

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

© Е.В. Новицкая¹, В.М. Болотских^{1,2,3}, В.О. Полякова¹, И.М. Кветной¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург;

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург;

³ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Родильный дом № 9», Санкт-Петербург

Для цитирования: Новицкая Е.В., Болотских В.М., Полякова В.О., Кветной И.М. Современные тенденции в терапии хронической плацентарной недостаточности // Журнал акушерства и женских болезней. – 2020. – Т. 69. – № 1. – С. 45–52. <https://doi.org/10.17816/JOWD69145-52>

Поступила: 16.01.2020

Одобрена: 03.02.2020

Принята: 10.02.2020

■ По литературным данным, внутриутробное замедление роста плода осложняет около 5 % беременностей и преимущественно вызвано хронической плацентарной недостаточностью. В данной статье представлен обзор, посвященный современным взглядам на хроническую плацентарную недостаточность. Особое внимание уделено роли мелатонина при хронической плацентарной недостаточности и внутриутробном росте плода. Приведены примеры экспериментальных работ, демонстрирующих успешное течение беременности и развитие функциональных систем плодов у животных на фоне терапии мелатонином. Проанализированы данные, полученные другими исследователями, посвященные влиянию мелатонина на течение беременности, в частности на развитие хронической плацентарной недостаточности. Мы предполагаем, что мелатонин, мощнейший антиоксидант, может снизить заболеваемость и смертность, связанные с внутриутробной задержкой развития плода.

■ **Ключевые слова:** хроническая плацентарная недостаточность; замедление роста плода; мелатонин; беременность.

CURRENT TRENDS IN THE TREATMENT OF CHRONIC PLACENTAL INSUFFICIENCY

© E.V. Novitskaya¹, V.M. Bolotskikh^{1,2,3}, V.O. Polyakova¹, I.M. Kvetnoy¹

¹ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

² Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia;

³ Maternity Hospital No. 9, Saint Petersburg, Russia

For citation: Novitskaya EV, Bolotskikh VM, Polyakova VO, Kvetnoy IM. Current trends in the treatment of chronic placental insufficiency. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2020;69(1):45-52. <https://doi.org/10.17816/JOWD69145-52>

Received: January 16, 2020

Revised: February 3, 2020

Accepted: February 10, 2020

■ According to literature, intrauterine growth retardation complicates about 5% of pregnancies and is usually caused by chronic placental insufficiency. This article reviews literature data on modern views on the issue. Special attention is paid to the role of melatonin in chronic placental insufficiency and intrauterine growth. Examples of experimental studies demonstrate successful pregnancy course and functional fetal development in animals with melatonin treatment. The data obtained by other researchers on the effect of melatonin on pregnancy, in particular, on chronic placental insufficiency in women, are analyzed. Also in this review, we suggest that melatonin, which is a powerful antioxidant, can reduce morbidity and mortality associated with intrauterine growth retardation.

■ **Keywords:** chronic placental insufficiency; fetal growth retardation; melatonin; pregnancy.

Введение

Плацентарная недостаточность представляет собой одну из важнейших проблем акушерства, неонатологии и перинатологии [1].

Плацентарная недостаточность — синдром, имеющий мультифакторную этиологию, обусловленный морфофункциональными изменениями в плаценте и адаптационно-гомеостатическими реакциями плаценты и плода, при прогрессировании которых в 60 % случаев приводит к задержке развития плода, нередко сочетающейся с гипоксией [2]. По данным ряда авторов, частота ее колеблется от 3–4 до 45 %, перинатальная заболеваемость достигает 70 % [3, 4].

Актуальность

Нарушение функции плаценты одно из наиболее распространенных осложнений беременности. Перинатальная смертность при хронической плацентарной недостаточности составляет среди доношенных новорожденных 10,3 %, среди недоношенных — 49 %. Функциональная несостоятельность плаценты служит основной причиной внутриутробной гипоксии, травм плода в процессе родов, обуславливает высокую частоту соматической и инфекционной заболеваемости новорожденных [1, 5]. При невынашивании обсуждаемая нозология встречается в 50–77 %, при сочетании беременности с экстрагенитальной патологией — в 25–45 %, у беременных, перенесших вирусную и бактериальную инфекцию, — более чем в 60 % наблюдений [6].

Известно, что проявления угрозы прерывания беременности и тяжесть преэклампсии на поздних сроках непосредственно связаны с процессами, происходящими в плаценте [1]. Ведущую роль в патогенезе плацентарной недостаточности отводят снижению маточно-плацентарной перфузии, следствием которой является нарушение транспортной и трофической функций плаценты [2]. Высокая частота сочетания тяжелых форм плацентарной недостаточности и преэклампсии свидетельствует о патогенетической связи нарушений формирования плацентарного комплекса. При ранних изменениях в плаценте возникает ее дисфункция с развитием преэклампсии и плацентарной недостаточности [5].

Плацентарная недостаточность включена в Международную статистическую классификацию болезней, травм и причин смерти как основной диагноз патологического состоя-

ния плода и новорожденного (IX пересмотр, шифр 762.2) [1].

По многочисленным литературным данным, частота плацентарной недостаточности неуклонно повышается [2, 7]. Разработанные схемы лечения позволяют добиться улучшения плацентарного кровообращения лишь у части беременных.

Таким образом, дальнейшее изучение патогенеза заболевания и разработка новых направлений терапии являются актуальными и необходимыми задачами.

Влияние мелатонина на хроническую плацентарную недостаточность

По данным ряда авторов, в плаценте выявлена достаточно высокая экспрессия мелатонина, где он связывает свободные радикалы, активно участвует в процессах защиты тканей плаценты от молекулярного повреждения и клеточных дисфункций, вызванных гипоксией [8–11]. Однако роль гормона и его рецепторов в плаценте человека во время беременности и в развитии ворсинчатого трофобласта до сих пор недостаточно изучена [12].

Доказано, что мелатонин экспрессируется в плаценте человека на протяжении всей беременности и способствует образованию синцития, что указывает на существенный вклад этого индоламина и его предшественников в нормальное функционирование плаценты и развитие беременности [8, 13, 14]. Мелатонин действует как антиоксидант и предотвращает вызванные окислительным стрессом изменения в цитотрофобластах, а также может оказывать протекторный эффект на плаценту и плод в неблагоприятной внутриутробной среде или при действии дополнительных стрессовых факторов, улучшая резервную дыхательную способность [13–16]. Многочисленные исследования показали, что вышеописанный гормон имеет большое значение для защиты митохондрий и его протекторные свойства по сравнению с другими антиоксидантами равны или выражены в большей степени, вследствие этого он благоприятно влияет на течение беременности при хронической плацентарной недостаточности [9].

Активация специфических рецепторов мелатонина инициирует ряд клеточных процессов, которые улучшают оксидоредукцию клеток в очагах воспаления. В критические моменты беременности мелатонин выступает главным фактором, контролирующим и способствующим

шим выполнению трофобластической функции, и его эффективность была подтверждена.

Известно, что мелатонин регулирует цикл сон – бодрствование, нормализует циркадные ритмы, снижает стрессовые реакции и регулирует нейроэндокринные функции, а также обладает иммуностимулирующими свойствами, действует как ингибитор простагландинов, уменьшая сокращения матки [8, 11, 17]. В отличие от пинеального мелатонина, уровень плацентарного мелатонина не изменяется в зависимости от циркадного цикла, он действует как аутокринный, паракринный, внутричерепной и эндокринный гормон. Были описаны важные эффекты мелатонина в плаценте, влияющие на развитие преэклампсии с альтерациями в уровнях мелатонина, экспрессия его рецепторов, обуславливающих синтез определенных ферментов [9].

По данным многочисленных исследований, электрическая, сократительная и эндокринная активность матки характеризуется 24-часовым ритмом. Классическим примером такого циркадного ритма является 24-часовой ритм спонтанных родов с пиком частоты в ночное время, который совпадает с пиком ночной секреции мелатонина. Циркадный ритм присущ и плацентарному кровообращению [13, 14].

Мелатонин свободно и быстро проникает через многие морфофизиологические барьеры, в том числе через плаценту, и попадает в кровоток плода, передавая таким образом потомству информацию о циркадных и сезонных ритмах [14].

Основываясь на известных свойствах мелатонина, можно предположить его механизм действия на преэклампсию. Преэклампсия остается основной причиной материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. С учетом данных исследований *in vitro* и клинических испытаний исследователи поставили целью своего эксперимента определить, можно ли использовать мелатонин для адьювантной терапии в лечении преэклампсии [18].

Было установлено, что снижение уровня мелатонина связано с развитием преэклампсии, при этом циркулирующие уровни мелатонина, по-видимому, не подвержены сезонным изменениям во время беременности [19].

Исследователи показали, что мелатонин обладает потенциалом для снижения материнской эндотелиальной проокислительной травмы и, следовательно, может обеспечить эффективную адьювантную терапию, увели-

чить продолжительность беременности и улучшить клинические результаты женщин с тяжелой преэклампсией [18].

Использование мелатонина при осложнении беременности преэклампсией способствует значительному повышению качества жизнедеятельности плода и профилактике задержки его внутриутробного развития [17].

Экспериментальная часть в изучении влияния мелатонина на плаценту и плод при беременности

Авторам удалось подтвердить, что мелатонин не оказывает острого фармакологического воздействия на нервную или сосудистую систему. Утверждают, что повышенная смертность не наблюдается даже после введения чрезвычайно высоких доз мелатонина — до 800 мг/кг, вследствие чего летальная доза мелатонина у мышей не была рассчитана [20].

При беременности, осложненной недостаточным питанием, мелатонин положительно влияет на функции плаценты и вес ребенка при рождении путем повышения активности антиоксидантных ферментов плаценты [21, 22].

При подавлении суточного ритма мелатонина материнской плазмы в результате непрерывного освещения экспериментальных животных во время второй половины беременности было выявлено несколько эффектов, связанных с развитием плода. Во-первых, это привело к задержке внутриутробного развития. Во-вторых, в надпочечниках *in vivo* мелатонин заметно влиял на уровень экспрессии матричной РНК часовых генов, а также уменьшал содержание и изменял ритм кортикостерона. В-третьих, наблюдалась измененная реакция надпочечников *in vitro* на уровень адренкортикотропного гормона, заключающаяся как в производстве кортикостерона, так и в относительной экспрессии часовых генов и стероидогенных факторов. Все эти изменения были нивелированы, когда мать получала суточную дозу мелатонина ночью [23].

В другом небольшом клиническом исследовании ягнятам с гипоксией при рождении был введен перорально мелатонин. В результате у них значительно снизился окислительный стресс за счет снижения уровней малонового диальдегида и нитрата, нитрита в плазме. Это исследование доказывает эффективность мелатонина, поскольку в группе ягнят, не получавших мелатонин, 3 из 10 животных умерли от асфиксии, тогда как в группе ягнят, получавших мелатонин, смертность отсутствовала.

Мелатонин оказывал нейропротекторное действие в экспериментальном исследовании на животных. Поскольку ключевая роль мелатонина в качестве эпигенетического преобразователя не вызывает сомнений, необходимы дальнейшие исследования, чтобы подтвердить отсутствие побочных реакций [24].

Рассмотрим результаты работы, в которой изучали протекторный эффект экзогенного мелатонина у крыс при генотоксическом воздействии, вызванном хроническим потреблением алкоголя во время беременности. В группе, в которой животные получали этанол, зарегистрировано значительное увеличение количества поврежденных ДНК в клетках крови и печени, а также в мозге новорожденных. Лечение мелатонином (10 и 15 мг/кг в сутки) уменьшило генотоксичность, вызванную этанолом в крови, печени и в головном мозге у новорожденных крыс. Следовательно, экзогенный мелатонин может быть перспективным терапевтическим агентом в отношении генотоксического повреждения, вызванного алкоголем [25].

В другом эксперименте 35 самок крыс в возрасте 3 мес. были разделены на семь групп: животные трех групп испытывали воздействие сублетальных доз гербицидов; на животных других трех групп воздействовали гербицидом и одновременно лечили мелатонином в дозе 10 мг/кг; и одна группа служила контролем. На седьмой день беременности крыс подвергали эвтаназии с предварительной анестезией, после чего посредством лапаротомии удаляли их репродуктивные органы и печень. У животных, получавших терапию мелатонином, репродуктивные параметры были лучше, уменьшились поражения в участках имплантации. Таким образом, мелатонин является защитным агентом для матери и эмбрионов при экспериментально индуцированной токсичности гербицидами, способствует нормализации репродуктивных параметров и препятствует функциональным изменениям в печени [26].

Мелатонин важен при нормальном развитии и функционировании плаценты [27]. Вышеизложенное подтверждает способность мелатонина содействовать развитию эмбрионов у разных видов животных.

Особенности влияния мелатонина на репродуктивную функцию и беременность

В Австралии в период с сентября 2014 по сентябрь 2016 г. проводили экспериментальное исследование, в котором оценивали влияние пе-

рорального применения мелатонина на частоту наступления беременности после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) у женщин во время стимуляции яичников. Частота оплодотворения была на 50 % выше в цикле лечения мелатонином по сравнению с предыдущим циклом без мелатонина (20,2 %). Был выявлен положительный эффект мелатонина на успех оплодотворения и частоту наступления беременности при ЭКО [28]. Более того, лечение мелатонином у матерей значительно улучшало экспрессию гена рецептора плацентарного антиоксидантного фермента [29–31]. Результаты исследования следует интерпретировать с осторожностью. Необходимо учитывать, что это было небольшое рандомизированное клиническое испытание и положительный эффект мелатонина на частоту беременности после ЭКО не может быть исключен. Вследствие этого полученные данные необходимо подтвердить в масштабных клинических исследованиях [7].

Хорошо известно, что мелатонин оказывает мощное антиоксидантное действие посредством зависимых и независимых от рецепторов эффектов. Высокие уровни мелатонина в преовуляторных фолликулах по сравнению с уровнями в незрелых фолликулах подтверждают его существенную роль в успешной овуляции с высоким качеством ооцитов [32].

Мелатонин — важный регулятор комплексных процессов развития эмбрион – плод. Он напрямую воздействует на нервную и эндокринную системы, а также защищает высокометаболические ROS-продуцирующие органы от окислительного стресса [24].

Концентрация мелатонина была измерена в динамике у беременных с преэклампсией или задержкой внутриутробного развития плода в группах пациенток с физиологической одноплодной беременностью и многоплодной беременностью. Было установлено, что дневные уровни мелатонина в сыворотке крови у беременных с одноплодной беременностью были ниже, чем у пациенток с многоплодной беременностью. Кроме того, уровень мелатонина в сыворотке крови в ночное время постепенно повышался после 24-й недели гестации, а после 32-й недели значительно возрастал при одноплодной беременности. Ночной уровень мелатонина в сыворотке крови при многоплодной беременности значительно повышался уже после 28-й недели гестации. Описанные показатели снизились до уровня, характерного для небеременных, на второй день после родов.

У пациенток с тяжелой преэклампсией уровень мелатонина в сыворотке крови был ниже, чем при легкой преэклампсии или нормальной беременности после 32-й недели гестации [7, 8].

Группа австралийских ученых получила разрешение Комитета по этике исследований здоровья человека (HREC12133B) на проведение клинического испытания, в котором женщины с диагнозом плацентарной недостаточности будут получать лечение мелатонином [8].

Длительное ночное пероральное использование 75 мг мелатонина у 1400 небеременных не вызывало серьезных побочных эффектов [33].

При исследовании воздействия мелатонина на репродуктивную функцию получено достаточно доказательств о его определяющем влиянии на оптимальное течение беременности и родов, что делает перспективным разработку новых подходов к применению мелатонина в акушерстве [17, 34].

Авторы, изучающие патогенез мелатонина у беременных, подчеркивают отсутствие эффектов токсичности для матери и плода [8, 20, 24, 33].

Использование мелатонина при беременности, осложненной преэклампсией, способствует значительному улучшению жизнедеятельности плода и профилактике задержки его внутриутробного развития.

Таким образом, мелатонин, как шишковидной железы, так и плацентарный, выполняет важные функции при созревании плода и гомеостазе плаценты и матки. Циркадные часовые гены, которые являются компонентами всех клеток, в том числе периферических репродуктивных органов, играют важную роль в репродуктивной и органической (эмбриональной и материнской) физиологии. Из-за мощных антиоксидантных эффектов мелатонина в сочетании с отсутствием токсичности индоламин может быть полезен при преэклампсии, внутриутробной задержке роста плода, ишемии и реперфузии плаценты и плода и т. д. Тенденция к рождению в ночное время может быть обусловлена синергизмом ночного повышения уровня мелатонина и окситоцина [15, 22].

Заключение

Одна из важнейших задач практического здравоохранения и медицинской науки — снижение перинатальной заболеваемости и смертности, причиной которых часто становится плацентарная недостаточность. Оптимизация

профилактики и лечения плацентарной недостаточности и синдрома задержки роста плода является приоритетным вопросом современного акушерства [35–38].

Изучение мелатонина показало, что он играет важную роль при беременности и родах. Прохождение материнского мелатонина через плаценту обеспечивает циркадный ритм плода при низкой концентрации мелатонина в течение дня и высокой — в ночное время. Нормальная картина сна связана с нейроразвитием, существуют веские доказательства, что мелатонин участвует в нейропротекции плода. Таким образом, влияние мелатонина на развивающийся человеческий плод не ограничено циркадной ритмичностью. Мелатонин, очевидно, вовлечен в индуцирование циркадного функционирования в органах плода [23, 39, 40].

Актуальными представляются оценка функции мелатонина в патогенезе плацентарной недостаточности, исследование влияния мелатонина на плаценту и плод при плацентарной недостаточности.

Все вышесказанное позволяет рассматривать исследование влияния мелатонина во время беременности как перспективное направление при лечении хронической плацентарной недостаточности, а в дальнейшем приступить к разработке и применению терапевтических схем мелатонина.

Литература

1. Андриевская И.А., Ишутина Н.А., Довжикова И.В. Плацентарная недостаточность: учебное пособие. – Благовещенск, 2017. – 43 с. [Andriyevskaya IA, Ishuchina NA, Dovzhikova IV. Platsentarnaya nedostatochnost': uchebnoye posobiye. Blagoveshchensk; 2017. 43 p. (In Russ.)]
2. Проданова Е.В., Рогожина И.Е., Чехонацкая М.Л., Гришаева Л.А. Сравнительная доплерометрическая оценка эффективности терапии беременных с фетоплацентарной недостаточностью // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – Т. 11. – № 2. – С. 79–82. [Prodanova EV, Rogozhina IE, Chekhonatskaia ML, Grishaeva LA. Comparative Doppler evaluation of the efficiency of the therapy in pregnant women with fetoplacental insufficiency. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2011;11(2):79-82. (In Russ.)]
3. Стрижаков А.Н., Тимохина Т.Ф., Баев О.Р. Фетоплацентарная недостаточность: патогенез, диагностика, лечение // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2003. – Т. 2. – № 2. – С. 53–63. [Strizhakov AN, Timokhina TF, Baev OR. Fetoplacental insufficiency: pathogenesis, diagnostics, treatment. *Problems of gynecology, obstetrics, and perinatology*. 2003;2(2):53-63. (In Russ.)]

4. Доброхотова Ю.Э., Джохадзе Л.С., Кузнецов П.А., Козлов П.В. Плацентарная недостаточность. Современный взгляд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 59 с. [Dobrokhotova YuE, Dzhokhadze LS, Kuznetsov PA, Kozlov PV. Placentarnaya nedostatochnost'. Sovremennyy vzglyad. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 59 p. (In Russ.)]
5. Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Линева О.И., и др. Патогенетические механизмы формирования плацентарной недостаточности и преэклампсии // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 9. – С. 64–71. [Lipatov IS, Tezikov YV, Lineva OI, et al. Pathogenetic mechanisms of placental insufficiency and preeclampsia. *Obstetrics and gynecology*. 2017;(9):64-71. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18565/aig.2017.9.64-71>.
6. Авруцкая В.В., Кулаков В.И., Радзинский В.Е., и др. Акушерство: национальное руководство / под ред. Э.К. Айламазяна и др. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 1197 с. [Avrutskaia VV, Kulakov VI, Radzinskiy VE, et al. *Akusherstvo: natsional'noye rukovodstvo*. Ed. by E.K. Aylamazyan, et al. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. 1197 p. (In Russ.)]
7. Аржанова О.Н., Кошелев Н.Г., Ковалева Т.Г., и др. Плацентарная недостаточность: диагностика и лечение: учебное пособие. – СПб.: Нордмед-Издат, 2000. – 32 с. [Arzhanova ON, Koshelev NG, Kovaleva TG, et al. *Placentarnaya nedostatochnost': diagnostika i lecheniye*. Uchebnoye posobiye. Saint Petersburg: Nordmed-Izdat; 2000. 32 p. (In Russ.)]
8. Miller SL, Yawno T, Alers NO, et al. Antenatal antioxidant treatment with melatonin to decrease newborn neurodevelopmental deficits and brain injury caused by fetal growth restriction. *J Pineal Res*. 2014;56(3):283-294. <https://doi.org/10.1111/jpi.12121>.
9. Sagrillo-Fagundes L, Soliman A, Vaillancourt C. Maternal and placental melatonin: actions and implication for successful pregnancies. *Minerva Ginecol*. 2014;66(3):251-266.
10. Князькин И.В., Кветной И.М., Зезолин П.Н., Филиппов С.В. Нейроиммуноэндокринология мужской половой системы, плаценты и эндометрия. – СПб.: Знание, 2007. – 192 с. (Научная серия: Молекулярная нейроиммуноэндокринология). [Knyaz'kin IV, Kvetnoi IM, Zezolin PN, Filippov SV. *Neiroimmunoendokrinologiya muzhskoi polovoi sistemy, platsenty i endometriya*. Saint Petersburg: Znanie; 2007. 192 p. (Scientific series: Molekulyarnaya neyroimmunoendokrinologiya). (In Russ.)]
11. Sadowsky DW, Yellon S, Mitchell MS, Nathanielsz PW. Lack of effect of melatonin on myometrial electromyographic activity in the pregnant sheep at 138-142 days gestation (term = 147 days gestation). *Endocrinology*. 1991;128(4):1812-1818. <https://doi.org/10.1210/endo-128-4-1812>.
12. Nakamura Y, Tamura H, Kashida S, et al. Changes of serum melatonin level and its relationship to feto-placental unit during pregnancy. *J Pineal Res*. 2001;30(1):29-33. <https://doi.org/10.1034/j.1600-079x.2001.300104.x>.
13. Анисимов В.Н., Анисимов С.В., Арушанян Э.Б., и др. Мелатонин в норме и патологии / под ред. Ф.И. Комарова и др. – М.: Медпрактика-М, 2004. – 307 с. [Anisimov VN, Anisimov SV, Arushanyan EB, et al. *Melatonin v norme i patologii*. Ed. by F.I. Komarov. Moscow: Medpraktika-M; 2004. 307 p. (In Russ.)]
14. Кветная Т.В., Князькин И.В., Кветной И.М. Мелатонин – нейроиммуноэндокринный маркер возрастной патологии. – СПб.: ДЕАН, 2005. – 142 с. (Научная серия: Молекулярная нейроиммуноэндокринология). [Kvetnaya TV, Knyaz'kin IV, Kvetnoi IM. *Melatonin – neyroimmunoendokrinnyy marker vozrastnoy patologii*. Saint Petersburg: DEAN; 2005. 142 p. (Scientific series: Molekulyarnaya neyroimmunoendokrinologiya). (In Russ.)]
15. Reiter RJ, Tan DX, Korkmaz A, Rosales-Corral SA. Melatonin and stable circadian rhythms optimize maternal, placental and fetal physiology. *Hum Reprod Update*. 2014;20(2):293-307. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt054>.
16. Ireland KE, Maloyan A, Myatt L. Melatonin improves mitochondrial respiration in syncytiotrophoblasts from placentas of obese women. *Reproductive Sciences*. 2018;25(1):120-130. <https://doi.org/10.1177/1933719117704908>.
17. Айламазян Э.А., Евсюкова И.И., Кветной И.М. Мелатонин: беременность и роды // Журнал акушерства и женских болезней. – 2014. – Т. 63. – № 2. – С. 67–77. [Aylamazyan EK, Evsyukova II, Kvetnoy IM. *Melatonin: pregnancy and labor*. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2014;63(2):67-77. (In Russ.)]
18. Hobson SR, Gurusinghe S, Lim R, et al. Melatonin improves endothelial function in vitro and prolongs pregnancy in women with early-onset preeclampsia. *J Pineal Res*. 2018;65(3):e12508. <https://doi.org/10.1111/jpi.12508>.
19. Sagrillo-Fagundes L, Clabault H, Laurent L, et al. Human primary trophoblast cell culture model to study the protective effects of melatonin against hypoxia/reoxygenation-induced disruption. *J Vis Exp*. 2016;(113):e54228. <https://doi.org/10.3791/54228>.
20. Barchas J, Dacosta F, Spector S. Acute pharmacology of melatonin. *Nature*. 1967;214:919-920. <https://doi.org/10.1038/214919a0>.
21. Valenzuela FJ, Vera J, Venegas C, et al. Circadian system and melatonin hormone: risk factors for complications during pregnancy, obstetrics and gynecology international. *Obstet Gynecol Int*. 2015;2015:825802. <https://doi.org/10.1155/2015/825802>.
22. Reiter RJ, Tan DX, Korkmaz A, Rosales-Corral SA. Melatonin and stable circadian rhythms optimize maternal, placental and fetal physiology. *Hum Reprod Update*. 2014;20(2):293-307. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt054>.
23. Mendez N, Abarzua-Catalan L, Vilches N, et al. Timed maternal melatonin treatment reverses circadian disruption of the fetal adrenal clock imposed by exposure to constant light. *PLoS ONE*. 2012;7(8):e42713. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042713>.

24. Voiculescu SE, Zygouropoulos N, Zahiu CD, Zagrean AM. Role of melatonin in embryo fetal development. *J Med Life*. 2014;7(4):488-492.
25. Sousa Coelho ID, Lapa Neto CJ, Souza TG, et al. Protective effect of exogenous melatonin in rats and their offspring on the genotoxic response induced by the chronic consumption of alcohol during pregnancy. *Mutat Res*. 2018;832-833:52-60. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2018.06.018>.
26. Almeida LL, Teixeira AA, Soares AF, et al. Effects of melatonin in rats in the initial third stage of pregnancy exposed to sub-lethal doses of herbicides. *Acta Histochem*. 2017;119(3):220-227. <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2017.01.003>.
27. Kennaway DJ, Stamp GE, Goble FC. Development of melatonin production in infants and the impact of prematurity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;75(2):367-369. <https://doi.org/10.1210/jcem.75.2.1639937>.
28. Fernando S, Wallace EM, Vollenhoven B, et al. Melatonin in assisted reproductive technology: a pilot double-blind randomized placebo-controlled clinical trial. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:545. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00545>.
29. Wurtman RJ, Axelrod J, Potter LT. The uptake of H3-melatonin in endocrine and nervous tissues and the effects of constant light exposure. *J Pharmacol Exp Ther*. 1964;143(3):314-318.
30. Brzezinski A, Seibel MM, Lynch HJ, et al. Melatonin in human preovulatory follicular fluid. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987;64(4):865-867. <https://doi.org/10.1210/jcem-64-4-865>.
31. Okatani Y, Okamoto K, Hayashi K, et al. Maternal-fetal transfer of melatonin in pregnant women near term. *J Pineal Res*. 1998;25:129-134. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079x.1998.tb00550.x>.
32. Tamura H, Takasaki A, Taketani T, et al. Melatonin as a free radical scavenger in the ovarian follicle. *Endocr J*. 2013;60(1):1-13. <https://doi.org/10.1507/endocrj.ej12-0263>.
33. Silman RE. Melatonin: a contraceptive for the nineties. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1993;49(1-2):3-9. [https://doi.org/10.1016/0028-2243\(93\)90099-x](https://doi.org/10.1016/0028-2243(93)90099-x).
34. Закурина А.Н., Коржевский Д.Э., Павлова Н.Г. Плацентарная недостаточность – морфофункциональные параллели // Журнал акушерства и женских болезней. – 2010. – Т. 59. – № 5. – С. 51–55. [Zakurina AN, Korzhevskiy DE, Pavlova NG. Platsentarnaya nedostatochnost' – morfofunktsional'nyye paralleli. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2010;59(5):51-55. (In Russ.)]
35. Spencr RN, Car DJ, David AL. Treatment of poor placentation and the prevention of associated adverse outcomes – what does the future hold? *Prenatal Diagnosis*. 2014;34(7):677-684. <https://doi.org/10.1002/pd.4401>.
36. Deter RL, Lee W, Sangi-Haghpeykar H. Fetal growth cessation in late pregnancy: its impact on predicted size parameters used to classify small for gestational age neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015;28(7):755-765. <https://doi.org/10.3109/14767058.2014.934219>.
37. Kanwal G, Sakshi N. Current trends in management of fetal growth restriction. *J Fetal Med*. 2014;1(3):125-129. <https://doi.org/10.1007/s40556-015-0027-1>.
38. Шайманов А.К., Кайралнева Г.Д., Есенгулова Ж.Ш. Гестоз – одна из причин материнской смертности // Актуальные проблемы акушерства, гинекологии и перинатологии: материалы конференции. – Алматы, 2003. – С. 169–170. [Shaimanov AK, Kairalneva GD, Esengulova ZhSh. Gestoz – odna iz prichin materinskoi smertnosti. (Conference proceedings) Aktual'nyye problemy akusherstva, ginekologii i perinatologii Almaty; 2003. P. 169-170. (In Russ.)]
39. Reiter RJ, Tan DX, Galano A. Melatonin: exceeding expectations. *Physiology (Bethesda)*. 2014;29(5):325-333. <https://doi.org/10.1152/physiol.00011.2014>.
40. Rizzo P, Raffone E, Benedetto V. Effect of the treatment with myo-inositol plus folic acid plus melatonin in comparison with a treatment with myo-inositol plus folic acid on oocyte quality and pregnancy outcome in IVF cycles. A prospective, clinical trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2010;14(6):555-561.

■ Информация об авторах (Information about the authors)

Екатерина Владимировна Новицкая — аспирант кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург. E-mail: keatnovitskay@rambler.ru.

Вячеслав Михайлович Болотских — д-р мед. наук, доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург; профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом гинекологии детского возраста. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России, Санкт-Петербург; главный врач СПбГБУЗ «Родильный дом № 9», Санкт-Петербург. SPIN-код: 3143-5405. <https://orcid.org/0000-0001-9846-0408>. E-mail: docgin@yandex.ru.

Ekaterina V. Novitskaya — MD, Post-Graduate Student. The Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, Medical Faculty, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: keatnovitskay@rambler.ru.

Vyacheslav M. Bolotskikh — MD, PhD, DSci (Medicine), Associate Professor. The Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, Medical Faculty, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia; Professor. The Department of Obstetrics and Gynecology with Pediatric Gynecology Course. Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia; Head Physician. Maternity Hospital No. 9, Saint Petersburg, Russia. SPIN-code: 3143-5405. <https://orcid.org/0000-0001-9846-0408>. E-mail: docgin@yandex.ru.

Виктория Олеговна Полякова — д-р биол. наук, профессор, профессор РАН, профессор кафедры физиологии медицинского факультета. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург. SPIN-код: 5581-5413. <https://orcid.org/0000-0001-8682-9909>. **E-mail:** vopol@yandex.ru.

Игорь Моисеевич Кветной — д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, профессор кафедры патологии медицинского факультета. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург. SPIN-код: 7023-1838. <https://orcid.org/0000-0001-7302-5581>. **E-mail:** igor.kvetnoy@yandex.ru.

Victoria O. Polyakova — PhD, DSci (Biology), Professor, Professor of the Russian Academy of Sciences. The Department of Physiology, Medical Faculty, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia. SPIN-code: 5581-5413. <https://orcid.org/0000-0001-8682-9909>. **E-mail:** vopol@yandex.ru.

Igor M. Kvetnoy — MD, PhD, DSci (Medicine), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation. The Department of Pathology, Medical Faculty, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia. SPIN-code: 7023-1838. <https://orcid.org/0000-0001-7302-5581>. **E-mail:** igor.kvetnoy@yandex.ru.