



УДК 618.36;612.49

MELATONIN, PLACENTAL INSUFFICIENCY AND PERINATAL RESULTS**МЕЛАТОНИН, ПЛАЦЕНТАРНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ****Berbets A.M. / Бербец А.Н.***cand.med.sci., docent. / к.мед.н., доц.*

ORCID: 0000-0002-9027-5256

*Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Teatralna Square, 2, 58000**Буковинский государственный медицинский университет,**Черновцы, Театральная площадь, 2, 58000*

Аннотация. В работе изучалась взаимосвязь функционирования эпифиза (шишковидной железы) и фетоплацентарного комплекса при беременности, осложненной плацентарной недостаточностью в виде задержки внутриутробного развития плода. Обследовано 46 беременных с указанной патологией в сроке беременности 30-36 недель – основная группа. Контрольную группу составили 20 женщин с неосложненным течением беременности в том же сроке. У беременных основной группы отмечено достоверное снижение уровня мелатонина крови: $126,87 \pm 14,87$ pg/ml (в контрольной группе – $231,25 \pm 21,56$ pg/ml, $p < 0,001$). Основная группа была случайным образом распределена на две подгруппы: подгруппа с немедикаментозной коррекцией функции шишковидной железы ($n=25$), и подгруппа без коррекции ($n=21$). На фоне коррекции, которая проводилась на протяжении 14 дней, отмечено повышение уровня мелатонина крови ($160,16 \pm 22,63$ pg/ml, в подгруппе без коррекции $18,30 \pm 5,98$ pg/ml, $p < 0,001$, в контрольной группе $231,25 \pm 21,56$ pg/ml, $p < 0,001$), а также достоверное, по сравнению с подгруппой без коррекции, увеличение веса и роста детей при рождении, так же как и оценки по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте жизни. Сделан вывод, что разработанный комплекс немедикаментозных мероприятий, направленных на активизацию работы шишковидной железы, можно рекомендовать беременным женщинам, учитывая его эффективность и безопасность.

Ключевые слова: беременность, эпифиз, мелатонин, плацентарная недостаточность, новорожденный.

Вступление. Эпифиз или шишковидная железа уже длительное время привлекает к себе пристальное внимание исследователей. Еще Рене Декарт считал его «центром души человека». Долгое время в научном мире господствовала мысль о «физиологическую инертность» эпифиза у взрослых. Только с 60-х годов XX века эпифиз признали активной железой внутренней секреции. Следует, отметить, что изучение роли эпифиза в физиологии и патологии проводилось (и до сих пор проводится) преимущественно в условиях эксперимента. Сравнительно небольшое количество работ посвящено изучению роли эпифиза в клинике [1, 2].

Как известно, эпифиз человека расположен в области третьего мозгового желудочка и обеспечивается артериальной кровью из ветвей передней, средней и задней мозговых артерий [1, 3]. Венозный отток обеспечивается венозной сеткой, у верхушки эпифиза формирует общую его вену, которая впадает в вены Галена [3]. Следует отметить, что только в почках кровотока является более интенсивным, чем в эпифизе. Интересно также, что у эпифиза, в отличие от ЦНС, отсутствует гематоэнцефалический барьер [1]. При введении в кровь



красителей окрашивается эпифиз, нейрогипофиз и сосудистые сплетения третьего желудочка, при этом красители не проникают в другие отделы ЦНС.

Эндокринная функция эпифиза состоит в выделении мелатонина и серотонина. Мелатонин (5-метокси-N-ацетилтриптамин) является специфическим для эпифиза соединением, относящимся к классу индолов. Впервые биологическое действие мелатонина описана 1917 McCord et Allen, отметивших изменение пигментации головастиков при кормлении их экстрактом эпифиза крупного рогатого скота [1]. В 1959 году Lerner с соавторами определили его химическую структуру. Биологическим предшественником мелатонина является незаменимая аминокислота триптофан. Мелатонин, в отличие от серотонина, легко проникает через гематоэнцефалический барьер [1, 2]. Считается, что мелатонин поступает в кровоток при повышении его уровня в шишковидной железе путем пассивной диффузии по концентрационному градиенту; также предполагается, что этот гормон секретируется преимущественно в спинномозговую жидкость [4].

Рецепторы к мелатонину классифицируются на мембранные и ядерные. У человека описаны две функциональные изоформы мембранных рецепторов мелатонина: M1 и M2. Эти рецепторы локализуются в ЦНС (в гипокампус, гипоталамусе, коре головного мозга), сетчатке глаза, клетках гранулы яичника, желтом теле, коронарных артериях, матке [5, 6]. В матке человека присутствуют оба вида мелатониновых рецепторов [7]. Известно о значительной экспрессии рецепторов к мелатонина в плаценте [7], и их концентрация снижается при плацентарной недостаточности и синдроме задержки внутриутробного развития плода [8].

Мелатонин хорошо проникает через плацентарный барьер и, как считают некоторые авторы, при экзогенном применении может вызвать негативное воздействие на развитие плода, структуру и функцию его эпифиза [9]. Пренатальное введение мелатонина и его метаболитов в высоких дозах беременным самкам крыс вызывает рост аномалий развития плода, уменьшение массы и количества живых плодов, дозозависимое угнетение синтеза ДНК в гипофизарных клетках [9, 10]. Достаточно давно известно, что материнский мелатонин информирует плод о времени года и время суток [11], а также влияет на циркадианный ритм новорожденного [12]. В эксперименте (Такаюма, 2003) было установлено, что здоровые крысы достоверно чаще рожают в светлое время суток, тогда как у крыс, перенесших пинеалектомию (в т.ч. пинеалектомию с последующим постоянным введением высоких доз мелатонина), освещение переставало влиять на родильный акт. [13]. По другим данным, мелатонин не оказывает какого-либо вредного влияния на развитие эмбрионов мышей и крыс, даже при введении экстремально высоких доз 200 мг / кг / сутки [14, 15]. В исследовании Sadowsky et al. мелатонин в большой дозе не влиял на состояние плода или на активность миометрии в поздних сроках беременности у овец [16]. Известно однако, что мелатонин подавляет активность простагландинсинтетазы, тогда как простагландины играют важную роль в работе эндокринной системы плода и его микроциркуляции [17]. Также известно, что после родов мелатонин передается ребенку от матери через



молоко [18].

Учитывая приведенные выше данные, а также установленные нами ранее факты о нарушении сна у беременных [19] и снижение уровней мелатонина и изменений концентраций про- и противовоспалительных цитокинов на фоне плацентарной недостаточности [20], мы считаем установленным фактом, что работа шишковидной железы (эпифиза) путем секреции мелатонина должна отображаться на состоянии плода и новорожденного у человека, что и стало основной гипотезой для данной работы.

Цель исследования. Изучить влияние шишковидной железы (эпифиза) на состояние плода и новорожденного у беременных женщин с плацентарной недостаточностью, реализованной в виде задержки внутриутробного развития плода II-III степени.

Материал и методы. Обследовано 46 беременных с плацентарной недостаточностью, которая была реализована в виде синдрома задержки внутриутробного развития плода II-III степени в сроке беременности 30-36 недель (предполагаемая масса плода ниже 10 перцентили по УЗИ) – основная группа. Контрольную группу составили 20 женщин с неосложненным течением беременности в том же сроке. Женщины с тяжелой экстрагенитальной патологией, иммунными конфликтами и признаками внутриутробного инфицирования плода были исключены из исследования.

Основная группа была случайным образом распределена на две подгруппы: подгруппа с немедикаментозной коррекцией функции шишковидной железы ($n = 25$), и подгруппа без коррекции ($n = 21$). Беременные, включенные нами в подгруппу немедикаментозной коррекции работы шишковидной железы на фоне плацентарной недостаточности, выполняли следующие **рекомендации**:

1. Полный отказ от использования энергосберегающих ламп «белого» света в помещении для сна.
2. Ограничения использования гаджетов (смартфоны, компьютеры и т.п.) и просмотра телевизора после 21 часа.
3. Не менее чем 8-часовой ночной сон (за исключением эпизодов пробуждения).
4. Отход ко сну не позднее, чем в 22:00, желательно в одно и то же время.
5. Отказ от приема препаратов для улучшения сна, в частности, седативных лекарств.

Разработанный нами комплекс мероприятий не включал в себя прием мелатонина из-за имеющихся в мировой литературе сообщений о возможном тератогенном и фетотоксическим действии мелатонина на плод. Данный способ немедикаментозной коррекции имел целью активизацию шишковидной железы пациенток. Длительность применения комплекса мер составляла 14 дней.

Уровни мелатонина, плацентарного фактора роста и цитокинов определяли в венозной крови, которую забирали путем однократной венепункции периферической вены локтевого сгиба в 8:00 утра. С целью получения плазмы забранную кровь центрифугировали. Для определения концентрации мелатонина иммуноферментным методом использовали наборы Melatonin



ELISA производства IBL, Германия. Исследования проводились на аппаратном комплексе StatFax 2000 (иммуноферментный анализатор + термощейкер). Ультразвуковые обследования беременных проводились на аппарате Aloka SSD-5000. Результаты обработаны статистически с помощью программного пакета MedCalc, с использованием Welch-test для неодинаковых выборок, и представлены в таблицах, как $M \pm m$, где m – стандартное отклонение.

Результаты и обсуждение. Показатели мелатонина в крови обследованных беременных до рандомизации основной группы представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Уровни мелатонина в плазме крови беременных с плацентарной недостаточностью

	Беременные с плацентарной недостаточностью (n=46)	Беременные контрольной группы (n=20)
Мелатонин (pg/ml)	126,87±14,87*	231,25±21,56
* - $p < 0,001$, по сравнению с контрольной группой		

Из таблицы 1 следует, что у беременных с плацентарной недостаточностью (основная группа) наблюдалось достоверное ($p=0,0003$) снижение концентрации мелатонина в плазме крови, в сравнении со здоровыми беременными.

Результаты ультразвукового обследования беременных основной и контрольной групп в сроке беременности 36 недель представлены в таблице 2.

Таблица 2

Результаты ультразвуковой фетометрии у обследованных женщин в сроке 36 недель беременности

	Беременные с плацентарной недостаточностью (n=46)	Контрольная группа (n=20)
Предполагаемый вес плода, г	2162,4±121,9**	2720,4 ±180,5
Бипариетальный размер, мм	81,9 ±11,0*	93,2±10,9
Окружность головки, мм	286,6±23,3**	329,0±33,1
Окружность живота, мм	278,4±36,9**	332,0±49,1
Длина бедра, мм	63,8±7,7*	71,3±9,1
* - $p < 0,005$, по сравнению с контрольной группой		
** - $p < 0,001$, по сравнению с контрольной группой		

Данные таблицы 2 демонстрируют достоверное снижение показателей фетометрии в основной группе, в сравнении со здоровыми беременными. Указанное снижение размеров плодов основной группы соответствовало задержке внутриутробного развития плода II-III степени.

Ниже приводим данные, касающиеся измерения уровня мелатонина у беременных из подгруппы, в которой на протяжении 14 дней проводилась немедикаментозная коррекция работы эпифиза (шишковидной железы), и у беременных из подгруппы, в которой подобная коррекция не проводилась.



Таблица 3.

Уровни мелатонина в плазме крови беременных с плацентарной недостаточностью, у которых применялся комплекс немедикаментозных мер коррекции работы шишковидной железы

	Подгруппа без коррекции (n=21)	Подгруппа коррекции (n=25)	Контрольная группа (n=20)
Мелатонин (pg/ml)	18,30±5,98*	160,16±22,63*, **	231,25±21,56
* - $p < 0,001$ в сравнении с контрольной группой, ** - $p < 0,001$ в сравнении с подгруппой без коррекции			

Согласно приведенным данным, у беременных женщин, которые подвергались действию разработанного нами комплекса немедикаментозных мер, направленных на активизацию работы шишковидной железы, наблюдалось достоверное ($p < 0,001$) повышение концентрации мелатонина, в сравнении с подгруппой без коррекции.

Нами также проводилось сравнение перинатальных результатов между подгруппами с коррекцией и без коррекции, а также по сравнению с контрольной группой (таблица 4).

Таблица 4

Перинатальные результаты у пациенток обследованных групп

	Подгруппа без коррекции (n=21)	Подгруппа коррекции (n=25)	Контрольная группа (n=20)
Срок родов, недели	39,0±1,4	39,3±1,3	39,5 (1,0)
Кесарево сечение, n (%)	6 (28,6%)	4 (16%)	4 (13,3%)
Вакуум-экстракция плода, n (%)	2 (9,5%)	1 (4%)	1 (3,3%)
Вес плода при рождении, г	2167,9±348,1*	2890,0±310,1*,**	3692,4±440,3
Рост плода при рождении, см	46,1±3,9*	49,4±4,1**	51,0±4,3
Оценка по шкале Апгар (1-я минута), баллы	6,7±0,99*	7,3±0,88**	7,4±0,56
Оценка по шкале Апгар (5-я минута), баллы (n=19)	7,7±0,48*	8,0±0,46**	8,1±0,44
* - $p < 0,05$ в сравнении с группой контроля, ** - $p < 0,05$ в сравнении с группой без коррекции			
Примечание: n=19 вместо 21 в графе «оценка по шкале Апгар, 5-я минута» в подгруппе без коррекции обусловлено тем, что в 2 случаях новорожденным на тот момент понадобилась искусственная вентиляция легких.			
Процентные значения представлены как n (%). Для сравнения категориальных переменных использован chi-squared test.			



Изложенные в таблице 4 перинатальные результаты обследованных женщин говорят о том, что состояние новорожденных детей достоверно улучшалось под влиянием разработанного нами комплекса немедикаментозной коррекции работы шишковидной железы, причем улучшение состояния детей проявилось как со стороны массы и роста при рождении ($p < 0,05$ в подгруппе коррекции, по сравнению с подгруппой без коррекции), так и со стороны оценки по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте жизни. Кроме того, двум новорожденным из подгруппы без коррекции на момент повторной оценки по Апгар проводилась искусственная вентиляция легких, тогда как в подгруппе коррекции подобных случаев не наблюдалось. Ключевые показатели между подгруппой коррекции и контрольной группой не отличались. Следует, однако, отметить, что в подгруппе коррекции вес плода при рождении был достоверно снижен, по сравнению с контрольной группой. Нами также не обнаружено достоверной разницы в методах родоразрешения, а также во времени суток, когда у обследованных пациенток происходили роды. Мы считаем, что улучшение перинатальных результатов связано с активизацией шишковидной железы у беременных. Данная активизация наблюдалась в ответ на применение разработанного нами немедикаментозного комплекса коррекции работы эпифиза. По нашему мнению, значительное, по сравнению с подгруппой без коррекции, увеличение секреции мелатонина эпифизом (см. таблицу 3) обуславливало протективное и антиоксидантное влияние данного гормона на ткани плаценты и плода, а также нейропротекцию плода. Следовательно, данный комплекс немедикаментозных мероприятий можно рекомендовать беременным женщинам, учитывая его эффективность, полную безопасность, и нулевую стоимость.

Заключение и выводы. Разработанный нами комплекс немедикаментозной коррекции работы шишковидной железы вызывает достоверное улучшение перинатальных результатов у женщин, чья беременность осложнилась плацентарной недостаточностью, реализованной в виде синдрома задержки внутриутробного развития плода. Данный комплекс немедикаментозных мероприятий можно рекомендовать беременным женщинам, учитывая его эффективность, полную безопасность, и нулевую стоимость.

Литература.

1. Грищенко В.И. Роль эпифиза в физиологии и патологии женской половой системы. – Х.: «Вища школа». – 1979. – 248 с.
2. Пішак В.П. Шишкоподібне тіло – місце і роль у хроноритмологічній організації фізіологічних функцій // Бук.мед.вісн. – 2002 – Т.6, № 3-4. – С. 4 – 6.
3. Пішак В.П. Шишкоподібне тіло: порівняльні ембріологічні паралелі. – Ч.: «Медик». – 2000. – 124 с.
4. Пішак В.П. Участь мелатоніну в генетичній і гормональній регуляції функцій жіночої репродуктивної системи // Межд. эндокринол. журн. – 2012. - №4 (44). – С.51 – 54.
5. Dubocovich M.L. Melatonin receptors / M. L. Dubonovich, D.P. Cardinali, G.



B. Guardiola-Lemaitre [et al.] // The IUPHAR compendium of receptor characterization and classification. – London: IUPHAR Media, 1998. – P.187 – 193.

6. Dubocovich M.I. International union of basic and clinical pharmacology. LXXV. Nomenclature, classification, and pharmacology of G protein-coupled melatonin receptors / M.L. Dubocovich, P. Delagrange, D.N. Krause [et.al] // Pharmacol. Rev. – 2010. – V. 62. – P. 343 – 380.

7. Richter H.G. Melatonin improves placental efficiency and birth weight and increases the placental expression of antioxidant enzymes in undernourished pregnancy / H.G. Richter, J.A. Hansell, Sh. Raut, D.A. Giussani // J. Pineal Res. – 2009. – V.46. – P. 357 – 364.

8. A. Berbets. Melatonin 1A and 1B Receptors' Expression Decreases in the Placenta of Women with Fetal Growth Restriction / A.M. Berbets, I.S. Davydenko, A.M. Barbe, D.H. Konkov, O.M. Albota, O.M. Yuzko // Reproductive Sciences. – 2021 Jan;28(1):197-206. doi: 10.1007/s43032-020-00285-5.

9. Пренатальный стресс и нейроэндокринная патология / А.Г. Резников, В.П. Пишак, Н.Д. Носенко [и др.] – Ч.: Медакадемия. – 2004. – 351 с.

10. Гудошников В.И. Повышенная чувствительность гипофизарных клеток неонатальных крысят к бромкриптину и мелатонину/ В.И. Гудошников, В.П. Федотов // Бюл.эксперим.биол.и мед. – 1993. – Т.65, №2. – С. 197 – 199.

11. Thorburn C.D. Endocrine control of parturition / C.D. Thorburn, J.R. Challis // Physiol. Rev. – 1979. – V. 59. – P. 863 – 918.

12. Davis F.C. Entrainment of hamster pup circadian rhythms by prenatal melatonin injection to the mother / F.C. Davis, J. Mannion. – 1988. – Am. J. Physiol. – V. 255. – P. R439 – R448.

13. Takayama H. Pineal Gland (Melatonin) Affects the Parturition Time but not Luteal Function and Fetal Growth, in Pregnant Rats / H. Takayama, Y. Nakamura, H. Tamura [et al.] // Endocrine Journal. – 2003. – Vol. 50 (1). – P. 37 – 43.

14. Chan W.Y. Development of pre-implantation mouse embryos under the influence of pineal indoles / W.Y. Chan, T.B. Ng // J. Neural Transm. Gen. Sect. – 1994. – V. 96 – P. 19 – 29.

15. McElhinny A.S. The effect of melatonin on cleavage rate of C57BL/6 and CBA/Ca preimplantation embryos cultured in vitro / A.S. McElhinny, F.C. Davis, C.M. Warner // J. Pineal Res. – 1996. – V.21. – P.44 – 48.

16. Sadowsky D.W. Lack of effect of melatonin on myometrial electromyographic activity in the pregnant sheep at 138–142 days gestation / D.W. Sadowsky, S. Yellon, M. Mitchell, P.W. Nathanielsz // Endocrinology. – 1991. – V.128. – P. 1812 – 1818.

17. Leach C.M. A comparison of the inhibitory effects of melatonin and indomethacin on platelet aggregation and thromboxane release / C.M. Leach, G.D. Thorburn // Prostaglandins. – 1980. – V. 20 – P. 51 – 56.

18. Haldar C. Melatonin, gestation and fetal development / C. Haldar, R. Yadav // J. of Endocrin. and Reprod. – 2006. – V. 10 (1). – P.32 – 42.

19. Бербець А.М. Розлади сну у вагітних із затримкою внутрішньоутробного розвитку плода / А.М. Бербець // Вісник Вінницького національного медичного університету. – Т.22. – №1. – С. 160 – 163.



20. Бербець А.М. Мелатонін, плацентарний фактор росту та гормони плаценти при плацентарній недостатності / А.М. Бербець, Д.Г. Коньков, О.В. Булавенко, О.А. Таран, О.В. Бакун // Клітинна та органна трансплантологія. – Т.7. – №2. – Листопад 2019. – С. 98 – 102.

References.

1. Hryshchenko V.I. (1979) Rol' epifiza v fixiologii i patologii zhenskoi polovoi sistemy (The role of pineal gland in physiology and pathology of female reproductive system) (in Russian). Kharkiv: *Vyshcha Shkola*. 248 p.
2. Pishak V.P. (2002) Shyshkopodibne tilo – mistse i rol' u chronorytmologichniy organizacii asziologichnykh funktsiy (Pineal gland – role and place of chronologic and rhythmic organization of physiological functions) (in Ukrainian). *Buk. Med. Herald*, 6 (3-4), 4–6
3. Pishak V.P. (2000) Shyshkopodibne tilo – porivnial'ni embriologichni paraleli (Pineal gland – the comparisona embryological parallels) (in Ukrainian). Chernivtsi: *Medic*. 124 p.
4. Pishak V.P. (2012) Uchast melatoninu v henetychniy i hormonal'niy regulatsii funktsiy zhinochoi reproduktyvnoi systemy (Participation of melatonin in genetic and hormonal regulation of the functions of female reproductive system) (in Ukrainian). *Int. Endocr. Journ.*, (4), 51–54.
5. Dubocovich M.L. (1998) Melatonin receptors. M. L. Dubonovich, D.P. Cardinali, G. B. Guardiola-Lemaitre [et al.]. The IUPHAR compendium of receptor characterization and classification. London: *IUPHAR Media*, 187–193.
6. Dubocovich M.I. (2010) International union of basic and clinical pharmacology. LXXV. Nomenclature, classification, and pharmacology of G protein-coupled melatonin receptors. M.L. Dubocovich, P. Delagrange, D.N. Krause [et.al]. *Pharmacol. Rev.*, 62, 343–380.
7. Richter H.G. (2009) Melatonin improves placental efficiency and birth weight and increases the placental expression of antioxidant enzymes in undernourished pregnancy. H.G. Richter, J.A. Hansell, Sh. Raut, D.A. Giussani. *J. Pineal Res.*, 46, 357–364.
8. Berbets A. M. (2021). Melatonin 1A and 1B Receptors' Expression Decreases in the Placenta of Women with Fetal Growth Restriction. A.M. Berbets, I.S. Davydenko, A.M. Barbe, D.H. Konkov, O.M. Albota, O.M. Yuzko. *Reproductive Sciences*, 28(1), 197-206. doi: 10.1007/s43032-020-00285-5.
9. Reznikov A.G. (2004). Prenatal'niy stress i neuroendocrinnaya patologiya (Prenatal stress and neuro-endocrine pathology) (in Russian). A.G. Reznikov, V.P. Pishak, N.D. Nosenko [et al.]. Chernistsi: *Medacademia*. 351 p.
10. Gudoshnikov V.I. (1993) Povyshennaya chuvstvitelnost' gipofizarnykh kletok neonatalnykh hrysyat k bromkriptimu i melatoninu (Increased sensitivity of pituitary cells of neonatal rats to bromocriptine and melatonin. V.I. Gudoshnikov, V.P. Fedotov. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 65(2), 197–199.
11. Thorburn C.D. (1979) Endocrine control of parturition. C.D. Thorburn, J.R. Challis. *Physiol. Rev.* 59, 863 – 918.
12. Davis F.C. (1988) Entrainment of hamster pup circadian rhythms by prenatal melatonin injection to the mother. F.C. Davis, J. Mannion. *Am. J. Physiol.*, 255, R439–R448.
13. Takayama H. (2003) Pineal Gland (Melatonin) Affects the Parturition Time but not Luteal Function and Fetal Growth, in Pregnant Rats. H. Takayama, Y. Nakamura, H. Tamura [et al.] *Endocrine Journal*, 50(1), 37–43.
14. Chan W.Y. (1994) Development of pre-implantation mouse embryos under the influence os pineal indoles. W.Y. Chan, T.B. Neg. *J. Neural Transm. Gen. Sect.*, 96, 19–29.
15. McElhinny A.S. (1996) The effect of melatonin on cleavage rate of C57BL/6 and CBA/Ca preimplantation embryos cultured in vitro. A.S. McElhinny, F.C. Davis, C.M. Warner. *J. Pineal Pes.*, 21, 44–48.
16. Sadowsky D.W. (1991) Lack of effect of melatonin on myometrial electromyographic activity in the pregnant sheep at 138–142 days gestation. D.W. Sadowsky, S. Yellon, M. Mitchell, P.W. Nathanielsz. *Endocrinology*, 128, 1812–1818.



17. Leach C.M. (1980) A comparison of the inhibitory effects of melatonin and indomethacin on platelet aggregation and thromboxane release. C.M. Leach, G.D. Thorburn. *Prostaglandins*, 20(1), 51–56.

18. Haldar C. (2006) Melatonin, gestation and fetal development. C. Haldar, R. Yadav. *J. of Endocrin. and Reprod.*, 10 (1), 32–42.

19. Berbets A.M. (2019) Rozlady snu ta zminy koncentratsii melatoninu v slyni u vagitnyh iz platsentarnoyu nedostatnistiu, realizovanoyu u vygliadi zatrymky vnutrishnioutrobnogo rostu ploda (Disorders of sleep and changes of concentrations of melatonin in saliva in pregnant women with placental insufficiency, realized as intrauterine fetal growth restriction) (in Ukrainian). *Aktual'ni pytannia pediatrii, akusherstva ta ginecologii*, 1, 60–66. <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2019.1.10182>

20. Berbets A.M. (2019) Melatonin, placental growth factor and placental hormones at placental insufficiency. A. Berbets, D. Konkov, O. Bulavenko [et al.] *Cell and Organ Transplantation*, 7(2), 103–107. doi:10.22494/cot.v7i2.100

Abstract. *The paper presents the studying of links between functioning of pineal gland and fetoplacental complex at pregnancy, complicated with placental insufficiency, manifesting as intrauterine growth restriction of fetus. 46 pregnant women with mentioned above pathological condition at pregnancy term 30-36 weeks were included into study group. Control group consisted of 20 women with uncomplicated pregnancy. A significant decrease of concentration of melatonin was established in the study group: $126,87 \pm 14,87$ pg/ml (in the control group – $231,25 \pm 21,56$ pg/ml, $p < 0,001$). The study group was randomly distributed to two sub-groups: the subgroup of non-medicinal correction of the function of pineal gland ($n=25$) and the subgroup without such correction ($n=21$); the mentioned correction was performed for 14 days. In women who underwent the correction, the levels of melatonin in blood raised significantly ($160,16 \pm 22,63$ pg/ml, in the subgroup without such correction $18,30 \pm 5,98$ pg/ml, $p < 0,001$, in the control group $231,25 \pm 21,56$ pg/ml, $p < 0,001$). It's been also established that in the subgroup of correction the newborns' body weight and height at birth, as well as Apgar score at the 1st and at the 5th minutes of life, were significantly increased, comparing to the subgroup without correction. The conclusion has been reached that the developed non-medicinal complex of measures, aimed for activation of the function of pineal gland, can be recommended to pregnant women due to its efficacy and safety.*

Key words: pregnancy, pineal gland, melatonin, placental insufficiency, newborn.

Научный консультант: д.мед.н., проф. Юзько

А.М. Статья отправлена: 10.12.2020 г.

© Бербец А.Н.