

УДК: 611.814.53

ФІЗІОЛОГІЧНА РОЛЬ МЕЛАТОНІНУ В ЕМБРІОНАЛЬНОМУ РОЗВИТКУ ПЛОДА

**В.П. Пішак, М.І. Кривчанська,
О.О. Громик**

Буковинський державний медичний
університет МОЗ України
(м. Чернівці, Україна)

Ключові слова: : мелатонін, шишкоподібна залоза, вагітність, пренатальний онтогенез, фотоперіодизм.

Резюме. У статті наведені особливості епіфізарної діяльності під час перебігу вагітності і пологів. Показана важлива роль мелатоніну в забезпеченні гомеостазу, регуляції фізіологічних процесів плоду, а також у виникненні патологічних станів у матері і плода. Біологічний перебіг вагітності тісно пов'язаний з циркадіанними і циркануальними ритмами різних функцій організму. Концентрація мелатоніну в крові збільшується впродовж вагітності. Цей ліпофільний індоламін вільно без змін проникає через плаценту і запускає циркадні ритми плоду, надаючи інформацію про фотоперіодизм.

Мелатонін (МТ) – біогенний амін, один із нейрогормонів, який синтезується (80%) в пінеалоцитах шишкоподібної залози (ШЗ). Але цей орган не єдине джерело МТ, він продукується понад 60 типами APUD-клітин, розташованими у слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту і епітелії верхніх дихальних шляхів, сечостатевої системи, мозочка, плаценти, органів ендокринної системи: підшлункової залози, надниркових залоз, аденогіпофізі, щитоподібної залози, гіпоталамусі, загродинної залози, в не ендокринних клітинах – тучних клітинах, природних кілерах, еозинофільних лейкоцитах, макрофагах, тромбоцитах, ендотеліоцитах [4]. МТ був ідентифікований у 50-х роках минулого століття у США і швидко привернув до себе увагу дослідників у галузі біології та медицини. МТ – гормон фотоперіодичності, його секреції властиві циркадіанні коливання: розпочинається секреція з початком темного періоду доби, досягає максимальних величин у середині ночі і зменшується або майже повністю припиняється впродовж світлового дня. МТ властива здатність регулювати більшість фізіологічних процесів в організмі. На сьогодні досліджено ряд фізіологічних ефектів та фармакологічних властивостей мелатоніну. Слід відзначити зв'язок епіфізарної діяльності з роботою жіночої репродуктивної системи, зокрема роль МТ у процесах статевого дозрівання, розвитку плоду та при пологах. Будь-які зміни синтезу гормону, які виходять за межі фізіологічних коливань, здатні призводити до неузгодженості як власне біологічних ритмів материнського організму між собою (внутріш-

ній та зовнішній десинхроз), так і до ускладнень під час вагітності.

Мелатонін працює у багатьох напрямках: як циркулярний та ендокринний модулятор, прямий і непрямий антиоксидант, імуномодулятор, цитопротективний агент під час вагітності, а також виконує важливу роль у завершенні вагітності. Крім того, можливо, мелатонін залучений в коригування патофізіології вагітності [3].

Епіфізарний МТ материнського організму, з одного боку, бере участь у перебігу вагітності, а з іншого – забезпечує здоров'я майбутньої дитини. В останні роки представлено значну кількість переважно експериментальних доказів безпосередньої участі МТ матері в регуляції фізіологічних процесів плоду і негативних наслідків, які супроводжують епіфізарну дисфункцію. Епіфіз, у якості секреторного органу, починає функціонувати лише в постнатальному періоді розвитку дитини. До того часу, якщо не вважати плацентарного МТ, стан організму дитини у значній мірі визначається гормоном материнського походження, який в силу хороших дифузійних властивостей, проникає через плаценту і легко розподіляється у тканинах плоду [9].

Імуноферментне визначення рівня МТ у крові, взятої з пуповини новонароджених дітей, свідчить про те, що його кількість у перші години життя чітко корелює з рівнем гормону венозної крові матері. Проте, вже незабаром після пологів у сечі і слині новонароджених починає виявлятися власний гормон. Повторний аналіз біологічних рідин з 6-годинним інтервалом протягом першого тижня життя

свідчить про слабку вираженість добових коливань секреції гормону. Звичайний циркадіанний ритм з максимумом концентрації МТ у нічні години в дитини формується поступово до 3-го місяця життя [11].

Як універсальний антиоксидант, МТ матері захищає плід від пошкоджуючої дії окиснювального стресу. Згідно з експериментальними даними, у вагітних щурів з хірургічно видаленим епіфізом частіше, ніж у псевдооперованих тварин, народжувалось потомство, яке мало знижену масу тіла, з ознаками мальформації (відсутність хвоста, гідронефроз) та посиленними процесами ПОЛ у вигляді накопичення малонового альдегіду, особливо у мозковій тканині і легенях. У той же час, застосування екзогенного МТ у самок щурів на останніх термінах вагітності дозволило уникнути подібних явищ та покращило стан недоношених плодів [10].

Як відомо, діяльність шишкоподібної залози тісно пов'язана зі зміною дня і ночі, а темрява є необхідною умовою для нормального синтезу МТ. На інтранатальному етапі (від моменту регулярних пологових переймів до перерізування пуповини) розвитку плоду материнський МТ служить важливим джерелом передачі фотоперіодичної інформації плоду в якості датчика часу зовнішнього середовища. Тому дотримання відповідного світлового режиму матері відіграє важливу роль у рівній мірі як для нормального розвитку плода, так і для формування чітких добових коливань його фізіологічних функцій у післяпологовому періоді [12].

Організатором циркадіанних ритмів у ссавців служать супрахіазматичні ядра гіпоталамусу. Вони, з одного боку, беруть участь у передачі до епіфіза фотоперіодичної інформації, а з іншого – самі піддаються його зворотному гальмівному контролю за допомогою МТ через розташовані тут МТ-рецептори. У плодів людини супрахіазматичні ядра формуються вже на ранніх термінах вагітності і на перших порах підпорядковуються циркадіанним сигналам жіночого організму [1,2].

Дослідження останніх років дозволяють обґрунтувати, яким чином циркадіанні коливання рівня МТ в організмі матері і самої дитини, відповідно, за участю супрахіазматичних ядер, забезпечують контроль над циркадіанною ритмікою плода. Встановлено, що об'єднання супрахіазматичних нейронів у єдиний ритмоорганізуючий ансамбль, їх тимчасова взаємодія з епіфізом і периферичними органами і тканинами залежить від різних

клітинних годинникових генів. Взаємозв'язок між годинниковими генами *Bmal-1*, *Clock*, *Per 1-2* і *Cry 1-2* та їх пептидам базується на принципі замкнених петель. Такі гени ідентифіковані на перших місяцях вагітності в супрахіазматичних ядрах, епіфізі, а також інших ендокринних залозах вже на ранній стадії розвитку ембріона приматів [7].

Цікавою є взаємодія МТ зі статевими стероїдними гормонами. У невагітних жінок МТ володіє антигонадотропним ефектом, здатний знижувати синтез статевих стероїдів, зокрема естрадіолу, тоді як при вагітності, внаслідок значного зменшення участі гіпоталамо-гіпофізарної системи в регуляції продукції естрогенів, співвідношення між функціональною активністю епіфіза і виробленням естрогенних гормонів (продукуються фетоплацентарним комплексом, а не яєчниками), виявляються зовсім іншими. Незважаючи на підвищення рівня МТ протягом вагітності, також зростає і рівень естрадіолу, концентрація якого перед пологамі в 50-100 разів перевищує показники на початку вагітності [5].

Як відомо, МТ виступає як досить сильний ендогенний антиоксидант, що здатний знешкоджувати вільні радикали та посилювати дію антиоксидантних систем. Одним із найпоширеніших ускладнень під час вагітності є зниження постачання плода поживними речовинами, що, як наслідок, сприяє окиснювальному стресу. Досліджено явище окиснювального стресу та зниження надходження поживних речовин при ішемії-реперфузії плаценти з подальшою корекцією мелатоніном [8]. Таким чином, досліджено вплив екзогенного мелатоніну на розвиток плода (оцінювали ріст та масу тіла щурів при народженні), а також експресію плацентарних маркерів окиснювального стресу. На 15-й день вагітні самки були поділені на контрольну та голодуючу (35% зниження споживання їжі) групи. Остання група, у свою чергу, була поділена на дві підгрупи: з уведенням та без уведення МТ (5 мкг/мл питної води). Депривація споживання їжі призвела до затримки внутрішньоутробного розвитку і зниження маси тіла при вагітності. Уведення МТ голодуючим тваринам відновлювало масу при народженні, а також збільшувало експресію плацентарної *Mn-SOD* і каталази. Отже, уведення екзогенного МТ корегує ускладнення під час вагітності, викликані нестачею поживних речовин. Як наслідок, спостерігалось збільшення маси при народженні та активація плацентарних анти-

оксидантних систем.

Механізм, що визначає періодичу пологів, досі залишається не до кінця з'ясованим, але є роботи, що підтверджують залежність часу народження від добової фотоперіодичності у людей і шурів. Пологові перейми частіше відбуваються вночі, а народження дитини - вранці. Тривале перебування в темряві або світлова пульсація може як знижувати, так і підвищувати тривалість пологів. Стає очевидним значення фотоперіодичності, як чинника, що контролює час пологів. Як відомо, саме мелатонін, який синтезується в епіфізі матері, передає інформацію про фотоперіодичу і тривалість дня плоду. Максимум мелатоніну в організмі матері виявлено між 24:00 і 5:00 год., що збігається з піками мелатоніну в амніотичній рідині та в матці і цей рівень ще більше підвищується до моменту пологів. Тривалі порушення рівня МТ у крові можуть негайно перервати вагітність.

Епіфіз відіграє важливу роль у перебігу вагітності, виступаючи чинником, що забезпечує гомеостаз, порушення його функціонування призводить до такого ускладнення вагітності, як пізній гестоз, раннім діагностичним критерієм якого є гіпомелатонінемія та підвищення показників судинної резистентності спіральних артерій матки. Між показниками судинної резистентності та вмістом мелатоніну у вагітних із високим ризиком розвитку пізнього гестозу існує сильний зворотній взаємозв'язок. Таким чином, мелатонін вірогідно має вплив на судинну резистентність, призводячи до її зниження. Використання МТ в якості превентивної монотерапії у вагітних з підвищеним ризиком виникнення пізнього гестозу здатне запобігти цьому ускладненню в 64,7% випадках, тоді як у комплексному лікуванні з загальноприйнятими методами дозволило запобігти його розвитку у 88,2% випадках, а також суттєво зменшило частоту розвитку важких форм прееклампсії [6].

Базуючись на дослідженні [5] вмісту МТ у сироватці крові породіль та вагітних вдалося продемонструвати, що динаміка пологової діяльності змінюється закономірно зі зміною функціонального стану шишкоподібної залози.

Непрямий зв'язок гормону епіфіза МТ з початком пологової діяльності підтверджують результати дослідження фази менструального циклу, в яку почалися пологи. Кількість МТ, що виділяється з сечею, за добу до пологів різко зменшується, засвідчуючи, про знижен-

ня його секреції, характерної для вагітності і, очевидно є, важливою щодо збереження останньої. Зменшенню продукції МТ епіфізом сприяє викид продуктів відповідних нейросекреторних (паравентрикулярних) ядер гіпоталамусу, і в першу чергу окситоцину, окрім того, знімається гальмівна дія МТ на серотонін. Крім того, не можна виключити і безпосередній вплив МТ на матку, оскільки мелатонін інгібує моторну функцію міометрію. Так створюються передумови для запуску родової діяльності.

Ще одним показником, що вказує на зв'язок між секрецією МТ і характером пологової діяльності, є тривалість пологів у періоди часу максимального (з 2 до 4 години ночі) і мінімального (з 14 до 16 години дня) виділення МТ епіфізом. Результати дослідження підтвердили дані про блокувальний вплив високого вмісту МТ на розвиток пологової діяльності. У всіх групах дослідження, не залежно від паритету, тривалість пологів, що почалися в нічний проміжок часу, була достовірно більшою, ніж у денний проміжок часу.

Ефекти МТ у пологах залежать від рівня естрогенів у сироватці крові. Будучи утеротропіном і, тим самим, готуючи матку перед пологами до впливу контрактильних речовин, естрадіол забезпечує потенційну можливість нормальної ефективної роботи міометрію та адекватного розкриття шийки матки в пологах, в активації і вивільненні яких бере участь МТ.

Є всі підстави вважати, що мелатоніну належить істотна роль у розвитку та регуляції скорочувальної функції матки при фізіологічній і аномальній пологовій діяльності, що підкріплюється зворотною залежністю між рівнем мелатоніну в крові породіль та інтенсивністю маткових скорочень в нормі та патології [3,5].

Синтез плацентарного мелатоніну знаходиться під контролем його епіфізарного аналогу. Існує велика кількість шляхів взаємодії мелатоніну з ендокринною та імунною системою, його антиоксидантна функція і цитопротективна участь на всіх рівнях взаємодії материнського організму, плаценти і плода, що робить мелатонін необхідним елементом завершення вагітності. Порушення фотоперіоду із збільшенням світлового проміжку або його зміщенням, світлова експозиція в нічний час збільшує ризик можливих порушень у перебігу вагітності, оскільки пригнічує секрецію ендogenous мелатоніну у вагітних жінок.

Література

1. Арушанян Э.Б. Значение эпифизарного гормона мелатонина для педиатрической фармакологии / Э.Б. Арушанян // Медицинский вестник Северного Кавказа – 2013. – Т.8, №1. – С. 116-122.
2. Арушанян Э.Б. Современные представления о роли супрахиазматических ядер гипоталамуса в организации суточного периодизма физиологических функций / Э.Б. Арушанян, Ф.В. Попов // Успехи физиол. наук. – 2011. – Т.42, №4. – С. 39-58.
3. Мелатонин: теория и практика; под ред. С.И. Рапопорта, В.А. Голиченкова – М.: ИД «МЕДПРАКТИКА – М», 2009. – 99 с.
4. Дедов И.И. Биоритмы гормонов / И.И. Дедов, В.И. Дедов. – М.: Медицина, 1992. – 256 с.
5. Ичмелян А.М. Зависимость развития нормальной родовой деятельности от уровня секреции мелатонина и эстрадиола: автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / А.М. Ичмелян. – Краснодар, 2008. – 20с.
6. Рубинська Т.В. Роль епіфіза та аденогіпофіза в перебігу вагітності з наступним виникненням пізнього гестозу: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.01 «Акушерство і гінекологія» / Т.В. Рубинська. – Харків, 2005. – 18с.
7. Maternal melatonin effects on clock gene expression in a nonhuman primate fetus / C. Torres-Farfan, V. Rocco, C. Monso [et al.] // Endocrinology. – 2006. – Vol. 147. – P. 4618-4626.
8. Melatonin improves placental efficiency and birth weight and increases the placental expression of antioxidant enzymes in undernourished pregnancy / H.G. Richter, J.A. Hansell, S. Raut [et al.] // Journal of Pineal Research – 2009. – Vol. 46, Issue 4. – P. 357-364.
9. Melatonin production in infants / B. Tauman, N. Zisapel, H. Laudon [et al.] // Pediatr. Neurol. – 2002. – Vol. 26. – P. 379-382.
10. Physiological pineal effects on female reproductive function of laboratory rats: prenatal development of pups, litter size and estrous cycle in middle size / T. Kachi, D. Tanaka, S. Watanabe [et al.] // Chronobiol. Int. – 2006. – Vol. 23. – P. 289-300.
11. The impact of fetal size and length of gestation on 6-sulphat-oxymelatonin excretion in adult life / D.J. Kennaway, D.E. Flanagan, V.M. Moore [et al.] // J. Pineal Res. – 2006. – Vol. 30. – P. 188-190.
12. Tsai S.Y. Twenty-four hours light exposure experiences in postpartum women and their 2-10-week old infants: an intensive within-subject design pilot study / S.Y. Tsai, K.E. Barnard, M.J. Lentz // Int. J. Nurs. Stud. – 2009. – Vol. 46. – P. 181-188.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ МЕЛАТОНИНА В ЭМБРИОНАЛЬНОМ РАЗВИТИИ ПЛОДА*В.П. Пишак, М.И. Кривчанская, О.О. Громик***Буковинский государственный медицинский университет МЗ Украины (г. Черновцы, Украина)**

Резюме. В статье представлены особенности эпифизарной деятельности во время беременности и родов. Показана важная роль мелатонина в обеспечении гомеостаза, регуляции физиологических процессов плода, а также в возникновении патологических состояний у матери и плода. Биологическое течение беременности тесно связано с циркадианными и циркануальными ритмами различных функций организма. Концентрация мелатонина в крови увеличивается на протяжении беременности. Этот липофильный индоламин свободно без изменений проникает через плаценту и запускает циркадные ритмы плода, предоставляя информацию о фотопериодике.

Ключевые слова: мелатонин, шишковидная железа, беременность, пренатальный онтогенез, фотопериодизм.

THE PHYSIOLOGICAL ROLE OF MELATONIN IN THE FETUS EMBRYONIC DEVELOPMENT*V.P. Pishak, M.I. Kryvchanska, O.O. Gromyk***Bukovinian State Medical University
HM of Ukraine
(Chernivtsi, Ukraine)**

Summary. Peculiarities of the epiphyseal activity during pregnancy and delivery were presented in the article. The important role of melatonin in homeostasis, regulation of the fetus physiological processes and the occurrence of pathological conditions in mother and fetus was shown. The biological cycle of pregnancy is closely linked with circadian and circannual rhythms and different functions. The concentration of melatonin in the blood increases during pregnancy. This lipophilic indolamin freely without any changes crosses through the placenta and launches the fetus circadian rhythms, providing information about photoperiodism.

Keywords: melatonin, pineal gland, pregnancy, prenatal ontogenesis, photoperiodism.