

ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 57.052

**МЕЛАТОНИН И ДЕТОРОЖДЕНИЕ.
ЧАСТЬ 1. ДОИМПЛАНТАЦИОННЫЙ ПЕРИОД И ИМПЛАНТАЦИЯ****А.Ю. Молчанов, М.Г. Ивановская****(кафедра эмбриологии, e-mail:img@genebee.msu.su)*

Мелатонин (М) — гормон, вырабатываемый у наземных позвоночных и человека в эндокринной железе — эпифизе. Установлено, что одной из основных функций М является синхронизация работы всех органов, регуляция сезонных и суточных ритмов их физиологической активности. Функция синхронизации и ритмовождения осуществляется в соответствии с суточным ритмом экспрессии М, зависящим от продолжительности дня и ночи. М способен влиять на рост, развитие и физиологическую активность различных типов клеток подобно ростовым факторам, воздействуя на механизмы сигнальных путей и каскадов. Подтверждено, что процессы зачатия, беременности и деторождения напрямую зависят от ритма и профиля секреции эпифизарного гормона М в организме. В данном обзоре предпринята попытка объединить имеющиеся литературные данные об участии М в различных физиологических процессах в течение доимплантационного и постимплантационного периодов жизни организма, его позитивном и негативном воздействии на этапах полового созревания.

Ключевые слова: мелатонин, беременность, гаметогенез, оплодотворение, имплантация.

Мелатонин (М) — гормон, вырабатываемый у наземных позвоночных и человека в эндокринной железе — эпифизе. Установлено, что одной из основных функций М является синхронизация работы всех органов организма, регуляция сезонных и суточных ритмов их физиологической активности. М способен влиять на рост, развитие и физиологическую активность различных типов клеток, подобно ростовым факторам, воздействуя на механизмы сигнальных путей и каскадов. Функция синхронизации и ритмовождения осуществляется в соответствии с суточным ритмом экспрессии М, зависящим от продолжительности дня и ночи. Максимальный уровень экспрессии М приходится на ночные часы (с 23:00 до 5:00), минимальный — на утренние часы. Различие концентраций достигает одного порядка. Биологический предшественник М — серотонин — накапливается в эпифизе в течение всего светового дня и не секретируется в кровь. В ночные часы клетки эпифиза — пинеалоциты — с помощью специфических ферментов превращают серотонин в М.

На мембранах практически всех клеток обнаружены рецепторы к М. В настоящее время все чаще его называют самым сильным природным антиоксидантом, иммуномодулятором и регулятором клеточной активности, а также важнейшим звеном в физиологии репродукции и эмбриологии человека и животных. Подтверждено, что процессы зачатия, беремен-

ности и деторождения напрямую зависят от ритма и уровня секреции гормона мелатонина в организме. В данном обзоре предпринята попытка объединить имеющиеся в литературные данные об участии М в различных физиологических процессах в течение доимплантационного и постимплантационного периодов, позитивных и негативных эффектов действия М на этапы полового созревания, гаметогенеза, оплодотворения и имплантации (первая часть обзора), а также его эффект на различные этапы беременности и роды (вторая часть обзора).

Половое созревание

Половое созревание (пубертация) — сложный процесс комплексных изменений в организме человека, вследствие которых он становится способным к продолжению рода. Половое созревание запускается с помощью гормональных сигналов из отделов промежуточного мозга к половым железам: яичкам у мальчиков и яичникам у девочек, образуя гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось (ГГГ ось). ГГГ ось активна в течение эмбрионального периода вплоть до момента рождения. Но от момента рождения до 10—12-летнего возраста остается неактивной. Ее активация соответствует началу полового созревания человека. Реактивация ГГГ оси проявляет себя как восстановление активного синтеза гонадотропного релизинг-гормона (ГТРГ), увеличение секреции

*НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского МГУ имени М.В. Ломоносова, 119991, г. Москва.

лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) передней доли гипофиза. М влияет на процессы реактивации и последующей активности. Доказано, что в препубертатный период (до полового созревания) концентрация М слишком велика и запуск гипоталамической активности невозможен [1]. Однако на 9—10-м году жизни концентрация М в сыворотке крови человека понижается до 500 фмоль/мл, а количество рецепторов к М в клетках гипофиза уменьшается. Благодаря этому запускается триггерный сигнал к началу развития процессов пубертации [2].

Возрастное понижение концентрации М не зависит от увеличения массы тела, но напрямую связано с общим развитием организма [3]. Сейчас стало ясно, что высокая концентрация М у детей приводит к недостаточной секреции гонадотропина, гипофункции и слабому развитию яичников [4]. Высокая ночная концентрация М обнаружена у детей с запаздывающим половым созреванием по сравнению с нормой [5], в то же время низкий уровень М обнаружен у детей с ранним половым созреванием [4].

М адаптирует секрецию гонадотропина и пролактина в соответствии с суточным фотопериодом [6, 7]. Генная экспрессия и пульсирующая секреция ГТРГ, контролирующего секрецию ЛГ и ФСГ, регулируются М и обладают цикличностью в 24 часа [8]. У женщин, в крови которых была обнаружена высокая концентрация М, наблюдалось ослабление функции гипоталамуса (гипоталамическая аменорея) с пониженным уровнем пульсирующей секреции ГТРГ [14] и ЛГ [9], что в свою очередь влияет на состояние фолликулов [10, 11]. Благодаря высокому распространению специфических рецепторов и сайтов связывания М на клеточной и ядерной мембранах многие клетки и ткани могут координировать свою работу согласно изменению концентрации этого гормона. Из последних работ стало известно, что М, присутствующий и в органах женского репродуктивного тракта, участвует также в понижении степени окислительного стресса в фолликулах яичников и защищает ооциты от повреждающего действия свободных радикалов [12, 13]. Уровень концентрации М в крови имеет также и сезонные колебания: максимум в конце осени, зимой и минимум в летние месяцы, что накладывает свой отпечаток на сезонные колебания фертильности женщины [14].

Гаметогенез

Гаметогенез, или предзародышевое развитие, — процесс созревания половых клеток, или гамет. Процесс созревания и формирования подвижных сперматозоидов в семенниках принято называть — *сперматогенезом*. Оогенез — процесс роста и созревания яйцеклетки в яичниках.

Процесс гаметогенеза также протекает под контролем гормонов ГГГ оси и специализированных фолликулярных клеток гонад. В отсутствие гормональной

стимуляции развитие и созревание гамет не происходит. Основными гормонами гаметогенеза являются ФСГ, ЛГ, тестостерон, прогестерон, эстроген.

Процесс гаметогенеза сопряжен с интенсивными процессами клеточной смерти (апоптоза) и клеточной пролиферации, что в свою очередь является источником образования большого количества активных форм кислорода (АФК). Но среда развития клеток является относительно изолированной (в семенниках развитие сперматозоидов протекает в компартментах клеток Сертоли, а в яичниках — внутри фолликула), так что она резко нуждается в антиоксидантах (энзимах и простых веществах). В данных условиях именно М является наиболее оптимальным веществом-антиоксидантом, так как его окисленные метаболиты уже не способны к окислению других веществ [14].

Установлено, что в физиологической концентрации (20—200 фМ/мл) М оказывает положительное действие на созревание и развитие гамет, а также на их активность, жизнеспособность и сохранность генетического материала [12]. Сохранность генетического материала обоих типов гамет, а также подвижность сперматозоидов повышаются за счет мягкой антиоксидантной и пролиферативной функций эпифизарного гормона. М участвует в контроле сезонных изменений роста, развития и созревания фолликулов, транслируя информацию об изменениях суточного фотопериодизма [15]. Активируя или ингибируя МАРК-каскад, М регулирует восприимчивость фолликулярных клеток к гонадотропинам. В данном случае эпифизарный гормон выполняет свою биоритмологическую и пролиферативную функции.

Противодействуя возрастанию уровня окислительного стресса, М повышает качество ооцитов и приводит к увеличению уровня оплодотворения и имплантации эмбриона. Изучение состава фолликулярной жидкости показало, что высокий уровень деградации ооцитов целиком коррелирует с повышенным содержанием 8-оксоГ (8-гидрокси-2-диоксигуанозина) в этой жидкости.

За счет своих иммуномодулирующей и пролиферативной функций М поддерживает способность эндометрия к имплантации [16]. Действуя через цАМФ-сигналинг, эпифизарный гормон опосредованно задействован в комплексной регуляции ритмичности и амплитуды сокращения миометрии. М регулирует сезонные и суточные колебания сексуальной активности и фертильности женщины.

В работе мужской половой системы М играет роль суточного и сезонного координатора активности сперматогенеза. Как на мембране гранулезных клеток фолликулов, так и на клетках Лейдига (источник тестостерона) и Сертоли и эпидидимуса обнаружены рецепторы М — МТ₁ и МТ₂ [17]. М, влияя на пероксидазную активность сперматозоидов, способен продлевать время подвижности сперматозоидов *in vitro*, снижая их активность [18]. Длительное применение М, повышая локальный баланс тестос-

стерона/ E_2 , наоборот, приводит к образованию менее жизнестойких сперматозоидов с повышенном уровнем аномалий [19]. М определяет пики экспрессии и секреции половых гормонов. На примере мышей, нокаутных по генам рецепторов к М, показано, что именно он влияет на суточную экспрессию тестостерона, эстрадиол-17 β и пролактин. М оказывает отрицательное воздействие на злокачественное перерождение клеток простаты [20].

Учитывая результаты многих работ по эмбриогенезу, можно заключить, что положительное влияние М на гаметогенез обусловлено его участием в блокировании деструктивного воздействия АФК на генетический материал гамет. Причем действие М заключается в прямой реакции нейтрализации активных радикалов кислорода и азота, накапливающихся в клетке. Регуляторная роль М осуществляется за счет его связывания с рецепторами, моделирующими уровень экспрессии различных генов, вовлеченных в гаметогенез.

Доимплантационный период

Оплодотворение — слияние мужской и женской гамет, объединение генетического материала и образование зиготы. Оплодотворение в норме происходит в дистальном конце трубы через несколько часов после овуляции.

Важно отметить, что овуляция происходит именно в ночные часы, когда концентрация М в плазме крови максимальна. На этапе миграции гаметы максимально подвержены возможным негативным воздействиям токсичных агентов, таких, как никотин, алкоголь, лекарственные средства, элементы бытовой химии. Максимальный уровень М, по-видимому, необходим для сохранности генетического материала в ночные часы [18]. Слияние же гамет приходится на время максимальной концентрации эстрогена, т.е. на 15:00—18:00 ч, и минимальной концентрации М.

Показано, что М в дозе 100 пМ/мл понижает уровень активных форм кислорода АФК, что проявляет себя в пролонгированном этапе культивирования партеногенетических бластоцист свиньи, сперматозоидов млекопитающих и человека в обычной среде и среде с добавлением перекиси водорода в летальной концентрации. ПЦР (полимеразная цепная реакция) анализ показал, что уровень экспрессии гена Bcl-xl и Oct-4 значительно выше, а Вах ниже в клетках особей, культивируемых в среде с добавлением одновременно и источников АФК, и мелатонина, чем в контрольной группе.

Защитная функция М подтверждается следующими экспериментами. Установлено, что при культивировании эмбрионов мышей до созревания в среде с содержанием перекиси водорода (конц. H_2O_2 — 300 мкл/мл), вызывающей окислительный стресс и накопление 8-оксоG, развитие эмбриона блокирует-

ся. Но при добавлении М в ту же среду блок развития не возникает [21].

Имплантация — внедрение эмбриона в слизистую матки человека. Имплантация начинается примерно через 6—8 дней после оплодотворения, когда трофобласт контактирует с эндометрием и высвобождаются протеолитические ферменты. Данные о влиянии М на процесс имплантации немногочисленны.

Есть сведения о том, что М способен участвовать в подготовке эндометрия благодаря установлению необходимого гормонального статуса, определять сезонность возрастания и угасания рецептивной способности эндометрия, что особенно ярко выражено на примере сезонно размножающихся животных.

У женщин М координирует и регулирует ритмику гормонального статуса как в течение суток, так и в течение всего менструального цикла [22]. М способен напрямую влиять на клетки органов женского репродуктивного тракта (клетки эндометрия) и регулировать секрецию половых стероидных гормонов у млекопитающих [23], в том числе и у людей [15, 24]. Контроль над состоянием эндометрия М осуществляет в течение всего цикла, с момента начала менструации на фолликулярной стадии и до конца лютеиновой фазы [22].

Феномен, известный как менструация, главным образом эндометриальное событие, запускаемое снижением концентрации прогестерона. Природа данного явления и биохимические основы изменений, происходящих в эндометрии во время менструации, понятны лишь частично. Но нельзя отрицать того, что во второй стадии фолликулярной фазы происходит вспышка пролиферативной активности клеток эндометрия и их подготовки к процессу имплантации эмбриона. В данном процессе участвуют факторы роста EGF (эпидермальный фактор роста), VGF (фактор роста сосудов) и другие цитокины и простагландины, на синтез которых также влияет М.

Концентрация М в течение менструального цикла не одинакова [25]. Она претерпевает значительные изменения. У женщин, достигших половой зрелости, вплоть до периода менопаузы, утренние концентрации М значительно ниже в лютеиновую фазу по сравнению с фолликулярной [26]. М корректирует как секрецию гормонов ГТРГ, ФСГ, ЛГ, эстрогена, прогестерона и др., так и модулирует трансдукцию сигнала данных гормонов в органах-мишенях (ядра гипоталамуса, клетки эндометрия, клетки коркового слоя надпочечников и клетки гранулёзы), тем самым координируя и регулируя ритмику клеточной активности.

У пациенток с выраженным предменструальным дистрофическим синдромом (ПДС) наблюдался сдвиг в циклике суточной экспрессии М. Его ночная секреция была ниже и наступала раньше, чем у женщин с физиологически нормальным циклом. При этом амплитуда изменения концентрации эпифизарного гормона в течение дня также была ниже, чем у женщин контрольной группы [26]. В течение этого пе-

риода наблюдались осложнения общего характера, такие, как нарушение сна, изменения настроения, нарушение аппетита, снижение работоспособности. Недостаток М, связанный с тем, что человек работает в ночные часы, приводит к уменьшению продолжительности менструального цикла до 25 дней и меньше. Полное отсутствие пинеального М, наоборот, приводит к удлинению цикла.

В работе [27] показано, что М необходим для успешной имплантации эмбриона. На пинеалэктомизированных крысах установлено, что механизм такого воздействия может быть двойственным — за счет непосредственного действия М на рецепторы или же опосредованно через стероидные гормоны яичника и желтого тела. Подавляя секреторную функцию клеток, продуцирующих стероидные гормоны, М тем самым опосредованно увеличивает концентрацию фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и пролактина. Кроме того, действуя на свои рецепторы, М регулирует суточную активность гипоталамо-гипофизарной оси, что в свою очередь синхронизирует развитие фолликула и эндометрия. Отклонение сроков овуляции является возможным следствием недостатка или полного отсутствия М в крови, что показано на пинеалэктомизированных крысах. Подтверждением тому служит нормализация ритмики при введении эндогенного М. Безусловно, в данных процессах М оказывает необходимое воздействие на пролиферацию и дифференцировку гранулезных клеток и клеток эндометрия матки, а также на изменения концентрации эстрадиола (E_2), ФСГ, ГТРГ в крови.

Показано, что М участвует в установлении правильного баланса Т-хелперов первого и второго типа, что крайне необходимо для верного исполнения первой стадии имплантации, которая схожа с воспалительной реакцией [16]. Для того чтобы плод не был отторгнут в результате развития воспалительной стадии второго типа, необходимо преобладание Т-хелперов первого типа над Т-хелперами второго типа, что является нормальной ситуацией для организма. Нарушения же происходят в том случае, если происходит избыточный выброс простагландинов (что характерно для первых дней цикла) или наблюдается хроническая воспалительная реакция. М устанавливает баланс выработки простагландинов (предотвращая спонтанное сокращение миометрия матки) и влияет на работу тимусных клеток и лимфоцитов.

Одновременно М участвует в поддержании рецептивности эндометрия и жизнеспособности эмбриона за счет своих выраженных антиоксидантных свойств, предотвращая агрессивное воздействие активных радикалов на их клетки и ткани, ингибируя работу нитрооксид и супероксид синтаз [10, 11]. М в комплексе с другими антиоксидантами подавляет развитие некротических процессов на стадии разрушения эндотелия сосудов матки.

Иммуномодуляторная и антиапоптотическая роли М проявляются в основном через регуляцию активности Т-хелперов лимфоцитов (Th), NK-киллеров и

моноцитов. Прямое действие М на иммунную систему человека возможно благодаря присутствию особых участков связывания М на лимфоцитах [28], моноцитах [29] и гранулоцитах [30]. Th1/Th2-баланс цитокинов с доминированием Th2 является важным механизмом, предопределяющим имплантацию и выживание плода в матке матери [31]. Физиологически ритм М коррелирует с ритмикой Th1/Th2-баланса [32], и М стимулирует Th2-иммунную активность [33].

Данные о сезонных отличиях в уровне имплантации весьма противоречивы. При схожих результатах в одних работах [22] предполагают, что значительные сезонные изменения уровня имплантации и рецептивности эндометрия, по всей видимости, отсутствуют, в других [34], наоборот, корреляция четко прослежена и явно говорится о существовании благоприятного сезона, который приходится на период с декабря по февраль [34]. Однако повышение концентрации М в сыворотке крови человека независимо от способа обсчета полученных данных отмечено почти во всех работах, и его максимум приходится на декабрь, а этот период соответствует самой большой продолжительности ночи и максимальной суточной концентрации эпифизарного гормона. Следовательно, М, скорее всего, необходим для достижения высокого уровня имплантации.

В первой части обзора мы рассмотрели влияние мелатонина на гаметогенез, оплодотворение, имплантацию. Во второй части обзора нам предстоит изучить эффект эпифизарного гормона на механизмы беременности и деторождения.

Выводы

В настоящей статье мы попытались кратко описать роль М в работе половой системы человека в норме и патологии. Систему, адаптирующую организм человека к изменениям суточного освещения, образуют зрительная система, ядра гипоталамуса и эпифиз. Передача данного сигнала органам и тканям осуществляется эпифизарным эндокринным гормоном М, рецепторы к которому обнаружены почти на всех органах и тканях. Таким образом, информация о динамике изменений суточной и сезонной фотопериодичности поступает в клетки органов гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси и обеспечивает развитие адаптивных изменений функциональной активности.

М, безусловно, обладает полифункциональным спектром действия. Взаимодействуя с рецепторами на клеточной и ядерной мембране, М регулирует работу самой клетки и, проникая внутрь нее, способен самостоятельно реагировать с мишенью, выполняя антиоксидантную функцию или участвуя в трансдукции сигнала. М участвует в регуляции и координации физиологических процессов на всех уровнях организации — клеточном, органном и на уровне сис-

темы органов, в частности модулируя работу органов половой системы человека на всех этапах онтогенеза.

М способен регулировать репродуктивные процессы у человека — половое созревание, гаметогенез, оплодотворение, наступление беременности. Понижение концентрации гормона в ночное время и/или

нарушение профиля секреции М в течение суток негативно сказывается на репродуктивной способности человека — пубертации, имплантации эмбриона.

Влияние эпифизарного гормона М на механизмы беременности и деторождения нам предстоит изучить во второй части обзора.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Brzezinski A. Melatonin and human reproduction: why the effect is so elusive? // From molecules to therapy / Eds. S.R. Pandi-Perumal, D.P. Cardinali. Melatonin. N.Y.: Nova Science Publishers, 2007. P. 219—225.
2. Silman R.E. Melatonin and the human gonadotrophin-releasing hormone pulse generator // J. Endocrinol. 1991. Vol. 128. P. 7—11.
3. Waldhauser F., Boepple P.A., Schemper M., Mansfield M.J., Crowley W.F.Jr. Serum melatonin in central precocious puberty is lower than in age-matched prepubertal // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1991. Vol. 73. P. 793—796.
4. Cavallo A. Melatonin and human puberty. Current perspectives // J. Pineal. Res. 1993. Vol. 15. P. 115—121.
5. Cohen H.N., Hay I.D., Annesley T.M. Serum immunoreactive melatonin in boys with delayed puberty // Clin. Endocrinol. 1982. Vol. 17. P. 291—297.
6. Diaz Lopez B., Diaz Rodriguez E., Urquijo C., Fernandez Alvarez C. Melatonin influences on the neuroendocrine—reproductive axis // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2005. Vol. 1057. P. 337—364.
7. Reiter R.J. Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and its physiological interactions // Endocrinol. Rev. 1991. Vol. 12. P. 151—180.
8. Roy D., Belsham D.D. Melatonin receptor activation regulates GnRH gene expression and secretion in GT1-7 GnRH neurons: signal transduction mechanisms // J. Biol. Chem. 2002. Vol. 277. P. 251—258.
9. Waldhauser F., Weiszenbacher G., Frish H., Zeithuber V., Waldhauser M., Wurtman R.J. Fall in the nocturnal serum melatonin during prepuberty and pubescence // Lancet. 1984. Vol. 1. P. 362—365.
10. Ayre E.A., Wang Z.P., Brown G.M., Pang S.F. Localization and characterization of [125I] iodomelatonin binding sites in duck gonads // J. Pineal. Res. 1994. Vol. 17. P. 39—47.
11. Ayre E.A., Pang S.F. 2-[125I] Iodoelatonin binding sites in the testis and ovaries: putative melatonin receptors in the gonads // Biol. Signals. 1994. Vol. 3. P. 71—84.
12. Takasaki A., Nakamura Y., Tamura H., Shimamura K., Morioka H. Melatonin as a new drug for improving oocyte quality // Reprod. Med. Biol. 2003. Vol. 2. P. 139—144.
13. Tamura H., Takasaki A., Miwa I., Taniguchi K., Maekawa R., Asada H. Oxidative stress impairs oocyte quality and melatonin protects oocytes from free radical damage and improves fertilization rate // J. Pineal. Res. 2008. Vol. 44. P. 280—287.
14. Хронобиология и хрономедицина: Руководство / Под ред. С.И. Рапопорта, В.А. Фролова, Л.Г. Хетагуровой. М.: ООО “Медицинское информационное агентство”, 2012. 480 с.
15. Woo M., Tai C.-J., Kang S., Nathwani P., Pang S., Leung P. Direct action of melatonin in human granulosa-luteal cells // J. Clin. Endocrin. & Metab. 2008. Vol. 86. N 10. P. 4789—4797.
16. Chernyshov V.P., Tumanova L.E., Sudoma I.A., Bannikov V.I. Th1 and Th2 in Human IVF Pregnancy with Allogenic Fetus // Am. J. Reprod. Immunol. 2008. Vol. 59. N 4. P. 352—358.
17. Shiu S.Y.W., Li L., Wong J.T.Y., Pang S.F. Biology of G-protein coupled melatonin receptors in the epididymis and prostate of mammals // Chin. Med. J. 1997. Vol. 110. P. 648—655.
18. Luboshitzky R., Shen-Orr Z., Nave R., Lavi S., Lavie P. Melatonin administration alters semen quality in healthy men // J. Androl. 2002. Vol. 23. P. 572—578.
19. Luboshitzky R., Levi M., Shen-Orr Z., Blumenfeld Z., Herer P., Lavie P. Long-term melatonin administration does not alter pituitary-gonadal hormone secretion in normal men // Hum. Reprod. 2000. Vol. 15. P. 60—65.
20. Laudon M., Gilad E., Matzkin H., Braf Z., Zisapel N. Putative melatonin receptors in benign prostate tissue // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996. Vol. 81. P. 1336—1342.
21. Tamura H., Takasaki A., Miwa I., Taniguchi K., Maekawa R., Asada H., Taketani T., Matsuoka A., Yamagata Y., Shimamura K., Morioka H., Ishikawa H., Reiter R.J., Sugino N. Oxidative stress impairs oocyte quality and melatonin protects oocytes from free radical damage and improves fertilization rate // J. Pineal. Res. 2008. Vol. 44. N 3. P. 280—287.
22. Wunder D., Limoni C., Birkhäuser M. and the Swiss FIVNAT-Group. Lack of seasonal variations in fertilization, pregnancy and implantation rates in women undergoing IVF // J. Hum. Rep. 2005. Vol. 20. N 11. P. 3122—3129.
23. Tamura H., Nakamura Y., Takiguchi S., Kashida S., Yamagata Y., Sugino N. Melatonin directly suppresses steroid production by preovulatory follicles in the cyclic hamster // J. Pineal. Res. 1998. Vol. 25. P. 135—141.
24. Nakamura Y., Tamura H., Takayama H., Kato H. Increased endogenous level of melatonin in preovulatory human follicles does not directly influence progesterone production // Fertil. Steril. 2003. Vol. 80. P. 1012—1016.
25. Brzezinski A., Lynch H.J., Seibel M.M., Deng M.H., Wurtman R.J. The circadian rhythm of plasma melatonin during the normal menstrual cycle and in amenorrheic women // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1988. Vol. 66. P. 891—896.
26. Анисомов В.Н., Виноградов И.А. Старение женской репродуктивной системы и мелатонина. СПб.: Система, 2008. 44 с.
27. Dair E.L., Simoes R.S., Simoes M.J. Effects of melatonin on the endometrial morphology and embryo implantation in rats // Fertil Steril (in press).
28. Garcia-Perga~neda A., Pozo D., Guerrero J.M., Calvo J.R. Signal transduction for melatonin in human lymphocytes: involvement of a pertussis-toxin sensitive G protein // J. Immunol. 1997. Vol. 159. P. 3774—3781.
29. Barjavel M.J., Mamdouh Z., Raghbati N., Bakouche O. Differential expression of the melatonin receptor in human monocytes // J. Immunol. 1998. Vol. 160. P. 1191—1197.

30. Lopez-Gonzalez M.A., Calvo J.R., Segura J.J., Guerrero J.M. Characterization of melatonin binding sites in human peripheral blood neutrophils // *Biotech. Ther.* 1993. Vol. 4. P. 253—262.
31. Saito S. Cytokine network at the feto-maternal interface // *J. Reprod. Immunol.* 2001. Vol. 47. P. 87—103.
32. Petrovsky N., Harrison L. The chronobiology of human cytokine production // *Int. Rev. Immunol.* 1998. Vol. 16. P. 635—649.
33. Raghavendra V., Singh V., Kulkarni S.K., Agrewala J.N. Melatonin enhances Th2 cell mediated immune responses: lack of sensitivity to reversal by naltrexone or benzodiazepine receptor antagonists // *Mol. Cell. Biochem.* 2001. Vol. 221. P. 57—62.
34. Stolwijk A., Reuvers M., Hamilton C., Jongbloet P., Hollanders J., Zeilhuis G. Seasonality in the results of in-vitro fertilization // *Hum. Reprod.* 1994. P. 2300—2305.

Поступила в редакцию
10.10.12

MELATONIN AND CHILD-BEARING. PART 1. PREIMPLANTATION PERIOD AND IMPLANTATION

A.Yu. Molchanov, M.G. Ivanovskaya

Melatonin (M) — a hormone developed at land vertebrata and human in endocrine gland — pineal. It is established that one of the main functions M is synchronization of work of all bodies, regulation of seasonal and daily rhythms of their physiological activity. Function of synchronization and regulation of the rhythm is carried out according to a daily rhythm of an expression to the M depending on day and night length. The M is capable to influence growth, development and physiological activity of various types of cell is similar to growth factors, influencing mechanisms of signaling pathways and cascades. It is confirmed that processes of conception, pregnancy and child-bearing directly depend on a rhythm and a profile of secretion of a pineal hormone of M in an organism. In this review attempt to unite available in literary data of participation of M in various physiological processes during preimplantation and post-implantation periods of life of an organism is undertaken, its positive and negative effects on puberty stages, gametogenesis, fertilisation and implantation.

Key words: *melatonin, pregnancy, gametogenesis, fertilization, implantation.*

Сведения об авторах

Молчанов Александр Юрьевич — науч. сотр. кафедры эмбриологии МГУ. Тел.: 8-495-939-14-19; e-mail: img@genebee.msu.su

Ивановская Марина Григорьевна — канд. хим. наук, ст. науч. сотр. Института физико-химической биологии им. Белозерского МГУ имени М.В. Ломоносова. Тел.: 8-916-693-51-72; e-mail: img@genebee.msu.su