



자궁 내 염증이 동반된 임신에서 멜라토닌의 태아 보호 효과에 대한 고찰

김 장 미¹ · 이 지 연²

¹차의과학대학교 의학전문대학원 의학과, ²차의과학대학교 의학전문대학원 산부인과학교실

A Review on the Effects of Melatonin on Fetal Protection during Pregnancy with Intrauterine Inflammation

Jang Mee Kim¹ · Ji Yeon Lee²

¹Department of Medicine, CHA University School of Medicine, Pocheon, Korea

²Department of Obstetrics & Gynecology, CHA Bundang Medical Center, CHA University School of Medicine, Seongnam, Korea

〈ABSTRACT〉

Intrauterine inflammation is defined as the inflammation of the chorion, amnion, and placenta. Untreated inflammation increases the risk of fetal inflammatory response syndrome, which may result in multiorgan diseases involving the brain, cardiovascular system, lung, eye, and intestine. Therefore, controlling inflammation is critical in pregnant women to reduce the risk of diseases. However, there are no safe and effective anti-inflammatory drugs for administration during pregnancy. Although the primary function of melatonin is to control circadian rhythms, it has protective effects against cellular insults occurring from hypoxia, oxidative stress, and inflammation. While animal studies support the effective and safe role of melatonin in improving pregnancy-related morbidities, it leaves plenty of opportunities for clinical studies investigating its anti-inflammatory, antioxidant, and protective effects against insults induced by intrauterine inflammation. Therefore, it will be worthwhile to investigate antenatal supplementation of melatonin in pregnant women with intrauterine inflammation to reduce the incidence of associated comorbidities.

Key Words: Melatonin, Intrauterine inflammation, Fetal injury, Preterm birth

서 론

자궁 내 염증은 양수, 양막, 융모막, 탈락막 혹은 제대 및 태반의 염증을 말한다(Higgins et al., 2016; Kim et al., 2015; Ray & Ray, 2014). 조기진통 또는 조기양막파수

로 인한 조산의 원인 중 약 40%가 자궁 내 염증이다(Lal et al., 2017). 조절되지 않은 자궁 내 염증은 태아의 뇌, 심혈관계, 폐, 눈, 장 등 여러 기관에 질환을 유발하는 태아 염증 반응 증후군을 일으킬 수 있다(Gantert et al., 2010). 따라서 자궁 내 염증이 의심되는 경우 적절한 치료가 필요하다. 그러나 임신부가 전 임신 기간 동안 사용할 수 있는 안전하고 효과적인 항염증제는 아직까지 없다. 비스테로이드 항염증제(nonsteroidal anti-inflammatory drugs)는 태아의 동맥관 수축, 신장 기능 장애 및 태아와 신생아의 지혈 이상을 유발할 수 있다(Østensen, 1998). 한편, 멜라토닌은 임신부와 태아에게 안전한 약물로 알려져 있다. 이 고찰에서 우리는 자궁 내 염증과 관련된 태아 손상의 병태생리를 소개하고 멜라토닌의 항산화 및 항염증 작용이 자궁 내

Corresponding Author: Ji Yeon Lee
Department of Obstetrics & Gynecology, CHA Bundang Medical Center, CHA University School of Medicine, 59 Yatap-ro, Bundang-gu, Seongnam 13496, Korea
Tel: +82-31-780-5315, Fax: +82-31-780-5069
E-mail: lenna@hanmail.net
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6610-0245>
Received: September 27, 2020, Revised: October 13, 2020
Accepted: October 13, 2020

Copyright©2020 by The Korean Society of Maternal and Child Health

염증을 조절하고 태아의 손상을 막을 수 있는지 논의해보려고 한다.

본 론

1. 임신과 멜라토닌

멜라토닌(*N*-acetyl-5-methoxytryptamine)은 주로 송과선에서 생성되나 인체 내 다른 장기들에서도 소량 생성되는 것으로 알려져 있다. 멜라토닌은 장, 피부, 망막, 고환, 난소, 신경아교세포, 림프구, 골수, 소뇌뿐 만 아니라 태반에서도 생성이 된다(Hsu et al., 2019; Tan et al., 2007). 멜라토닌은 혈액과 뇌척수액으로 분비되어 표적기관에 있는 멜라토닌 수용체(MT1 및 MT2)에 결합하여 작용한다(Tricoire et al., 2002). 멜라토닌의 주요 기능은 일주기 및 수면 리듬 조절이다. 멜라토닌은 새벽 2시경 혈중 최고 농도에 도달하고 이후 점차 감소한다(Brzezinski, 1997). 이 외에도 멜라토닌은 체온을 조절하고(Claustrat et al., 2005), 심부 체온을 낮추는 것으로 알려져 있다(Deacon et al., 1994). 멜라토닌은 시상하부-뇌하수체-부신 축 내의 수용체에 작용해 생식 내분비 축을 조절하고 활성화시킬 수 있다(Malpaux et al., 2001). 멜라토닌의 야간 분비는 나이가 들어감에 따라 감소한다(Karasek, 2004).

멜라토닌에는 저산소증, 산화 스트레스 및 염증으로부터 세포 손상을 억제하는 보호효과가 있다(Chung & Han, 2003; Lanoix et al., 2013; Watanabe et al., 2004). 세포가 산화 스트레스를 받으면 멜라토닌은 ROR α 경로를 억제하고 항산화 작용이 있는 슈퍼옥사이드 디스뮤타제(superoxide dismutase)와 글루타티온 퍼옥시다제(glutathione peroxidase)를 생성하여 산화 스트레스를 억제한다(Tomás-Zapico & Coto-Montes, 2005). 임상 연구에서 폐혈증 신생아에게 멜라토닌을 투여한 경우 생존율이 향상되고 산화 스트레스로 인한 손상이 감소했다(El Fragy et al., 2015; Gitto et al., 2001). 또한 멜라토닌은 NF- κ B 및 AP-1의 핵으로의 전위를 억제함으로써 전염증성 사이토카인의 활성을 약화시키고 유도성 산화질소 합성효소(nitric oxide synthase) 및 사이클로옥시게나제(cyclooxygenase-2, COX-2)를 억제한다. 또한 류코트리엔, 프로스타노이드, 프로스타글란딘 및 기타 염증 관련 물질의 발현을 줄인다(Deng et al., 2006; Mauriz et al., 2013).

멜라토닌은 이러한 기전으로 B-세포 림프종 단백질 2(B-cell lymphoma 2)의 발현을 증가시키고 사이토크롬 c를 억제하여 세포 사멸의 핵심 물질인 카스파제(caspase) 3의 활성화를 막는다(Sun et al., 2002).

임신 중 멜라토닌은 임신 24 주부터 점차 상승하기 시작하여 임신 말기에 절정에 도달하고 출산 후 둘째 날에는 임신 전 수준으로 돌아간다(Nakamura et al., 2001). 임신 중 모체의 혈중 멜라토닌이 높은 농도를 유지한다는 것은 멜라토닌이 임신 유지 및 태아 발달에 중요한 생리학적 역할을 하고 있음을 시사한다. 태반은 모체로부터 생성되어 전달된 멜라토닌을 수용하기도 하지만, 직접 멜라토닌을 생성할 수 있다(Nakamura et al., 2001). 태반이 생성되는 초기부터 멜라토닌은 세포융합영양아세포(syncytiotrophoblast) 층의 안정적 유지를 돕고 태반에서 생성되는 활성산소로부터 태아를 보호한다(Myatt & Cui, 2004). 또한 멜라토닌은 태아의 신진대사를 조절하면서 태아의 폐 성숙에 핵심적인 역할을 하는 코티솔 생산에 중요한 역할을 하는 것으로 보인다(McCarthy et al., 2019). 이 외에도 멜라토닌은 태아의 높은 대사 요구를 충족시키기 위해 간에 저장된 포도당과 지방산을 조직으로 전달하는 것을 돕는다(McCarthy et al., 2019). 태아의 뇌 발달 과정에서 멜라토닌 수용체는 뇌의 여러 영역에서 발견된다(Wu et al., 2006). 멜라토닌은 태아의 혈액뇌장벽의 항상성 유지를 위해 자유라디칼을 제거하고, 염증을 줄이고, 흥분 독성을 감소시키는 필수 신경 보호 물질로 여겨진다(Alghamdi et al., 2018). 멜라토닌은 신경 염증으로부터 신경줄기세포를 보호하고 세포사멸을 줄임으로써 신경구 형성을 돕는다(Sagrillo-Fagundes et al., 2016; Song et al., 2015).

2. 조산 예방에 대한 멜라토닌의 효과

자궁 내 염증은 조산을 야기한다. 여러 연구에 따르면 무증상 여성의 양수와 조산은 중기 양수 천자에서 인터루킨-6(interleukin-6, IL-6) 농도가 유의하게 높았다(Wenstrom et al., 1998). 전염증성 사이토카인은 프로스타글란딘(prostaglandin, PG) 생성을 유발해 양막, 탈락막 및 자궁 근육을 자극함으로써 조산을 야기한다(Romero et al., 1991). 이전 연구에서 양수 내 IL-6 및 종양괴사인자(tumor necrosis factor, TNF)- α 농도는 조산 혹은 양수 내 감염이 있는 경우 증가했다. 그리고 이들 전염증성 사이토카인

을 동물 모델에 투여했을 때 조산이 발생했다(Romero et al., 2003). 붉은 털 원숭이를 이용한 실험에서 양수 내로 B 군 연쇄상구균(group B Streptococcus)을 주입했더니 양수 내 IL-6, TNF- α , IL-1 β 이 급격히 상승하고 PG E2 및 F2a가 증가했으며, 이와 더불어 자궁 수축이 발생했다(Gravett et al., 1994). 임신한 쥐의 양막강 내, 자궁 내, 또는 복강 내 지질다당체(lipopolysaccharides, LPS)를 주입한 경우 조기 진통이 발생했다(Domínguez Rubio et al., 2014; Gomez-Lopez et al., 2018).

여러 연구에 따르면 멜라토닌은 자궁 내 염증과 관련된 조산 및 신생아의 이환율을 개선할 수 있다. LPS를 투여 받은 임신 한 쥐의 대부분이 조산했으나 멜라토닌은 조산을 유의하게 줄였고 새끼는 모두 정상 체중으로 태어났다(Domínguez Rubio et al., 2014; Lee et al., 2019b). 이 연구에서 멜라토닌은 자궁 조직에서 LPS로 유도된 PG E2, F2a 및 COX-2 발현의 증가를 유의하게 억제했다(Domínguez Rubio et al., 2014).

3. 자궁 내 염증이 동반된 임신에서 모체-태아 혈류부전을 예방하는 멜라토닌

염증은 혈소판 수를 증가시키고 혈소판의 반응성을 높이며, 항응고 메커니즘의 활동을 억제함으로써 응고를 유도한다(Esmon, 2005). 자궁 내 염증은 태반 혈관계에도 영향을 미쳐 모체-태아 혈류부전 혹은 태반혈류장애를 유발한다. 한 연구에서 임신한 쥐의 자궁 내로 LPS를 주사했을 때 태반에서 섬유소원이 감소하고 혈전 형성이 증가했으며, 모체-태아 혈류부전과 태아 뇌 손상이 초래되었다. 그러나 모체로 투여된 멜라토닌은 응고 활성화에 관여하는 염증을 억제함으로써 태반혈류장애를 개선했다(Eloundou et al., 2019; Yawno et al., 2012). 또한, 멜라토닌은 자궁 내 염증으로 인한 태반 산화 스트레스를 억제함으로써 과응고 상태를 억제하여 태아 뉴런의 세포사멸을 막았다(Lee et al., 2019a).

4. 자궁 내 염증이 동반된 임신에서 태아 및 신생아의 뇌 손상을 예방하는 멜라토닌

양막강 내 세균이나 바이러스(*Escherichia coli*, *Ureaplasma parvum*, 호흡기 세포 융합 바이러스, 거대세포

바이러스)의 주입을 통한 자궁 내 감염과 전염증성 물질(Toll-like receptor [TLR] 2, TLR3, TLR4, IL-1 β , IL-6)의 주입으로 유발한 자궁 내 감염 모두 태반의 전염증성 사이토카인의 발현을 유도한다. 이것은 태아의 혈액뇌 장벽을 가로질러 소교세포와 성상세포를 활성화하여 신경염증을 악화시키고 태아 뇌의 발달에 중요한 희소돌기아교세포 전구세포(pre-oligodendrocytes)와 뉴런을 손상시킨다(Hagberg et al., 2015; McAdams & Juul, 2012).

백질연화증은 뇌성마비 및 지적장애를 유발할 수 있는 뇌 백질 손상의 주요 형태이다(Choi et al., 2016). 백질연화증을 진단받은 미숙아를 대상으로 한 연구에서 76명의 아동(67%)이 뇌성마비를 앓고 있으며 56 명의 아동(57%)이 지적장애를 앓고 있었다. 백질연화증은 백질 주변의 낭포 형성과 확산 신경교증을 동반한 국소 심실 괴사를 특징으로 한다(Choi et al., 2016). 백질연화증의 중요한 발병 기전은 태반 혈관계의 염증 및 이와 연관된 혈류부전이다(Volpe, 2001). 백질연화증을 앓았던 신생아 뇌의 조직 검사에서 TNF- α 및 IL-6가 과발현되어 있었으며(Yoon et al., 1997c), 백질연화증 병변에서 소교 세포의 수가 증가되어 있었다(Folkerth, 2006). 태반 조직검사를 통해 용모양막염이 진단된 조산아에서 임상적 혹은 조직학적으로 진단된 백질연화증의 유병율이 높았으며, 이는 신경염증이 백질연화증의 주요 원인 중 하나임을 뒷받침한다(Wu et al., 2000).

여러 동물 연구에서 백질연화증과 자궁 내 염증 사이의 연관성이 입증되었다. 용모양막염이 동반된 임신에서 태어난 토끼는 사람의 신생아 뇌의 백질연화증 병변과 유사한 백질의 손상을 보였고(Yoon et al., 1997b), 자궁 내 염증이 동반된 쥐에서 태어난 새끼는 백질 내의 2', 3'-사이클릭 뉴클레오타이드 포스포다이에스테라제(2', 3'-cyclic nucleotide phosphodiesterase) 및 수초 단백질 단백질(myelin proteolipid protein)의 감소를 보이고 TNF- α 의 증가를 보였다(Bell & Hallenbeck, 2002).

뇌성마비는 아동기에 발병하나 평생 지속되는 신체장애의 가장 흔한 원인이다(Graham et al., 2016; Stavsky et al., 2017). 뇌성마비 진단을 받은 235 명의 어린이에 대한 코호트 연구에서 뇌성마비와 관련된 가장 흔한 병리 중 하나는 자궁 내 감염(28%)이었다(Strijbis et al., 2006). 임상적 혹은 조직학적 용모양막염 모두 뇌성마비와 밀접한 연관이 있다(Gavilanes et al., 2009; Yoon et al., 1997a).

양수 내 전염증성 사이토카인(TNF- α , IL-1 β , IL-6) 수치가 현저하게 상승한 여성에서 태어난 조산아는 백질연화증이 있었으며, 생후 6 개월 내 뇌성마비가 발생했다(Yoon et al., 1997a).

모체로 투여된 멜라토닌은 자궁 내 염증, 태아 신경의 염증과 산화 스트레스, 뉴런의 세포사멸을 줄일 수 있다. 자궁 내 염증으로 태반 혈관계에 응고 메커니즘이 활성화되고 태아로의 혈류 저하가 발생하면 태아의 허혈성 저산소성 뇌손상 위험이 증가한다. 멜라토닌은 염증으로 유발된 모체-태반 혈류부전을 개선할 수 있다(Lee et al., 2019a). LPS로 유도된 자궁 내 염증 쥐 모델에서 멜라토닌을 모체로 주사했을 때, 자궁과 태반에서 전염증성 사이토카인의 발현이 감소했고, 항염증성 물질의 발현이 증가했다(Lee et al., 2019b). 이와 더불어 멜라토닌은 태아의 대뇌 피질 판에서 신경아세포의 정상적인 신경 세포 분화를 돕고 신경 염증과 뇌손상을 유의하게 개선했다(Lee et al., 2019b). 이와 비슷한 연구에서 자궁 내 염증이 동반된 임신 쥐에 멜라토닌을 모체로 주입한 경우 태반에서 전염증성 사이토카인 및 산화 스트레스가 억제되었으며, 태아 뇌에서 미세아교세포의 활성화가 감소되었다(Lee et al., 2020).

중뇌 동맥 폐색으로 저산소-허혈 손상 및 신경 염증을 유발시킨 쥐 모델에서 멜라토닌의 투여는 대식세포 뇌 침윤을 줄였으며(Chen et al., 2006; Lee et al., 2007; Welin et al., 2007), 전염증성 사이토카인(IL-1 β , TNF- α)의 과도한 분비를 방지했다(Paredes et al., 2008).

5. 자궁 내 염증이 동반된 임신에서 주산기 폐손상을 예방하는 멜라토닌

자궁 내 염증은 태아의 폐 발달 과정에 영향을 주어 비정상적 폐 구조와 폐 기능 이상을 유발할 수 있다. 따라서 자궁 내 염증에 노출된 태아는 출생 후 평생 폐합병증을 겪을 수 있다(Metzger et al., 2008; Villamor-Martinez et al., 2019). 동물실험에서 Ureaplasma 또는 LPS를 모체의 양막강 내 주사했는데 새끼의 폐에서 염증이 발생하고, 폐포 중격의 탄성섬유가 감소했으며, 미성숙한 폐포가 형성되었다. 결국 태아 폐의 종말호흡단위가 적절하게 형성되지 못하여 세동맥과 폐동맥 비대가 발생해 폐혈관 저항이 높아졌다(Collins et al., 2010; Kallapur et al., 2004; Kallapur et al., 2014). 또한 출생 후 많은 산소 공급

로 신생아가 산화 스트레스를 받은 경우 말론디알데히드(malondialdehyde), 산화질소, 지질과산화, 마이엘로퍼옥시다제(myeloperoxidase) 활성이 증가하고 폐의 구조적 변화가 나타났다(Rodrigues Helmo et al., 2018). 임신 28주 전에 조산한 영아에서 기관지폐 이형성증의 발생률은 약 40%이다. 기관지폐 이형성증의 병리학적 소견은 폐포저형성, 폐포 모세혈관의 비정상적인 분포 및 폐 간질 비후 등이다(Husain et al., 1998; Mourani & Abman, 2013; Thibeault et al., 2000). 기관지폐 이형성증의 중요한 위험 요인은 조산, 자궁 내 감염 및 염증이(Goldenberg et al., 2008; Sánchez et al., 2015; Stoll et al., 2010).

한 메타 분석에서 자궁 내 염증에 노출된 아기는 기관지폐 이형성증 위험이 높았다(Villamor-Martinez et al., 2019). 여러 임상 실험과 동물 모델 연구에서 자궁 내 염증에 태아가 노출된 경우 그렇지 않은 경우보다 기관지폐 이형성증 발생 위험이 더 높다는 것을 보여주었다(Balinotti et al., 2010; Collaco & McGrath-Morrow et al., 2018). 메타 분석에 따르면 65개 연구에서 미숙아의 자궁 내 염증 노출은 모든 기관지폐 이형성증과 유의한 연관이 있었으며, 108개의 연구에서는 중등도 및 중증 기관지폐 이형성증과 관련이 있었다(Collaco & McGrath-Morrow et al., 2018). 기관지폐 이형성증과 자궁 내 염증의 상관관계는 많은 연구를 통해 밝혀졌다. 양수, 신생아의 기관지 흡인액 및 혈액에서 IL-6, TNF- α , IL-1 β , IL-8 농도는 기관지폐 이형성증 진단을 받은 경우에 그렇지 않은 경우보다 유의하게 더 높았다(Ambalavanan et al., 2009; Munshi et al., 1997; Yoon et al., 1997a).

멜라토닌은 기관지폐 이형성증 및 호흡곤란 증후군과 같은 신생아 폐 질환에서 관찰되는 산화 스트레스로부터 폐혈관을 보호한다. LPS에 의해 유도된 자궁 내 감염 쥐 모델에서 모체로 투여한 멜라토닌은 태아 폐에서 산화 스트레스와 염증을 줄였으며, 표면활성단백 B의 생성을 촉진하고 폐의 구조적 성숙을 도왔다(Lee et al., 2020). 기관지폐 이형성증의 소견인 폐 간질 비후, 폐포상피의 이형성, 폐포 수 감소와 같은 구조적 변형은 멜라토닌을 투여한 경우 낮은 빈도로 관찰되었다(Bourbon et al., 2005). 산화 스트레스는 폐에 직접적인 조직 손상을 일으켜 급성호흡곤란 증후군을 일으킬 수 있다(Bosma et al., 2010). 기관지폐 이형성증 및 호흡곤란증후군과 같은 영아 폐 질환 쥐 모델에서, 고농도의 산소에 노출된 신생아 쥐에 멜라토닌을 투

여한 경우 폐의 조직 손상이 현저하게 감소했다(Pan et al., 2009). 이 연구는 멜라토닌이 산소 독성 및 산화 스트레스에 의해 매개되는 폐 손상을 줄임으로써 주산기 폐 손상을 예방하고 신생아의 예후를 향상시킬 수 있음을 보여주었다. 사람을 대상으로 한 한 연구에서 생후 6 시간 이내 호흡곤란증후군을 진단받은 신생아에게 멜라토닌을 투여한 다음 신생아의 혈액을 분석했다. 그 결과 멜라토닌군에서 투여 후 24시간, 72시간 및 7일 뒤의 IL-6, IL-8 및 TNF- α 농도가 대조군에 비해 현저히 낮음을 확인했다(Gitto et al., 2004a). 이 연구는 멜라토닌이 호흡곤란증후군으로 유발되는 신생아의 전신성 염증 반응을 줄이기 위해 잠재적으로 사용될 수 있음을 보여주었다.

6. 멜라토닌의 치료 효과에 대한 임상 시험

멜라토닌의 효과를 평가하는 임상 시험이 최근 몇 가지 진행되고 있다. 조산, 태아 성장 제한, 신생아 패혈증, 저산소성 허혈성 뇌병증 및 기관지폐 이형성증과 같은 임신 관련 합병증의 결과와 관련된 이환율이 있는 신생아 및 유아에 초점을 맞춘 연구들이 있다. 신생아의 백질에서 산화 스트레스와 뇌 손상을 줄이고 신경 발달 및 기능을 개선하는데 있어 멜라토닌의 효능을 입증하려는 연구들이 있다. 어떤 연구들에서는 멜라토닌은 전 염증성 사이토카인을 줄여 미숙아의 만성폐질환을 예방할 수 있는 잠재력을 보여주었다(Gitto et al., 2004a; Olegário et al., 2013). 또한 멜라토닌을 투여한 경우 신생아의 기흉, 괴사성 대장염, 조기막병증, 패혈증과 같은 위험을 줄인 임상 결과를 보여준 연구도 있다(Gitto et al., 2005). 임상 연구 신생아와 영아에서 멜라토닌 치료를 통해 이환율이 개선되었음을 입증했다. 그러나 아직까지 멜라토닌이 임신부에게 미치는 영향과 임신 관련 합병증 발생률에 대한 충분한 임상 시험은 없는 상태이다.

결론

임신 중 모체로의 멜라토닌 투여로 자궁 내 염증으로 인한 전염증성 사이토카인, 산화 스트레스 및 저산소증으로 인해 발생할 수 있는 태아 손상을 예방할 수 있는 것으로 보인다. 여러 동물 연구가 멜라토닌이 임신 관련 주산기 이환율을 개선하는 데 효과적이고 안전한 약물임을 뒷받침하고

있다. 추후 인간 대상 연구가 충분히 뒷받침된다면 자궁 내 염증과 관련된 태아 합병증의 발생을 줄이기 위해 임신 중 자궁 내 염증이 의심되는 경우 산전에 임신부에게 멜라토닌 투여를 기대해 볼 수 있겠다.

이해관계(CONFLICT OF INTEREST)

저자들은 이 논문과 관련하여 이해관계의 충돌이 없음을 명시합니다.

감사의 글 및 알림(ACKNOWLEDGMENTS)

이 연구는 한국연구재단의 지원을 받았습니다(NRF-2020R1C1C1012873).

REFERENCES

- Alghamdi BS. The neuroprotective role of melatonin in neurological disorders. *J Neurosci Res* 2018;96:1136-49.
- Ambalavanan N, Carlo WA, D'Angio CT, McDonald SA, Das A, Schendel D, et al. Cytokines associated with bronchopulmonary dysplasia or death in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2009;123:1132-41.
- Balinotti JE, Chakr VC, Tiller C, Kimmel R, Coates C, Kislring J, et al. Growth of lung parenchyma in infants and toddlers with chronic lung disease of infancy. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:1093-7.
- Bell MJ, Hallenbeck JM. Effects of intrauterine inflammation on developing rat brain. *J Neurosci Res* 2002;70:570-9.
- Bosma KJ, Taneja R, Lewis JF. Pharmacotherapy for prevention and treatment of acute respiratory distress syndrome. *Drugs* 2010;70:1255-82.
- Bourbon J, Boucherat O, Chailley-Heu B, Delacourt C. Control mechanisms of lung alveolar development and their disorders in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res* 2005; 57:38-46.
- Brzezinski A. Melatonin in Humans. *N Engl J Med* 1997;336: 186-95.
- Chen HY, Chen TY, Lee MY, Chen ST, Hsu YS, Kuo YL, et al. Melatonin decreases neurovascular oxidative/nitrosative damage and protects against early increases in the blood-brain barrier permeability after transient focal cerebral ischemia in mice. *J Pineal Res* 2006;41:175-82.
- Choi JY, Rha DW, Park ES. The effects of the severity of periventricular leukomalacia on the neuropsychological outcomes of preterm children. *J Child Neurol* 2016;31:

- 603–12.
- Chung SY, Han SH. Melatonin attenuates kainic acid-induced hippocampal neurodegeneration and oxidative stress through microglial inhibition. *J Pineal Res* 2003;34:95–102.
- Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev* 2005;9:11–24.
- Collaco JM, McGrath-Morrow SA. Respiratory phenotypes for preterm infants, children, and adults: bronchopulmonary dysplasia and more. *Ann Am Thorac Soc* 2018;15:530–8.
- Collins JJP, Kallapur SG, Knox CL, Nitsos I, Polglase GR, Pillow JJ, et al. Inflammation in fetal sheep from intra-amniotic injection of *Ureaplasma parvum*. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2010;299:L852–60.
- Deacon S, English J, Arendt J. Acute phase-shifting effects of melatonin associated with suppression of core body temperature in humans. *Neurosci Lett* 1994;178:32–4.
- Deng WG, Tang ST, Tseng HP, Wu KK. Melatonin suppresses macrophage cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase expression by inhibiting p52 acetylation and binding. *Blood* 2006;108:518–24.
- Domínguez Rubio AP, Sordelli MS, Salazar AI, Aisemberg J, Bariani MV, Cella M, et al. Melatonin prevents experimental preterm labor and increases offspring survival. *J Pineal Res* 2014;56:154–62.
- El Fragy M, El-sharkawy HM, Attia GF. Use of melatonin as an adjuvant therapy in neonatal sepsis. *J Neonatal Perinatal Med* 2015;8:227–32.
- Eloundou SN, Lee J, Wu D, Lei J, Feller MC, Ozen M, et al. Placental malperfusion in response to intrauterine inflammation and its connection to fetal sequelae. *PLoS One* 2019;14:e0214951.
- Esmon CT. The interactions between inflammation and coagulation. *Br J Haematol* 2005;131:417–30.
- Folkert RD. Periventricular leukomalacia: overview and recent findings. *Pediatr Dev Pathol* 2006;9:3–13.
- Gantert M, Been JV, Gavilanes AW, Garnier Y, Zimmermann LJ, Kramer BW. Chorioamnionitis: a multiorgan disease of the fetus? *J Perinatol* 2010;30:S21–30.
- Gavilanes AW, Strackx E, Kramer BW, Gantert M, Van den Hove D, Steinbusch H, et al. Chorioamnionitis induced by intraamniotic lipopolysaccharide resulted in an interval-dependent increase in central nervous system injury in the fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:437.e1–8.
- Gitto E, Karbownik M, Reiter RJ, Tan DX, Cuzzocrea S, Chiurazzi P, et al. Effects of melatonin treatment in septic newborns. *Pediatr Res* 2001;50:756–60.
- Gitto E, Reiter RJ, Amodio A, Romeo C, Cuzzocrea E, Sabatino G, et al. Early indicators of chronic lung disease in preterm infants with respiratory distress syndrome and their inhibition by melatonin. *J Pineal Res* 2004a;36:250–5.
- Gitto E, Reiter RJ, Cordaro SP, La Rosa M, Chiurazzi P, Trimarchi G, et al. Oxidative and inflammatory parameters in respiratory distress syndrome of preterm newborns: beneficial effects of melatonin. *Am J Perinatol* 2004b;21:209–16.
- Gitto E, Reiter RJ, Sabatino G, Buonocore G, Romeo C, Gitto P, et al. Correlation among cytokines, bronchopulmonary dysplasia and modality of ventilation in preterm newborns: improvement with melatonin treatment. *J Pineal Res* 2005;39:287–93.
- Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008;371:75–84.
- Gomez-Lopez N, Romero R, Arenas-Hernandez M, Panaitescu B, Garcia-Flores V, Mial TN, et al. Intra-amniotic administration of lipopolysaccharide induces spontaneous preterm labor and birth in the absence of a body temperature change. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018;31:439–46.
- Graham HK, Rosenbaum P, Paneth N, Dan B, Lin JP, Damiano DL, et al. Cerebral palsy. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:15082.
- Gravett MG, Witkin SS, Haluska GJ, Edwards JL, Cook MJ, Novy MJ. An experimental model for intraamniotic infection and preterm labor in rhesus monkeys. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:1660–7.
- Hagberg H, Mallard C, Ferriero DM, Vannucci SJ, Levison SW, Vexler ZS, et al. The role of inflammation in perinatal brain injury. *Nat Rev Neurol* 2015;11:192–208.
- Higgins RD, Saade G, Polin RA, Grobman WA, Buhimschi IA, Watterberg K, et al. Evaluation and management of women and newborns with a maternal diagnosis of chorioamnionitis: summary of a workshop. *Obstet Gynecol* 2016;127:426–36.
- Hsu CN, Huang LT, Tain YL. Perinatal use of melatonin for offspring health: focus on cardiovascular and neurological diseases. *Int J Mol Sci* 2019;20:5681.
- Husain AN, Siddiqui NH, Stocker JT. Pathology of arrested acinar development in postsurfactant bronchopulmonary dysplasia. *Hum Pathol* 1998;29:710–7.
- Kallapur SG, Bachurski CJ, Cras TDL, Joshi SN, Ikegami M, Jobe AH. Vascular changes after intra-amniotic endotoxin in preterm lamb lungs. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004;287:L1178–85.
- Kallapur SG, Presicce P, Rueda CM, Jobe AH, Chougnet CA. Fetal immune response to chorioamnionitis. *Semin Reprod Med* 2014;32:56–67.
- Karasek M. Melatonin, human aging, and age-related diseases. *Exp Gerontol* 2004;39:1723–9.
- Kim CJ, Romero R, Chaemsaitong P, Chaiyasit N, Yoon BH, Kim YM. Acute chorioamnionitis and funisitis: definition,

- pathologic features, and clinical significance. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213:S29–52.
- Lal CV, Xu X, Jackson P, Atkinson TP, Faye–Petersen OM, Kandasamy J, et al. Ureaplasma infection–mediated release of matrix metalloproteinase–9 and PGP: a novel mechanism of preterm rupture of membranes and chorioamnionitis. *Pediatr Res* 2017;81:75–9.
- Lanoix D, Lacasse AA, Reiter RJ, Vaillancourt C. Melatonin: the watchdog of villous trophoblast homeostasis against hypoxia/reoxygenation–induced oxidative stress and apoptosis. *Mol Cell Endocrinol* 2013;381:35–45.
- Lee JY, Li S, Shin NE, Na Q, Dong J, Jia B, et al. Melatonin for prevention of placental malperfusion and fetal compromise associated with intrauterine inflammation–induced oxidative stress in a mouse model. *J Pineal Res* 2019a;67:e12591.
- Lee JY, Na Q, Shin N, Shin HE, Kang Y, Chudnovets A, et al. Melatonin for prevention of fetal lung injury associated with intrauterine inflammation and for lung maturation. *J Pineal Res* 2020;69:e12687.
- Lee JY, Song H, Dash O, Park M, Shin NE, McLane MW, et al. Administration of melatonin for prevention of preterm birth and fetal brain injury associated with premature birth in a mouse model. *Am J Reprod Immunol* 2019b;82:e13151.
- Lee MY, Kuan YH, Chen HY, Chen TY, Chen ST, Huang CC, et al. Intravenous administration of melatonin reduces the intracerebral cellular inflammatory response following transient focal cerebral ischemia in rats. *J Pineal Res* 2007;42:297–309.
- Malpoux B, Migaud M, Tricoire H, Chemineau P. Biology of mammalian photoperiodism and the critical role of the pineal gland and melatonin. *J Biol Rhythms* 2001;16:336–47.
- Mauriz JL, Collado PS, Veneroso C, Reiter RJ, González–Gallego J. A review of the molecular aspects of melatonin's anti–inflammatory actions: recent insights and new perspectives. *J Pineal Res* 2013;54:1–14.
- McAdams RM, Juul SE. The role of cytokines and inflammatory cells in perinatal brain injury. *Neurol Res Int* 2012;2012:561494.
- McCarthy R, Jungheim ES, Fay JC, Bates K, Herzog ED, England SK. Riding the rhythm of melatonin through pregnancy to deliver on time. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019;10:616.
- Metzger RJ, Klein OD, Martin GR, Krasnow MA. The branching programme of mouse lung development. *Nature* 2008;453:745–50.
- Mourani PM, Abman SH. Pulmonary vascular disease in bronchopulmonary dysplasia: pulmonary hypertension and beyond. *Curr Opin Pediatr* 2013;25:329–37.
- Munshi UK, Niu JO, Siddiq MM, Parton LA. Elevation of interleukin–8 and interleukin–6 precedes the influx of neutrophils in tracheal aspirates from preterm infants who develop bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 1997;24:331–6.
- Myatt L, Cui X. Oxidative stress in the placenta. *Histochem Cell Biol* 2004;122:369–82.
- Nakamura Y, Tamura H, Kashida S, Takayama H, Yamagata Y, Karube A, et al. Changes of serum melatonin level and its relationship to feto–placental unit during pregnancy. *J Pineal Res* 2001;30:29–33.
- Olegário JG, Silva MV, Machado JR, Rocha LP, Reis MA, Guimarães CS, et al. Pulmonary innate immune response and melatonin receptors in the perinatal stress. *Clin Dev Immunol* 2013;2013:340959.
- Østensen M. Nonsteroidal anti–inflammatory drugs during pregnancy. *Scand J Rheumatol* 1998;27:128–32.
- Pan L, Fu JH, Xue XD, Xu W, Zhou P, Wei B. Melatonin protects against oxidative damage in a neonatal rat model of bronchopulmonary dysplasia. *World J Pediatr* 2009;5:216–21.
- Paredes SD, Korkmaz A, Manchester LC, Tan DX, Reiter RJ. Phytomelatonin: a review. *J Exp Bot* 2008;60:57–69.
- Ray A, Ray S. Antibiotics prior to amniotomy for reducing infectious morbidity in mother and infant. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(10):CD010626.
- Rodrigues Helmo F, Etchebehere RM, Bernardes N, Meirelles MF, Galvão Petrini C, Penna Rocha L, et al. Melatonin treatment in fetal and neonatal diseases. *Pathol Res Pract* 2018;214:1940–51.
- Romero R, Chaiworapongsa T, Espinoza J. Micronutrients and intrauterine infection, preterm birth and the fetal inflammatory response syndrome. *J Nutr* 2003;133:1668S–1673S.
- Romero R, Mazor M, Manogue K, Oyarzun E, Cerami A. Human decidua: a source of cachectin–tumor necrosis factor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991;41:123–7.
- Sagrillo–Fagundes L, Assunção Salustiano EM, Yen PW, Soliman A, Vaillancourt C. Melatonin in pregnancy: effects on brain development and CNS programming disorders. *Curr Pharm Des* 2016;22:978–86.
- Sánchez A, Calpena AC, Clares B. Evaluating the oxidative stress in inflammation: role of melatonin. *Int J Mol Sci* 2015;16:16981–7004.
- Song J, Kang SM, Lee KM, Lee JE. The protective effect of melatonin on neural stem cell against LPS–induced inflammation. *Biomed Res Int* 2015;2015:854359.
- Stavsky M, Mor O, Mastroli SA, Greenbaum S, Than NG, Erez O. Cerebral palsy—trends in epidemiology and recent development in prenatal mechanisms of disease, treatment, and prevention. *Front Pediatr* 2017;5:21.
- Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*

- 2010;126:443–56.
- Strijbis EMM, Oudman I, van Essen P, MacLennan AH. Cerebral palsy and the application of the International Criteria for Acute Intrapartum Hypoxia. *Obstet Gynecol* 2006;107:1357–65.
- Sun FY, Lin X, Mao LZ, Ge WH, Zhang LM, Huang YL, et al. Neuroprotection by melatonin against ischemic neuronal injury associated with modulation of DNA damage and repair in the rat following a transient cerebral ischemia. *J Pineal Res* 2002;33:48–56.
- Tan DX, Manchester LC, Terron MP, Flores LJ, Reiter RJ. One molecule, many derivatives: A never-ending interaction of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species? *J Pineal Res* 2007;42:28–42.
- Thibeault DW, Mabry SM, Ekekezie II, Truog WE. Lung elastic tissue maturation and perturbations during the evolution of chronic lung disease. *Pediatrics* 2000;106:1452–9.
- Tomás-Zapico C, Coto-Montes A. A proposed mechanism to explain the stimulatory effect of melatonin on antioxidative enzymes. *J Pineal Res* 2005;39:99–104.
- Tricoire H, Locatelli A, Chemineau P, Malpoux B. Melatonin enters the cerebrospinal fluid through the pineal recess. *Endocrinology* 2002;143:84–90.
- Villamor-Martinez E, Álvarez-Fuente M, Ghazi AMT, Degraeuwe P, Zimmermann LJI, Kramer BW, et al. Association of chorioamnionitis with bronchopulmonary dysplasia among preterm infants: a systematic review, meta-analysis, and metaregression. *JAMA Netw Open* 2019;2:e1914611.
- Volpe JJ. Neurobiology of periventricular leukomalacia in the premature infant. *Pediatr Res* 2001;50:553–62.
- Watanabe K, Wakatsuki A, Shinohara K, Ikenoue N, Yokota K, Fukaya T. Maternally administered melatonin protects against ischemia and reperfusion-induced oxidative mitochondrial damage in premature fetal rat brain. *J Pineal Res* 2004;37:276–80.
- Welin AK, Svedin P, Lapatto R, Sultan B, Hagberg H, Gressens P, et al. Melatonin reduces inflammation and cell death in white matter in the mid-gestation fetal sheep following umbilical cord occlusion. *Pediatr Res* 2007;61:153–8.
- Wenstrom KD, Andrews WW, Hauth JC, Goldenberg RL, Dubard MB, Cliver SP. Elevated second-trimester amniotic fluid interleukin-6 levels predict preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:546–50.
- Wu YH, Zhou JN, Balesar R, Unmehopa U, Bao A, Jockers R, et al. Distribution of MT1 melatonin receptor immunoreactivity in the human hypothalamus and pituitary gland: Colocalization of MT1 with vasopressin, oxytocin, and corticotropin-releasing hormone. *J Comp Neurol* 2006;499:897–910.
- Wu YW, Colford J, John M. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: a meta-analysis. *JAMA* 2000;284:1417–24.
- Yawno T, Castillo-Melendez M, Jenkin G, Wallace EM, Walker DW, Miller SL. Mechanisms of melatonin-induced protection in the brain of late gestation fetal sheep in response to hypoxia. *Dev Neurosci* 2012;34:543–51.
- Yoon BH, Jun JK, Romero R, Park KH, Gomez R, Choi JH, et al. Amniotic fluid inflammatory cytokines (interleukin-6, interleukin-1 β , and tumor necrosis factor- α), neonatal brain white matter lesions, and cerebral palsy. *Am J Obstet Gynecol* 1997a;177:19–26.
- Yoon BH, Kim CJ, Romero R, Jun JK, Park KH, Choi ST, et al. Experimentally induced intrauterine infection causes fetal brain white matter lesions in rabbits. *Am J Obstet Gynecol* 1997b;177:797–802.
- Yoon BH, Romero R, Kim CJ, Koo JN, Choe G, Syn HC, et al. High expression of tumor necrosis factor- α and interleukin-6 in periventricular leukomalacia. *Am J Obstet Gynecol* 1997c;177:406–11.