

ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 57.052

**МЕЛАТОНИН И ДЕТОРОЖДЕНИЕ.
ЧАСТЬ 2. ПОСТИМПЛАНТАЦИОННЫЙ ПЕРИОД****А.Ю. Молчанов, М.Г. Ивановская*, О.В. Бурлакова, Е.С. Супруненко, Е.С. Молчанова***(кафедра эмбриологии; e-mail: img@genebee.msu.su)*

В этой части обзора мы постарались рассмотреть зависимость концентрации пинеального гормона мелатонина (М) в сыворотке крови человека. Установлено, что одной из основных функций М является синхронизация работы всех органов, регуляция сезонных и суточных ритмов их физиологической активности. Подтверждено, что процессы беременности и деторождения напрямую зависят от ритма и уровня секреции гормона М в организме. Кроме того, М поддерживает надлежащий пролиферативный уровень и иммунный статус плода. При нарушении ритма секреции М у ребенка развиваются патологии психического (стрессы, депрессии) и физиологического свойства (преэклампсия, эклампсия, плодная гипоксия, выкидыши). С резким падением концентрации М связана инициация родов. Так что создание условий для поддержания достаточного уровня М является необходимым для обеспечения рождения здорового потомства.

Ключевые слова: мелатонин, беременность, преэклампсия, эклампсия, плодная гипоксия, выкидыши.

Процесс деторождения у животных и человека, возможно, самый сложно регулируемый процесс, в который вовлечен весь организм. Немаловажную роль в регуляции данного явления играет гормон пинеальной железы — мелатонин (М). Установлено, что М отвечает за синхронизацию работы органов, регуляцию сезонных и суточных ритмов их физиологической активности, в том числе процессов зачатия, беременности и деторождения, которые зависят от ритма и уровня секреции данного гормона. М участвует в регуляции морфообразовательных процессов и противодействует механизмам спонтанного выкидыша. Все чаще М называют самым сильным природным антиоксидантом, иммуномодулятором и регулятором клеточной активности, важнейшим звеном в физиологии репродукции и эмбриологии человека и животных.

Во второй части обзора (часть 1 см.: Вестн. Моск. ун-та. Сер. Биология, с. 3—8) будут рассмотрены позитивные и негативные механизмы влияния М на процессы беременности и деторождения.

Беременность

Установлено, что для поддержания беременности материнский организм нуждается в М, и уже при малом его недостатке возникают патологические процессы, связанные нарушением состояния плаценты активности плода, его сердцебиением.

Материнский М способен преодолевать плацентарный барьер благодаря липофильным свойствам и действовать на клетки и ткани плода. При исследовании результатов применения М (вагинальная таблетка, 3 мг) женщинами в ночь перед проведением кесарева сечения зарегистрировано возрастание концентрации данного гормона в крови как матери, так и в пупочной вене. Это доказывает, что М передается от материнского организма плоду [1]. В работе на овцах было показано, что отставание изменения концентрации М у плода составляет от 30 до 90 мин по отношению к его концентрации в крови матери [1]. Также известно, что М плода способен проникать в кровь матери, так как показано, что уровень М в крови матери выше при двуплодной беременности, чем при одноплодной. Концентрация М в крови увеличивается в ходе *развития* беременности. Пик концентрации М наступает на 32-й неделе беременности. Обычная концентрация М восстанавливается у матери на 2-й день после родов.

Эпифизарный М матери выполняет функцию ритмоводителя в становлении суточных ритмов у плода. От материнского организма эмбриону передается информация о продолжительности дня и ночи, о характере суточного ритма. Обнаружены рецепторы М на супрахиазматическом ядре у плода [1]. М матери воздействует на часовые гены (Bmal-1, Perl-3, cryl-2) [2]. Показано, что М матери оказывает влияние на фазы

* Институт физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

быстрого и медленного сна у ребенка, которые становятся различимы после 30-й недели беременности [3]. Навязанный ритм плода также проявляет себя в ритмичности клеточной активности и иммунореактивности [1], синтезе гормонов, интенсивности дыхания плода [4]. Детеныш крысы сохраняет ритм синтеза М, заданный им материнским организмом за время внутриутробного развития лишь некоторое время, после чего наблюдается разбалансировка и выстраивание собственного ритма секреции М, подобное явление наблюдается и у людей [4]. При сравнении состава крови плода у пинеалэктомированных животных (лишенных эпифиза) с особями контрольной группы показан существенный недостаток М у плода и отсутствие ритмов [1].

Как мощный антиоксидант М предотвращает неконтролируемую деструкцию и модификацию генетического материала плода, закладывая тем самым большой потенциал для развития здорового ребенка [5]. Учитывая, что синтез и секреция М в организме матери приурочены к ночным часам, поддержание правильного режима сна и бодрствования является необходимым фактором, обеспечивающим здоровье плода.

Осложнения и патологические процессы при беременности

В течение беременности могут развиваться всевозможные осложнения. Вероятность их появления увеличивается при сбите ритме жизни и нарушенной секреции М. Данные патологии могут быть как психического (стрессы, депрессии), так и физиологического характера (преэклампсия, эклампсия, плодная гипоксия, выкидыши).

Плодная гипоксия — это комплекс изменений в организме плода из-за недостаточного снабжения кислородом (кислородное голодание). В тканях, подвергнувшихся гипоксии, формируются разнообразные формы свободных радикалов (активные формы кислорода, азота и др.), которые могут привести к патологии, включая повреждения нейральной, сердечной и др. тканей [6]. Последние исследования показали связь между повышенным уровнем свободных радикалов и перинатальной гипоксией. В работе Wang et al. [7] показана связь между кислотно-щелочным балансом и продукцией перекисного окисления липидов, которые являются показателем окисления мембраны. Сейчас для определения перинатальной асфиксии (удушье, обусловленное кислородным голоданием и избытком углекислоты в крови и тканях) используют показатель маточного артериального кислотно-щелочного статуса или уровень продукции перекисного окисления липидов [8].

Был проведен сравнительный анализ животных контрольной группы и группы, получавшей М [9]. Показано, что данный гормон снижает уровень пероксида •ОН в матке и пупочной вене при возникновении асфиксии уже в концентрации 1 мг/кг [9]. У взрослых животных М играет роль нейропротектора при фо-

кальной церебральной ишемии. Введение М крысам в концентрации 10 мг/кг уменьшает активность микрорглии после воспаления, вызванного каиновой кислотой [10]. В концентрации 5 мг/кг М уменьшает повреждения, индуцируемые в желудочках мозга [11], в концентрации 20 мг/кг снижает уровень сепсиса у неонатальных крысят и понижает уровень малондиальдегида [12] и нитрита/нитрата в крови [13]. В концентрации 10 мг/кг М снижает уровень окислительного повреждения липидов [8], ДНК и митохондрий в мозге до нормального уровня у плода [14], увеличивает экспрессию антиапоптотических генов группы Bcl-2, защищая липиды от перекисного окисления и последующего апоптоза клеток [20].

Преэклампсия — это токсикоз и ранняя стадия одного из самых тяжелых и распространенных нарушений беременности (5—7% беременных матерей) — **эклампсия**. Потенциальные последствия этих заболеваний — малый вес, недоразвитость или даже смерть плода. Преэклампсия развивается во второй половине беременности. Причиной, как правило, бывают аномалии в формировании плаценты и индуцированный плацентарный окислительный стресс. Этот диагноз можно разделить на две стадии: первая — продуцирование цитотоксических факторов, в том числе и свободных радикалов, митохондриями клеток плаценты, вторая — формирование организмом матери своих высокотоксичных АФК в ответ на токсичные факторы плаценты. В итоге состояние стресса становится хроническим. М понижает степень окислительного повреждения клеток плаценты и эндотелиальных клеток от АФК [6]. На животных показано, что М значительно понижает уровень оксидативного стресса в мозге, матке, тимусе, легких, почках до нормального уровня, понижает уровень активных форм кислорода и азота в эндотелии матки и маточных артериях [15].

Преэклампсия проявляется в виде артериальной гипертензии (140/90) в сочетании с поражением печени, почек (протеинурии, более 300 мг в день), неврологическими и гематологическими нарушениями [16]. Первыми признаками заболевания часто бывают быстро нарастающие отеки (особенно лица и кистей) и повышение АД [16]. Гиперрефлексия матери, нарушения зрения и головная боль свидетельствуют о поражении нервной системы и высоком риске эклампсии. У женщин, страдающих преэклампсией, отмечают повышенный уровень малонового диальдегида, который является маркером перекисного окисления жиров и окислительного стресса. В то же время понижен уровень антиоксидантных ферментов глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы [17], а также витаминов С и Е [18]. Из гематологических нарушений возможна тромбоцитопения. Установлено, что у женщин с преэклампсией отсутствует циркадианный характер ритмики изменения концентрации М в плазме крови. Кроме того, нарушение ритма М у здоровых женщин в период беременности в результате непра-

вильного режима сна и бодрствования может привести к развитию данного заболевания [19].

В норме до 32-й недели беременности концентрация М растет, а в III триместре превышает показатели небеременных женщин в два раза. Было показано, что концентрация М в ночное время у женщин с преэклампсией после 32-й недели вынашивания значительно ниже, чем у здоровых женщин [20]. Для пациенток с тяжелой формой преэклампсии показано, что концентрация М в плазме крови в ночное время значительно меньше, чем у пациенток с мягкой формой преэклампсии или нормальной формой течения беременности после 32-й недели [5]. Однако в опытах на крысах показано, что уровень супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы и глутатион-S-пероксидазы в значительной степени зависит от суточного уровня экспрессии М [17]. Одновременно М в концентрации более 20 мг/кг способен противодействовать большинству патологий, вызванных преэклампсией [12, 17], и без нарушения ритмов его секреции риск возникновения патологии очень мал [5].

Выкидыши — спонтанное прерывание беременности до истечения 20-недельного срока вынашивания плода. Данное явление составляет в 15–20% от общего количества регистрируемых беременностей. Частота спонтанных абортс возрастает до 15% у женщин моложе 25 лет и до 35% и более у женщин старше 38 лет [21]. Причины спонтанных абортс могут быть подразделены на две категории: те, что связаны с хромосомными аномалиями и те, что обусловлены нарушением внутриматочной среды. Исследования показали участие систематического плацентарного окислительного стресса в патофизиологии абортс и повторяющейся остановке беременности [22]. Причиной выкидышей являются резкое повышение АФК и перекиси водорода. Есть предположения, что пинеальная недостаточность может быть связана со спонтанными абортс даже в тех случаях, когда нет хромосомных аномалий и структурных нарушений плода и матки. Эта гипотеза основана на том, что отсутствие М у пинеэктомизированных крыс резко увеличивают частоту спонтанных выкидышей, тогда как его появление в крови контрольной группы животных, употреблявших экзогенный М, выравнивало показатели до естественных. М имеет иммуномодулирующее действие. Он стимулирует секрецию прогестерона, который уменьшает степень сокращения матки и предотвращает иммунологическое отторжение трофобласта. М ингибирует синтез простагландинов, которые потенциально могут индуцировать сокращение и родовые потуги матки. В последний триместр беременности было показано увеличение генерации супероксида ($O_2^{\cdot-}$) плацентарными митохондриями [23] и полиморфонулеарными лейкоцитами [24]. А это означает, что нарушается окислительный баланс, связанный с беременностью [25]. В норме уровень М в крови вынашивающих женщин постоянно возрастает, что необходимо для уменьше-

ния окислительного стресса. Пинеалэктомия приводит к значительному понижению уровня циркулирующего в крови мелатонина и приводит к абортс у крыс [25].

М способен дезактивировать супероксид $O_2^{\cdot-}$, гидроксил радикал ($\bullet OH$), синглетный кислород (1O_2), гидроксипероксид (H_2O_2), гипохлорную кислоту ($HOCl$), оксид азота ($NO\bullet$) и пероксинитританион ($ONOO^-$). Также М стимулирует синтез энзимов, эндогенных антиоксидантов: супероксид дисмутазы (superoxidedismutase — SOD), глутатион пероксидазы (glutathione peroxidase — GPx), глутатион редуктазы (glutathione reductase — GRd), превращающих реактивные виды в безвредные молекулы [26]. М увеличивает генную экспрессию этих белков, а следовательно, продукцию глутатиона [27]. Увеличение уровня М у беременных женщин может сыграть существенную роль в антиоксидантной защите против окислительного стресса, который возникает в результате метаболических процессов плаценты и полиморфонулеарных лейкоцитов.

Иммуномодуляторная и антиапоптоическая роль М проявляется в основном через регуляцию активности Т-хелперов лимфоцитов (Th), NK-киллеров, моноцитов и гранулоцитов. Физиологический ритм М коррелирует с ритмикой Th1/Th2 баланса, и М стимулирует Th2 иммунную активность [28], что способствует выживанию плода в матке матери [29]. Не так давно регуляторные Т-клетки (Treg) стали считать важными участниками толерантности в течение всего существования плода. CD4⁺/CD25⁺ регулируемые Treg являются уникальной популяцией Т-клеток [30], также играющей важную роль в аутоиммунной защите и толерантности к аллогенам органов плода. М стимулирует пролиферацию Th (CD4⁺) лимфоцитов и Т-лимфоцитов.

NK-клетки — предсуществующие иммунные клетки, присутствующие на эндометрии в лютеиновую фазу и в течение ранней беременности. 90% NK-клеток являются CD56dim клетками, тогда как 90% клеток матки — CD56bright, которые имеют низкую активность, не способны уничтожить трофобласт и продуцирует цитокины, которые стимулируют трофобласт к развитию и созреванию [31]. Существует баланс CD56dim/CD56bright клеток. У женщин, перенесших аборт, уровень CD56dim выше, чем у беременных [1]. М увеличивает количество NK-клеток, их пролиферацию и активность [1].

Прогестерон также необходим для поддержания беременности. На ранних этапах его источниками являются желтое тело и плацента. Переключение продукции прогестерона с желтого тела на плаценту происходит на 8–9-й неделе вынашивания, причем редукция желтого тела на 7–8-й неделе, когда плацента не включилась полностью в работу, приводит к понижению прогестерона в крови и увеличению риска выкидыша. Благодаря наличию участков связывания М на гранулезных клетках и клетках желтого тела он обладает способностью прямого влияния на стерои-

догенез [15]. М стимулирует секрецию прогестерона в гранулезном слое клеток и/или клетках желтого тела. Увеличение концентрации М в лютеиновую фазу сравнимо с его увеличением в фолликулярной фазе менструального цикла. Уровень имплантации снижается у пинеалэктомированных крыс. М стимулирует выработку хорионического гонадотропина (ХГЧ), пролактина, цитокинов, ростовых факторов прогестерона и супрессирует синтез простагландинов F-2 α , окситацина и АФК.

Роды. М задействован в механизме регуляции инициации родов. Во-первых, обнаружены рецепторы к М на мембранах клеток миометрия человека, благодаря чему гормон влияет на сократительную активность. М в физиологических концентрациях регулирует величину проницаемости сосудистой стенки и повышает ее способность противостоять повреждающим факторам, улучшает микроциркуляцию, М понижает выработку простагландинов Е (ПГ-Е) и окситоцина. Увеличение концентрации М понижает секрецию ПГ-Е. Начиная с 32-й недели концентрация М начинает понижаться, а за сутки до родов преодолевает предельно низкое значение, что, по всей видимости, приводит к резкому повышению концентрации ПГ-Е и окситоцина. ПГ-Е увеличивает чувствительность матки к окситоцину и, таким образом, стимулирует ее сокращение и инициирует роды. У людей роды чаще всего наступают в период с 01:00 до 7:00. У животных М участвует в инициации родов согласно времени суток (в темные часы). Роды у крыс происходят в течение светлого времени суток, однако пинеалэктомия разрушает зависимость наступления процесса родов от времени суток, а заместительная терапия М восстанавливает рождение днем [1].

Стрессы. Интересны идеи и разработки отечественного пинеолога (специалиста по эпифизу) А.М. Хелимского. Как правило, уровень стресса выше у людей, проживающих в больших городах, что обусловлено высоким шумовым и световым загрязнением, медийным давлением, ощущением переменчивости. По мнению Хелимского, хронический стресс матери во время беременности повышает уровень кортикостероидов (гормонов стресса), которые проникают через плаценту и могут подавлять у плода формирование эпифиза. За первую половину минувшего века средний вес эпифиза зрелого плода снизился, по данным Хелимского, почти в два раза. И действительно пониженный порог возбудимости и повышенный эмоциональный фон матери делают ее весьма уязвимой перед стрессирующими агентами. Постоянный стресс может оказаться первопричиной хронической усталости, истощения, пониженного иммунитета, продолжительной депрессии. Сравнительные исследования [15] пока-

зали значительное понижение уровня секреции ночного М и его концентрации в крови у женщин с выраженным депрессивным синдромом в течение беременности и после родов по сравнению со здоровыми. При постоянном облучении светом в ночные часы профиль секреции М сдвигается на более поздние часы, а значит, количество и продолжительность его воздействия на организм в ночные часы уменьшается, что приводит к возникновению хронической невысыпаемости и повышенной возбудимости. Под действием кортикостероидов следует необратимый процесс деградации секреторной ткани эпифиза и ее замещение паренхиматическими клетками.

Выводы

Таким образом, М имеет решающее значение в развитии полноценного плода и предотвращении патологических процессов, возникающих при беременности, таких как выкидыши, преэклампсия (тяжелые осложнения матери в III триместре беременности), гипоксия и токсикация плода, оканчивающиеся нередко произвольным выкидышем и поражением головного мозга у плода.

М, взаимодействуя с рецепторами на клеточной и ядерной мембране, регулирует работу половой системы и непосредственно вовлечен в процессы деторождения. М участвует в регуляции и координации физиологических процессов на всех уровнях организации, клеточном, органном и на уровне системы органов, контролирует репродуктивные процессы у человека — наступление беременности, вынашивание и роды. Понижение концентрации гормона в ночное время и/или нарушение профиля секреции М в течение суток негативно сказывается на беременности.

Создание условий для поддержания достаточного уровня М является необходимым для обеспечения рождения здорового потомства. Такими условиями могут быть поступление достаточного количества триптофана в головной мозг за счет сбалансированного употребления белковой пищи, соблюдение режима сна и бодрствования, отсутствие стрессов и наличие положительных эмоций, обеспечивающих высокий уровень накопления серотонина, являющегося непосредственным биологическим предшественником М. В конечном счете основная функция М в деторождении заключается в защите организма ребенка от негативного воздействия окружающей среды за счет мощного антиоксидантного действия и в комплексной регуляции транскрипции множества генов, обеспечивающих сбалансированное протекание, — каскадов биологических реакций, участвующих в процессе деторождения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Голиченков В.А., Рапопорт С.И., Молчанов А.Ю. Мелатонин: теория и практика / Под ред. С.И. Рапопорта, В.А. Голиченкова. М.: ИД "Медпрактика-М", 2009. 100 с.

2. Hawkins G.A., Meyers D.A., Bleeker E.R., Pack A.I. Identification of coding polymorphisms in human circadian rhythm genes Per1, Per2, Per3, clock, Amt1, Cry1, Cry2, and

timeless in multiethnic screening panel // *DNA Seq.* 2007. Vol. 10. N 1.

3. *Torres-Farfan C., Rocco V., Monso C., Valenzuela E.J., Campino C., Germain A., Viale M.L., Torreabito F., Valenzuela G.J., Richter H.G., Seron Ferre M.* Maternal melatonin effects on clock gene expression in a non-human primate fetus // *Endocrinology.* 2006. Vol. 147. P. 4618–4626.

4. *Jimenez-Jorge S., Guerrero J.M., Jimenez-Caliani A.J.* et al. Evidence for melatonin synthesis in the rat brain during development // *J. Pineal Res.* 2007. Vol. 42. P. 240–246.

5. *Nakamura Y., Tamura H., Kashida S., Takayama H., Yagamata Y., Karube A., Sugino N., Kato H.* Changes of serum melatonin level and its relationship to feto-placental unit during pregnancy // *J. Pineal Res.* 2001. Vol. 30. P. 29–33.

6. *Tamura H., Nakamura Y., Terron M.P., Flores L.J., Manchester L.C., Tan D.X., Sugino N., Reiter R.J.* Melatonin and pregnancy in the human // *Reprod. Toxicol.* 2008. Vol. 25. P. 291–303.

7. *Wang W., Pang C.C.P., Rogers M.S., Chang A.M.Z.* Lipid peroxidation in cord blood at birth // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1996. Vol. 174. P. 62–65.

8. *Socol M.L., Garcia P.M., Riter S.* Depressed Apgar scores, acid-base status and neurologic outcome // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994. Vol. 170. P. 991–998.

9. *Miller S.L., Yan E.B., Castillo-Melendez M., Jenkin G., Walker D.W.* Melatonin provides neuroprotection in the late-gestation fetal sheep brain in response to umbilical cord occlusion // *Dev. Neurosci.* 2005. Vol. 27. P. 200–210.

10. *Chung S.Y., Han S.H.* Melatonin attenuates kainic acid-induced hippocampal neurodegeneration and oxidative stress through microglial inhibition // *J. Pineal Res.* 2003. Vol. 34. P. 95–102.

11. *Husson I., Mesples B., Bac P., Vamecq J., Evrard P., Gressens P.* Melatonergic neuroprotection of the murine periventricular whitematter against neonatal excitotoxic challenge // *Ann. Neurol.* 2002. Vol. 51. P. 82–92.

12. *Gitto E., Karbownik M., Reiter R.J.* et al. Effects of melatonin treatment in septic newborns // *Pediatr. Res.* 2001. Vol. 50. P. 756–760.

13. *Fulia F., Gitto E., Cuzzocrea S., Reiter R.J., Dugo L., Gitto P.* et al. Increased levels of malondialdehyde and nitrite/nitrate in the blood of asphyxiated newborns: reduction by melatonin // *J. Pineal. Res.* 2001. Vol. 31. P. 343–349.

14. *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. Vol. 37. P. 276–280.

15. *Молчанов А.Ю.* Роль эпифиза и его гормона мелатонина в репродуктивной функции человека // *Хронобиология и хрономедицина* / Под ред. С.И. Рапопорта, В.А. Фролова, Л.Г. Хетагуровой. М.: ООО “Медицинское информационное агентство”, 2012. С. 439–461.

16. *Brown M.A., Lindheimer M.D., de Swiet M., Van Assche A., Moutquin J.M.* The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) // *Hypertens. Preg.* 2001. Vol. 20. P. 9–14.

17. *Okatani Y., Wakatsuki A., Kaneda C.* Melatonin increases activities of glutathione peroxidase and superoxide dismutase in fetal rat brain // *J. Pineal. Res.* 2000. Vol. 28. P. 89–96.

18. *Palan P.R., Shaban D.W., Martino T., Mikhail M.S.* Lipid-soluble antioxidants and pregnancy: maternal serum levels of coenzyme Q10, alpha-tocopherol and gamma-tocopherol in preeclampsia and normal pregnancy // *Gynecol. Obstet. Invest.* 2004. Vol. 58. P. 8–13.

19. *Tranquilli A.L., Turi A., Giannubilo S.R., Garbati E.* Circadian melatonin concentration rhythm is lost in pregnant women with altered blood pressure rhythm // *Gynecol. Endocrinol.* 2004. Vol. 18. P. 124–129.

20. *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.

21. *Tallia A.F., Cardone D.A., Howarth D.F., Ibsen K.H.* Swanson's family practice review. St. Louis: Mosby, 2005. 337 p.

22. *Gupta S., Agarwal A., Banerjee J., Alvarez J.G.* The role of oxidative stress in spontaneous abortion and recurrent pregnancy loss: a systematic review // *Obstet. Gynecol. Surv.* 2007. Vol. 62. P. 335–347.

23. *Vyatt L., Cui X.* Oxidative stress in placenta // *Histochem. Cell Biol.* 2004. Vol. 122. P. 369–382.

24. *Fait V., Sela S., Ophir E., Khoury S., Nissimov J., Tkach M., Hirsch Y., Khotaba S., Tarasowa L., Oettinger M.* Hyperemesis gravidarum is associated with oxidative stress // *Am. J. Perinatol.* 2002. Vol. 19. P. 93–98.

25. *Lagod L., Paszkowski T., Sikorski R., Rola R.* The antioxidant-prooxidant balance in preg.

26. *Tomas-Zapico C., Coto-Montes A.* A proposed mechanism to explain the stimulatory effect of melatonin on antioxidant enzymes // *J. Pineal. Res.* 2005. Vol. 39. P. 99–104.

27. *Urata Y., Honma S., Goto S.* et al. Melatonin induces gamma-glutamylcysteine synthetase mediated by activator protein-1 in human vascular endothelial cells // *Free Radic. Biol. Med.* 1999. Vol. 27. P. 838–847.

28. *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.

29. *Saito S.* Cytokine network at the feto-maternal interface // *J. Reprod. Immunol.* 2001. Vol. 47. P. 87–103.

30. *Waldmann H., Graca L., Cobbold S.* et al. T cells and organ transplantation // *Semin. Immunol.* 2004. Vol. 16. P. 119–26.

31. *Tabiasco J., Rabot M., Aguerre-Girr M.* et al. Human decidua NK cells: unique phenotype and functional properties — a review // *Placenta.* 2006. Vol. 27. Suppl. A. P. 34–39.

Подписано в печать
15.11.12

MELATONIN AND CHILD-BEARING. P. 2. POSTIMPLANTATION PERIOD

A.Yu. Molchanov, M.G. Ivanovskaya, O.V. Burlakova, E.S. Suprunenko, E.S. Molchanova

In the second part of the review we tried to consider dependence of concentration of a pineal hormone melatonin (M) in serum of human blood. It is established that one of the main func-

tions M is synchronization of work of all bodies, regulation of seasonal and daily rhythms of their physiological activity. It is confirmed that pregnancy and child-bearing processes directly depend on a rhythm and level of secretion of a hormone M in an organism. Also the M supports appropriate proliferative level and the immune status of a fruit. At violation of a rhythm of secretion of M at the child pathologies mental (stresses, depressions), and physiological character (a preeclampsia, an eclampsia, a fetal hypoxemia, abortions) develop. Initiation of childbirth is connected with sharp falling of concentration of M. So creation of conditions for maintenance of sufficient level of M is necessary for providing the birth of healthy posterity.

Key words: *melatonin, pregnancy, preeclampsia, an eclampsia, a fetal hypoxemia, abortions.*

Сведения об авторах

Молчанов Александр Юрьевич — науч. сотр. кафедры эмбриологии биологического факультета МГУ. Тел.: 8-916-0894564.

Ивановская Марина Григорьевна — канд. хим. наук, ст. науч. сотр. Института физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова. Тел.: 8-916-6935172.

Бурлакова Ольга Владимировна — канд. биол. наук, вед. науч. сотр. кафедры эмбриологии биологического факультета МГУ. Тел.: 8-495-939-35-25; e-mail: img@genebee.msu.su

Супруненко Елена Сергеевна — канд. биол. наук, доц. кафедры эмбриологии биологического факультета МГУ. Тел.: 8-495-939-35-25.

Молчанова Елена Сергеевна — аспирантка кафедры эмбриологии биологического факультета МГУ. Тел.: 8-910-4955787.