

DOI: 10.26693/jmbs06.05.045

УДК 618.14-006.36-036.1-07-085.357:612.826.33.015.22

Соколов Б. В., Юзько О. М.

ПОТЕНЦІЙНИЙ ВПЛИВ МЕЛАТОНІНУ НА РОЗВИТОК МІОМИ МАТКИ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Досить тривалий час Україна демонструє негативну динаміку між показниками народжуваності та смертності. Демографічний стан в будь-якій країні є важливим показником. Тому питання жіночого здоров'я та здатності до репродуктивних функцій є значним та нагальним.

Гіперпластичні процеси матки у жінок репродуктивного віку входять в число найбільш поширених гінекологічних захворювань. Лейоміома матки найчастіше доброякісна проліферативна патологія.

Наявність лейоміоми матки призводить до порушень репродуктивного здоров'я жінок, є однією з причин безпліддя, крім того значно впливає на якість життя пацієнтки через постійний больовий синдром, надмірні маткові кровотечі, порушення функцій суміжних органів. Багато робіт підтверджує несприятливий перебіг вагітності та післяпологового періоду у жінок з міомами, а саме: ускладнений перебіг вагітності, репродуктивні втрати, аномалії пологової діяльності та ускладнення після пологів.

Незважаючи на інтенсивну працю науковців, здійснення чисельної кількості досліджень, патогенез до цього дня залишається багатогранним та недостатньо зрозумілим.

Мета. Проаналізувати сучасні дані вітчизняної та закордонної літератури, щодо провокуючих факторів, етіології та патогенезу міоми матки.

Результати та висновки. В оглядовій статті представлено дані про сучасні можливості, нові підходи до лікування та впливу цієї патології на репродуктивний потенціал жінки. Тривалий час шишкоподібна залоза з гормоном мелатоніном була не вивченою та не дослідженою. Під час проведення наукового пошуку було проведено огляд та проаналізовано дані сучасної вітчизняної та зарубіжної літератури щодо потенційного інгібуючого ефекту мелатоніну на клітини міоми матки, та прямий і опосередкований вплив на фертильність. В результаті аналізу експериментальних та клінічних даних, наведених в огляді літератури, можна стверджувати про наявність у мелатоніну здатності не тільки регулювати біологічні ритми, але й перспективний до вивчення метаболічний та імунomodulatory ефекти, а також протипухлинну дію, що дає нам шанс зменшити кількість оперативних втручань у даної групи пацієнток. Наведені в огляді відомості є підставою припускати, що

мелатонін виявляє потенціал як терапевтичний засіб для клінічних випробувань проти лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку.

Ключові слова: репродуктивне здоров'я, лейоміома матки, мелатонін, гістеректомія, естроген, міометрій, прогестерон.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в межах науково-дослідної роботи кафедри акушерства та гінекології «Сучасні аспекти збереження та відновлення репродуктивного здоров'я жінки при акушерській і гінекологічній патології», № держ. реєстрації 0116U002939.

Вступ. Питання репродуктивного здоров'я є важливим медичним та загальнодержавним показником, що прямо впливає на демографічний стан. Знання факторів, що впливають на нього, своєчасна діагностика і лікування цих факторів є першим кроком на шляху до його збереження.

Мета дослідження – проаналізувати сучасні дані вітчизняної та закордонної літератури, щодо провокуючих факторів, етіології та патогенезу міоми матки, нові підходи до лікування та впливу цієї патології на репродуктивний потенціал жінки.

Матеріал та методи дослідження. У дослідженні використано аналітичний та бібліосемантичний методи.

Під час проведення наукового пошуку було проведено огляд та проаналізовано 30 джерел сучасної вітчизняної та зарубіжної літератури щодо потенційного інгібуючого ефекту мелатоніну на клітини міоми матки, та прямий і опосередкований вплив на фертильність.

Результати дослідження та їх обговорення. Проблема пухлинних процесів матки, за даними ВООЗ, є вкрай важливою. Лейоміома матки (ЛМ) відноситься до найпоширеніших гінекологічних захворювань у жінок фертильного віку [1]. Зустрічається у 20-45% жінок репродуктивного віку, та є п'ятою причиною госпіталізації стосовно гінекологічних захворювань, що не стосується вагітності, у жінок 15-44 років [2]. Асоціюється з 2-3% всіх випадків безпліддя та 1,4-2% патологічним перебігом вагітності [3]. Отже, ЛМ – найпоширеніша гормон-залежна доброякісна пухлина, що виникає з фенотипово зміненої гладком'язової тканини матки

(моноклональний проліферат) [4, 5]. Від 20-50% жінок виявляють скарги, однак значна частина припадає на безсимптомний перебіг. Звісно, симптоми корелюють з локалізацією вузлів, розміром, кількістю та дегенеративними змінами [6, 7]. Однак, найпоширеніші з них – це геморагічний та больовий синдроми, симптоми стиснення сусідніх органів, мієлопатичний та радикулопатичний синдроми, що проявляються «важкістю» у ногах, парестезіями та болем у попереково-крижовій ділянці, нижніх кінцівках. Ускладнення лейоміом – некроз вузла з розвитком картини «гострого живота» [8]. Наведені клінічні симптоми та синдроми, а також усвідомлення наявності доброякісної пухлини репродуктивної системи є надзвичайно сильним емоційно-травмуючим фактором, що знижує якість життя. В наукових дослідженнях часто використовують поняття «Health – related quality of life». Адаже якість життя включає в себе всі складові, які пов'язані та не пов'язані з здоров'ям і допомагають диференційовано вивчати вплив захворювання та лікування на функціональний стан пацієнта [3].

Щодо відомих даних етіопатогенезу, незважаючи на факт наявності клітини-попередника, ще досі проводиться пошук чіткої відповіді, щодо виникнення лейоміом. На сьогодні чинні кілька теорій, а саме: моноклональний гормончутливий проліферат, локальна патологія міометрія, зумовлена дією прогестерону на клітини-попередники; екстремединова (естрогени та прогестерон впливають на виникнення та ріст через стимуляцію поліпептидних факторів росту); гормональна (естроген – викликає ріст, а прогестерон протистоїть прогресуванню міоми) [9,10]. Численні дослідження свідчать, що розвиток ЛМ пов'язаний з рівнем естрогену та кількістю рецепторів на поверхні міометрія. Проліферативний ефект естрогенів проявляється через прозапальні цитокіни, фактори росту та пригнічення р53 [11,12]. Крім того, на рівні ЛМ виявлено підвищену кількість А і В рецепторів прогестерону. Мітогенні ефекти призводять до збільшення рівнів IGF, TGF бета-3 та зменшення експресії альфа-TNF [13]. Регресія ЛМ при лікуванні антигестагенами або блокаторами рецепторів прогестерону доводять проліферативний ефект прогестерону. Приналежність до негроїдної раси є фактором ризику ЛМ [14]. Раннє менархе, до 10 років також є фактором, що спричинює в подальшому можливе виникнення міоми [15]. Недавні дослідження асоціюють залежність між вживанням кофеїну (споживання понад 500 мг на добу) та алкоголю з ризиком розвитку ЛМ [16].

За даними епідеміологічних досліджень відомо, що більше 35% пацієнток мають в анамнезі запальні захворювання додатків матки, а у 60% – поєднані захворювання геніталій. При хроніза-

ції запальних процесів може виникати хронічний міометрит, що супроводжується розростанням сполучнотканинних волокон. Приблизно 40% ЛМ спричинені загальними цитогенетичними змінами, транслокації між хромосомами 12 і 14; 6 і 10, делеції хромосом 3 і 7 [17]. Сучасні погляди не відхиляють наступні тригери у виникненні пухлини, а саме надмірна маса тіла, гіпертонічна хвороба, непліддя в анамнезі, велика кількість внутрішньоматкових втручань, особливості дієти з надмірним споживанням м'яса, тощо. Як бачимо, численність ендогенних та екзогенних чинників для виникнення даної патології надмірна [17]. На більшість з них є чіткі можливості впливу та корекції.

Однак статистично кількість діагностованих випадків незмінно стала. Домінуючим лікуванням вибору є оперативне втручання. За статистичними даними в США проводиться до 200тис. гістеректомій на рік. Це дуже сумна статистика, адже варто не забувати про психоемоційний статус пацієнтки, якій пропонується оперативне лікування. Стан очікування і невизначеності результату, в якій перебуває хвора перед операцією, як правило призводить до розвитку невротичних, тривожно-фобічних розладів. Можуть виявлятися підвищені значення загальної тривожності й емоційного дискомфорту [18].

Керуючись вищезазначеними даними, знаннями про високу частоту рецидивів після оперативних втручань, гінекологічних ускладнень та незадовільні результати наявних медикаментозних варіантів лікування, ЛМ викликає підвищений науковий та практичний інтерес у пошуках нових органозберігаючих методів лікування [19].

На сьогоднішній день, на піку дослідження та зацікавлення вченими світу виявляється мелатонін. Мелатонін – головний гормон епіфізу, який вперше був виявлений А. Лернером в 1958 році [20]. За хімічною структурою мелатонін (N-ацетил-5-метокси-триптамін) [21], ендогенний гормон, похідний з серотоніну, що синтезується з триптофану та виділяється з епіфіза [22, 23]. Найвищий пік синтезу мелатоніну від 02:00 до 05:00, а протягом світлового періоду дня він пригнічується через ретино-гіпоталамічний шлях і це призводить до його низького рівня в крові та слині, або ж він зовсім не виявляється [24, 25]. Крім того, ще відомий його паракринний синтез майже у всіх органах та тканинах, а саме: шкіра, кришталик, циліарне тіло, кишківник, сім'яники, яєчники, матка, кістковий мозок, плацента, ооцити, еритроцити, фітоцити, лімфоцити, астроцити, клітини глії, тучні клітини та нейрони [26]. Мелатонін відіграє вирішальну роль у визначенні гомеостазу, нейрогуморальної стабільності та циркадних ритмів завдяки синергетичній діяльності з іншими гормонами та нейропептидами.

Володіє антиканцерогенними властивостями в різних видах раку, таких як рак молочної залози, рак підшлункової залози, рак легень та рак яєчників [27]. Виявлено значні антиоксидантні ефекти, модуляція різних клітин імунної системи та цитокінів [28]. Відомо, що циркадна природа мелатоніну має захисну дію на прогресування раку репродуктивної системи в жінок, а саме: рак молочної залози та яєчників [29].

Однак, досі інгібуючий вплив на розвиток та прогресування ЛМ не зрозумілий. Нещодавно Тайванським медичним університетом (Graduate Institute of Molecular Cancer Biology and Drug Discovery, College of Medical Science and Technology, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan) було проведено дослідження на клітинній лінії щурів ELT3 з ЛМ та на клітинах гладких м'язів матки людини, а саме середнього шару міометрію UtSMS та отримали цікаві результати [30]. За даними цього дослідження було виявлено посилення активації білків-інгібіторів клітинного циклу, що пригнічує ріст клітин UtSMC. Результати показали, що лікування клітин ЛМ ELT3 мелатоніном індукує активацію загибелі клітин апоптозу шляхом зміни співвідношення експресії антиапоптотичних та проапоптотичних асоційованих білків. Експресією білка Bcl-2, зниженням рівнем білка p21, що перешкоджає його накопиченню, та підвищеною експресією білка LC3 II, що бере участь у формуванні аутофагосом. Взаємодія білків Bcl-2 та Bcl-1 пригнічує загибель клітин пов'язану з аутофагією. Також виявили, що рівень експресії між Bcl-2 та Bcl-1 змінювався після обробки клітин ELT3 мелатоніном. Це дозволяє зробити висновок, що лікування мелатоніном може сприяти активації аутофагії при пригніченні ЛМ.

Сигнальні шляхи PI3K та MAPK активуються в регуляції клітинного циклу, проліферації та розвитку пухлини. Активація NFκB регулює експресію гена ядерного антигену проліферуючих клітин (PCNA), що сприяє збільшенню проліферації ракових клітин та ступеню злоякісного прогресу. Виявлено, що експресія та активація фосфо-Akt та ERK1 / 2, а також активація NFκB збільшують ріст в клітинах ELT3, але ці активовані процеси

гальмуються впливом на них мелатоніну. У цьому дослідженні результати показали, що інгібування активності рецепторів мелатоніну MT1 та MT2 скасовує пригнічений мелатоніном ріст клітин ELT3. Мелатонін-опосередкована знижена регуляція сигнального шляху Akt-ERK1 / 2-NFκB була відновлена шляхом інгібування активності мелатонінових рецепторів. Результати показують, що роль MT1 видається домінуючою над MT2 у зниженні передачі сигналів.

Згідно з сучасними висновками, ріст клітин ЛМ ELT3 пригнічується мелатоніном завдяки активації апоптозу та загибелі клітин, прогресуванням аутофагії та зменшенням популяції стовбурових клітин, а також зниженням регуляції накопичення ЕСМ. Мелатонін чинить високоселективний ефект на нормальні клітини UtSMC та затримує прогресування клітинного циклу UtSMC, але при цьому захищає клітини від загибелі (шляхом апоптозу) [30].

Заключення. Міома матки є важливою проблемою серед гінекологічних захворювань, що порушують якість життя та нереалізовані репродуктивні плани у жінок. Таким чином, в результаті аналізу експериментальних та клінічних даних, наведених в огляді літератури, можна стверджувати про наявність у мелатоніну здатності не тільки регулювати біологічні ритми, але й перспективний до вивчення метаболічний та імунomodуючий ефекти, а також протипухлинну дію, що дає нам шанс зменшити кількість оперативних втручань у даної групи пацієнток. Наведені в огляді відомості є підставою припускати, що мелатонін виявляє потенціал, як терапевтичний засіб для клінічних випробувань проти ЛМ у жінок репродуктивного віку.

Перспективи подальших досліджень. На підставі проведеного аналізу літератури встановлено, що до теперішнього часу питання вибору оптимально тактики корекції та лікування лейоміоми матки все ще залишається дуже дискусійним та неоднозначним, тому існує необхідність поглибленого вивчення даної патології, розробки комплексного диференційованого підходу діагностики та лікування даних пацієнтів. Оцінка терапевтичного потенціалу мелатоніну.

References

1. Semeniak AV, Yuz'ko OM, Nitsovykh IR. Leiomioma matky ta vahitnist' [Uterine leiomyoma and pregnancy]. *Neonatology, khirurgiia ta perynatal'na medytsyna*. 2018;2(28):93-8. [Ukrainian]
2. Patapov VO, Shpon'ka IS, Medvediev MV, Bondarieva VO, Honcharova-Bilets'ka HS. *Suchasni pryntsyipy di-ahnostyky ta orhanozberihaiuchoho likuvannia leiomiomy matky (navchal'nyi posibnyk dlia studentiv likariv-interniv zahal'noho profilii, akusher-hinekologiv ta patalohoanatomam)* [Modern principles of diagnosis and organ-preserving treatment of uterine leiomyoma]. Dnipro: Dnipro-VAL; 2017. 111 s. [Ukrainian]
3. Isniuk NO, Boichuk AV, Behosh BM, Onys'kiv BO. Kharakterystyka psykhoemotsiinoho statusu ta pokaznykiv yakosti zhyttia v zhinok iz fibromiomoiu matky ta poiednanoi endokrynnoi patolohiieiu [Characteristics of psychoemotional status and quality of life indicators in women with uterine fibroids and combined endocrine pathology]. *Aktual'ni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekologii*. 2018;(1):76-9. [Ukrainian]

4. Salas A, López J, Reyes R, Évora C, de Oca FM, Báez D, et al. Organotypic culture as a research and preclinical model to study uterine leiomyomas. *Sci Rep.* 2020;10(1):5212-23. PMID: 32251338. PMCID: PMC7090073. doi: 10.1038/s41598-020-62158-w
5. Lin PH, Tung YT, Chen HY, Chiang YF, Hong HC, Huang KC, et al. Melatonin activates cell death programs for the suppression of uterine leiomyoma cell proliferation. *J Pineal Res.* 2020;68(1):12-20. doi: 10.1111/jpi.12620
6. Boiko VI. Dyferentsiiiovanyi pidkhd do khirurhichnoho likuvannia miomy matky velykykh rozmiriv [Differentiated approach to surgical treatment of large uterine fibroids]. *Zdorovia zhinky.* 2016;7(113):57-61. [Ukrainian]
7. Chill HH, Karavani G, Rachmani T, Dior U, Tadmor O, Shushan A. Growth pattern of uterine leiomyoma along pregnancy. *BMC Womens Health.* 2019;19(1):100-5. PMID: 31331317. PMCID: PMC6647306. doi: 10.1186/s12905-019-0803-5
8. Adamyan LV. Novye podkhody k medikamentoznomu lecheniyu simptomnoy miomy matki (obzor literatury) [New approaches to drug treatment of symptomatic uterine fibroids]. *Problemy reproduksii.* 2013;(3):22-4. [Russian]
9. Khmil' SV, Drozdovs'ka YuB, Liubashevs'ka OR, Koblosh ND. Pohliady reproduktoloha na leiomiomu matky (ohliad literatury) [Views of the reproductive specialist on uterine leiomyoma]. *Aktual'ni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekologii.* 2019;(2):78-82. [Ukrainian]. doi: 10.11603/24116-4944.2019.2.10928
10. Yarots'kyi Mle, Hychka SH, Doroha OP, Yarots'ka IV, Dem'ianenko LV. Kliniko-morfologichni osoblyvosti leiomiomy matky u zhinok reproduktyvnoho viku [Clinical and morphological features of uterine leiomyoma in women of reproductive age]. *Endokrynolohiia.* 2016;21(2):154-60. [Ukrainian]
11. Adamyan LV. Antiproliferativnoe i proapoptoticheskoe deystvie selektivnogo modulyatora retseptorov progesterona ulipristala na leyomiomu matki in vitro [Antiproliferative and proapoptotic effect of ulipristal, a selective progesterone receptor modulator, on uterine leiomyoma in vitro]. *Problemy reproduksii.* 2014;(3):41-4. [Russian]
12. Baird DD, Kesner JS, Dunson DB. Luteinizing hormone in premenopausal women may stimulate uterine leiomyomata development. *J Soc Gynecol Investig.* 2006;13(2):130-5. PMID: 16443507. doi: 10.1016/j.jsjg.2005.12.001
13. Schoolmeester JK, Erickson LA. Uterine Leiomyoma. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(10):2150-51. PMID: 31585593. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.08.019
14. Wei JJ, Chiriboga L, Arslan AA, Melamed J, Yee H, Mittal K. Ethnic differences in expression of the dysregulated proteins in uterine leiomyomata. *Human Reproduction.* 2006;21(1):57-67. PMID: 16172143. doi: 10.1093/humrep/dei309
15. Ciavattini A, Di Giuseppe J, Stortoni P, Montik N, Giannubilo SR, Litta P, et al. Uterine fibroids: pathogenesis and interactions with endometrium and endomyometrial junction. *Obstet Gynecol Int.* 2013;2013:1-11. PMID: 24163697. PMCID: PMC3791844. doi: 10.1155/2013/173184
16. Laughlin SK, Schroeder JC, Baird DD. New directions in the epidemiology of uterine fibroids. *Semin Reprod Med.* 2010;28(3):204-17. PMID: 20414843. PMCID: PMC5330647. doi: 10.1055/s-0030-1251477
17. Manta L, Suci N, Toader O, Purcărea RM, Constantin A, Popa F. The etiopathogenesis of uterine fibromatosis. *J Med Life.* 2016;9(1):39-45.
18. Dronova VL, Dronov OI, Tesliuk RS. Psykhologichnyi stan patsientok u do ta pisliaoperatsiinomu periodakh z hinekologichnoiu ta khirurhichnoiu patolohiieiu, metody yoho vyznachennia (literaturnyi ohliad prats') [Psychological condition of patients in pre- and postoperative periods with gynecological and surgical pathology, methods of its determination]. *Perynatolohiia ta pediatriia.* 2017;1(69):65-9. [Ukrainian]. doi: 10.15574/PP.2017.69.65
19. Sohn GS, Cho S, Kim YM, Cho CH, Kim MR, Lee SR; Working Group of Society of Uterine Leiomyoma. Current medical treatment of uterine fibroids. *Obstet Gynecol Sci.* 2018;61(2):192-201. PMID: 29564309. PMCID: PMC5854898. doi: 10.5468/ogs.2018.61.2.192
20. Berbets' AM. Zminy snu, hormonal'noho balansu ta tsytokinovoho profilu u vahitnykh z platsentarnoiu nedostatnistiu [Changes in sleep, hormonal balance and cytokine profile in pregnant women with placental insufficiency]. *Zbirnyk naukovykh prats' asotsiatsii akusheriv-hinekologiv Ukrainy.* 2018;1(41):20-5. [Ukrainian]. doi: 10.35278/2664-0767.1(41).2018.171293
21. Tan DX, Xu B, Zhou X, Reiter RJ. Pineal Calcification, Melatonin Production, Aging, Associated Health Consequences and Rejuvenation of the Pineal Gland. *Molecules.* 2018;23(2):301-32. PMID: 29385085. PMCID: PMC6017004. doi: 10.3390/molecules23020301.
22. Berbets' AM. Platsentarna nedostatnist', melatonin, pro- ta protyzapal'ni tsytokiny [Placental insufficiency, melatonin, pro- and anti-inflammatory cytokines]. *Aktual'ni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekologii.* 2018;(1):76-9. [Ukrainian]
23. Bataeva AE, Ledenkova AA, Tikhomirov AA, Abyshova VG. Antagonisty retseptorov progesterona v strukture kompleksnogo organosokhranyayushchego lecheniya miomy matki [Antagonists of progesterone receptors in the structure of complex organ-preserving treatment of uterine fibroids]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2012;(5):115-9. [Russian]

24. Arnao MB, Hernández-Ruiz J. Melatonin and its relationship to plant hormones. *Ann Bot.* 2018;121(2):195-207. PMID: 29069281. PMCID: PMC5808790. doi: 10.1093/aob/mcx114.
25. Pavone D, Clemenza S, Sorbi F, Fambrini M, Petraglia F. Epidemiology and Risk Factors of Uterine Fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;46:3-11. PMID: 29054502. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.09.004
26. Tamura H, Jozaki M, Tanabe M, Shirafuta Y, Mihara Y, Shinagawa M, et al. Importance of Melatonin in Assisted Reproductive Technology and Ovarian Aging. *Int J Mol Sci.* 2020;21(3):11-35. PMID: 32046301. PMCID: PMC7036809. doi: 10.3390/ijms21031135
27. Zare H, Shafabakhsh R, Reiter RJ, Asemi Z. Melatonin is a potential inhibitor of ovarian cancer: molecular aspects. *J Ovarian Res.* 2019;12(1):26-34. PMID: 30914056. PMCID: PMC6434863. doi: 10.1186/s13048-019-0502-8
28. Giuliani E, As-Sanie S, Marsh EE. Epidemiology and management of uterine fibroids. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020;149(1):3-9. PMID: 31960950. doi: 10.1002/ijgo.13102
29. Naz S, Rehman A, Riyaz A, Jehangir F, Naeem S, Iqbal T. Leiomyoma: Its Variants And Secondary Changes A Five-Year Study. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2019;31(2):192-5.
30. Grube M, Neis F, Brucker SY, Kommos S, Andress J, Weiss M, et al. Uterine Fibroids - Current Trends and Strategies. *Surg Technol Int.* 2019;34:257-63.

УДК 618.14-006.36-036.1-07-085.357:612.826.33.015.22

ПОТЕНЦИАЛЬНОЕ ВЛИЯНИЕ МЕЛАТОНИНА НА РАЗВИТИЕ МИОМЫ МАТКИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Соколов Б. В., Юзько О. М.

Резюме. Достаточно длительное время Украина демонстрирует негативную динамику между показателями рождаемости и смертности. Демографическое состояние в любой стране является важным показателем. Поэтому вопросы женского здоровья и способности репродуктивных функций являются значительными и актуальными.

Гиперпластические процессы матки у женщин репродуктивного возраста входят в число наиболее распространенных гинекологических заболеваний. Лейомиома матки - частая доброкачественная пролиферативная патология. Наличие миомы матки приводит к нарушениям репродуктивного здоровья женщин, является одной из причин бесплодия, кроме того значительно влияет на качество жизни пациенток из-за постоянного болевого синдрома, чрезмерных маточных кровотечений, нарушения функции смежных органов. Многие работы подтверждают неблагоприятное течение беременности и послеродового периода у женщин с миомой, а именно: осложненное течение беременности, репродуктивные потери, аномалии родовой деятельности и осложнения после родов.

Несмотря на интенсивную работу ученых, многочисленных исследований, патогенез по сей день остается многогранным и недостаточно понятным.

Цель. Проанализировать современные данные отечественной и зарубежной литературы, по провоцирующим факторам, этиологии и патогенезу миомы матки.

Результаты и выводы. В обзорной статье представлены данные о современных возможностях, новые подходы к лечению и влияния этой патологии на репродуктивный потенциал женщины. Долгое время шишковидная железа с гормоном мелатонином была не изученной и не исследованной. Во время проведения научного поиска были проанализированы данные современной отечественной и зарубежной литературы по потенциальному ингибирующему эффекту мелатонина на клетки миомы матки, и прямое и опосредованное влияние на фертильность. В результате анализа экспериментальных и клинических данных, приведенных в обзоре литературы, можно утверждать о способности мелатонина не только регулировать биологические ритмы, но и перспективно к изучению метаболического и иммуномодулирующего эффектов, а также противоопухолевого его действия, что дает шанс уменьшить количество оперативных вмешательств в данной группе пациенток. Приведенные в обзоре сведения являются основанием предполагать, что мелатонин имеет потенциал в качестве терапевтического средства для клинических испытаний против миомы матки у женщин репродуктивного возраста.

Ключевые слова: репродуктивное здоровье, лейомиома матки, мелатонин, гистерэктомия, эстроген, миометрий, прогестерон.

UDC 618.14-006.36-036.1-07-085.357:612.826.33.015.22

Potential Effects of Melatonin on the Development of Uterine Fibroids in Women of Reproductive Age (Review of Literature)**Sokolov B. V., Yuzko O. M.**

Abstract. For a long time, Ukraine has been showing negative dynamics between birth and death rates. The demographic situation in any country is an important indicator. Therefore, the issue of women's health and ability to reproduce is significant and urgent.

The purpose of the study was to analyze current data from domestic and foreign literature on provoking factors, etiology and pathogenesis of uterine fibroids, new approaches to treatment and the impact of this pathology on a woman's reproductive potential.

Hyperplastic processes of the uterus in women of reproductive age are among the most common gynecological diseases. Uterine leiomyoma is the most common benign proliferative pathology.

The presence of uterine leiomyoma leads to disorders of women's reproductive health, is one of the causes of infertility, in addition, significantly affects the quality of life of the patient due to constant pain, excessive uterine bleeding, dysfunction of adjacent organs. Many studies confirm the unfavorable course of pregnancy and the postpartum period in women with fibroids, namely: complicated pregnancy, reproductive losses, birth defects and postpartum complications.

Despite the intensive work of scientists, the implementation of a large number of studies, the pathogenesis to this day remains multifaceted and poorly understood.

Results and discussion. After analyzing current data from domestic and foreign literature on provoking factors, etiology and pathogenesis of uterine fibroids, the review article presents data on current opportunities, new approaches to treatment and the impact of this pathology on a woman's reproductive potential. For a long time, the pineal gland with the hormone melatonin has not been studied. During the scientific research, the review of the current domestic and foreign literature on the potential inhibitory effect of melatonin on uterine fibroid cells, and the direct and indirect effect on fertility was reviewed and analyzed. As a result of analysis of experimental and clinical data presented in the literature, it can be argued that melatonin has the ability not only to regulate biological rhythms, but also that it is promising to study metabolic and immunomodulatory effects, as well as antitumor effects, which gives us a chance to reduce surgery of this group of patients.

Conclusion. The information presented in the review suggests that melatonin has the potential as a therapeutic agent for clinical trials against uterine leiomyoma in women of reproductive age. Therefore, there is a need to study deeply the etiopathogenesis of uterine leiomyoma and in particular the effect of melatonin on growth, reduction of surgical interventions, the impact on the pre- and postoperative period, and to determine melatonin as a therapeutic drug.

Keywords: reproductive health, uterine leiomyoma, melatonin, hysterectomy, estrogen, myometrium, progesterone.

ORCID and contributionship:Bohdan V. Sokolov: 0000-0001-9103-7033 ^{A, B, C, D}Oleksandr M. Yuzko: 0000-0003-1270-9095 ^{E, F}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR**Bohdan V. Sokolov**

Chernivtsi, Bukovinian State Medical University,
Obstetrics and gynecology Department
4A, Chornomors'ka St. apt. 414, Chernivtsi 58022, Ukraine
tel: +380953878772,
e-mail: sokolov.postbox@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 29.08.2021 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування