

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кафедра Акушерства та гінекології

МАГІСТЕРСЬКА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

за спеціальністю 222 Медицина

спеціалізація Акушерство і гінекологія

на тему: Експресія мелатонінових рецепторів в плацентах при
пreekлампсії

Виконавець: здобувач вищої освіти

6 курсу, 1 групи

медичного факультету,

денної форми навчання

Бербець Дмитро Андрійович

Керівник: к.мед.н., доцент,

Семеняк Аліна Вікторівна

Завідувач кафедри:

д.мед.н., доцент

Бербець Андрій Миколайович

Рецензенти:

д.мед.н. проф. Давиденко Ігор Святославович

к.мед.н. доц. Бакун Оксана Валеріанівна

Чернівці – 2025

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	3
ВСТУП	4
РОЗДІЛ 1 МЕЛАТОНІН І МЕЛАТОНІНОВІ РЕЦЕПТОРИ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ ТА ПРИ ПРЕЕКЛАМПСІЇ: СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ (огляд літератури).....	8
1.1.Гормон мелатонін: загальні відомості.....	8
1.2.Сучасні дані про рецептори до мелатоніну.....	11
1.3.Роль мелатоніну при нормальній та ускладненій вагітності.....	12
1.4.Проблема прееклампсії.	16
1.5.Мелатонін та прееклампсія	18
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	21
2.1 Формування клінічних груп, етичні вимоги.	21
2.2. Визначення мелатонінових рецепторів в тканині плацент	22
2.3. Статистична обробка отриманих результатів.	23
РОЗДІЛ 3. ЕКСПРЕСІЯ МЕЛАТОНІНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ В ПЛАЦЕНТАХ ПІД ЧАС НОРМАЛЬНОЇ ВАГІТНОСТІ ТА ПРИ ПРЕЕКЛАМПСІЇ	24
3.1. Клініко-статистична характеристика обстежених пацієнток.....	24
3.2. Результати імуногістохімічного аналізу та візуалізації рецепторів до мелатоніну.....	26
АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	35
ВИСНОВКИ	39
ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ	40
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	41
ДОДАТКИ.....	54

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ПЕ	пreeкламписія
MT1	рецептор до мелатоніну типу 1А
MT2	рецептор до мелатоніну типу 1В
IHC	immune-histochemical (імуногістохімічний)
TNF- α	tumor necrotizing factor- α (фактор некрозу пухлин- α)
VEGF	vascular endothelial growth factor (ендотеліальний фактор росту судин)
PlGF	placental growth factor (ендотеліальний фактор росту судин)

ВСТУП

Актуальність теми. Демографічна ситуація в Україні, станом на зараз, є загрозовою. За даними Організації Об'єднаних Націй, за час від початку повномасштабного вторгнення з України виїхало більше ніж 6 мільйонів 900 тисяч людей [1], причому, здебільшого це жінки репродуктивного віку з дітьми. Окрім того, за попередні три роки в Україні продовжує знижуватись народжуваність і темпи її зниження набувають загрозових обрисів [2]. У зв'язку з цим, зростає значення кожної бажаної та планованої вагітності, а завданням медичних працівників загалом і лікарів акушерів-гінекологів зокрема є зниження частоти та тяжкості акушерських ускладнень, таких як, наприклад, передчасні пологи, затримка росту плода та прееклампсія. Виникнення таких ускладнень несе загрозу материнської та перинатальної смертності.

Прееклампсія – це специфічний для людської вагітності системний розлад, що виникає в межах функціональної взаємодії «мати–плацента–плід» [3, 4]. Вона проявляється вперше виявленою артеріальною гіпертензією після 20-го тижня гестації та супроводжується порушенням функції органів-мішеней, зокрема нирок, печінки, системи гемостазу, а також часто затримкою внутрішньоутробного розвитку плода [5, 6, 7]. Ключовим патогенетичним механізмом прееклампсії вважається плацентарна дисфункція. Досить часто прееклампсія є причиною передчасного розродження, що небезпечно для новонародженого, але ця патологія несе небезпеку також і для матері, починаючи з виникнення гіпертензивних розладів, які можуть зберігатися після вагітності, і закінчуючи такими грізними ускладненнями, як еклампсія (напад судом) чи поліорганна недостатність [8]. Чинний протокол МОЗ «Гіпертензивні розлади під час вагітності» стверджує, що частота подібних розладів,

пов'язаних з прееклампсією, складає 5–10% вагітностей в усьому світі, а у випадку прееклампсії плід має 4% ризику внутрішньоутробної загибелі [8].

За останні роки в спеціалізованій літературі з'явилося багато наукових праць, присвячених прееклампсії. Особлива увага надається гормональним змінам, що виникають при цьому захворюванні. Серед гормонів, які виділяються, зокрема, плацентою, пильну увагу науковців привертає мелатонін [9]. Дотепер остаточно не розкрито взаємозв'язки між шишкоподібною залозою, що виділяє мелатонін, репродуктивною системою жінки та плацентою під час вагітності. Не повністю з'ясовано, наскільки активно плацента продукує мелатонін при прееклампсії, і наскільки сама тканина плаценти чутлива до цього гормону. Деякі науковці вважають, що використання мелатоніну може бути перспективним напрямком в лікуванні та особливо профілактиці ускладнень вагітності, таких як дисфункція плаценти, затримка росту плода та прееклампсія [10, 11]. Проте, питання медикаментозного використання мелатоніну у вагітних жінок, зокрема, його профілю безпеки для ембріона та плода залишається відкритим.

Метою дослідження було встановити рівень експресії мелатонінових рецепторів типу MT1 (1A) та MT2 (1B) в тканині плацент жінок, чия вагітність ускладнилась прееклампсією.

Завдання дослідження:

1. описати репродуктивний анамнез, дані ультразвукового вимірювання плода (фетометрії) та провести клініко-статистичний аналіз підсумків вагітності в групі жінок, чия вагітність ускладнилась прееклампсією;
2. дослідити експресію мелатонінових рецепторів типу 1A та 1B в плацентах жінок з неускладненою вагітністю;
3. вивчити оптичну щільність мелатонінових рецепторів типу 1A та 1B в плацентах жінок, чия вагітність ускладнилась прееклампсією.

Об'єкт дослідження: патологія вагітності у жінок з прееклампсією.

Предмет дослідження: експресія рецепторів типу 1A та 1B в тканині плаценти у жінок, чия вагітність ускладнилась прееклампсією.

Методи дослідження: загальноклінічні, біофізичні, статистичні, імуногістохімічні.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше описано експресію мелатонінових рецепторів типу 1A та 1B в тканині плацент, отриманих від жінок з прееклампсією, шляхом імуногістохімічного дослідження. Вперше проведено порівняння оптичної щільності мелатонінових рецепторів типу 1A та 1B в тканині плацент здорових вагітних та жінок, чия вагітність ускладнилась прееклампсією. Вперше зроблено висновок щодо впливу мелатоніну на рецепторний апарат тканини плаценти при прееклампсії.

Практичне значення отриманих результатів. Результати даної роботи матимуть практичне значення при лікуванні вагітних, хворих на прееклампсію.

Зв'язок магістерської з науковою роботою кафедри. Магістерська робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри акушерства і гінекології Буковинського державного медичного університету «Збереження та відновлення репродуктивного здоров'я жінок та дівчат при акушерській і гінекологічній патології». Державний реєстраційний номер: 0121U110020. Термін виконання: 01.2021–12.2025 рр.

Особистий внесок магістранта. Магістрантом, сумісно з науковим керівником, к.мед.н., доцентом, доцентом кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету А.В.Семеняк сформульовано ідею та мету роботи, а також розробку завдань дослідження. Автором особисто здійснено розробку основних теоретичних та практичних положень роботи, проведено аналіз літературних джерел, в тому числі в базах наукових публікацій Scopus та Web of Science.

Магістрант самостійно здійснив набір пацієнток до груп обстеження, забір біологічного матеріалу, клінічні та спеціальні інструментальні обстеження, статистичну обробку, аналіз та узагальнення отриманих наукових даних, формулювання висновків роботи.

Структура та обсяг роботи. Магістерська робота викладена на 60 сторінках машинописного тексту, включаючи 3 таблиці та 28 рисунків (22 з них – в додатку), і складається із вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», розділу власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел, що містить 123 джерел (86 латиницею, 37 кирилицею). Бібліографічний опис джерел літератури і додатки викладено на 25 сторінках.

РОЗДІЛ 1. МЕЛАТОНІН І МЕЛАТОНІНОВІ РЕЦЕПТОРИ ПІД ЧАС ВАІТНОСТІ ТА ПРИ ПРЕЕКЛАМПСІЇ: СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

(огляд літератури)

1.1. Гормон мелатонін: загальні відомості

Епіфіз, або шишкоподібна залоза (в українській науковій літературі ці терміни є синонімами, тоді як в англomовних джерелах переважно вживається назва pineal gland) вже тривалий час перебуває в центрі уваги дослідників. Ще у 17 сторіччі Рене Декарт надавав йому особливого значення, вважаючи епіфіз «осередком душі». Протягом тривалого періоду у науковій спільноті домінувала думка про функціональну інертність цієї залози у дорослому віці. Лише починаючи з 60-х років XX століття епіфіз був офіційно визнаний як активна залоза внутрішньої секреції. Варто зазначити, що основна частина досліджень його ролі у фізіологічних і патологічних процесах виконувалась, і надалі виконується, переважно в експериментальних умовах, тоді як клінічних досліджень, присвячених епіфізу, залишається небагато [12].

Анатомічно епіфіз розташований у зоні третього шлуночка мозку, в заглибині між задніми частинами зорових горбів, і сполучається з головним мозком за допомогою порожнистої ніжки, яка спрямована до намету цього шлуночка [13]. Зазвичай, залоза має округлу форму і нерідко нагадує шишку сосни, що й пояснює її назву. Її структура щільна, поверхня вкрита сполучнотканинною капсулою, яка формує внутрішні перегородки, що умовно поділяють орган на частки. Така будова ще більше підсилює її подібність до шишки. Активне зростання маси епіфіза завершується у віці 10–14 років. Після 20 років його середня маса становить приблизно 0,125 г у чоловіків та 0,110 г у жінок. На масу залози можуть впливати процеси кальцифікації («мозковий пісок») та формування кіст [12].

Кровопостачання епіфіза здійснюється через гілки передньої, середньої та задньої мозкових артерій. Венозний відтік забезпечується сіткою вен, які поблизу верхівки залози формують спільну вену, що впадає у вену Галена [13, 14]. Слід відзначити, що інтенсивність кровотоку в епіфізі поступається лише ниркам. Також варто звернути увагу на те, що епіфіз не має гематоенцефалічного бар'єру, на відміну від більшості структур ЦНС. Це підтверджується тим, що при введенні вітальних барвників фарбуються саме епіфіз, нейрогіпофіз та судинні сплетення III шлуночка, тоді як інші ділянки головного мозку залишаються незабарвленими [13].

Ендокринна функція епіфіза полягає у синтезі та секреції двох основних біологічно активних сполук – мелатоніну та серотоніну. Мелатонін (5-метокси-N-ацетилтриптамін) є специфічним продуктом епіфіза, який належить до індольних похідних. Вперше його біологічну активність було описано у 1917 році McCord та Allen, які спостерігали депігментацію шкіри пуголовків після годування їх екстрактом епіфіза великої рогатої худоби [12]. У 1958 році Lerner зі співавторами вперше ізолював мелатонін і встановив його хімічну структуру. Ця речовина спричиняла освітлення шкіри пуголовків завдяки зменшенню кількості гранул меланіну в меланоцитах нижчих хребетних. Із філогенетичної точки зору, продукція мелатоніну як нейробиологічно активного агента характерна для черепних хордових, починаючи з риб.

У нижчих хребетних пінеалоцити є фоточутливими клітинами, які мають синаптичні стрічки в контакті з сенсорними нервовими закінченнями. Протягом еволюції ця сенсорна функція зменшилась, натомість зросла роль секреторної (ендокринної) активності клітин. Пінеалоцити набули ознак класичних ендокринних клітин, включно з наявністю характерних секреторних гранул та здатністю синтезувати мелатонін – індоламінове похідне [13].

Основним біохімічним попередником мелатоніну є незамінна амінокислота триптофан. На відміну від серотоніну, мелатонін здатен вільно проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр [15]. Вважається, що він потрапляє до кровотоку шляхом пасивної дифузії відповідно до градієнта концентрації. Існує також гіпотеза, що основним шляхом секреції мелатоніну є його надходження до спинномозкової рідини [17].

Серотонін (5-гідрокситриптамін), окрім того, що є попередником у синтезі мелатоніну, має й самостійну фізіологічну роль. Зокрема, він сприяє підвищенню тонуусу гладеньких м'язів судин і матки, впливає на проникність судинної стінки та регуляцію ниркового кровотоку, а також виконує функцію нейромедіатора в центральній нервовій системі. Серотонін синтезується не лише в епіфізі, а й у клітинах Кульчицького, які входять до складу ентерохромафінної системи кишечника, а також накопичується у тромбоцитах у неактивному стані [12 – 16, 17]. У центральній регуляції серотонін впливає на функцію рилізінг-факторів гіпоталамуса.

Щодо впливу мелатоніну на органи та системи, поза межами ендокринної регуляції (яка буде розглянута окремо), відомо, що надмірні експериментальні дози (до 2 мг/кг) можуть спричиняти гальмування функцій центральної нервової системи, як показано у дослідях на кроликах [12]. Водночас його вплив на серцево-судинну систему, гладеньку мускулатуру судин, кишківника, бронхів і матки, а також на діурез – незначний, і гіпоглікемічна дія йому не властива [12]. Мелатонін проявляє кардіопротекторні властивості [19–21] і виявляє потенційну протипухлинну активність. Його відзначають як потужний антиоксидант, здатний захищати ядерну і мітохондріальну ДНК від пошкоджувальної дії вільних радикалів. Крім того, мелатонін стимулює активність антиоксидантних ферментів, зокрема глутатіонпероксидази та глутатіонредуктази [20–21]. Важливо, що

при цьому молекула мелатоніну сама не переходить у форму вільного радикала [22].

1.2. Сучасні дані про рецептори до мелатоніну

Першу фармакологічну характеристику функціональних рецепторів мелатоніну у ссавців було надано через 25 років після відкриття самого гормону, а перше клонування людського рецептора мелатоніну відбулося ще пізніше – через 36 років [23–29]. Близько 2000 року рецептори мелатоніну, пов'язані з G-білками, були ідентифіковані та клоновані у представників різних класів тварин: риб, амфібій, птахів, гризунів, овець і людини [29].

Дослідження показали, що рецептори мелатоніну у високій концентрації експресуються у супрахіазматичних ядрах (SCN) гіпоталамуса – головному центрі циркадної регуляції, що дозволило пояснити інгібуючий вплив цього індоламіну на добові ритми [30]. У людини рецептори до мелатоніну виявлені як у центральній нервовій системі, так і в низці периферичних органів [30–33].

1.2.1. Рецептор MT1

Рецептор MT1 (відомий також як мелатоніновий рецептор 1A) найбільш виражено представлений у структурах головного мозку: гіпоталамусі, мозочку, гіпокампі, чорній субстанції та вентральній тегментальній ділянці [33]. У периферичних тканинах його експресія виявлена в серцево-судинній системі (включаючи аорту, периферичні судини та міокард), імунокомпетентних органах (селезінка, лімфовузли), статевих залозах (яєчка, яєчники), а також у шкірі, печінці, нирках, корі надниркових залоз, плаценті, молочних залозах і підшлунковій залозі [34–40].

Мелатонін може чинити протипухлинний ефект щодо раку молочної залози, опосередковано через рецептор MT1, завдяки поєднанню антиоксидантної, імуномодуючої, антиестрогенної, антиангіогенної, антипроліферативної та проапоптотичної дії [35–37]. Встановлено, що MT1-гальмує транскрипційну активність естрогенового рецептора- α , знижує експресію генів, відповідальних за естрогенову стимуляцію, пригнічує активність ферменту ароматази та впливає на сигнальні шляхи, пов'язані з факторами росту і протоонкогенами в клітинах молочної залози [39–43].

1.2.2. Рецептор MT2

Експресія рецептора MT2 (також відомого як рецептор 1B) є менш інтенсивною, ніж MT1, хоча його наявність зафіксована в багатьох тканинах, зокрема в імунній та репродуктивній системах [44]. У центральній нервовій системі MT2 експресується в гіпоталамусі, корі головного мозку, супрахізматичному ядрі, сітківці, гіпофізі; у периферії – в кровоносних судинах, репродуктивних тканинах, яєчках, нирках, органах шлунково-кишкового тракту, молочній залозі, жировій тканині та шкірі [44–47]. Значний інтерес до цього рецептора зумовило відкриття гена MTNR1B, що кодує білок MT2, як одного з ключових генів, пов'язаних з цукровим діабетом. Встановлено, що варіації цього гена асоціюються з дисфункцією бета-клітин підшлункової залози, що послужило потужним стимулом до подальших досліджень взаємозв'язку між сигналізацією мелатоніну, генетичними поліморфізмами рецепторів та порушеннями метаболізму глюкози [48–50].

1.3. Роль мелатоніну при нормальній та ускладненій вагітності

Ще у 1979 році В.І. Грищенко виявив, що під час нормального перебігу вагітності екскреція мелатоніну з сечею зростає, однак

напередодні пологів його рівень різко знижується. Припускається, що це зниження активує паравентрикулярні ядра гіпоталамуса, стимулюючи секрецію окситоцину [12]. Окрім цього, під час вагітності автор зафіксував нетипове для невагітного стану одночасне підвищення концентрацій мелатоніну та статевих стероїдів, особливо у другому триместрі, що, ймовірно, свідчить про автономність функціонування плаценти відносно епіфіза.

Дослідження також показали, що рівень серотоніну в крові жінок у пологах майже утричі вищий на початку першого періоду пологів порівняно з рівнем, зареєстрованим за добу до їх початку. Поступове зростання вмісту серотоніну тривало до завершення першого – початку другого періоду пологів, після чого спостерігалось його стрімке зниження у післяпологовому періоді. На 2–3 добу після пологів рівень серотоніну в плазмі крові практично не відрізнявся від такого у невагітних жінок [12].

Мелатонін здатен проходити через плацентарний бар'єр. Деякі автори висловлюють припущення, що він може чинити несприятливий вплив на розвиток плода, зокрема на формування структури й функції його епіфіза [15]. У досліджах на вагітних щурах показано, що пренатальне введення мелатоніну або його метаболітів асоціюється з підвищенням частоти вад розвитку, зменшенням маси і кількості живих плодів, а також із дозозалежним пригніченням синтезу ДНК у гіпофізарних клітинах [16]. Існують також дані, які свідчать про роль материнського мелатоніну як сигнального агента для плода: він може інформувати його про пору року й час доби [51] і впливати на формування циркадних ритмів у ссавців [52].

У дослідженні Такауата (2003) було встановлено, що здорові щури переважно народжують у світлий період доби, натомість тварини, яким було проведено пінеалектомію або пінеалектомію з подальшим постійним введенням високих доз мелатоніну, втрачали цю світлову залежність при пологах. При цьому не було виявлено значущої різниці між цими групами

щурів за рівнем стероїдних гормонів у крові під час вагітності чи масою плодів [51].

Інші дослідження не підтверджують токсичного впливу мелатоніну на ембріональний розвиток. Зокрема, навіть при введенні надвисоких доз (до 200 мг/кг/день) не було зафіксовано негативного впливу на розвиток ембріонів мишей і щурів [53]. За даними Sadowsky та співавт., великі дози мелатоніну також не впливали на стан плода чи скоротливу активність матки у вагітних овець на пізніх строках гестації [54]. Однак слід враховувати, що мелатонін може інгібувати активність ферменту простагландинсинтетази, а простагландини відіграють важливу роль у гормональній регуляції та мікроциркуляції плода [54].

Після пологів мелатонін продовжує надходити до новонародженого з грудним молоком матері [56].

Дослідження екскреції мелатоніну з сечею у жінок із загрозою передчасного переривання вагітності засвідчили достовірне зниження його рівня порівняно з вагітними без ускладнень. Виходячи з цього, В.І. Грищенко та співавтори припустили, що дисфункція епіфіза може сприяти активації паравентрикулярних ядер гіпоталамуса з підвищеним синтезом окситоцину. Варто зазначити, що зниження мелатонінурії не фіксувалося у випадках загрози викидня, зумовлених неендокринними причинами (наприклад, істміко-цервікальною недостатністю чи імунологічним конфліктом). У разі слабкої пологової діяльності рівень мелатоніну виявляється підвищеним, тоді як при медикаментозній стимуляції пологів він знижується. Імовірно, активація епіфіза впродовж вагітності пов'язана з інгібуванням гіпоталамо-гіпофізарної системи у відповідь на гормональну стимуляцію з боку хоріона і плаценти [12].

R. Sandyk та співавт. висловлюють припущення, що недостатня секреція мелатоніну епіфізом на ранніх термінах вагітності може бути одним із факторів ризику спонтанного аборту, особливо в разі відсутності

хромосомних аномалій та морфологічних порушень матки. Ця гіпотеза ґрунтується на ряді фактів:

а) у нормі рівень мелатоніну в плазмі крові підвищується на 200–300% у перші 20 тижнів вагітності;

б) у тварин (зокрема щурів) мелатонін знижує скоротливу активність міометрія;

в) мелатонін стимулює продукцію прогестерону, який зменшує маткові скорочення та запобігає імунологічному відторгненню трофобласту;

г) мелатонін пригнічує синтез простагландинів – основних медіаторів скорочень матки;

д) пінеалектомія у вагітних щурів спричиняє зростання частоти спонтанних абортів.

З огляду на імуносупресивні властивості мелатоніну, автори припускають його участь у формуванні імунологічної толерантності матері до батьківських антигенів плода. Таким чином, концентрація мелатоніну в плазмі на ранніх етапах гестації може бути потенційним біомаркером ризику викидня [57].

У випадках переношеної вагітності концентрація мелатоніну в організмі значно підвищується [11].

Післяпологове підвищення рівня мелатоніну пов'язується з лактацією: встановлено кореляцію між гіпогалактією та зниженням секреції мелатоніну. Ймовірним механізмом є відсутність його інгібуючого впливу на продукцію пролактин-інгібуючого гормону гіпоталамуса [11].

Низка досліджень свідчить, що матково-плацентарний кровообіг підлягає циркадіанному контролю. В.Є. Дашкевич та С.О. Герзанич виявили десинхроноз продукції плацентою естріолу і прогестерону у пацієнток з прееклампсією, що супроводжувалося зниженням рівня плацентарного лактогену [58].

Сучасні дослідження розкривають молекулярні основи циркадіанної регуляції. Ідентифіковано дев'ять генів, що визначають внутрішньоклітинні ритмічні коливання, і частково охарактеризовано механізми їх роботи [16].

Н.Г. Richter у дослідях на вагітних щурах зі зниженим харчуванням показав, що призначення мелатоніну компенсує оксидативний стрес за рахунок активації ферментів антиоксидантного захисту, зокрема Mn-супероксиддисмутази та глутатіонпероксидази, в плаценті, що призводить до збільшення маси плода [26].

У дослідженні А. Thakor та Е. Herrera (2010) на вівцях було доведено, що мелатонін у комбінації з вітаміном С підвищує пуповинний кровотік завдяки активації механізмів, залежних від оксиду азоту (NO) [60].

За даними А. Teixeira та співавт., мелатонін має важливе значення для імплантації ембріона. У експерименті на щурах, що зазнали пінеалектомії або утримувались при постійному освітленні, частота успішної імплантації була достовірно нижчою порівняно з контрольною групою [61].

У роботі Zhu та співавт. (2021), виконаній на моделі вагітних мишей, показано, що мелатонін запобігає затримці внутрішньоутробного розвитку, викликаній стресом, шляхом гальмування мітофагії в клітинах трофобласту. Оксидативний стрес у досліді індукувався кадмієм [62].

Таким чином, численні дослідження вказують на провідну роль епіфіза та мелатоніну у виникненні ускладнень вагітності, порушеннях пологової діяльності та формуванні патологічних змін у плода.

1.4. Проблема прееклампсії

Прееклампсія є системним порушенням взаємодії в ланцюгу «матиплацента-плід», яке виникає виключно в період вагітності [4]. Її діагностичними критеріями є поява артеріальної гіпертензії після 20 тижня гестації у жінки, яка раніше не мала підвищеного тиску, а також ознаки ураження внутрішніх органів – насамперед нирок, печінки, системи

гемостазу та, досить часто, затримка внутрішньоутробного розвитку плода [5–8]. Провідною ланкою патогенезу преєклампсії є порушення функціонування плаценти. Це порушення пов'язане із неадекватною інвазією трофобласту в першому триместрі, що призводить до підвищеної продукції патологічних плацентарних факторів, таких як sFlt-1 [63–67], а також до гіпоксично-реперфузійного ушкодження плацентарної тканини [68]. У результаті формується дисбаланс між антиангіогенними та проангіогенними факторами, зокрема, знижується рівень плацентарного фактору росту судин (PlGF), що ще більше поглиблює ангіопатію [65–67].

Такі зміни призводять до генералізованої ендотеліальної дисфункції у матері, яка проявляється зростанням периферичного судинного опору, активацією коагуляційних процесів та імунної відповіді. Зокрема, посилюється продукція прозапальних цитокінів і знижується синтез протизапальних [69, 70]. Це сприяє прогресуванню преєклампсії, що може ускладнюватися тяжкою артеріальною гіпертензією, поліорганною недостатністю, церебральним набряком і судомами [70].

Попри сучасні медичні можливості, у розвинених країнах преєклампсія залишається однією з провідних причин материнської смертності, відповідальної до 15% таких випадків [71, 72]. Після пологів патологічні зміни, спричинені преєклампсією, не зникають миттєво [73, 74]. Жінки, які перенесли це ускладнення, мають підвищений ризик розвитку хронічної артеріальної гіпертензії в майбутньому, що пов'язано з триваючими явищами ендотеліальної дисфункції як наслідком оксидативного стресу ендотеліальних клітин [75, 76, 77].

Крім того, деякі науковці вказують на потенційний вплив перенесеної преєклампсії на здоров'я нащадків. Діти, народжені від матерів із цією патологією, мають вищу ймовірність розвитку в подальшому артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 1 типу та ожиріння [78, 79].

Отже, хоча прееклампсію традиційно класифікують як материнське захворювання, на сучасному етапі її доцільно розглядати як патологію плаценти, яка істотно впливає на здоров'я як матері, так і плода [80]. Враховуючи провідну роль оксидативного стресу у розвитку плацентарної дисфункції, низка дослідників розглядає мелатонін як перспективний засіб для профілактики та лікування прееклампсії [81, 82].

1.5. Мелатонін та прееклампсія

Як вже зазначалося, мелатонін є потужним природним антиоксидантом, який діє як прямим, так і опосередкованим шляхом. У першому випадку молекула мелатоніну безпосередньо нейтралізує активні форми кисню в клітинах. Натомість непрямий механізм реалізується через стимуляцію ендогенної антиоксидантної системи, зокрема шляхом активації таких ферментів, як глутатіонпероксидаза, глутатіонредуктаза, супероксиддисмутаза та каталаза [83].

Під час нормального перебігу вагітності концентрація мелатоніну в крові зростає [12], і є докази коекспресії рецепторів до мелатоніну та окситоцину в міометрії у передпологовий період і під час родового акту [84]. Окремі дослідження вказують на те, що при прееклампсії рівень мелатоніну вірогідно знижується, причому ступінь цього зниження прямо корелює з тяжкістю захворювання [85].

Як уже згадувалося, однією з ключових патогенетичних ланок прееклампсії є надмірна продукція плацентою молекули sFlt-1 (soluble FMS-like tyrosine kinase-1) [86, 87]. Її підвищений рівень у плазмі асоціюється з розвитком клінічних проявів прееклампсії: артеріальної гіпертензії, протеїнурії, тромбоцитопенії, ендотеліозу клубочків, а також зростанням активності печінкових ферментів [88, 89].

У нормальних умовах sFlt-1 закріплений на мембрані ендотеліальних клітин, де функціонує як рецептор до ангіогенних факторів, зокрема до

плацентарного фактору росту судин (PlGF) [67, 90]. В умовах гіпоксії відбувається посттрансляційне розщеплення цього мембранного рецептора, що призводить до утворення його розчинної форми [91, 92]. У результаті цього sFlt-1 втрачає здатність підтримувати ангіогенез і, навпаки, блокує дію PlGF, поглиблюючи ендотеліальну дисфункцію. Зниження рівня PlGF супроводжується зростанням проникності судинної стінки, що зумовлює появу набряків [93, 94].

Крім того, оксидативний стрес у плацентарній тканині сприяє підвищенню рівня активіну — ще одного антиангіогенного чинника, який посилює вазоконстрикцію шляхом стимуляції продукції ендотеліну судинним ендотелієм [95]. У поєднанні з надлишком sFlt-1 це сприяє швидкому прогресуванню клінічної картини прееклампсії.

У пацієток із прееклампсією спостерігається зниження нічних рівнів мелатоніну у порівнянні з фізіологічною вагітністю, що свідчить про порушення функціонування епіфіза при цьому ускладненні. Водночас причиною дефіциту мелатоніну є не лише гіпофункція шишкоподібної залози: встановлено, що експресія двох ключових ферментів, необхідних для синтезу мелатоніну — арилалкіламін-N-ацетилтрансфери та гідроксиіндол-O-метилтрансфери — значно знижена в плацентарній тканині у випадках прееклампсії. Також зменшується експресія обох типів рецепторів до мелатоніну (MT1 і MT2), що достовірно підтверджує порушення синтезу та дії мелатоніну з боку плаценти при цьому патологічному стані [97, 98].

Таким чином, слід зазначити, що проблема прееклампсії та гормонального балансу в разі виникнення цього ускладнення вагітності залишається складною та недостатньо вивченою фахівцями. Роль і місце мелатоніну в розвитку такого стану як прееклампсія ще підлягає вивченню. На сьогоднішній день немає жодних сумнівів у тому, що прееклампсія в основі свого патогенезу має плацентарну дисфункцію, тому надзвичайно

цікавим з патофізіологічної точки зору є вивчення рецепторів до мелатоніну в тканині плацент жінок, хворих на прееклампсію вагітних, що дозволить пролити світло на чутливість плаценти до цього гормону, який виробляється не тільки шишкоподібною залозою, але і самою плацентою. Власне цьому питанню і присвячено наше дослідження.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Формування клінічних груп, етичні вимоги

Наукове дослідження проводилося у 2024 – 2025 роках на базі кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету. З метою реалізації поставлених завдань було обстежено 23 пацієнтки з ранньою помірною прееклампсією (визначеною як така, що виникла до 32-го тижня вагітності), а також 30 вагітних жінок, які увійшли до контрольної групи. Обстеження та лікування проводилися на базі комунального некомерційного підприємства «Чернівецький обласний перинатальний центр», де здійснювали клінічне спостереження, лабораторно-інструментальні дослідження, а також забір плацентарної тканини для подальшого імуногістохімічного аналізу.

Імуногістохімічні дослідження проводилися на кафедрі патологічної анатомії Буковинського державного медичного університету. Усі етапи дослідження відповідали чинним нормативним вимогам: принципам GCP (Good Clinical Practice, 1996), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997), а також Гельсінській декларації Всесвітньої медичної асоціації (редакції 1964 – 2013 років) щодо етики проведення медичних досліджень за участю людини.

Діагностика та лікування жінок із прееклампсією проводилися відповідно до Наказу МОЗ України від 24.01.2022 р. № 151 «Гіпертензивні розлади під час вагітності, пологів та у післяпологовому періоді». Усі пацієнтки надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Вік жінок у групі з прееклампсією становив від 19 до 43 років (детальнішу характеристику груп подано в розділі 3). До участі не включалися жінки з тяжкою екстрагенітальною патологією.

2.2. Визначення мелатонінових рецепторів в тканині плацент

Після розродження у кожної пацієнтки було відібрано по два випадкові фрагменти плацентарної тканини. Зразки фіксували у нейтральному 10% розчині формаліну, забуферованому за методикою Lillie [99], протягом 24 годин. Після цього тканини піддавали зневодненню через серію спиртів та заливали в парафін за температури 58 °C. Із парафінових блоків виготовляли гістологічні зрізи товщиною 5 мкм, які використовували для проведення імуногістохімічного дослідження з використанням первинних антитіл до мелатонінових рецепторів типу 1A та 1B. Патологи, що здійснювали морфологічну оцінку зразків тканини плацент, не були поінформовані про клінічні діагнози пацієнток («засліплений» аналіз).

Виявлення рецепторів мелатоніну типів 1A і 1B (MT1 та MT2) у плацентарній тканині здійснювали за допомогою наборів імуноферментного аналізу, що базуються на специфічних антитілах до даного типу рецепторів (виробник – Abcam PLC, Кембридж, Велика Британія). Візуалізацію проводили з використанням полімерної детекційної системи DAKO та діамінобензидинових (DAB) хромогенів [100]. Для контрастного забарвлення ядер клітин застосовували гематоксилін Майєра.

Насиченість тканини мелатоніновими рецепторами MT1 оцінювали шляхом вимірювання оптичної щільності імуногістохімічної реакції. Аналіз проводили за допомогою програмного забезпечення ImageJ (версія 1.50v, ліцензія GNU), з використанням вбудованого плагіна “IHC Profiler” [100], який базується на стандартизованій шкалі інтенсивності фарбування (0 – повна відсутність забарвлення, максимальна прозорість; 1 – інтенсивне забарвлення, повна непрозорість). Для обчислення показників було проведено логарифмічне перетворення середніх значень яскравості кожного зразка.

Для морфологічного аналізу відбирали ділянки плацентарної тканини з підтвердженою наявністю рецепторів до мелатоніну типів 1А та 1В. Для кожної пацієнтки визначали середнє значення оптичної густини, обчислене як середній результат двох незалежних зразків. Під час аналізу використовували морфологічно подібні ділянки тканини, що дозволяло забезпечити порівнянність між досліджуваними групами.

Світлову мікроскопію виконували з використанням мікроскопа MICROmed SEO SCAN, а цифрову фіксацію зображень – за допомогою камери Vision CCD (обладнання виробництва Ningbo Shengheng Optics & Electronics Co., Ltd., Чжецзян, Китай).

2.3. Статистична обробка отриманих результатів

Статистичний аналіз проводився із використанням безкоштовної веб-версії програмного забезпечення MedCalc (Остенде, Бельгія). Результати представлено у форматі середнього арифметичного значення з відповідним стандартним відхиленням для кожної вибірки. Для оцінки відмінностей між групами застосовувався критерій Welch, для різних вибірок. Вважалося, що різниця є статистично значущою при значенні $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3. ЕКСПРЕСІЯ МЕЛАТОНІНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ В ПЛАЦЕНТАХ ПІД ЧАС НОРМАЛЬНОЇ ВАГІТНОСТІ ТА ПРИ ПРЕЕКЛАМПСІЇ

3.1. Клініко-статистична характеристика обстежених пацієнток

Нами було проаналізовано особливості загального та репродуктивного анамнезу груп обстежених жінок, зокрема, пацієнток з преєклампсією та вагітних контрольної групи. Результати викладено в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1.

Особливості анамнезу жінок, вагітність яких ускладнилась преєклампсією, включених до групи обстеження

	Жінки з ПЕ (n=21)	Контрольна група (n=30)	p
Вік, роки	29,2±3,9	28,0±3,3	0,24
ІМТ під час першого візиту до лікаря при вагітності, кг/м ²	24,9±1,9	24,1±1,8	0,13
Самовільні викидні, n (%)	8 (38,1%)	4 (13,3%)	0,042
Допоміжні репродуктивні технології, n (%)	4 (19,0%)	2 (6,7%)	0,18
Пологи 1, n (%)	15 (71,4%)	24 (80%)	0,48
Пологи 2, n (%)	5 (23,8%)	5 (16,7%)	0,53
Пологи 3, n (%)	1 (4,8%)	0	0,23
Примітка. Дані представлені, як середнє арифметичне ± стандартне відхилення, або n (%)			

Як видно з таблиці 3.1, середній вік пацієнток між групами вірогідно не відрізнявся, як і індекс маси тіла. Звертає на себе увагу вірогідно більша частота самовільних викиднів в анамнезі у пацієнток з преєклампсією,

порівняно зі здоровими вагітними. Паритет пологів між групами також вірогідно не відрізнявся, причиною чого, можливо, є невеликий розмір вибірок.

Результати ультразвукової фетометрії у жінок обстежених груп, виконаної в терміні 36-37 тижнів вагітності, подано нами в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2.

Результати ультразвукової фетометрії у жінок з прееклампсією

	Жінки з ПЕ (n=21)	Контрольна група (n=30)	p
Передбачувана маса плода, г	2293,5 ± 208,1	2620,4 ± 176,4	<0,0001
Біпаріетальний розмір, мм	84,3 ± 11,7	90,3 ± 10,9	0,06
Обвід голівки, мм	303,9 ± 29,8	329,0 ± 30,3	0,051
Обвід живота, мм	298,6 ± 38,4	325,3 ± 47,9	0,04
Довжина стегнової кістки, мм	67,6 ± 8,9	70,3 ± 8,2	0,27
Примітка. Дані представлені, як середнє арифметичне ± стандартне відхилення			

У вагітних, включених нами до групи з прееклампсією, відмічалася вірогідно менші, ніж в контролі, показники передбачуваної маси та обводу живота плода. Інші ультразвукові фетометричні маркери між групами вірогідно не відрізнялися.

Результати вагітностей у пацієнток обстежених груп наведені нами в таблиці 3.3.

Дані, подані у таблиці 3.3, свідчать про те, що жінки основної групи вірогідно частіше, порівняно з контролем, були розроджені шляхом кесаревого розтину, що зрозуміло, враховуючи наявність в них такого ускладнення вагітності, як прееклампсія. Окрім того, середня маса тіла дітей при народженні в дослідній групі теж була вірогідно нижчою ($p < 0,0001$), порівняно з групою з неускладненим перебігом гестації.

Таблиця 3.3.

Результати вагітності у жінок з преєклампсією

	Жінки з ПЕ (n=21)	Контрольна група (n=30)	p
Термін вагітності при розродженні, тижні	38,1 ± 1,2	39,5 ± 1,0	0,069
Кесарів розтин, n (%)	10 (47,6%)	4 (13,3%)	0,0075
Маса тіла при народженні, г	2811,4 ± 163,8	3651,7 ± 403,6	<0,0001
Зріст при народженні, см	48,3 ± 2,4	49,7 ± 3,3	0,104
Дистрес плода, n (%)	3 (14,23%)	1 (3,3%)	0,15
Асфіксія помірного ступеня при народженні, n (%)	3 (14,23%)	1 (3,3%)	0,15
Оцінка за шкалою Апгар (1 ^{ша} хв), бали	7,1 ± 0,68	7,4 ± 0,56	0,09
Оцінка за шкалою Апгар (5 ^{та} хв), бали	7,6 ± 0,63	8,1 ± 0,40	0,0011
Примітка: 1. Дані представлені, як середнє арифметичне ± стандартне відхилення, або n (%).			

Варто також наголосити, що середня оцінка за шкалою Апгар на 5-й хвилині була вірогідно нижчою у дітей, народжених матерями з преєклампсією, порівняно з контрольною групою, що також є свідченням утрудненої адаптації новонароджених після вагітності, що ускладнилася ранньою помірною преєклампсією.

3.2. Результати імуногістохімічного аналізу та візуалізації рецепторів до мелатоніну

Результати вимірювання середньої оптичної щільності імуногістохімічного забарвлення рецепторів мелатоніну типу 1A (MT1) у тканині плацент обстежених жінок представлені в даному розділі.

На рисунку 3.1 у вигляді електронної мікрофотографії подано візуалізацію оптичної щільності імуногістохімічного забарвлення

рецепторів до мелатоніну типу 1А в плацентах жінок, вагітність яких перебігала без ускладнень.

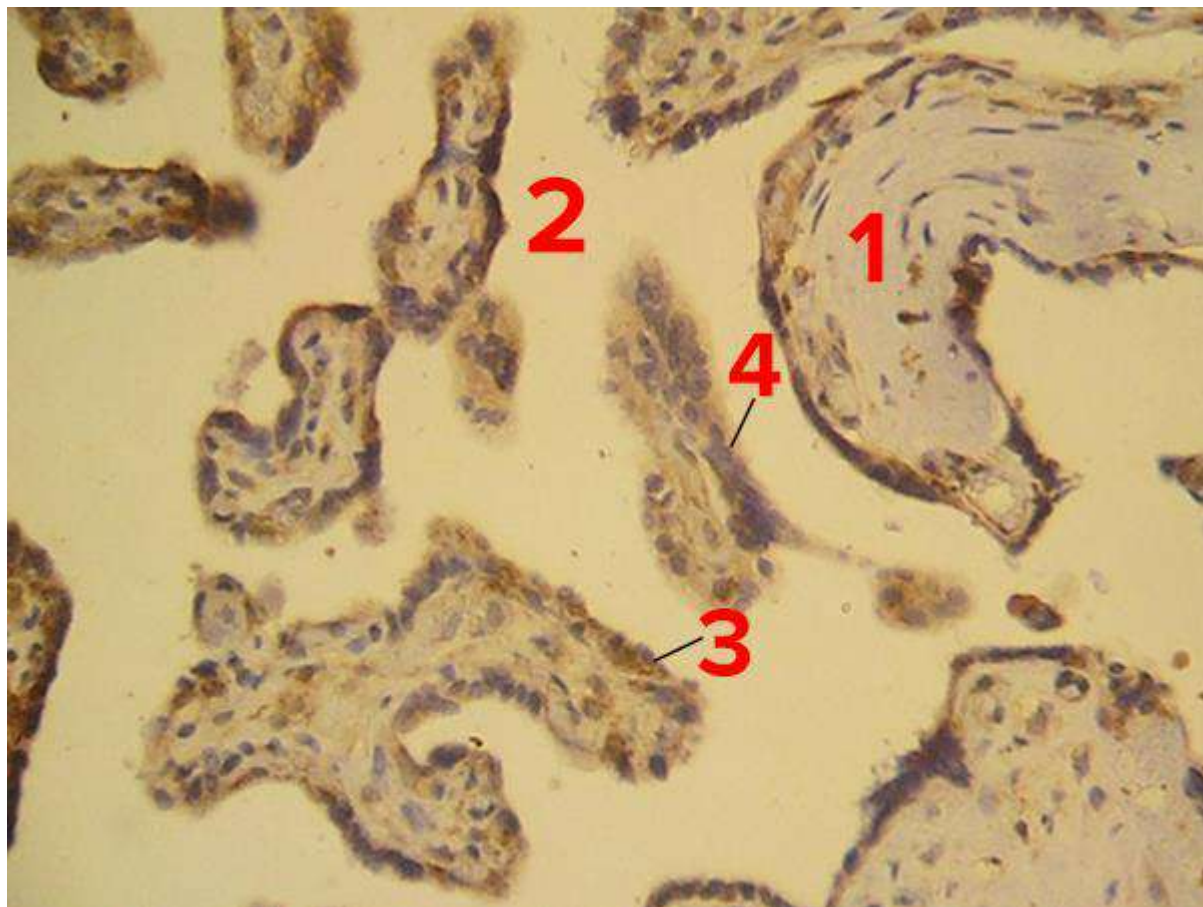


Рис. 3.1. Візуалізація імуногістохімічного забарвлення рецепторів мелатоніну 1А у нормальних плацентах, світлова мікроскопія. Рецептори мелатоніну 1А в плаценті, отриманій при фізіологічній вагітності:
1. Строма ворсинок. 2. Міжворсинковий простір. 3. Рецептори мелатоніну 1А. 4. Ядра синцитіотрофобласту. (Збільшення x400)

На рисунку 3.1. помітні імуногістохімічно забарвлені рецептори до мелатоніну типу 1А. Позануклеарний барвник світло-коричневого кольору, що накопичується в апікальних частинах ворсин у вигляді «хмарок», вказує на місця найбільшої експресії рецепторів до мелатоніну типу 1А. Також можна помітити чималу кількість ядер синцитіотрофобласту, що розташовані по поверхні ворсин з майже рівномірним їх розподілом.

На рисунку 3.2 у вигляді електронної мікрофотографії подано візуалізацію оптичної щільності імуногістохімічного забарвлення рецепторів до мелатоніну типу 1А в плацентах жінок, вагітність яких ускладнилася помірною ранньою прееклампсією.

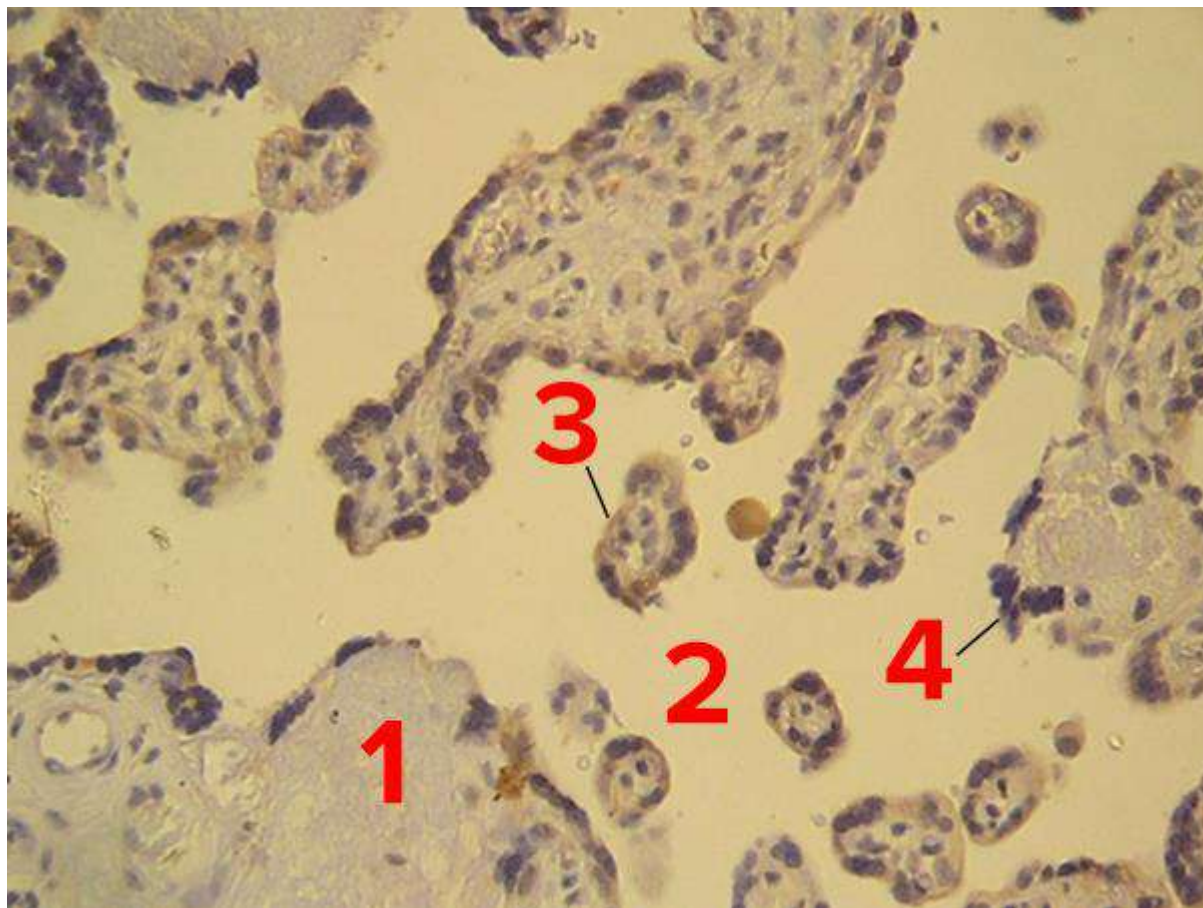


Рис. 3.2. Візуалізація імуногістохімічного забарвлення рецепторів мелатоніну 1А у плацентах жінок з прееклампсією, світлова мікроскопія.

Рецептори мелатоніну 1А в плаценті, отриманій при вагітності, що ускладнилась ранньою помірною прееклампсією:

1. Строма ворсинок. 2. Міжворсинковий простір. 3. Рецептори мелатоніну 1А. 4. Ядра синцитіотрофобласту. (Збільшення x400)

На рисунку 3.2. також помітні імуногістохімічно забарвлені рецептори до мелатоніну типу 1А. Позануклеарний барвник світло-коричневого кольору, вказує на місця найбільшої експресії рецепторів до

мелатоніну типу 1А. Накопичення у вигляді «хмарок» відсутні. Привертає увагу зменшена кількість ядер синцитіотрофобласту, що розташовані по поверхні ворсин, що є гістологічною ознакою плацентарної дисфункції.

Як видно з наведених вище зображень, оптична щільність імуногістохімічного забарвлення мелатонінових рецепторів МТ1 в плацентах жінок, вагітність яких ускладнилась преєклампсією, і в плацентах здорових пацієнток значно різниться. Це суб'єктивне враження було перевірене обчисленнями з використанням методик, описаних в Розділі 2. Було вивчено оптичну щільність рецепторів до мелатоніну типу 1А в апікальних частинах ворсин синцитіотрофобласту, в стромальних клітинах ворсин та в цілому в трофобласті.

Було встановлено, що в цілому по трофобласту в плацентах дослідної групи оптична щільність рецепторів до мелатоніну типу 1А склала $0,112 \pm 0,0008$ балів ІНС, а у плацентах пацієнток контрольної групи – $0,194 \pm 0,0015$ балів ІНС ($p < 0,0001$). Різниця склала 1,73 рази.

В апікальних частинах ворсин синцитіотрофобласту плацент, народжених жінками, вагітність яких ускладнилася преєклампсією, оптична густина рецепторів до мелатоніну типу 1А мала значення $0,146 \pm 0,0013$ балів ІНС, тоді як в контролі – $0,221 \pm 0,0013$ балів ІНС ($p < 0,0001$), що в 1,51 рази більше, ніж в основній групі.

В стромальних клітинах ворсин в плацентах основної групи оптична щільність рецепторів до мелатоніну типу 1А становила $0,124 \pm 0,0012$ балів ІНС (в контрольній групі $0,156 \pm 0,0011$ балів ІНС, $p < 0,0001$), і різниця склала 1,24 рази.

У контрольній групі також спостерігалася виражена різниця експресії рецепторів до мелатоніну типу 1А між апікальними частинами синцитіотрофобласту та стромальними клітинами: $0,221 \pm 0,0013$ проти $0,156 \pm 0,0011$ одиниць ІНС відповідно ($p < 0,0001$). В групі з преєклампсією ця закономірність була збережена: в апікальних частинах ворсин

синцитіотрофобласту оптична густина рецепторів до мелатоніну типу 1А складала $0,146 \pm 0,0013$ балів ІНС, а в стромальних клітинах – $0,124 \pm 0,0012$ балів ІНС.

Графічне зображення результатів подано нами на рисунку 3.3.

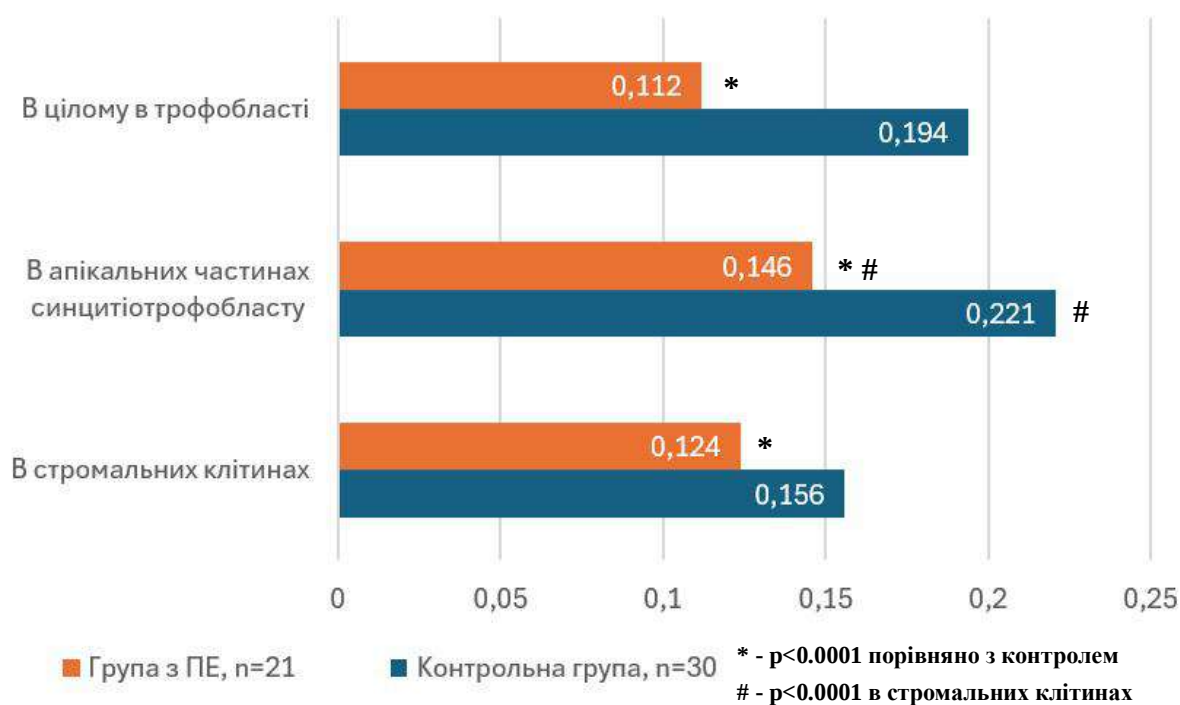


Рис. 3.3. Оптична щільність імуногістохімічного забарвлення рецепторів мелатоніну 1А в плацентах людини, отриманих від вагітностей, ускладнених прееклампсією (оцінка зображення в балах ІНС)

Примітка 1. Дані отримані із зображень світлової мікроскопії та проаналізовані цифровою оцінкою за допомогою програмного забезпечення ImageJ. Проведено Welch-тест для нерівних вибірок.

Примітка 2. * - $p < 0,0001$ порівняно з ІНС у контрольній групі

- $p < 0,0001$ порівняно з ІНС у стромальних клітинах.

Отже, факт зниження експресії мелатонінових рецепторів типу 1А в плацентах жінок, чия вагітність ускладнилася прееклампсією, є беззаперечним. Детальніше значення встановлених нами фактів розглянуто в розділі «Аналіз і узагальнення результатів дослідження».

Також ми вивчали експресію мелатонінових рецепторів типу 1В в тканині плацент жінок з неускладненою вагітністю і пацієток у яких вагітність ускладнилась ранньою помірною прееклампсією.



Рис. 3.4. Візуалізація імуногістохімічного забарвлення рецепторів мелатоніну 1В у нормальних плацентах, світлова мікроскопія. Рецептори мелатоніну 1В в плаценті, отриманій при фізіологічній вагітності:
1. Строма ворсинок. 2. Міжворсинковий простір. 3. Рецептори мелатоніну 1А. 4. Ядра синцитіотрофобласту. (Збільшення x400)

На рисунку 3.4. у вигляді електронної мікрофотографії подано візуалізацію оптичної щільності імуногістохімічного забарвлення рецепторів до мелатоніну типу 1В в плацентах жінок, вагітність яких перебігала без ускладнень. В цілому, ознаки присутності мелатонінових рецепторів типу 1В в тканині плаценти подібні до ознак присутності

рецепторів до мелатоніну типу 1А: позануклеарний барвник світло-коричневого кольору у вигляді «хмарок» в апікальних частинах ворсин. Ядра синцитіотрофобласту забарвлені в темно-синій колір.

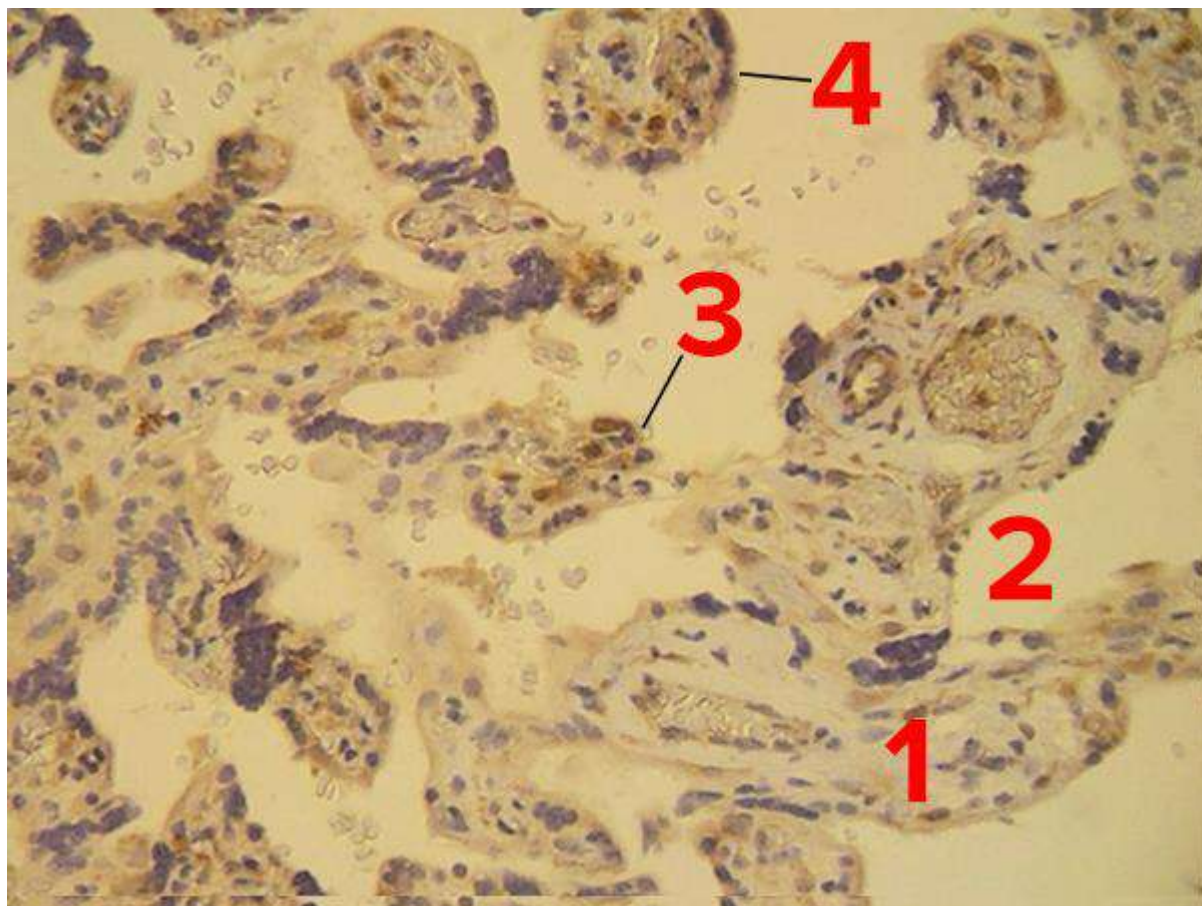


Рис. 3.5. Візуалізація імуногістохімічного забарвлення рецепторів мелатоніну 1В у плацентах жінок з прееклампсією, світлова мікроскопія.

Рецептори мелатоніну 1В в плаценті, отриманій при вагітності, що ускладнилась ранньою помірною прееклампсією:

1. Строма ворсинок. 2. Міжворсинковий простір. 3. Рецептори мелатоніну 1В. 4. Ядра синцитіотрофобласту. (Збільшення x400)

На рисунку 3.5. у вигляді електронної мікрофотографії подано візуалізацію оптичної щільності імуногістохімічного забарвлення рецепторів до мелатоніну типу 1В в плацентах жінок, вагітність яких ускладнилась помірною ранньою прееклампсією.

Тут також, як і у випадку з рецепторами до мелатоніну типу 1A, можемо бачити відсутність накопичення барвнику в апікальних частинах ворсин у вигляді «хмарок». Загалом синцитіотрофобласт має помітно меншу кількість ядер, порівняно зі зразками тканини, забраними у жінок контрольної групи.

У процесі цифрового аналізу оптичної щільності рецепторів до мелатоніну типу 1B (рисунок 3.6.) нами було встановлено, що їх експресія у плацентарній тканині жінок із преєклампсією була достовірно нижчою, ніж у жінок із фізіологічним перебігом вагітності. Зокрема, середній показник оптичної щільності рецепторів до мелатоніну типу 1B у трофобласті при преєклампсії знижувався, порівняно з контролем, у 1,46 рази і становив $0,158 \pm 0,0020$ одиниць ІНС, тоді як у контрольній групі – $0,231 \pm 0,0013$ ($p < 0,0001$). В апікальних ділянках синцитіотрофобласту цей показник також був зниженим – $0,174 \pm 0,0028$ проти $0,252 \pm 0,0009$ у контролі ($p < 0,0001$).

Крім того, була виявлена статистично значуща різниця у рівні експресії рецепторів до мелатоніну типу 1B у стромальних клітинах ворсин хоріона: у групі з преєклампсією оптична щільність становила $0,098 \pm 0,02$, тоді як у контрольній групі – $0,114 \pm 0,0011$ одиниць ІНС ($p = 0,0001$).

У контрольній групі також спостерігалася виражена різниця експресії рецепторів до мелатоніну типу 1B між апікальними частинами синцитіотрофобласту та стромальними клітинами: $0,252 \pm 0,0009$ проти $0,114 \pm 0,0011$ одиниць ІНС відповідно ($p < 0,0001$).

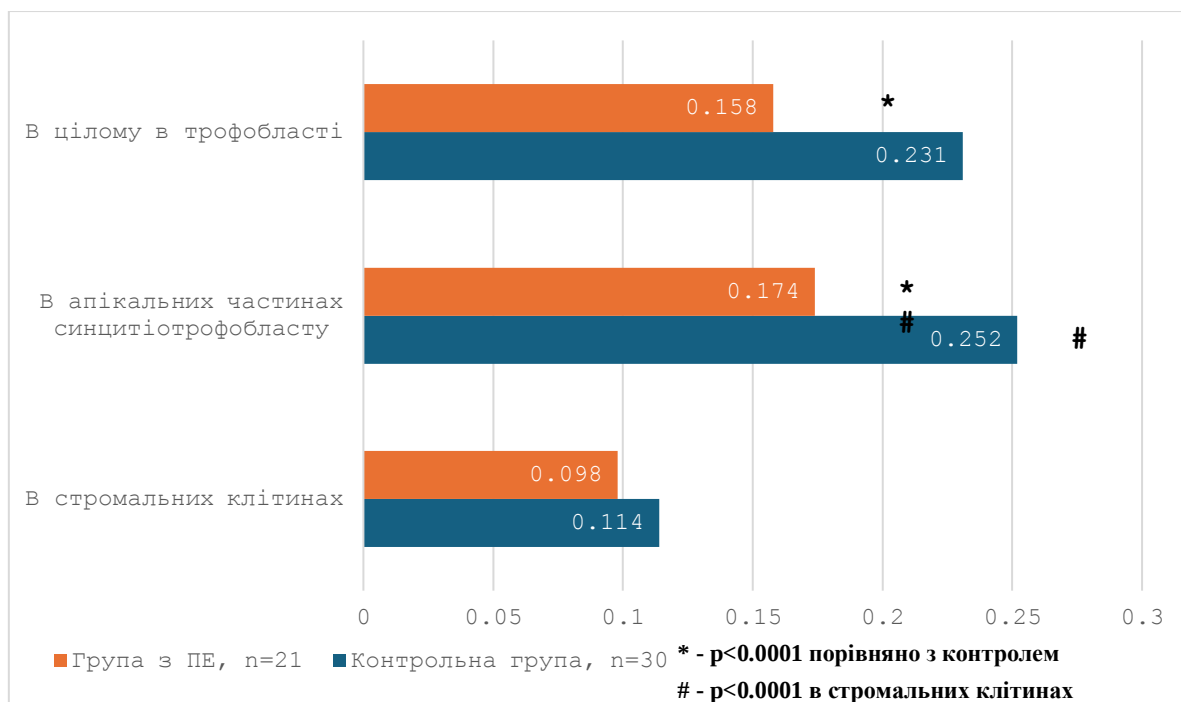


Рис. 3.6. Оптична щільність імуногістохімічного забарвлення рецепторів мелатоніну 1В в плацентах людини, отриманих від вагітностей, ускладнених СЗРП (оцінка зображення в балах ІНС)

Примітка 1. Дані отримані із зображень світлової мікроскопії та проаналізовані цифровою оцінкою за допомогою програмного забезпечення ImageJ. Проведено Welch-тест для нерівних вибірок.

Примітка 2. * - $p < 0,0001$ порівняно з ІНС у контрольній групі

- $p < 0,0001$ порівняно з ІНС у стромальних клітинах.

На основі наших даних можна зробити попередній висновок про зниження експресії мелатонінових рецепторів типу 1В в плацентах жінок, чия вагітність ускладнилася преєклампсією. Детальніше про це – в розділі «Аналіз і узагальнення результатів дослідження».

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Рецептори мелатоніну представлені сімома трансмембранними доменами, асоційованими з високоафінним G-білком. До основних підтипів належать MTNR1A (MT1, рецептор 1A) та MTNR1B (MT2, рецептор 1B) [101–103]. Встановлено, що ці рецептори експресуються як у цитотрофобласті, так і в синцитіотрофобласті, а також що плацента здатна самостійно синтезувати мелатонін [103]. Результати нашого дослідження переконливо свідчать про зниження експресії обох типів мелатонінових рецепторів у плацентарній тканині у випадках вагітності, ускладненої ранньою помірною прееклампсією.

Нормальне функціонування плаценти потребує збалансованого процесу формування синцитіотрофобласту з цитотрофобласту та його програмованої загибелі (апоптозу), що є важливим механізмом для запобігання патологічним змінам, таким як міхурцевий занесок. Мелатонін, що синтезується цитотрофобластом, має виражений регуляторний вплив на апоптоз: він інгібує загибель нормальних клітин і водночас стимулює апоптоз у аномально трансформованих. Така подвійна дія, ймовірно, забезпечує підтримання функціонального балансу між різними типами трофобластичних клітин. Згідно з гіпотезами дослідників, рецептори до мелатоніну типу 1A і 1B відіграють важливу роль у запобіганні передчасній або надмірній загибелі цитотрофобластів [104].

Незважаючи на відсутність прямих нейрональних зв'язків між плацентою та епіфізом, існують свідчення, що плацентарна тканина має власні циркадні ритми [105]. Вони реалізуються за участі генів, відповідальних за внутрішньоклітинну біологічну «годинникову» активність. Імовірно, експресія мелатонінових рецепторів, особливо MTNR1B, також підлягає циркадній регуляції [106]. У ході нашого дослідження було встановлено достовірне зниження експресії рецепторів

до мелатоніну типу 1A та 1B у плацентах жінок із преєклампсією. Це дозволяє припустити, що циркадна регуляція експресії мелатонінових рецепторів у таких випадках порушена.

Додатково було виявлено значну різницю ($p < 0,0001$) у показниках оптичної щільності рецепторів в межах плацентарної тканини при неускладненій вагітності: експресія рецепторів до мелатоніну типу 1A та 1B була вищою в апікальних відділах синцитіотрофобласту, ніж у стромальних клітинах. Аналогічний розподіл був відомий з раніше опублікованих робіт (зокрема Lapoix, 2008 [107]) і загалом розглядається як фізіологічний. У жінок із преєклампсією цей патерн зберігався як для рецепторів до мелатоніну типу 1A, так для рецепторів типу 1B. За даними деяких авторів [108], порушення патерну експресії мелатонінових рецепторів, коли втрачається градація між апікальними та стромальними частинами ворсин, є характерним для вагітності, ускладненої затримкою росту плода.

Ймовірно, мелатонін, що виробляється епіфізом матері, за нормальних умов стимулює експресію обох типів рецепторів у синцитіотрофобласті. У разі преєклампсії, яку багато дослідників розглядають як один з різновидів плацентарної недостатності, цей механізм порушується, або, як мінімум, уповільнюється. Зниження експресії може бути вторинним до порушення функціонування епіфіза, що проявляється у скаргах на порушення сну у вагітних жінок, характерних для преєклампсії [109].

Таким чином, ми висуваємо гіпотезу, що епіфізарна дисфункція може бути одним із факторів, що ініціюють плацентарну недостатність, яка проявляється у вигляді преєклампсії. Водночас нами встановлено знижену експресію рецепторів до мелатоніну типу 1A та 1B у стромальних клітинах ворсин, зокрема у фібробластах, що може свідчити про автономне зниження мелатонінсинтезувальної функції самої плаценти [110, 111].

Окремі автори зазначають, що факторами, які знижують експресію мелатонінових рецепторів, можуть бути вік або світлова стимуляція [112, 113], однак вплив хронічної гіпоксії на цей процес залишається недостатньо вивченим. У контексті загальної патології рецепторна експресія знижується як ранній патогенетичний процес, а не як наслідок кінцевої стадії дегенерації тканини [114], проте аналогічні механізми у плаценті залишаються маловивченими. Наразі складно визначити, чи є зменшення експресії мелатонінових рецепторів у плаценті першопричиною дисфункції, чи вторинним явищем, обумовленим хронічною гіпоксією при недостатності плацентації у випадку формування прееклампсії.

Таким чином, можна припустити, що гіпоксія та ішемічні пошкодження плаценти сприяють зниженню експресії рецепторів до мелатоніну типу 1A та 1B, що в підсумку обмежує реалізацію антиоксидантного та протизапального потенціалу мелатоніну [115–121]. Як наслідок, зростає ризик не тільки виникнення симптомів, безпосередньо пов'язаних з прееклампсією, як от гіпертензії в другій половині вагітності та протеїнурії, але також затримки росту плода, дистресу плода та асфіксії новонародженого.

Сильні сторони та обмеження дослідження

Серед переваг нашого дослідження слід зазначити, що експресія рецепторів до мелатоніну типу 1A та 1B у плаценті при прееклампсії раніше вивчалася недостатньо. Застосування оптичної імуногістохімії дозволило якісно візуалізувати ці рецептори, а строгі критерії включення пацієнток посилюють достовірність отриманих даних. До обмежень слід віднести обмежену вибірку та відсутність додаткових методів аналізу рецепторів, таких як вестерн-блот. Крім того, станом на зараз неможливо остаточно з'ясувати, який внесок у рецепторну експресію має материнський і плацентарний мелатонін.

Таким чином, у вагітних із прееклампсією спостерігається значне зниження експресії рецепторів до мелатоніну типу 1A та 1B у плацентарній тканині, що обмежує ефекти мелатоніну навіть за нормальної продукції гормону епіфізом. Це порушення знижує захисну функцію плаценти, сприяючи розвитку ускладнень як з материнського боку, а саме, характерного для прееклампсії ураження ендотелію та епітелію ниркових каналців [122], так і з боку плода, зокрем, дистресу плода, затримки росту плода та неонатальної асфіксії.

Перспективи подальших досліджень полягають в оцінці встановлених в нашій роботі фактів на більших вибірках пацієнтів, а також у вивченні можливості призначення мелатоніну жінкам різних клінічних груп: як пацієнткам з уже сформованою прееклампсією, так жінкам, що належать до групи ризику з розвитку даного ускладнення. Більш ефективним може бути призначення мелатоніну в першій половині вагітності чи навіть на етапі планування вагітності, проте слід враховувати профіль безпеки даного препарату. Інтерес становитимуть не тільки безпосередньо клінічні симптоми прееклампсії чи їх відсутність, але і експресія мелатонінових рецепторів різних типів під впливом призначеного лікування.

ВИСНОВКИ

Мелатонінові рецептори типу 1A вірогідно менше експресувалися в тканині плаценти, якщо вагітність ускладнювалася ранньою помірною прееклампсією. Оптична щільність рецепторів до мелатоніну 1A загалом у трофобласті таких жінок знижувалася в 1,73 рази, порівняно з вагітними з неускладненим перебігом гестації ($p < 0,0001$).

Мелатонінові рецептори типу 1B також вірогідно менше експресувалися в тканині плаценти при ранній помірній прееклампсії. Оптична щільність рецепторів мелатоніну до 1B знижувалась, порівняно з контролем, в 1,46 рази ($p < 0,0001$).

Профілактичне призначення мелатоніну жінкам, що належать до групи ризику щодо прееклампсії, може бути обґрунтованим, враховуючи наявність рецепторів до мелатоніну типу MT1 та MT2 в тканині нормальної плаценти. Враховуючи профіль безпеки препарату, мелатонін слід призначати на етапі прекоцепційної підготовки.

ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

В практичній діяльності лікаря акушера-гінеколога та перинатолога профілактика прееклампсії посідає дуже важливе місце. Результати даної роботи обґрунтовують профілактичне призначення мелатоніну жінкам, які входять до групи ризику за розвитком прееклампсії під час вагітності, в дозі 3 мг 1 раз на добу ввечері за 1-3 місяці до зачаття. Фактори ризику прееклампсії визначаються за пунктом 4.1 Розділу IV Наказу МОЗ №151 від 24 січня 2022 року «Гіпертензивні розлади під час вагітності, пологів та у післяпологовому періоді». Призначення мелатоніну може бути рекомендоване в якості доповнення до аспіринопрофілактики прееклампсії, описаної в пункті 4.2 названого Наказу МОЗ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. UNHCR. (n.d.). Ukraine situation. The UN Refugee Agency. Retrieved May 31, 2025, from <https://data.unhcr.org/en/situations/ukraine>.
2. TEXTY.ORG.UA. (2024, 29 березня). Демографи спрогнозували, як може скоротитися населення України до 2040 року. Retrieved from <https://texty.org.ua/fragments/112124/demohrafy-sprohnozuvaly-yak-mozhe-skorotytyasy-naselennya-ukrayiny-do-2040-roku/>.
3. Артьоменко ВВ, Берлінська ЛІ. Плацентарний синдром як імовірний фактор ризику розвитку прееклампсії (Огляд літератури). Здоров'я жінки. 2018;6:113-7. doi: 10.15574/HW.2018.132.113.
4. Шатилович КЛ. Моніторинг системи мати-плацента-плід при прееклампсії. Лікарська справа. 2017;8:95-103.
5. Артьоменко ВВ, Берлінська ЛІ. Фактори ризику розвитку прееклампсії. Вісник морської медицини. 2018;1:108-14. doi: 10.5281/zenodo.1240781.
6. Артьоменко ВВ, Манасова ГС, Берлінська ЛІ, Кузьмин НВ. Сучасні аспекти етіології та патогенезу прееклампсії з позиції синдрому внутрішньочеревної гіпертензії. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2018;2:20-4. doi: 10.35278/2664-0767.2(42).2018.172801.
7. Барковський ДЄ. Нейроімунноендокринні маркери прогнозування прееклампсії. Патологія. 2018;15(3):302-8. doi: 10.14739/2310-1237.2018.3.151718.
8. Міністерство охорони здоров'я України. Гіпертензивні розлади під час вагітності: клінічна настанова; Наказ МОЗ України №151 від 24.01.2022 . Київ: МОЗ України; 2022. Retrieved from https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/02/2022_151_gipertenzyni-rozlady.pdf.
9. Бербець АМ. Мелатонін, прозапальні цитокіни та плацентарна недостатність. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2018;2:24-6. doi: 10.11603/24116-4944.2018.2.8942.
10. Savka RF, Berbets AM, Barbe AM, Yuzko OM, Radu MR. Changes in concentrations of melatonin, PlGF, and cytokines in women with preeclampsia. Journal of Medicine and Life. 2023;16(3):471-6. doi: 10.25122/jml-2022-0283.

11. Савка РФ, Бербець АМ, Приймак СГ, Юзько ОМ, Бербець ДА. Вплив мелатоніну на кількість цитокінів при прееклампсії. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2023;13(2):98-106. doi: 10.24061/2413-4260.XIII.2.48.2023.14.
12. Грищенко ВИ. Роль эпифиза в физиологии и патологии женской половой системы. Харьков: Вища школа; 1979. 248 р.
13. Пішак ВП. Шишкоподібне тіло - порівняльні ембріологічні паралелі. Чернівці: Медик; 2000.
14. Пішак ВП, Кривчанська МІ, Давиденко ІС, Грицюк МІ, Проняєв ДВ. Гістоморфологічний стан епіфіза та нирок за умов стандартного режиму освітлення при поєднаній дії анаприліну й мелатоніну. Патологія. 2011;8(3):58-61.
15. Резников АГ, Пишак ВП, Носенко НД. Пренатальный стресс и нейроэндокринная патология. Черновцы: Медакадемия; 2004. 351 р.
16. Пішак ВП. Участь мелатоніну в генетичній і гормональній регуляції функцій жіночої репродуктивної системи Межд ендокринол журн. 2012;47(7):61-6.
17. Подольський ВВ, Хоминська ЗБ, Тетерін ВВ, Гульчій ММ. Роль гормонів епіфіза в системі антистресорного захисту організму при психоемоційному стресі у жінок фертильного віку. Вісн наук досл. 2005(2):84-6.
18. Дорогой АП. Мелатонін – основний гормон передньої долі епіфізу (шишковидної залози). Біологічне і клінічне значення гормону в кардіологічній практиці. Укр кардіол журн. 2006(2):96-101.
19. Chawdhury I, Sengupta A, Maitra SK. Melatonin: Fifty years of scientific journey from the discovery in bovine pineal gland to delineation of functions in human Indian J Biochem Biophys. 2008;45:289-304.
20. Korkmaz A, Reiter RJ. Epigenetic regulation: A new research area for melatonin. J Pineal Res. 2008;44:41-4.
21. Reiter RJ, Tan DX, Burkhardt S. Reactive oxygen and nitrogen species and cellular and organismal decline: amelioration with melatonin. Mech Ageing Dev. 2002;123:1007-9.

22. Hardeland R, Tan DX, Reiter RJ. Kynuramines, metabolites of melatonin and other indoles: The resurrection of an almost forgotten class of biogenic amines *J Pineal Res.* 2009;47:109-26.
23. Stauch, B., Johansson, L. C., & Cherezov, V. (2020). Structural insights into melatonin receptors. *The FEBS journal*, 287(8), 1496–1510.
24. Zee P. C. (2004). Melatonin receptors. An overview for physicians. *Postgraduate medicine*, 116(6 Suppl Primary), 10–13.
25. Kulsoom, K., Ali, W., Saba, Z., Hussain, S., Zahra, S., Irshad, M., & Ramzan, M. S. (2024). Revealing Melatonin's Mysteries: Receptors, Signaling Pathways, and Therapeutics Applications. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme*, 56(6), 405–418.
26. Olcese, J., & Beesley, S. (2014). Clinical significance of melatonin receptors in the human myometrium. *Fertility and sterility*, 102(2), 329–335.
27. Li, D. Y., Smith, D. G., Hardeland, R., Yang, M. Y., Xu, H. L., Zhang, L., Yin, H. D., & Zhu, Q. (2013). Melatonin receptor genes in vertebrates. *International journal of molecular sciences*, 14(6), 11208–11223.
28. Cruz-Sanabria, F., Carmassi, C., Bruno, S., Bazzani, A., Carli, M., Scarselli, M., & Faraguna, U. (2023). Melatonin as a Chronobiotic with Sleep-promoting Properties. *Current neuropharmacology*, 21(4), 951–987.
29. Lewandowska, K., Małkiewicz, M. A., Siemiński, M., Cubała, W. J., Winklewski, P. J., & Mędrzycka-Dąbrowska, W. A. (2020). The role of melatonin and melatonin receptor agonist in the prevention of sleep disturbances and delirium in intensive care unit - a clinical review. *Sleep medicine*, 69, 127–134.
30. Li, P., Hu, F., Cao, X., Luo, L., & Tu, Q. (2020). Melatonin receptor protects cardiomyocyte against oxidative stress-induced apoptosis through the MAPK-ERK signaling pathway. *Journal of receptor and signal transduction research*, 40(2), 117–125.
31. Jockers, R., Delagrange, P., Dubocovich, M. L., Markus, R. P., Renault, N., Tosini, G., Cecon, E., & Zlotos, D. P. (2016). Update on melatonin receptors: IUPHAR Review 20. *British journal of pharmacology*, 173(18), 2702–2725.

32. Boutin, J. A., Logez, C., Damian, M., Wagner, R., Banères, J. L., & Ferry, G. (2022). MT1 Melatonin Receptor Reconstitution in Nanodiscs. *Methods in molecular biology* (Clifton, N.J.), 2550, 171–178.
33. Klosieniak P. (2024). Thirty-seven years of MT1 and MT2 melatonin receptor localization in the brain: Past and future challenges. *Journal of pineal research*, 76(3), e12955.
34. Bonnaud, A., Dupré, C., Legros, C., & Boutin, J. A. (2022). MT1 Receptor Signaling Pathways by Impedance Measurement. *Methods in molecular biology* (Clifton, N.J.), 2550, 201–206.
35. Yasuo, S., Yoshimura, T., Ebihara, S., & Korf, H. W. (2009). Melatonin transmits photoperiodic signals through the MT1 melatonin receptor. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 29(9), 2885–2889.
36. Oishi, A., Gbahou, F., & Jockers, R. (2021). Melatonin receptors, brain functions, and therapies. *Handbook of clinical neurology*, 179, 345–356.
37. Hill, S. M., Cheng, C., Yuan, L., Mao, L., Jockers, R., Dauchy, B., & Blasko, D. E. (2013). Age-related decline in melatonin and its MT1 receptor are associated with decreased sensitivity to melatonin and enhanced mammary tumor growth. *Current aging science*, 6(1), 125–133.
38. Dincer, B., Yildiztekin, G., & Cinar, I. (2023). Unlocking Synergistic Potential: Agomelatine Enhances the Chemotherapeutic Effect of Paclitaxel in Breast Cancer Cell Through MT1 Melatonin Receptors and ER-alpha Axis. *Chemistry & biodiversity*, 20(10), e202301093.
39. Ezzati, M., Velaie, K., & Kheirjou, R. (2021). Melatonin and its mechanism of action in the female reproductive system and related malignancies. *Molecular and cellular biochemistry*, 476(8), 3177–3190.
40. Hill, S. M., Belancio, V. P., Dauchy, R. T., Xiang, S., Brimer, S., Mao, L., Hauch, A., Lundberg, P. W., Summers, W., Yuan, L., Frasch, T., & Blasko, D. E. (2015). Melatonin: an inhibitor of breast cancer. *Endocrine-related cancer*, 22(3), R183–R204.
41. Jablonska, K., Pula, B., Zemla, A., Owczarek, T., Wojnar, A., Rys, J., Ambicka, A., Podhorska-Okolow, M., Ugorski, M., & Dziegiel, P. (2013).

Expression of melatonin receptor MT1 in cells of human invasive ductal breast carcinoma. *Journal of pineal research*, 54(3), 334–345.

42. Oishi, A., Cecon, E., & Jockers, R. (2018). Melatonin Receptor Signaling: Impact of Receptor Oligomerization on Receptor Function. *International review of cell and molecular biology*, 338, 59–77.

43. Boutin, J. A., Bonnaud, A., Brasseur, C., Bruno, O., Lepretre, N., Oosting, P., Coumailleau, S., Delagrang, P., Nosjean, O., & Legros, C. (2017). New MT₂ Melatonin Receptor-Selective Ligands: Agonists and Partial Agonists. *International journal of molecular sciences*, 18(7), 1347.

44. Posa, L., De Gregorio, D., Gobbi, G., & Comai, S. (2018). Targeting Melatonin MT₂ Receptors: A Novel Pharmacological Avenue for Inflammatory and Neuropathic Pain. *Current medicinal chemistry*, 25(32), 3866–3882.

45. Feng, Y., Jiang, X., Liu, W., & Lu, H. (2023). The location, physiology, pathology of hippocampus Melatonin MT₂ receptor and MT₂-selective modulators. *European journal of medicinal chemistry*, 262, 115888.

46. Karamitri, A., Renault, N., Clement, N., Guillaume, J. L., & Jockers, R. (2013). Minireview: Toward the establishment of a link between melatonin and glucose homeostasis: association of melatonin MT₂ receptor variants with type 2 diabetes. *Molecular endocrinology (Baltimore, Md.)*, 27(8), 1217–1233.

47. Karamitri, A., Vincens, M., Chen, M., & Jockers, R. (2013). Implication des mutations du récepteur de la mélatonine MT₂ dans la survenue du diabète de type 2 [Involvement of melatonin MT₂ receptor mutants in type 2 diabetes development]. *Medecine sciences : M/S*, 29(8-9), 778–784.

48. Zhu, H., Zhao, Z. J., Liu, H. Y., Cai, J., Lu, Q. K., Ji, L. D., & Xu, J. (2023). The melatonin receptor 1B gene links circadian rhythms and type 2 diabetes mellitus: an evolutionary story. *Annals of medicine*, 55(1), 1262–1286.

49. Karamitri, A., & Jockers, R. (2019). Melatonin in type 2 diabetes mellitus and obesity. *Nature reviews. Endocrinology*, 15(2), 105–125.

50. Zhang, X., Xie, L., Zhong, M., Yang, B., Yang, Q., Yang, H., & Xie, C. (2020). The association between melatonin receptor 1B gene polymorphisms and type 2 diabetes mellitus (T2DM) in Chinese populations: a meta-analysis. *Annals of palliative medicine*, 9(3), 957–966.

51. Takayama H, Nakamura Y, Tamura H, [et al.]. Pineal Gland (Melatonin) Affects the Parturition Time but not Luteal Function and Fetal Growth, in Pregnant Rats. *Endocr J*. 2003;50(1):37-43.
52. Davis FC, Mannion J. Entrainment of hamster pup circadian rhythms by prenatal melatonin injection to the mother. *Am J Physiol*. 1988;255:R439-R48.
53. Chan WY, Ng TB. Development of pre-implantation mouse embryos under the influence os pineal indoles. *J Neural Transm Gen Sect*. 1994;96:19-29.
54. Sadowsky DW, Yellon S, Mitchell M, Nathanielsz PW. Lack of effect of melatonin on myometrial electromyographic activity in the pregnant sheep at 138–142 days gestation. *Endocrinology*. 1991;1991:1812-8.
55. Leach CM, Thorburn GD. A comparison of the inhibitory effects of melatonin and indomethacin on platelet aggregation and thromboxane release. *Prostaglandins*. 1980;20:51-6.
56. Halder C, Yadav R. Melatonin, gestation and fetal development. *J of Endocrin and Reprod*. 2006;10(1):32-42.
57. Sandyk R, Anastasiadis PG, Anninos PA, Tsakvas N. The Pineal Gland and Spontaneous Abortions: Implications for Therapy with Melatonin and Magnetic Field. *Int J of Neurosci*. 1992;62(3-4):243-50.
58. Дашкевич ВС, Герзанич СО. Роль фотоперіодизму в регуляції ендокринної функції плаценти при прееклампсії вагітних. *Бук мед вісн*. 2002;6(3-4):15-7.
59. Richter HG, Hansell JA, Raut S, Giussani DA. Melatonin improves placental efficiency and birth weight and increases the placental expression of antioxidant enzymes in undernourished pregnancy. *J Pineal Res*. 2009;46:357-64.
60. Thakor AS, Herrera EA, Serron-Ferre M, Giussani DA. Melatonin and vitamin C increase umbilical blood flow via nitric oxide-dependent mechanisms. *J Pineal Res*. 2010;49:399-406.
61. Teixeira AA, Simoes MJ, Teixeira VW, Soares J. Evaluation of the implantation in pinealectomized and/or submitted to the constant illumination rats. *Int J of Morphol*. 2004;22(3):399-406.
62. Zhu HL, Shi XT, Xu XF, Zhou GX, Xiong YW, [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;40:101854.

63. Дука ЮМ, Ющенко МІ. Аналіз перинатальних наслідків у жінок із високим і критичним рівнем співвідношення sFlt-1/PlGF. *Український журнал Здоров'я жінки.* 2023;1:21-7. doi: 10.15574/HW.2023.164.21.

64. Ошовський ВІ, Ніколенко МІ, Полякова ЄМ. Результати вагітностей у пацієнток з надзвичайно високим співвідношенням sFlt-1/PlGF: серія клінічних випадків. *Репродуктивне здоров'я жінки.* 2021;1:17-20. doi: 10.30841/2708-8731.1.2021.229703.

65. Падченко АС, Венцківська ІБ. Роль співвідношення PLGF/SFLT-1 у прогнозуванні прееклампсії (огляд літератури). *Український науково-медичний молодіжний журнал.* 2019;1:25-34. doi: 10.32345/USMYJ.1(109).2019.25-34.

66. Первак МП. Патолофізіологічні механізми епілептичного синдрому за умов модуляції активності тирозинкінази. *Досягнення біології та медицини.* 2017;2:70-5.

67. Пилипенко АВ, Медведь ВІ. До питання про клініко-предиктивну цінність співвідношення sFlt-1:PlGF для передбачення плацентарної дисфункції. *Репродуктивне здоров'я жінки.* 2022;7:21-9. doi: 10.30841/2708-8731.7.2022.272468.

68. Berlinska LI, Marichereda VG, Pavlovska OM, Petrovskiy YY. Anterior placenta position as a causing factor of pre-eclampsia. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології.* 2020;2:191-6. doi: 10.11603/24116-4944.2020.2.11862.

69. Albonici L, Benvenuto M, Focaccetti C, Cifaldi L, Miele MT, Limana F, et al. PlGF Immunological Impact during Pregnancy. *Int J Mol Sci* . 2020[cited 2023 Aug 03];21(22):8714. Retrieved from <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/22/8714> doi: 10.3390/ijms21228714.

70. Birdir C, Droste L, Fox L, Frank M, Fryze J, Enekwe A, et al. Predictive value of sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF ratio and PAPP-A for late-onset preeclampsia and IUGR between 32 and 37 weeks of pregnancy. *Pregnancy Hypertens.* 2018;12:124-8. doi: 10.1016/j.preghy.2018.04.010.

71. Коньков ДГ, Бевз ГВ, Піскун АО, Боднарчук ОВ. Перспективні напрямки для створення стратегії ефективної медикаментозної профілактики прееклампсії (Огляд літератури). Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;3:49-61. doi: 10.30841/2708-8731.3.2022.262376.
72. Маринчина ІМ, Трач ОМ. Прееклампсія - актуальна проблема в сучасному акушерстві. In: Proceedings of the XXVII International Scientific and Practical Conference Multidisciplinary academic research and innovation; 2021 May 25-28; Amsterdam, Netherlands. Amsterdam; 2021, p. 288-91.
73. Саєвська ЯМ, Савіна ОВ, Салехі ДД, Семеняк АВ. Церебральні ускладнення у пацієнтів з прееклампсією. In: Proceedings of the 9th International scientific and practical conference Science and innovation of modern world; 2023 May 18-20; London, United Kingdom. London: Cognum Publishing House; 2023, p. 97-101.
74. Ткачук РР. Перебіг вагітності та пологів у жінок із вегетативною дисфункцією, профілактика акушерських та перинатальних ускладнень [дисертація]. Київ; 2020.206 с.
75. Говсєєв ДО. Вагітність та пологи у жінок із прееклампсією на тлі ранньої ендотеліальної дисфункції. Сімейна медицина. 2019;1:123-6. doi: 10.30841/2307-5112.1.2019.172335.
76. Давиденко К. Хронічна та гестаційна артеріальна гіпертензія у вагітних: рекомендації з діагностики та лікування. Український медичний часопис [Інтернет]. 2019. Retrieved from <https://umj.com.ua/uk/novyna-160035-hronichna-ta-gestatsijna-arterialna-gipertenziya-u-vagitnih-rekomendatsiyi-z-diagnostiki-ta-likuvannya#list>.
77. Давидова ЮВ, Лиманська АЮ, Огородник АО, Бутенко ЛП. Роль ендотеліальної дисфункції в генезі прееклампсії та шляхи профілактики її виникнення в наступній вагітності. Перинатологія і педіатрія. 2019;2:52-7. doi: 10.15574/PP.2019.78.13.
78. Бен АМ, Гнатко ОП, Кучма НР. Чинники ризику та наслідки вагітності в жінок із прееклампсією. Акушерство. Гінекологія. Генетика. 2017;3(2):24-8.
79. Кириченко ММ. Аналіз результатів вагітностей, що протікали на тлі прееклампсії. В: Колесник ЮМ, редактор. Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених Досягнення сучасної медицини та

фармацевтичної науки-2022; 2022 Лют 04; Запоріжжя. Запоріжжя; 2022, с. 35.

80. Лоскутова ТО. Плацента-асоційовані ускладнення при прееклампсії вагітних. В: Матеріали Всеукр. міждисципл. наук.-практ. конф. Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику; 2018 Бер 01-02; Тернопіль. Тернопіль: Підручники і посібники; 2018, с. 74-5.

81. Пушкашу АВ, Юзько ОМ. Мелатонін і репродуктивна функція жінки. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2022;21(4):81-8. doi: 10.24061/1727-0847.21.4.2022.50.

82. Свиридова НК, Белкіна ІО, Карпенко НО. Особливості застосування мелатоніну в сучасних умовах – успішний досвід і нові можливості. Український терапевтичний журнал. 2021;3:47-59. doi: 10.30978/UTJ2021-3-47.

83. Пішак ВП, Кривчанська МІ, Ризничук МО, Булик ОР, Лукань ЮР. Мелатонін: біологічна роль та оптимізація його застосування. Буковинський медичний вісник. 2022;26(2):86-90. doi: 10.24061/2413-0737.XXVI.2.102.2022.16.

84. Olcese J, Beesley S. Clinical significance of melatonin receptors in the human myometrium. Fertil Steril. 2014;102(2):329-35.

85. Пушкашу АВ, Семеняк АВ. Роль мелатоніну при ускладненому перебігу вагітності. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2023;13(2):92-7. doi: 10.24061/2413-4260.XIII.2.48.2023.13.

86. Падченко АС, Венцківська ІБ. Роль співвідношення PLGF/sFlt-1 у прогнозуванні прееклампсії (огляд літератури). Український науково-медичний молодіжний журнал. 2019;1:25-34. doi: 10.32345/USMYJ.1(109).2019.25-34.

87. Stepan H, Galindo A, Hund M, Schlembach D, Sillman J, Surbek D, et al. Clinical utility of sFlt-1 and PlGF in screening, prediction, diagnosis and monitoring of pre-eclampsia and fetal growth restriction. Ultrasound Obstet Gynecol. 2023;61(2):168-80. doi: 10.1002/uog.26032.

88. Бисага НЮ, Корчинська ОО, Гецько НВ. Сучасні можливості діагностики прееклампсії у вагітних жінок групи високого ризику. Проблеми клінічної педіатрії. 2019;1-3:18-21. doi: 10.24144/1998-6475.2019.43.18-21.

89. Говсєєв ДО. Вагітність та пологи у жінок із преєклампсією на тлі ранньої ендотеліальної дисфункції. Сімейна медицина. 2019;1:123-6. doi: 10.30841/2307-5112.1.2019.172335.
90. Albonici L, Benvenuto M, Focaccetti C, Cifaldi L, Miele MT, Limana F, et al. PlGF Immunological Impact during Pregnancy. *Int J Mol Sci* . 2020[cited 2023 Aug 03];21(22):8714. Retrieved from <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/22/8714> doi: 10.3390/ijms21228714.
91. Birdir C, Droste L, Fox L, Frank M, Fryze J, Enekwe A, et al. Predictive value of sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF ratio and PAPP-A for late-onset preeclampsia and IUGR between 32 and 37 weeks of pregnancy. *Pregnancy Hypertens*. 2018;12:124-8. doi: 10.1016/j.preghy.2018.04.010.
92. Cui L, Shu C, Liu Z, Tong W, Cui M, Wei C, et al. The expression of serum sEGFR, sFlt-1, sEndoglin and PlGF in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2018;13:127-32. doi: 10.1016/j.preghy.2018.05.011.
93. Herraiz I, Llurba E, Verlohren S, Galindo A. 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):81-89. doi: 10.1159/000477903.
94. Herraiz I, Simón E, Gómez-Arriaga PI, Quezada MS, García-Burguillo A, López-Jiménez EA, et al. Clinical implementation of the sFlt-1/PlGF ratio to identify preeclampsia and fetal growth restriction: A prospective cohort study. *Pregnancy Hypertens*. 2018;13:279-85. doi: 10.1016/j.preghy.2018.06.017.
95. Kornacki J, Wirstlein P, Wender-Ozegowska E. Markers of endothelial injury and dysfunction in early- and late-onset preeclampsia. *Life (Basel)* . 2020[cited 2023 Jul 12];10:239. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7602169/pdf/life-10-00239.pdf> doi: 10.3390/life10100239.
96. Pant V, Yadav BK, Sharma J. A cross sectional study to assess the sFlt-1: PlGF ratio in pregnant women with and without preeclampsia. *BMC Pregnancy Childbirth* . 2019[cited 2023 Jun 29];19(1):266. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6659302/pdf/12884_2019_Article_2399.pdf doi: 10.1186/s12884-019-2399-z.
97. Chuffa LGA, Lupi LA, Cuciello MS, Silveira HS, Reiter RJ, Seiva FRF. Melatonin Promotes Uterine and Placental Health: Potential Molecular Mechanisms. *Int J Mol Sci* . 2020[cited 2023 Jun 29];21:300. Retrieved from

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6982088/pdf/ijms-21-00300.pdf> doi: 10.3390/ijms21010300.

98. Cipolla-Neto J. Melatonin as a hormone: new physiological and clinical insights. *Endocr Rev.* 2018;39(6):990-1028. doi: 10.1210/er.2018-00084.

99. Lillie RD. Histopathologic technic and practical histochemistry. Philadelphia: Blackiston Co Inc; 1954. 456 p.

100. Najafi M, Shirazi A, Motevaseli E, Geraily G, [et al.]. The melatonin immunomodulatory actions in radiotherapy. *Biophys Rev.* 2017;9(2):139-48.

101. Chuffa LGA, Lupi LA, Cuciello MS, Silveira HS, Reiter RJ, Seiva FRF. Melatonin Promotes Uterine and Placental Health: Potential Molecular Mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2019;21(1).

102. Dubocovich ML, Markowska M. Functional MT1 and MT2 melatonin receptors in mammals. *Endocrine.* 2005;27(2):101-10.

103. Soliman A, Lacasse AA, 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):38-46.

104. Reiter RJ, Rosales-Corral SA, Manchester LC, Tan DX. Peripheral reproductive organ health and melatonin: ready for prime time. *Int J Mol Sci.* 2013;14(4):7231-72.

105. Waddell BJ, Wharfe MD, Crew RC, Mark PJ. A rhythmic placenta? Circadian variation, clock genes and placental function. *Placenta.* 2012;33(7):533-9.

106. Beesley S, Lee J, Olcese J. Circadian clock regulation of melatonin MTNR1B receptor expression in human myometrial smooth muscle cells. *Mol Hum Reprod.* 2015;21(8):662-71.

107. Lanoix D, Beghdadi H, Lafond J, Vaillancourt C. Human placental trophoblasts synthesize melatonin and express its receptors. *J Pineal Res.* 2008;45(1):50-60.

108. Berbets, A.M., Davydenko, I.S., Barbe, A.M. et al. Melatonin 1A and 1B Receptors' Expression Decreases in the Placenta of Women with Fetal Growth Restriction. *Reprod. Sci.* 28, 197–206 (2021). <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00285-5>.

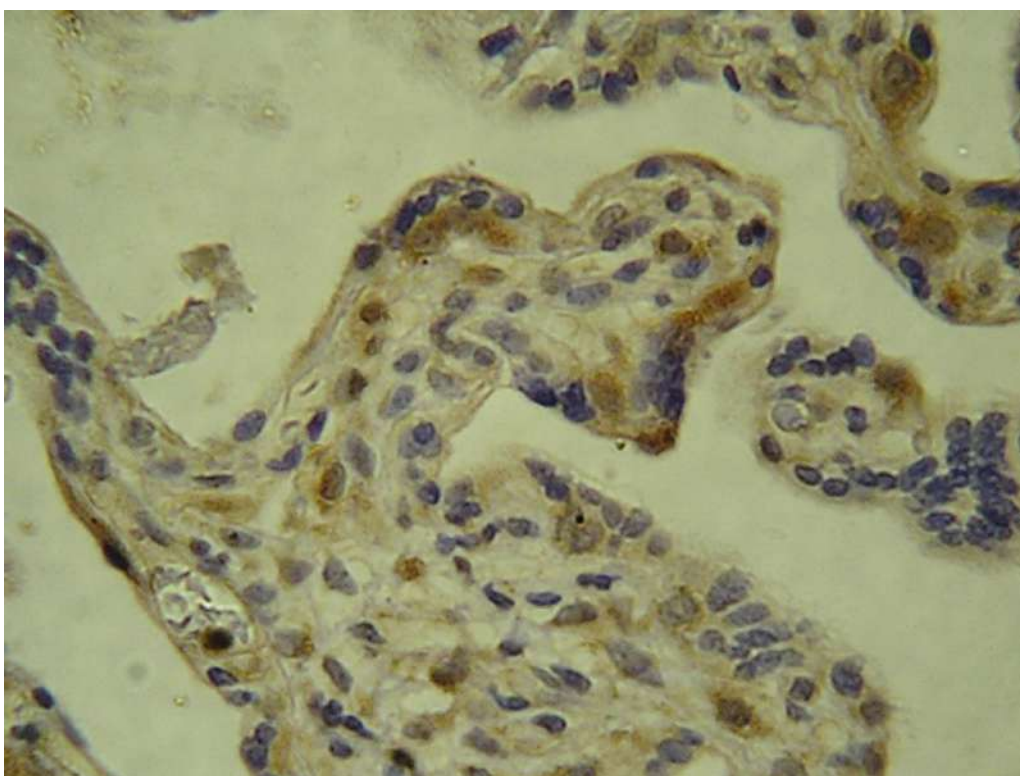
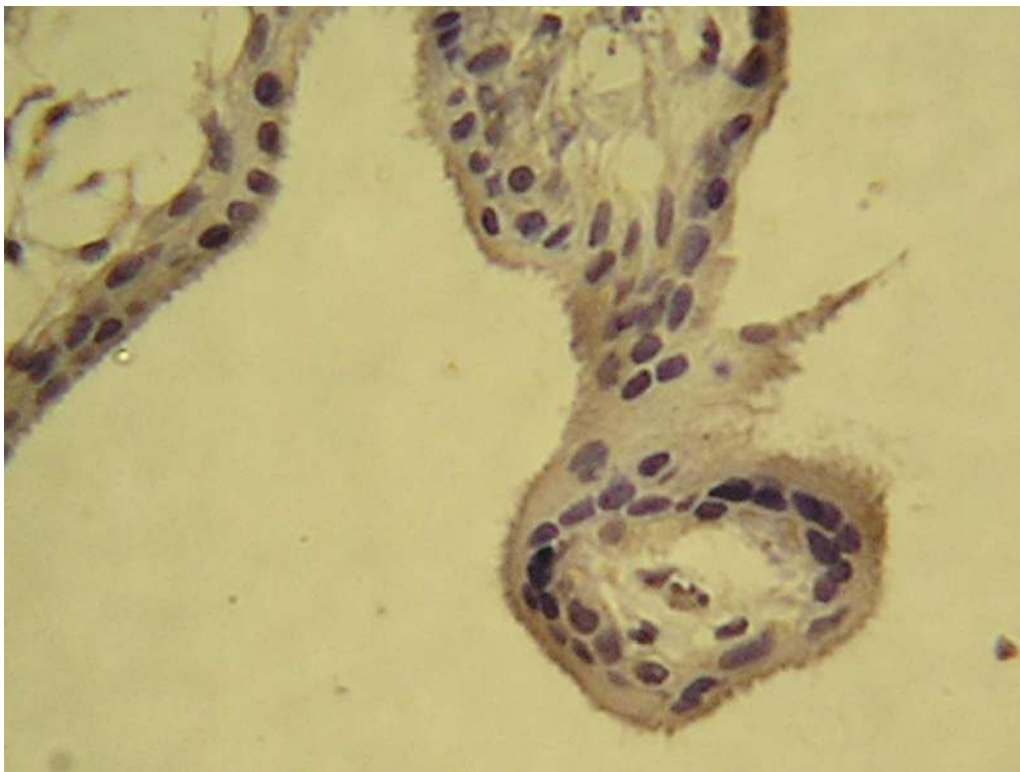
109. Savka R, Berbets A. Sleep disorders and changes in melatonin concentrations in pregnant women with preeclampsia. *Cell Organ Transpl.* 2023; 11(2):130-135. Retrieved from <https://doi.org/10.22494/cot.v11i2.158>.
110. Sagrillo-Fagundes L, Assunção Salustiano EM, Ruano R, Markus RP, Vaillancourt C. Melatonin modulates autophagy and inflammation protecting human placental trophoblast from hypoxia/reoxygenation. *J Pineal Res.* 2018;65(4):e12520.
111. Lanoix D, Guérin P, Vaillancourt C. Placental melatonin production and melatonin receptor expression are altered in preeclampsia: new insights into the role of this hormone in pregnancy. *J Pineal Res.* 2012;53(4):417-25.
112. Sánchez-Hidalgo M, Guerrero Montávez JM, Carrascosa-Salmoral Mdel P, Naranjo Gutierrez Mdel C, Lardone PJ, de la Lastra Romero CA. Decreased MT1 and MT2 melatonin receptor expression in extrapineal tissues of the rat during physiological aging. *J Pineal Res.* 2009;46(1):29-35.
113. Liu J, Clough SJ, Hutchinson AJ, Adamah-Biassi EB, Popovska-Gorevski M, Dubocovich ML. MT1 and MT2 Melatonin Receptors: A Therapeutic Perspective. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2016;56:361-83.
114. Jockers R, Delagrangé P, Dubocovich ML, Markus RP, Renault N, Tosini G, et al. Update on melatonin receptors: IUPHAR Review 20. *Br J Pharmacol.* 2016;173(18):2702-25.
115. Aversa S, Pellegrino S, Barberi I, Reiter RJ, Gitto E. Potential utility of melatonin as an antioxidant during pregnancy and in the perinatal period. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(3):207-21.
116. Corrêa RR, Barrilari SE, Guimarães CS, Rossi e Silva RC, [et al.]. Expression of the melatonin receptor and tryptophan hydroxylase in placentas of the fetus with intra-uterine stress. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;147(2):234-6.
117. Emet M, Ozcan H, Ozel L, Yayla M, Halici Z, Hacimuftuoglu A. A Review of Melatonin, Its Receptors and Drugs. *Eurasian J Med.* 2016;48(2):135-41.
118. Hobson SR, Gurusinghe S, Lim R, Alers NO, [et al.]. Melatonin improves endothelial function in vitro and prolongs pregnancy in women with early-onset preeclampsia. *J Pineal Res.* 2018;65(3):e12508.

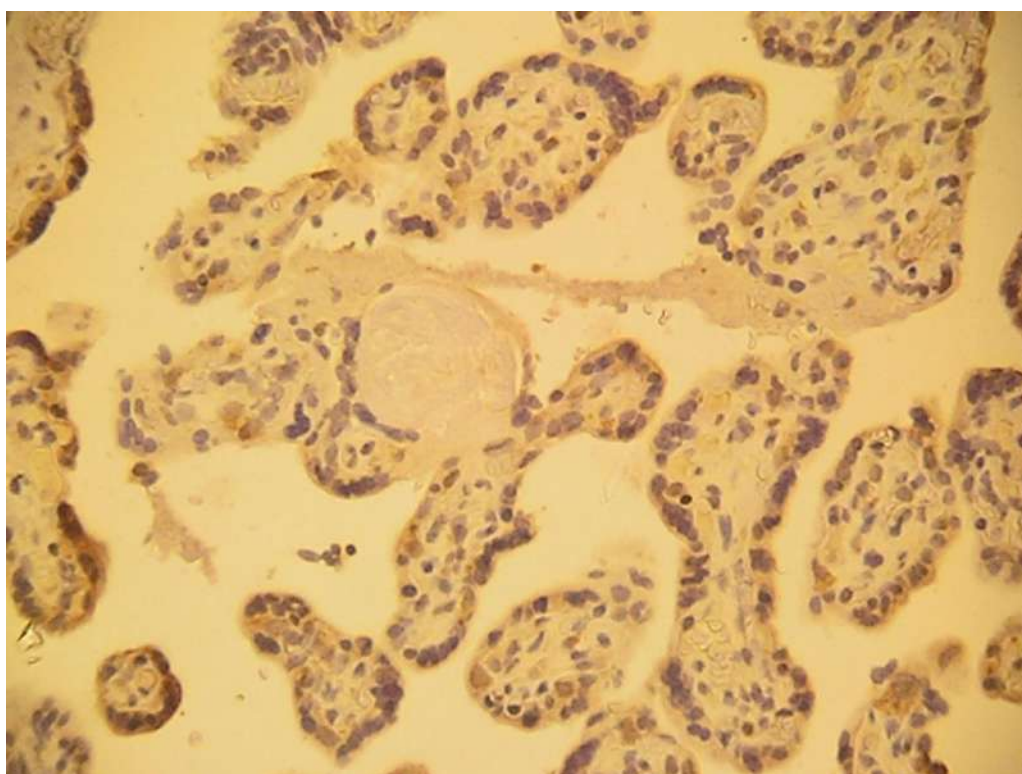
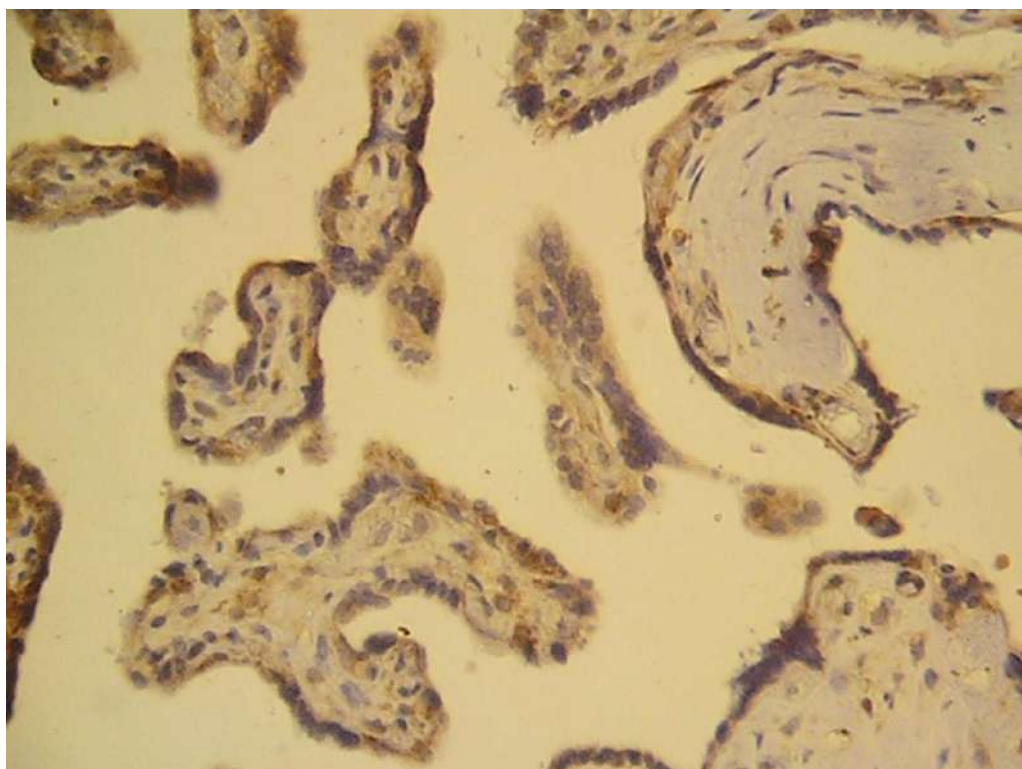
119. Nagai R, Watanabe K, Wakatsuki A, Hamada F, [et al.]. Melatonin preserves fetal growth in rats by protecting against ischemia/reperfusion-induced oxidative/nitrosative mitochondrial damage in the placenta. *J Pineal Res.* 2008;45(3):271-6.
120. Okatani Y, Wakatsuki A, Shinohara K, Taniguchi K, Fukaya T. Melatonin protects against oxidative mitochondrial damage induced in rat placenta by ischemia and reperfusion. *J Pineal Res.* 2001;31(2):173-8.
121. Sagrillo-Fagundes L, Assunção Salustiano EM, Ruano R, Markus RP, Vaillancourt C. Melatonin modulates autophagy and inflammation protecting human placental trophoblast from hypoxia/reoxygenation. *J Pineal Res.* 2018;65(4):e12520.
122. Langston-Cox A, Marshall SA, Lu D, Palmer KR, Wallace EM. Melatonin for the Management of Preeclampsia: A Review. *Antioxidants (Basel).* 2021 Mar 3;10(3):376. doi: 10.3390/antiox10030376. PMID: 33802558; PMCID: PMC8002171.
123. Zlotos, D. P., Jockers, R., Cecon, E., Rivara, S., & Witt-Enderby, P. A. (2014). MT1 and MT2 melatonin receptors: ligands, models, oligomers, and therapeutic potential. *Journal of medicinal chemistry*, 57(8), 3161–3185.

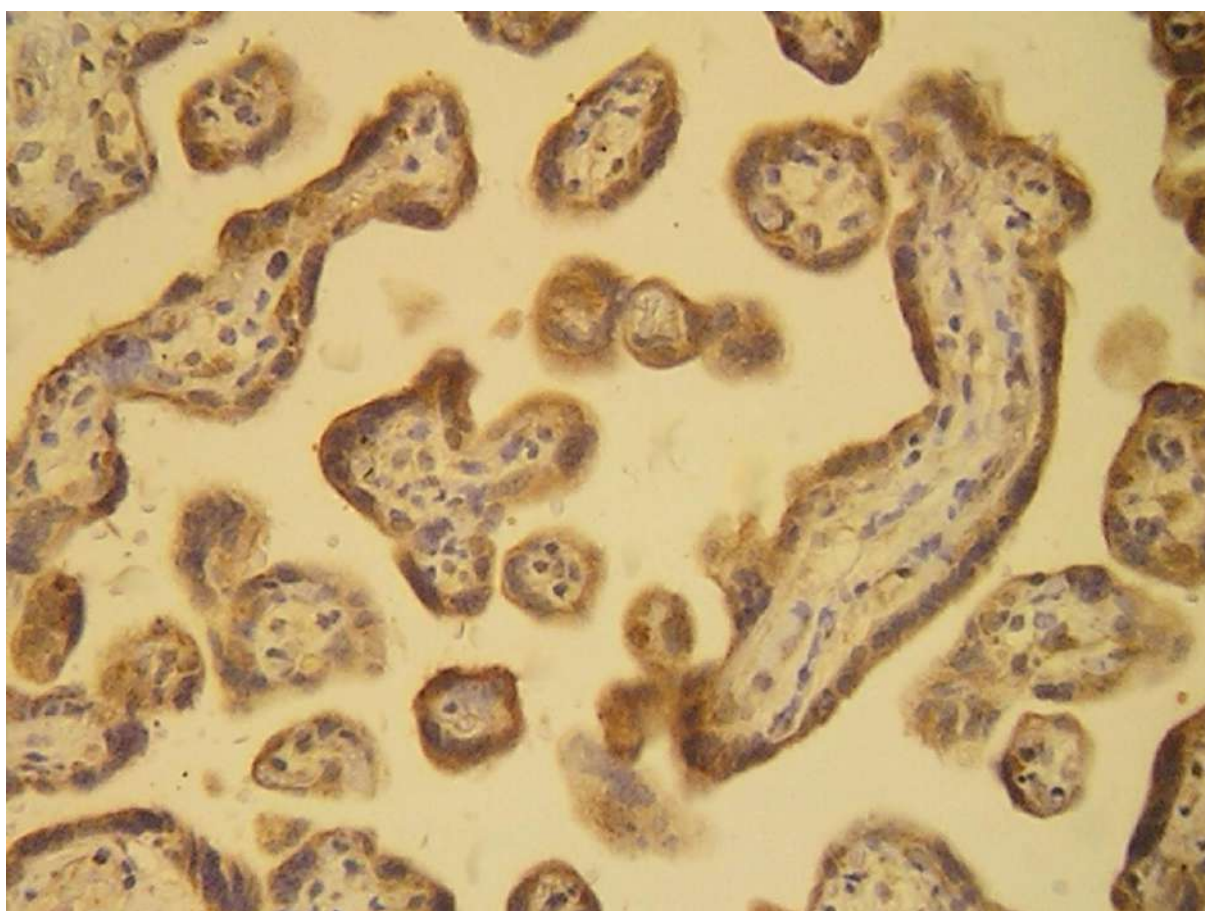
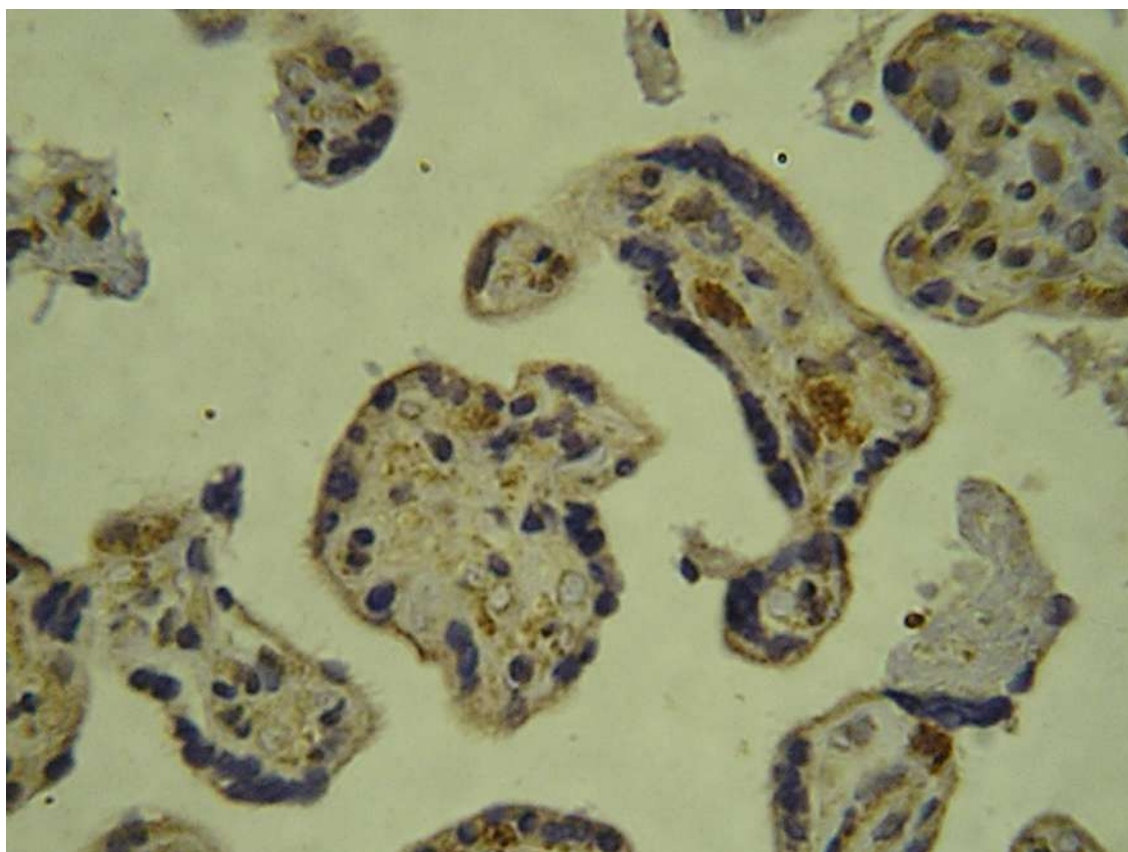
ДОДАТКИ

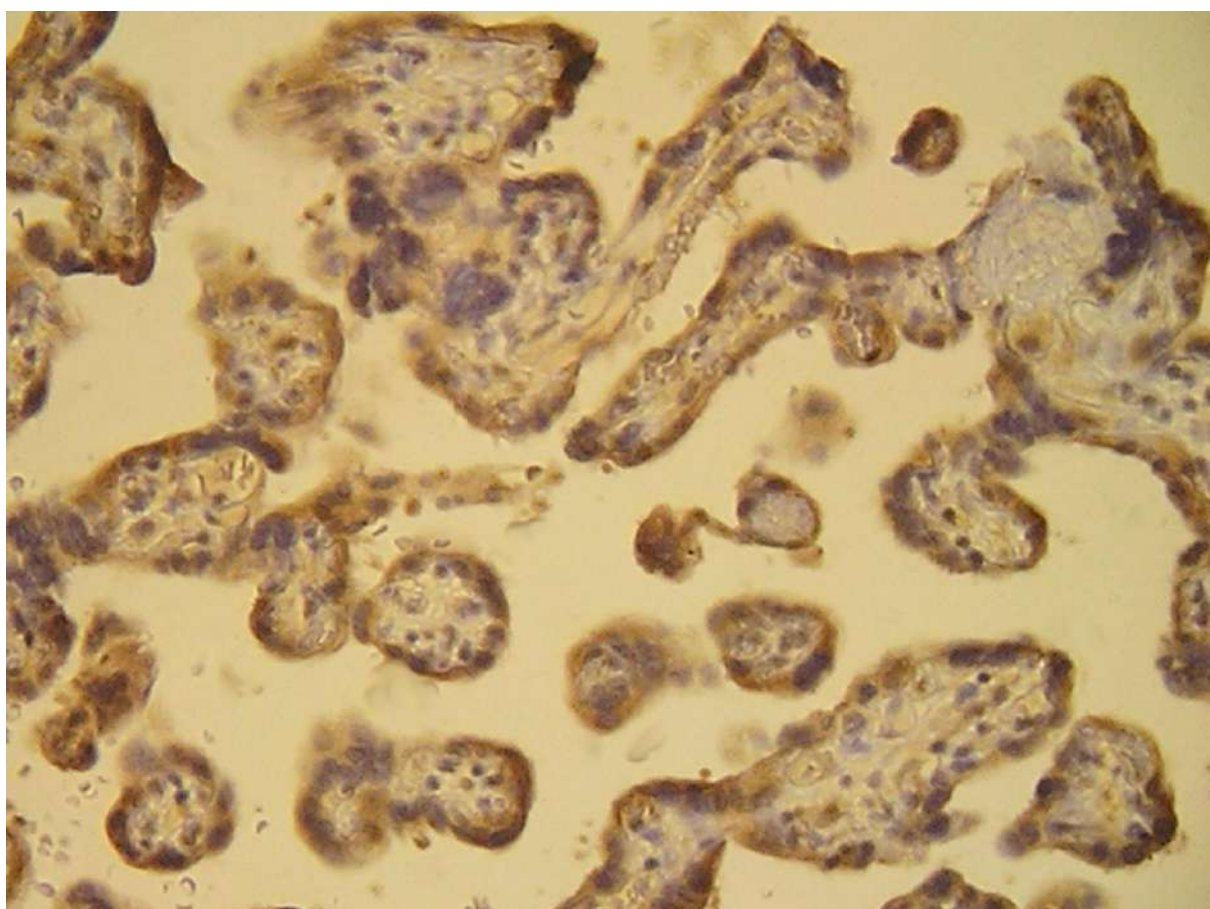
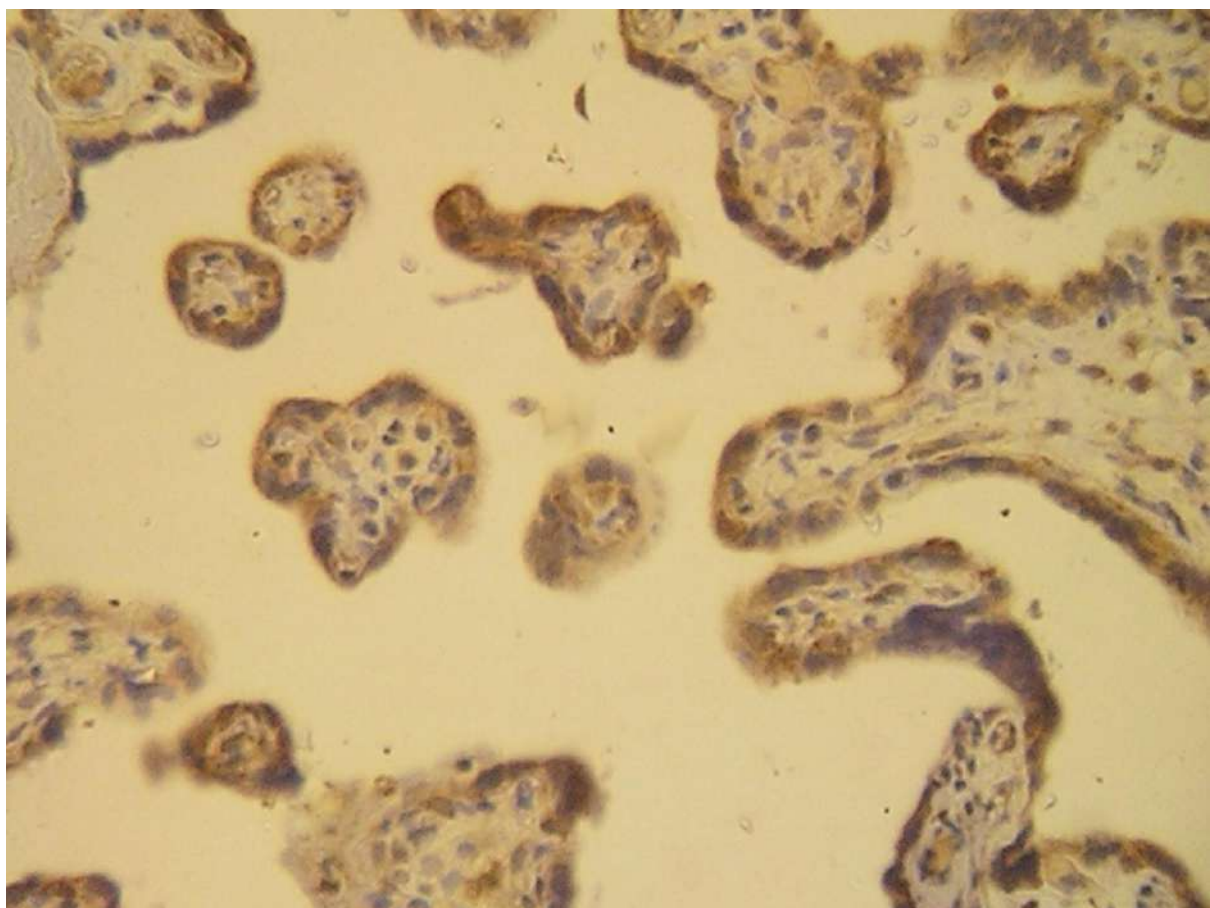
Додаток А

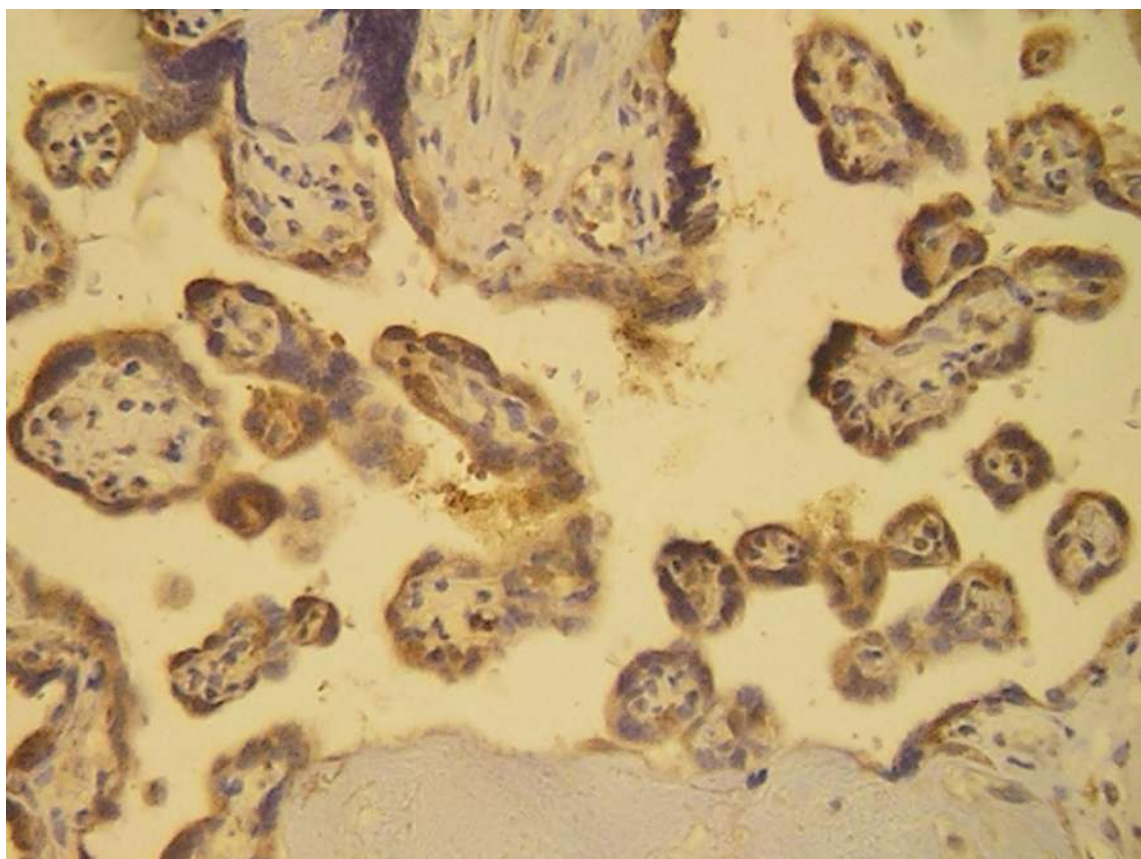
Мікрофотографії тканин нормальних плацент











Додаток Б

Мікрофотографії тканин патологічно змінених плацент

