-682. doi: 10.1071/RD12091.
68. Sagrillo-Fagundes L, Soliman A, Vaillancourt C. (2014). Maternal and placental melatonin: actions and implication for successful pregnancies. *Minerva Ginecol.* 66(3): 251-266.
69. Sagrillo-Fagundes L, Clabault H, Laurent L, Hudon-Thibeault AA, Salustiano EM, Fortier M et al. (2016). Human primary trophoblast cell culture model to study the protective effects of melatonin against hypoxia/reoxygenation-induced disruption. *J. Vis. Exp.* 113: 54228. doi: 10.3791/54228.
70. Sati L. (2020). Chronodisruption: effects on reproduction, transgenerational health of offspring and epigenome. *Reproduction.* 160(5): 79-94. doi: 10.1530/REP-20-0298.
71. Seron-Ferre M, Valenzuela GJ, Torres-Farfan C. (2007). Circadian clocks during embryonic and fetal development. *Birth Defects Res C Embryo Today.* 81(3): 204-214. doi: 10.1002/bdrc.20101.
72. Sharkey J, Cable C, Olcese J. (2010). Melatonin sensitizes human myometrial cells to oxytocin in a PKC α /ERK-dependent manner. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 95(6): 2902-2908. doi: 10.1210/jc.2009-2137.
73. Schibler U. (2005). The daily rhythms of genes, cells and organs. *Biological clocks and circadian timing in cells.* *EMBO Rep.* 6(1): 9-13. doi: 10.1038/sj.embor.7400424.
74. Soliman A, Lacasse AA, Lanoix D, Sagrillo-Fagundes L, Boulard V, Vaillancourt C. (2015). Placental melatonin system is present throughout pregnancy and regulates villous trophoblast differentiation. *J. Pineal. Res.* 59(1): 38-46. doi: 10.1111/jpi.12236.
75. Slominski RM, Reiter RJ, Schlabritz-Loutsevitch N, Ostrom RS, Slominski AT. (2012). Melatonin membrane receptors in peripheral tissues: distribution and functions. *Mol. Cell. Endocrinol.* 351(2): 152-166. doi: 10.1016/j.mce.2012.01.004.
76. Schoots MH, Gordijn SJ, Scherjon SA, van Goor H, Hillebrands JL. (2018). Oxidative stress in placental pathology. *Placenta.* 69: 153-161. doi: 10.1016/j.placenta. 2018.03.003.
77. Srinivasan V, Lauterbach EC, Ho KY. (2012). Melatonin in antinoci-ception: its therapeutic applications. *Curr. Neuropharmacol.* 10(2): 167-178.
78. Su LJ, Zhang JH, Gomez H, Murugan R, Hong X, Xu D et al. (2019). Reactive oxygen species-induced lipid peroxidation in apoptosis, autophagy, and ferroptosis. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2019: 5080843. doi: 10.1155/2019/5080843.
79. Taggart MJ, Mowafi HA, Ismail SA, Arthur P, Zielnik B. (2012). Molecular pathways regulating contractility in rat uterus through late gestation and parturition. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 207(1): 15-24.
80. Tan DX, Manchester LC, Hardeland R, Lopez-Burillo S, Mayo JC, Sainz RM et al. (2003). Melatonin: a hormone, a tissue factor, an autocoid, a paracoid, and an antioxidant vitamin. *J. Pineal. Res.* 34: 75-78. doi: 10.1034/j.1600-079x.2003.02111.x.
81. Tan DX, Manchester LC, Terron MP, Flores LJ, Reiter RJ. (2007). One molecule, many derivatives: A never-ending interaction of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species? *J. Pineal. Res.* 42: 28-42. doi: 10.1111/j.1600-079X.2006.00407.x.
82. Tamura H, Nakamura Y, Terron MP, Flores LJ, Manchester LC, Tan DX et al. (2008). Melatonin and pregnancy in the human. *Reprod. Toxicol.* 25(3): 291-303. doi: 10.1016/j.reprotox.2008.03.005.
83. Tamura H, Takasaki A, Taketani T. (2013). Melatonin as a free radical scavenger in the ovarian follicle. *Endocr. J.* 60(1): 1-13.
84. Tamura H, Takasaki A, Taketani T, Tanabe M, Lee L, Tamura I et al. (2014). Melatonin and female reproduction. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 40(1): 1-11. doi: 10.1111/jog.12177.
85. Tarocco A, Caroccia N, Morciano G, Wieckowski MR, Ancora G, Garani G et al. (2019). Melatonin as a master regulator of cell death and inflammation: molecular mechanisms and clinical implications for newborn care. *Cell. Death. Dis.* 10(4): 317. doi: 10.1038/s41419-019-1556-7.
86. Thomas L, Purvis CC, Drew JE. (2002). Melatonin receptors in human fetal brain: 2-[(125)I] iodomelatonin binding and MT1 gene expression. *J. Pineal. Res.* 33(4): 218-224.
87. Turco MY, Moffett A. (2019). Development of the human placenta. *Development.* 146(22). doi: 10.1242/dev.163428.
88. Tyana TJ, Schuch V, Hossack DJ, Chakraborty R, Johnson EL. (2024). Melatonin: the placental antioxidant and anti-inflammatory. *Front. Immunol.* 15: 1339304. doi: 10.3389/fimmu.2024.1339304.
89. Valenzuela FJ, Vera J, Venegas C, Pino F, Lagunas C. (2015). Circadian system and melatonin hormone: risk factors for complications during pregnancy. *Obstet. Gynecol. Int.* 2015: 825802. doi: 10.1155/2015/825802.
90. Vatsish M, Steer PJ, Blanks AM, Hon M, Thornton S. (2010). Diurnal variation is lost in preterm deliveries before 28 weeks of gestation. *Br J Obstet Gynecol.* 117(6): 765-767. doi: 10.1111/j.1471-0528.2010.02526.x.
91. Venegas C, García JA, Escames G, Ortiz F, López A, Doerrier C et al. (2012). Extrapineal melatonin: analysis of its subcellular distribution and daily fluctuations. *J. Pineal. Res.* 52: 217-227. doi: 10.1111/j.1600-079X.2011.00931.x.
92. Vollrath L, Semm P, Gammel G. (1981). Sleep Induction by Intranasal Application of Melatonin. *Melatonin: Current Status and Perspectives. Proceedings of an International Symposium on Melatonin, Held in Bremen, Federal Republic of Germany, September 28-30, 1980: 327-329.* doi: 10.1016/B978-0-08-026400-4.50043-8.
93. Voiculescu SE, Zygouropoulos N, Zahi CD, Zagrean AM. (2014). Role of melatonin in embryo fetal development. *J. Med. Life* 7(4):488-92.
94. Vriend J, Reiter RJ. (2015). Melatonin feedback on clock genes: a theory involving the proteasome. *J. Pineal. Res.* 58(1): 1-11. doi: 10.1111/jpi.12189.

95. Wilhelmsen M, Amirian I, Reiter RJ, Rosenberg J, Gogenur I. (2011). Analgesic effects of melatonin: a review of current evidence from experimental and clinical studies. J. Pineal. Res. 51: 270-277. doi: 10.1111/j.1600-079X.2011.00895.x.
96. Wu F, Tian FJ, Lin Y. (2015). Oxidative stress in placenta: health and diseases. BioMed. Res. Int. 2015: 293271. doi: 10.1155/2015/293271.
97. Wu F, Tian FJ, Lin Y, Xu WM. (2016). Oxidative stress: placenta function and dysfunction. Am. J. Reprod. Immunol. 76(4): 258-271. doi: 10.1111/aji.12454.
98. Zawilska JB, Skene DJ, Arendt J. (2009). Physiology and pharmacology of melatonin in relation to biological rhythms. Pharmacol. Rep. 61: 383-410. doi: 10.1016/S1734-1140(09)70081-7.

Відомості про авторів:

Дука Юлія Михайлівна – д.мед.н., доц. каф. акушерства, гінекології та перинатології ФПО ДДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. <https://orcid.org/0000-0003-1558-9850>.

Дука Дар'я Русланівна – лікар-інтерн акушер-гінеколог КП «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» ДОР». Адреса: м. Дніпро, вул. Космічна, 17. Стаття надійшла до редакції 19.11.2024 р.; прийнята до друку 26.02.2025 р.

ДО УВАГИ АВТОРІВ!**АЛГОРИТМ РЕЄСТРАЦІЇ ORCID**

Open Researcher and Contributor ID (ORCID) – міжнародний ідентифікатор науковця.

Створення єдиного реєстру науковців та дослідників на міжнародному рівні є найбільш прогресивною та своєчасною ініціативою світового наукового товариства. Ця ініціатива була реалізована через створення в 2012 році проекту Open Researcher and Contributor ID (ORCID). ORCID – це реєстр унікальних ідентифікаторів вчених та дослідників, авторів наукових праць та наукових організацій, який забезпечує ефективний зв'язок між науковцями та результатами їх дослідницької діяльності, вирішуючи при цьому проблему отримання повної і достовірної інформації про особу вченого в науковій комунікації.

Для того щоб зареєструватися в ORCID через посилання <https://orcid.org/> необхідно зайти у розділ «For researchers» і там натиснути на посилання «Register for an ORCID iD». В реєстраційній формі послідовно заповнюються обов'язкові поля: «First name», «Last name», «E-mail», «Re-enter E-mail», «Password» (Пароль), «Confirm password».

В перше поле вводиться ім'я, яке надане при народженні, по-батькові не вводиться. Персональна електронна адреса вводиться двічі для підтвердження. Вона буде використовуватися як Login або ім'я користувача. Якщо раніше вже була використана електронна адреса, яка пропонується для реєстрації, з'явиться попередження червоного кольору. **Неможливе створення нового профілю з тією ж самою електронною адресою.** Пароль повинен мати не менше 8 знаків, при цьому містити як цифри, так і літери або символи. Пароль, який визнається словами «Good» або «Strong» приймається системою.

Нижче визначається «Default privacy for new works», тобто налаштування конфіденційності або доступності до персональних даних, серед яких «Public», «Limited», «Private».

Далі визначається частота повідомлень, які надсилає ORCID на персональну електронну адресу, а саме, новини або події, які можуть представляти інтерес, зміни в обліковому записі, тощо: «Daily summery», «Weekly summery», «Quarterly summery», «Never». Необхідно поставити позначку в полі «I'm not a robot» (Я не робот).

Для реєстрації необхідно прийняти умови використання, натиснувши на позначку «I consent to the privacy policy and conditions of use, including public access and use of all my data that are marked Public».

Заповнивши поля реєстраційної форми, необхідно натиснути кнопку «Register», після цього відкривається сторінка профілю учасника в ORCID з особистим ідентифікатором ORCID ID. Номер ORCID ідентифікатора знаходиться в лівій панелі під ім'ям учасника ORCID.

Структура ідентифікатора ORCID являє собою номер з 16 цифр. Ідентифікатор ORCID - це URL, тому запис виглядає як <http://orcid.org/xxxx-xxxx-xxxxxxx>.

Наприклад: <http://orcid.org/0000-0001-7855-1679>.

Інформацію про ідентифікатор ORCID необхідно додавати при подачі публікацій, документів на гранти і в інших науково-дослідницьких процесах, вносити його в різні пошукові системи, наукометричні бази даних та соціальні мережі.

Подальша робота в ORCID полягає в заповненні персонального профілю згідно із інформацією, яку необхідно надавати.