

РОЛЬ МЕЛАТОНИНА В ПРЕНАТАЛЬНОМ ОНТОГЕНЕЗЕ

© 2021 г. И. И. Евсюкова

ФГБНУ НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия

e-mail: eevs@yandex.ru

Поступила в редакцию 29.09.2020 г.

После доработки 31.10.2020 г.

Принята к публикации 02.11.2020 г.

В обзоре обобщены современные представления о роли мелатонина в антенатальном онтогенезе. Приведены результаты экспериментальных и клинических исследований, раскрывающие механизмы участия мелатонина в процессе формирования и развития единой системы “мать–плацента–плод”. Рассмотрена ключевая роль материнского мелатонина и его циркадного ритма в осуществлении генетической программы морфофункционального развития плода. Обсуждаются механизмы ее защиты от повреждения, вызванного окислительным стрессом и воспалением при осложнениях беременности. Осуществляя контроль метилирования ДНК и модификации гистонов мелатонин предупреждает изменения экспрессии генов, имеющих непосредственное отношение к программированию заболеваний потомства. Представленный материал обосновывает перспективы использования мелатонина в клиническом акушерстве с целью профилактики и лечения перинатальной патологии плода.

Ключевые слова: мелатонин, плацента, плод, циркадная система, мозг, программирование

DOI: 10.31857/S0044452921010022

ВВЕДЕНИЕ

Мелатонин – уникальный гормон диффузной нейроиммуноэндокринной системы (ДНИЭС), участвующий в регуляции жизнедеятельности клеток, межклеточных и межсистемных взаимоотношений, что обеспечивает постоянство внутренней среды организма и его защиту в условиях взаимодействия с изменяющейся внешней средой [1–5]. Клетки ДНИЭС, продуцирующие мелатонин, появляются на ранних этапах эмбриогенеза, их количество самое большое в антенатальном и постнатальном онтогенезе [6–8]. В последнее десятилетие особое внимание исследователей привлечено к широкому спектру его биологической активности и роли в морфофункциональном развитии плода, становлении циркадианных ритмов жизнедеятельности как в норме, так и при неблагоприятных условиях внутриутробного развития [9–11].

Мелатонин у человека синтезируется пинеалоцитами в эпифизе, эндокринная функция которого находится под контролем супрахиазматических ядер (СХЯ) гипоталамуса и имеет суточный ритм. Световая информация от ганглиозных клеток сетчатки через ретино-гипоталамический тракт поступает в СХЯ, откуда сигналы идут в верхние цервикальные ганглии, а затем по симпатическим норадренэргическим путям достигают эпифиза и активируют пинеалоциты. Свет угнетает продукцию и секрецию мелатонина, поэтому его макси-

мальный уровень в эпифизе и крови человека наблюдается в середине ночи, а минимальный – в дневные часы [12]. Мелатонин вырабатывается не только в эпифизе. Экстрапинеальный мелатонин обнаружен во всех органах: желудочно-кишечном тракте, мозге, печени, почках, надпочечниках, сердце, тимусе, половых железах, плаценте, матке, тромбоцитах, эозинофилах, лейкоцитах и других клетках системы иммунитета [13, 14]. Синтезируется мелатонин из аминокислоты триптофана, которая путем гидроксирования и декарбоксации превращается в серотонин, а из него с помощью ферментов N-ацетилтрансферазы (NAT) и оксииндол-O-метилтрансферазы (HIOMT) образуется мелатонин. Мелатонин из эпифиза выделяется в кровь и спинномозговую жидкость, а мелатонин, секретлируемый в других клетках организма, попадает в кровь в незначительных количествах, оказывая в местах его синтеза паракринное и аутокринное влияние. Обладая гидрофильными свойствами, молекула мелатонина вместе с тем является в высокой степени липофильной и поэтому легко проникает через гематоэнцефалический барьер, проходит в капилляры, где 70% мелатонина связывается с альбумином. Метаболизм мелатонина происходит не только в печени, но и в других тканях (мозг, кишечник и т.д.), где обнаружены специальные ферменты [15]. Конечные продукты метаболизма – 6-сульфатокси-мелатонин и ацетилсалициловая кислота.

Мелатонин осуществляет регулирующее влияние через связывание с рецепторами. У человека определены 2 типа мембранных рецепторов (MT1 и MT2) и их хромосомная локализация (хромосомы 4q35 и 11q21-22), а также ядерные рецепторы (ROR α /RZR) [16, 17]. Рецепторы к мелатонину обнаружены в супрахиазматических ядрах гипоталамуса, в коре головного мозга, мозжечке, сетчатке, селезенке, печени, половых железах, молочных железах, матке, вилочковой железе, в желудочно-кишечном тракте, тромбоцитах, лимфоцитах [18]. В головном мозге выявлены особые многочисленные мембранные белки-рецепторы мелатонина, спаренные с гуанин-нуклеотид-связывающим белком (G-белок) и максимально представленные в гипоталамусе и гипофизе [19]. Мелатонин может проникать сквозь мембрану, связываться с белками-рецепторами на поверхности ядра, а внутри ядра реализовывать свое действие на уровне ядерного хроматина, непосредственно влияя на синтез белка генетическим аппаратом клетки. Даже в отсутствие рецептора, обладая высокой проницаемостью, молекула мелатонина оказывает системное влияние на клеточном уровне путем модуляции цитоскелета и митотической функции через связывание с кальмодулином и как поглотитель свободных радикалов [17]. Известно, что уровень эпифизарного мелатонина в крови значительно возрастает с наступлением беременности, особенно после 24-й недели, и достигает максимальных значений перед родами [20]. Данная динамика объясняется увеличением активности ферментов, участвующих в его синтезе не только в эпифизе, но и в плаценте, где его продукция значительно превышает таковую в эпифизе.

РОЛЬ МЕЛАТОНИНА В РАЗВИТИИ ПЛАЦЕНТЫ

Плацента — орган диффузной нейроиммуноэндокринной системы — играет исключительно важную роль в регуляции взаимоотношений между матерью и плодом, обеспечивая реализацию онтогенетической программы роста и развития его органов и функциональных систем благодаря продукции в ней классических пептидных гормонов, биогенных аминов, белков-мессенджеров, внутри- и межклеточных сигнальных молекул [21]. При физиологически протекающей беременности содержание эпифизарного мелатонина в крови существенно возрастает, составляя в первом, втором и третьем триместрах соответственно 29.7+/-9.9 pmol/l, 39.1+/-11.2 pmol/l, 76.5+/-38.3 pmol/l [22]. Вместе с этим в организме женщины происходят изменения продукции и экстрапинеального мелатонина, особенно в плаценте, где уже в 7 нед беременности выявляется экспрессия участвующих в его синтезе ферментов NAT и HIOMT, достигающая максимума в третьем триместре [23]. Доказа-

но, что именно мелатонин и его циркадный ритм секреции определяют успешное развитие плаценты [24]. Так, мелатонин и его метаболиты функционируют как прямые поглотители образующихся при беременности свободных радикалов, стимулируют антиоксидантные ферменты, обеспечивая тем самым устойчивую защиту от свободнорадикального повреждения на клеточном и тканевом уровне в единой системе мать—плацента—плод [25–27]. Благодаря способности подавлять экспрессию гена индуцибельной NO-синтазы и циклооксигеназы мелатонин ограничивает продукцию провоспалительных молекул (простаноидов, лейкотриенов, цитокинов и др.), осуществляя тем самым противовоспалительную защиту [28]. Как иммуномодулятор и регулятор сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза он участвует в процессах имплантации, плацентации, морфофункциональном развитии плаценты и сохранении ее нейроиммуноэндокринной функции, направленной на формирование и становление жизненно важных функциональных систем плода [29]. Уже в первом триместре беременности ворсины трофобласта являются не только источником мелатонина, но имеют и классические трансмембранные рецепторы мелатонина — MT1 и MT2 [30, 31], что указывает на способность локально синтезирующегося мелатонина оказывать паракринное, аутокринное и/или интракринное влияние в плаценте [32]. Клетки цитотрофобласта и синцитиотрофобласта не только содержат мембранные рецепторы MT1 и MT2, но в них также синтезируется мелатонин [23]. Мелатонин, вырабатываемый в цитотрофобласте, синцитиотрофобласте, синцитиокапиллярных мембранах, синцитиальных почках и узлах, в клетках стромы и эндотелии сосудов, является прямым поглотителем образующихся свободных радикалов и стимулятором активности антиоксидантных ферментов, а также регулятором процесса дифференциации и апоптоза клеток цитотрофобласта [25–33]. При этом он сохраняет баланс клеток цитотрофобласта и синцитиотрофобласта, поддерживая тем самым гомеостаз плаценты [30, 34, 35].

Мелатонин содержится и в амниотической жидкости [22]. Плацентарный мелатонин поступает в кровотоки беременной максимально в третьем триместре, что способствует значительному увеличению его уровня к концу беременности [36]. Материнский мелатонин с момента оплодотворения и имплантации плодного яйца участвует в механизмах регуляции гормонопродуцирующей функции плаценты и становления ее циркадного ритма, контролируя экспрессию генов (Bmal1, Perl3, Cry1-2, Clock, VEGE) [33, 37]. Возрастание у здоровой женщины продукции мелатонина определяет закономерность перестройки состава микробиома во время беременности в сторону максимальной представленности *Bifidobacterium* и *Lactobacilli* [38]. Плацентарный мелатонин обеспечивает в окружа-

ющей ребенка среде оптимальное содержание *Bifidobacterium* и *Lactobacilli*, что определяет нормальное течение беременности и подготовку к рождению здорового ребенка [39]. Проникая легко к плоду, он играет ключевую роль в его морфофункциональном развитии и формировании циркадианных ритмов жизнедеятельности [40].

РОЛЬ МЕЛАТОНИНА В РАЗВИТИИ МОЗГА ПЛОДА

Рецепторы к мелатонину имеются в центральных и периферических тканях плода уже на самых ранних стадиях внутриутробного развития [41–43]. Клетки эмбриона дифференцированы на эктодерму, мезодерму и энтодерму уже к третьей неделе развития. На этой стадии из эмбриональной эктодермы путем трансформации клеток в нейробласты формируется нервная пластинка, затем нервная трубка. Далее эмбрион в течение ранних недель созревания проходит ряд сложных процессов, формирующих основы ЦНС. Рецепторы к мелатонину обнаружены в мозге начиная с эмбрионального периода развития, причем их количество значительно возрастает в первые недели после имплантации в мягкой мозговой оболочке, сосудах, в коре и стволе головного мозга, мозжечке, таламусе, гипоталамусе [44–46]. На 24-й неделе гестации они обнаруживаются в гипофизе плода, а к 28-й неделе — на нейронах дорзальных отделов мозга, в области перивентрикулярных ядер таламуса. Далее наибольшая их концентрация отмечена в гипоталамусе, супрахиазматической области мозга, гипофизе, меньше в структурах среднего мозга и в коре [44, 47.] Локализация рецепторов мелатонина во всех отделах головного мозга с самых ранних сроков внутриутробного развития свидетельствует об участии материнского мелатонина в его морфологическом и функциональном созревании. Кроме того, в самой мозговой ткани плода также наблюдается продукция мелатонина, самая высокая в митохондриях, меньше в мембранах, ядрах и цитозоле клеток [14, 48]. В этот период развития мозг особенно подвержен повреждению вследствие высокого потребления энергии при наличии низких уровней цитозольных антиоксидантов и избыточной продукции реактивных радикалов кислорода. Наряду с материнским собственным мелатонин, вырабатываемый в мозге плода, защищает митохондрии от свободнорадикального повреждения и стимулирует активность других антиоксидантных ферментов [48, 49]. Он активирует пролиферацию невральных стволовых клеток, их дифференциацию в допаминэргические нейроны и снижает продукцию астроцитов, а также увеличивает образование фактора роста нервов (BDNF) и глиального нейротрофического фактора (GDNF) [50–53]. Мелатонин участвует в формировании у плода циклической организации сна, особенно в регуляции парадок-

сальной фазы сна [54, 55]. Гормон регулирует продукцию сосудистого эндотелиального фактора роста и оксида азота, которые, как известно, увеличивают сосудистую проницаемость и метаболизм мозговой ткани [56]. Это обеспечивает реализацию генетической программы формирования и дифференциации мозговых структур, а также развитие нейрональной пластичности [10, 57].

Зачатки эпифиза появляются у эмбриона человека на 5–7-й неделе внутриутробного развития, а у 3-х месячного плода он уже отчетливо разделяется на передний и задний отделы, имеет типичную картину нейроглиального роста и содержит капилляры [58]. Супрахиазматические ядра в базальном гипоталамусе плода уже морфологически зрелы к середине гестации, в этот период в них уже отчетливо различима ритмическая экспрессия генов *Per1*, *Per2*, *Cry1*, *Bmal1* и выявляются ритмы mRNA для вазопрессина и протеина [59, 60]. Кроме того, нервные волокна ретиногипоталамического тракта, верхние цервикальные ганглии и симпатические норадренэргические пути также хорошо сформированы ко второй половине беременности [61]. Синтез мелатонина в эпифизе наблюдается уже на 26-й неделе внутриутробного развития плода [62–64], а материнский мелатонин запускает становление циркадианных ритмов, включая и ритмы СХЯ [33, 65].

На основании результатов экспериментальных и клинических исследований была высказана гипотеза, согласно которой во время внутриутробной жизни супрахиазматические ядра и органы плода являются периферическими осцилляторами, ритмическая активность которых запускается и зависит от состояния циркадианной организации жизнедеятельности материнского организма и его основного мессенджера биоритмов, генерируемых СХЯ, — мелатонина. Это обеспечивает интеграцию эндогенных биоритмов функциональных систем ребенка в циркадианную подобную взрослым систему, регулируемую собственными СХЯ в зависимости от циркадианных изменений освещенности окружающей среды [60]. Циркадианный ритм продукции эпифизарного мелатонина у здоровых новорожденных детей наблюдается уже в первые дни жизни [20, 21]. Дальнейшее созревание центрального водителя ритма продолжается после рождения ребенка, и мелатонин, передаваемый с молоком матери, также способствует поддержанию и развитию “clock” генов в нейронах коры головного мозга и в других областях центральной нервной системы [66, 67]. Поэтому при грудном вскармливании у ребенка уже к концу перинатального периода жизни величина и суточный ритм продукции мелатонина соответствуют таковым у взрослых людей [68].

РОЛЬ МЕЛАТОНИНА В РАЗВИТИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СИСТЕМ ПЛОДА

Известно, что желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) является главным источником экстрапинеального мелатонина, где его концентрация в тканях в 10–100 раз превышает таковую в периферической крови, особенно в дневное время [4, 69]. Мелатонин синтезируется из серотонина в энтерохромаффинных клетках слизистой оболочки во всех отделах желудочно-кишечного тракта, в митохондриях клеток печени, поджелудочной железы, гепатобилиарного тракта, слюнных желез [70–73] и влияет как аутокринный и паракринный гормон в других сегментах ЖКТ (кишечные ворсины, субмукозное пространство, мышцы [69]). Уровень мелатонина всегда выше в портальной вене, чем в периферической крови в любое время суток, особенно после приема пищи, что позволяет считать его медиатором межорганных взаимоотношений [72]. Часть вырабатываемого в кишечнике мелатонина через портальную циркуляцию крови попадает в общую систему циркуляции. Мелатонин метаболизируется в печени, после чего его метаболиты и частично неизмененный мелатонин экскретируются в желчь и ЖКТ. Показано наличие рецепторов к мелатонину во всех отделах желудочно-кишечного тракта, в печени и в поджелудочной железе [43, 74]. Мелатонин является мощным поглотителем свободных радикалов, стимулирует активность антиоксидантных ферментов, защищает слизистую верхних отделов ЖКТ от повреждения соляной кислотой и желчными кислотами, участвует в регуляции трансмембранного транспорта ионов и электролитов, тонуса гладкой мускулатуры кишечника, процесса пищеварения [75].

Первые эндокриноциты появляются в прямой и ободочной кишке плода на 6–9-й неделе внутриутробного развития [76, 77]. В дальнейшем их количество прогрессивно увеличивается, причем максимальная плотность распределения наблюдается в червеобразном отростке во все сроки внутриутробного развития плода. Это указывает на существенную роль эндокринного аппарата кишечника, в частности, мелатонина в регуляции механизмов эмбрионального гистогенеза и функционального развития ЖКТ [76, 78]. Мелатонин способствует дифференциации и регенерации эпителиальных клеток, регулирует васкуляризацию и проницаемость кишечной стенки, подавляет секрецию соляной кислоты и оксидативный эффект желчной кислоты [79]. Рецепторы к мелатонину обнаружены во всех отделах ЖКТ плода, в печени, поджелудочной железе [47, 80]. Материнский мелатонин синхронизирует периферические осцилляторы в этих органах и координирует их функцию с ритмами clock генов супрахиазматических ядер и других тканей организма, включая аденогипофиз, надпочечники [37, 81, 82]. Циркадный ритм

экспрессии кластеров генов толстого кишечника плода определяется уже к 33-й неделе внутриутробного развития. В антенатальном периоде онтогенеза материнский мелатонин является ключевой молекулой, направляющей и координирующей генетический процесс развития взаимосвязи часовых (clock) генов тканей организма ребенка и формирующейся микробиоты [83]. Таким образом, мелатонин определяет созревание ЖКТ, печени, поджелудочной железы и их защиту при адаптации ребенка к новым условиям после рождения.

Известно, что мелатонин играет особую роль в развитии сердечно-сосудистой системы плода. Через кальмодулин и рецепторы MT1a и MT1c материнский мелатонин контролирует морфогенез сердца эмбриона [84]. Митохондрии кардиомиоцитов играют незаменимую роль в выживании клетки, продукции энергии и гомеостаза кальция. Мелатонин поддерживает эти процессы, сохраняя целостность митохондриальной мембраны [85]. На ранних сроках развития он влияет на экспрессию часовых генов (*bmal1* и *per2*) в сердце плода, а к моменту рождения обеспечивает оптимальное функционирование сердечно-сосудистой системы, синхронизируя работу циркадных осцилляторов в сердце, сосудах и в координирующих их работу мозговых центрах [86]. Этот синхронизирующий эффект мелатонина зависит от плотности его рецепторов в различных структурах, контролируемых объемом и сосудистое сопротивление [87].

В легких плода нейроэндокринные клетки, продуцирующие предшественник мелатонина серотонин, уже хорошо дифференцированы на 8-й неделе беременности и число их значительно возрастает к концу внутриутробного развития, что является свидетельством их важной роли во время внутриутробной жизни и в постнатальной адаптации [88–90].

Мелатонин участвует в становлении функции коры надпочечников у плода через экспрессию мембранных рецепторов MT1, в результате чего происходит подавление АСТН – стимулированной продукции кортизола и реализация его циркадного ритма с максимумом в утренние и дневные часы [56, 91]. Мелатонин стимулирует дифференциацию и развитие почечных нефронов, а также формирование циркадного ритма фильтрационной функции через MT1a и MT1b рецепторы [92]. Показано, что материнский мелатонин играет важную роль в развитии у плода бурой жировой ткани и в становлении терморегуляции [93]. Формирование системы врожденного иммунитета у плода также находится под контролем мелатонина, который участвует в дифференциации Т-лимфоцитов (особенно Th-17 и T-reg), содержащих необходимые для его синтеза ферменты [94], и играет фундаментальную роль в нейроиммунотерапии [95]. Он стимулирует продукцию цитокинов, активизирует

фагоцитоз, НК клетки и отклонение иммунного ответа в сторону Т-хелперов, обеспечивая противовоспалительный ответ [96].

Мелатонин участвует в регуляции продукции тромбоцитов мегакариоцитами, а затем синтезируется в самих тромбоцитах, поддерживая их антиагрегационное состояние и способность транспортировать его в мозг и другие ткани организма плода [97]. Дифференцировка остеобластов так же, как и морфологическое развитие гонад происходит у плода при участии материнского мелатонина [98, 99].

Таким образом, в пренатальном онтогенезе материнский мелатонин является ключевой молекулой, направляющей и координирующей генетический процесс морфофункционального развития плода, что является залогом успешной постнатальной адаптации к новым условиям окружающей среды и здоровья в последующие месяцы и годы жизни. Недостаток продукции и отсутствие циркадного ритма материнского мелатонина и, как следствие, нарушение его синтеза в плацентарной ткани в процессе беременности определяют программирование перинатальной и отдаленной патологии у потомства [100–103].

МЕЛАТОНИН ПРЕДОТВРАЩАЕТ ПРОГРАММИРОВАНИЕ ПАТОЛОГИИ У ПОТОМСТВА

Полученные в последнее десятилетие данные о механизмах развития неблагоприятных последствий показали, что только благодаря материнскому мелатонину генетическая программа развития системы “мать–плацента–плод” защищена от эпигенетического повреждения. Осуществляя контроль метилирования ДНК и модификации гистонов, мелатонин предупреждает изменения экспрессии генов, имеющих непосредственное отношение к программированию развития различных патологий [104–107]. Показано, что программирование можно предотвратить или ослабить ранним введением мелатонина [108–110]. Так, в экспериментальных исследованиях, проведенных на различных животных (крысы, овцы), установлено, что при наличии неблагоприятных факторов окружающей среды мелатонин препятствует развитию оксидативного и нитративного стресса в плаценте и у плода [11, 111–113], подавляет продукцию провоспалительных и стимулирует противовоспалительных цитокинов в материнской сыворотке, амниотической жидкости, в мозге плода [114], стабилизирует гематоэнцефалический барьер, предотвращает развитие воспаления и гибель нейронов (апоптоз) [115–119]. Гормон регулирует продукцию сосудистого эндотелиального фактора роста и оксида азота, которые, как известно, увеличивают сосудистую проницаемость и метаболизм мозговой ткани [120, 121]. Вызванные гипоксией изменения уль-

траструктуры гиппокампа и перивентрикулярной зоны мозга уменьшались при использовании мелатонина [122]. Введение мелатонина крысам, подвергнутым воздействию никотина, подавляло окислительный стресс и редуцировало у плодов повреждение легких и печени [123], а в условиях гипергликемии при диабете предотвращало дефекты невральнoй трубки [124]. Антенатальное применение мелатонина при плацентарной недостаточности улучшало функционирование плаценты, нормализовало плодово-плацентарное кровообращение, коронарный кровоток, сердечную деятельность и рост плода [26, 125–128]. Мелатонин оказывал множественные позитивные эффекты на митохондрии: понижал интенсивность окислительного стресса, способствовал сохранению митохондриального мембранного потенциала, повышал эффективность процесса генерации АТФ, регулировал оптимальный баланс между уровнем про- и антиапоптотических белков, препятствовал высвобождению цитохрома С в цитозоль и ингибировал активность каспазы 3 [112, 129]. Он стимулировал функциональную активность астроцитов, участвующих в развитии нейронов, синапсов и в репаративных процессах, снижал избыточное образование в клетках глии оксида азота и его токсичных метаболитов [130–132].

Результаты многочисленных экспериментальных исследований, доказавших роль мелатонина в оптимальном завершении беременности в условиях сформировавшейся патологии [133–137], послужили основанием для разработки новых подходов к его использованию в клиническом акушерстве с целью профилактики и лечения перинатальной патологии у потомства.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Анисимов В.Н.* Мелатонин (роль в организме, применение в клинике). СПб.: Система; 2007. [*Anisimov V.N.* Melatonin (rol'v organizme, primeneniye v klinike). Saint-Petersburg: Sistema; 2007. (in Russ)].
2. *Kvetnoy I.M., Sandvik A.K., Waldum H.L.* The diffuse neuroendocrine system and extrapineal melatonin. *J. Mol. Endocrinol.* 18 (1): 1–3. 1997. <https://doi.org/10.1677/jme.0.0180001>
3. *Mazzocchi G.* The timing clock work of life. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* 25: 137–143. 2011. PMID: 21382283
4. *Acuna-Castroviejo D., Escames G., Venegas C, Diaz-Casado M.E., Lima-Cabello E., Lopez L.C., Rosales-Corral S., Tan D.X., Reiter R.J.* Extrapineal melatonin: sources, regulation, and potential functions. *Cell. Mol. Life Sci.* 71 (16): 2997–3025. 2014. <https://doi.org/10.1007/s00018-014-1579>
5. *Pandi-Perumal S.R., Srinivasan V., Maestroni G.J.M., Cardinali D.P., Poeggedoler B., Hardeland R.* Melatonin. Nature's most versatile biological signal? *FEBS J.* 273 (13): 2813–2838. 2006. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2006.05322.x>

6. *Kvetnoy I.M.* Extrapineal melatonin: location and role within diffuse neuroendocrine system. *Histochem. J.* 31 (1): 1–12. 1999.
<https://doi.org/10.1023/a:1003431122334>
7. *Arutjunyan A.V., Evsyukova I.I., Polyakova V.O.* The role of Melatonin in Morphofunctional Development of the Brain in Early Ontogeny. *Neurochemical J.* 13 (3): 240–248. 2019.
<https://doi.org/10.1134/S1819712419030036>
8. *Kennaway D.J.* Melatonin and development physiology and pharmacology. *Sem. Perinatol.* 24 (4): 258–266. 2000.
<https://doi.org/10.1053/sper.2000.8594>
9. *Cipolla-Neto J., Amaral F.G.* Melatonin as a hormone: new physiological and clinical insights. *Endocr. Rev.* 39 (6): 990–1028. 2018.
<https://doi.org/10.1210/er.2018-00084>
10. *Sagrillo-Fagundes L., Assuncao Salustiano E.M., Yen P.W., Soliman A., Vaillancourt C.* Melatonin in Pregnancy: Effects on Brain Development and CNS Programming Disorders. *Curr. Pharm. Des.* 22 (8): 978–986. 2016.
<https://doi.org/10.2174/1381612822666151214104624>
11. *Reiter R.J., Rosales-Corral S., Tan D.X., Jou M.J., Galano A., Hu B.* Melatonin as a mitochondria-targeted antioxidant: one of evolution's best ideas. *Cell. Mol. Life Sci.* 74 (21): 3863–3881. 2017.
<https://doi.org/10.1007/s00018-017-2609-7>
12. *Claustrat B., Brun J., Chazot G.* The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med. Rev.* 9 (1): 11–24. 2005.
<https://doi.org/10.1016/j.smrv.2004.08.001>
13. *Schlabritz-Loutsevitch N., Hellner N., Middendorf R., Müller D., Olcese J.* The human myometrium as a target for melatonin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88 (2): 908–913. 2003.
<https://doi.org/10.1210/jc.2002-020449>
14. *Venegas C., García J.A., Escames G., Ortiz F., López A., Doerrier C., García-Corzo L., López L.C., Reiter R.J., Acuña-Castroviejo D.* Extrapineal melatonin: analysis of its subcellular distribution and daily fluctuations. *J. Pineal Res.* 52 (2): 217–227. 2012.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2011.00931.x>
15. *Ma X., Idle J.R., Krausz K.W., Gonzalez F.J.* Metabolism of melatonin by human cytochromes p450. *Drug Metab. Dispos.* 33 (4): 489–94. 2005.
<https://doi.org/10.1124/dmd.104.002410>
16. *Reppert S.M., Godson C., Mahle C.D., Weaver D.R., Slaugenhaupt S., Gusella J.F.* Molecular characterization of a second melatonin receptor expressed in human retina and brain: the Mel1b melatonin receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92 (19): 8734–8738. 1995.
<https://doi.org/10.1073/pnas.92.19.8734>
17. *Jockers R., Delagrange P., Dubocovich M.L., Markus R.P., Renault N., Tosini G., Cecon E., Zlotos D.* Update on melatonin receptors. *IUPHAR Review* 20. *Br. J. Pharmacol.* 173 (18): 2702–2725. 2016.
<https://doi.org/10.1111/bph.13536>
18. *Slominski R.M., Reiter R.J., Schlabritz-Loutsevitch N., Ostrom R.S., Slominski A.T.* Melatonin membrane receptors in peripheral tissues: Distribution and functions. *Mol. Cell Endocrinol.* 351 (2): 152–166. 2012.
<https://doi.org/10.1016/j.mce.2012.01.004>
19. *Dubocovich M.L.* Melatonin receptors: role on sleep and circadian rhythm regulation. *Sleep. Med.* 8 (3): 34–42. 2007.
<https://doi.org/10.1016/j.sleep.2007.10.007>
20. *Ogasawara T., Adachi N., Nishijima M.* Melatonin levels in maternal plasma before and during delivery, and in fetal and neonatal plasma. *Nihon. Sanka Fujinka Gakkai Zasshi.* 43 (3): 335–341. 1991.
21. *Ivanov D.O., Evsyukova I.I., Mazzoccoli G., Anderson G., Polyakova V.O., Kvetnoy I.M., Carbone A., Nasrov R.A.* The Role of Prenatal Melatonin in the Regulation of Childhood Obesity. *Biology.* 9 (4): 72. 2020.
<https://doi.org/10.3390/biology9040072>
22. *Kivela A.* Serum melatonin during human pregnancy. *Acta Endocrinol (Copenhagen).* 1991; 124 (3): 233–237.
23. *Nakamura Y., Tamura H., Kashida S., Nakayama H., Yamagata Y., Karube A., Sugino N., Kato H.* Changes of serum melatonin level and its relationship to feto-placental unit during pregnancy. *J. Pineal Res.* 30 (1): 29–33. 2001.
<https://doi.org/10.1034/j.1600-079x.2001.300104.x>
24. *Reiter R.J., Tan D.X., Korkmaz A., Rosales-Corral S.A.* Melatonin and stable circadian rhythms optimize maternal, placental and fetal physiology. *Hum. Reprod. Update.* 20 (2): 293–307. 2014.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.06.014>
25. *Soliman A., Lacasse A.A., Lanoix D., Sagrillo-Fagundes L., Boulard V., Vaillancourt C.* Placental melatonin system is present throughout pregnancy and regulates villous trophoblast differentiation. *J. Pineal Res.* 59 (10): 38–45. 2015.
<https://doi.org/10.1111/jpi.12236>
26. *Richter H.J., Hansell J.A., Raut S., Glussani D.A.* Melatonin improves placental efficiency and birth weight increases the placental expression of antioxidant enzymes in undernourished pregnancy. *J. Pineal Res.* 46 (4): 357–364. 2009.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2009.00671x>
27. *Okatani Y., Wakatsuki A., Shinohara K., Taniguchi K., Fukaya T.* Melatonin protects against oxidative mitochondrial damage induced in rat placenta by ischemia and reperfusion. *J. Pineal Res.* 31 (2): 173–178. 2001.
<https://doi.org/10.1034/j.1600-079x.2001.310212.x>
28. *Reiter R.J., Tan D.X., Rosales-Corral S., Galano A., Zhou M.J., Hu B.* As a Mitochondria Central Organelles for Melatonin's Antioxidant and Anti-Aging Actions. *Molecule.* 23 (2): 509. 2018.
<https://doi.org/10.3390/molecules23020509>
29. *Boden M.J., Varcoe T.J., Kennaway D.J.* Circadian regulation of reproduction: From gamete to offspring. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 113 (3): 387–397. 2013.
<https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2013.01.003>
30. *Lanoix D., Guerin P., Vaillancourt C.* Placental melatonin production and melatonin receptor expression are altered in preeclampsia: new insights into the role of this hormone in pregnancy. *J. Pineal Res.* 53 (4): 417–425. 2012.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2012.01012x>
31. *Iwasaki S., Nakazawa K., Sacai J., Kometani K., Iwashita M., Yoshimura Y., Maruyama I.* Melatonin as local regulator of human placental function. *J. Pineal Res.* 39 (3): 261–265. 2005. .
<https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2005.00244.x>

32. *Sagrillo-Fagundes L., Salustiano E.M.A., Ruano R., Markus R.P., Vaillancourt C.* Melatonin modulates autophagy and inflammation protecting human placental trophoblast from hypoxia/reoxygenation. *J Pineal Res.* 65 (4): e12520. 2018.
<https://doi.org/10.1111/jpi.12520>
33. *Valenzuela F.J., Vera J., Venegas C., Pino F., Lagunas C.* Circadian System and Melatonin Hormone: Risk Factors for Complications during Pregnancy. *Obstet. Gynecol. Int.* 2015: 825802. 2015.
<https://doi.org/10.1155/2015/825802>
34. *León J., Acuña-Castroviejo D., Escames G., Tan D-X., Reiter R.J.* Melatonin Mitigates Mitochondrial Malfunction. *J. Pineal Res.* 38 (1): 1–9. 2005.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2004.00181.x>
35. *Tamura H., Nakamura Y., Terron M.P., Flores L.J., Manchester L.S., Tan D-X., Sugino N., Reiter R.J.* Melatonin and pregnancy in the human. *Reprod. Toxicol.* 25 (3): 291–303. 2008.
<https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2008.03.005>
36. *Mark P.J., Crew R.C., Wharfe M.D., Waddell B.J.* Rhythmic Three-Part Harmony: The Complex Interaction of Maternal, Placental and Fetal Circadian Systems. *J. Biol. Rhythms.* 32 (6): 534–549. 2017.
<https://doi.org/10.1177/0748730417728671>
37. *Edwards S.M., Solveig A., Dunlop A.L., Corwin E.J.* The Maternal Gut Microbiome during Pregnancy. *MCN Am. J. Matern. Child Nurs.* 42 (6): 310–317. 2017.
<https://doi.org/10.1097/NMC.0000000000000372>
38. *Fox C., Eichelberger K.* Maternal microbiome and pregnancy outcomes. *Fertil. Steril.* 104 (6): 138–63. 2015.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.09.037>
39. *Okatani Y., Okamoto K., Hayashi K., Wakatsuki A., Tamura S., Sagara Y.* Maternal-fetal transfer of melatonin in pregnant women near term. *J. Pineal Res.* 125 (3): 129–134. 1998.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-079x.1998.tb00550.x>
40. *Thomas J.E., Purvis C.C., Drew J.E., Abramovich D.R., Williams L.M.* Melatonin receptors in human fetal brain: 2-[(125)iodomelatonin binding and MT1 gene expression. *J. Pineal Res.* 33 (4): 218–224. 2002.
<https://doi.org/10.1034/j.1600-079x.2002.02921.x>
41. *Williams L.M., Hannah L.T., Adam C.L., Bourke D.A.* Melatonin receptors in red deer fetuses (*Cervus elaphus*). *J. Reprod Fertil.* 110 (1): 145–151. 1997.
<https://doi.org/10.1530/jrf.0.1100145>
42. *Peschke E., Bahr I., Muhlbauer E.* Melatonin and Pancreatic Islets: Interrelationships between Melatonin? Insulin and Glucagon. *Int. J. Mol. Sci.* 14 (4): 6981–7015. 2013.
<https://doi.org/10.3390/ijms.14046981>
43. *Weaver D.R., Rivkees S.A., Reppert S.M.* Localization and characterization of melatonin receptors in rodent brain. *J. Neurosci.* 9 (7): 2581–2590. 1989.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.09-07-02581.1989>
44. *Torres-Farfan C., Richter H.G., Rojas-García P., Vergara M., Forcelledo M.L., Valladares L.E., Torrealba F., Valenzuela G.J., Serón-Ferré M.* mt1 Melatonin Receptor in the Primate Adrenal Gland: Inhibit ion of Adrenocorticotropin-Stimulated Cortisol Production by Melatonin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88 (1): 450–458. 2003.
<https://doi.org/10.1210/jc.2002-021048>
45. *Yuan H., Lu Y., Pang S.F.* Binding characteristics and regional distribution of [125I]iodomelatonin binding sites in the brain of the human fetus. *Neurosci. Lett.* 130 (2): 229–232. 1991.
[https://doi.org/10.1016/0304-3940\(91\)90403-g](https://doi.org/10.1016/0304-3940(91)90403-g)
46. *Williams L.M., Martinoli M.G., Titchener L.T., Pelletier G.* The ontogeny of central melatonin binding sites in the rat. *Endocrinology.* 128 (4): 2083–2090. 1991.
<https://doi.org/10.1210/endo-128-4-2083>
47. *Liu Y.J., Zhuang J., Zhu H.Y., Shen Y.X., Tan Z.L., Zhou J.N.* Cultured rat cortical astrocytes synthesize melatonin: absence of a diurnal rhythm. *J. Pineal Res.* 43 (3): 232–238. 2007.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2007.00466.x>
48. *Wakatsuki F., Okatani Y., Shinohara K., Ikenjue N., Kaneda C., Fukaya T.* Melatonin protects fetal rat brain against oxidative mitochondrial damage. *J. Pineal Res.* 30 (1): 22–28. 2001.
<https://doi.org/10.1034/j.1600-079x.2001.300103.x>
49. *Yu X., Li Z., Zheng H., Ho J., Chan M.T.V., Wu W.K.K.* Protective roles of melatonin in central nervous system diseases by regulation of neural stem cells. *Cell Prolif.* 50 (2): e12323. 2017.
<https://doi.org/10.1111/cpr.12323>
50. *Kong X., Li X., Cai Z., Yang N., Liu Y., Shu J., Pan L., Zuo P.* Melatonin regulates the viability and differentiation of rat midbrain neural stem cells. *Cell. Mol. Neurobiol.* 2008. 28 (4): 569–579. 2008.
<https://doi.org/10.1007/s10571-007-9212-7>
51. *Bavithra S., Sugantha Priya E., Selvakumar K., Krichnamoorthy G., Arunakaran J.* Effect of Melatonin on Glucamate: BDNF Signaling in the Cerebral Cortex of Polychlorinated Biphenyls (PCBs) - Exposed Adult Male Rats. *Neurochem. Res.* 40 (9): 1858–1869. 2015.
<https://doi.org/10.1007/s11064-015-1677-z>
52. *Niles L.P., Armstrong K.J., Castro L.M.R., Dao C.V., Sharma R., McMillan C.R., Doering L.C., Kirkham D.L.* Neural stem cells express melatonin receptors and neurotrophic factors: colocalization of the MT1 receptor with neuronal and glial markers. *BMC Neurosci.* 5: 41. 2004.
<https://doi.org/10.1186/1471-2202-5-41>
53. *Sandyk R.* Melatonin and maturation of REM sleep. *Int. J. Neurosci.* 63 (1-2): 105–114. 1992.
<https://doi.org/10.3109/00207459208986660>
54. *Jan J.E., Reiter R.J., Wasdell M.B., Bax M.* The role of the thalamus in sleep, pineal melatonin production, and circadian rhythm sleep disorders. *J. Pineal Res.* 46 (1): 1–7. 2009.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2008.00628.x>
55. *Torres-Farfan C., Valenzuela F.J., Mondaca M., Valenzuela G.J., Krause B., Herrera E.A., Riquelme R., Llanos A.J., Seron-Ferre M.* Evidence of a role for melatonin in fetal sheep physiology: direct actions of melatonin on fetal cerebral artery, brown adipose tissue and adrenal gland. *J. Physiol.* 586 (16): 4017–4027. 2008.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2008.154351>
56. *Jimenez-Jorge S., Guerrero J.M., Jimenez-Caliani A.J., Naranjo M.C., Lardone P.G., Carrillko-Vico A., Osuna C., Molinero P.* Evidence for melatonin synthesis in the rat brain during development. *J Pineal Res.* 42 (3): 240–246. 2007.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2006.00411.x>

57. *Sagrillo-Fagundes L., Assuncao Salustiano E.M., Yen P.W., Soliman A., Vaillancourt C.* Melatonin in Pregnancy: Effects on Brain Development and CNS Programming Disorders. *Curr. Pharm. Des.* 22 (8): 978–986. 2016. <https://doi.org/10.2174/1381612822666151214104624>
58. *Хелумский А.М.* Эпифиз (шишковидная железа). М.: Медицина. 1969. [*Khelimskii A.M.* Epiphysis (pineal gland). M. Medicine. 1969. (in Russ)].
59. *Kovacikova Z., Sladek M., Bendova Z., Illnerova H., Simova A.* Expression of clock and clock-driven genes in the rat suprachiasmatic nucleus during late fetal and early postnatal development. *Biol. Rhythms.* 21 (2): 140–148. 2006. <https://doi.org/10.1177/0748730405285876>
60. *Seron-Ferre M., Mendez M., Abarzua-Catalan L., Vilches N., Valenzuela F.J., Reynolds H.E., Llanos A.J., Rojas A., Valenzuela G.J., Torres-Farfan C.* Circadian rhythms in the fetus. *Mol. Cell. Endocrinol.* 349 (1): 68–75. 2012. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.07.039>
61. *Weinert D.* Ontogenetic development of the mammalian circadian system. *Chronobiol. Int.* 22 (2): 179–205. 2005. <https://doi.org/10.1081/cbi-200053473>
62. *Colella M., Biran V., Baud O.* Melatonin and the newborn brain. *Early Hum. Dev.* 102: 1–3. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.earlhudev.2016.09.001>
63. *Commentz J.C., Henke A., Dammann O., Hellwege H.H., Willig R.P.* Decreasing melatonin and 6-hydroxymelatonin sulfate excretion with advancing gestational age in preterm and term newborn male infants. *Eur. J. Endocrinol.* 135 (2): 184–187. 1996. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1350184>
64. *Thomas J.E., Drew D.R., Abramovich D.R., Williams L.M.* The role of melatonin in the human fetus (review). *Int. J. Mol. Med.* 1 (3): 539–543. 1998. <https://doi.org/10.3892/ijmm.1.3.539>
65. *Torres-Farfan C., Seron-Ferre M., Dinet V., Korf H.W.* Immunocytochemical demonstration of day/night changes of clock gene protein levels in the murine adrenal gland: differences between melatonin-proficient (C3H) and melatonin-deficient (C57BL) mice. *J. Pineal Res.* 40 (1): 64–70. 2006. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2005.00279.x>
66. *Arsianoglu S., Bertino E., Nicocia M., Moro G.E.* WARM Working Group on Nutrition: potential chronobiotic role of human milk in sleep regulation. *J. Perinat. Med.* 49 (1): 1–8. 2012. <https://doi.org/10.1515/jpm.2011.134>
67. *Rath M.F., Rohde K., Fahrenkrug J., Moller M.* Circadian clock components in the rat neocortex: daily dynamics, localization and regulation. *Brain Struct. Funct.* 218 (2): 551–562. 2013. <https://doi.org/10.1007/s00429-012-0415-4>
68. *McGraw K., Hoffmann R., Harker C., Herman J.H.* The development of circadian rhythms in human infant. *Sleep.* 22 (3): 303–10. 1999. <https://doi.org/10.1093/sleep/22.3.303>
69. *Bubenik G.A.* Review: Gastrointestinal Melatonin: Localization, Function and Clinical Relevance. *Dig. Dis. Sci.* 47 (10): 2336–2348. 2002. <https://doi.org/10.1023/A:1020107915919>
70. *Tan D.X., Manchester L.C., Qin L., Reiter R.J.* Melatonin: A Mitochondrial Targeting Molecule Involving Mitochondrial Protection and Dynamics. *Int. J. Mol. Sci.* 17 (12): 2124. 2016. <https://doi.org/10.3390/ijms17122124>
71. *Raikhlin N.T., Kvetnoy I.M.* Melatonin and enterochromaffine cells. *Acta Histochem.* 55 (1): 19–24. 1976. [https://doi.org/10.1016/S0065-1281\(76\)80092-X](https://doi.org/10.1016/S0065-1281(76)80092-X)
72. *Messner M., Huether G., Lorf T., Ramadori G., Schwörer H.* Presence of melatonin in the human hepatobiliary-gastrointestinal tract. *Life Sci.* 69 (5): 543–551. 2001. [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(01\)01143-2](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(01)01143-2)
73. *Shimozuma M., Tokuyama R., Tatehara S., Umeki H., Ide S., Mishima K., Saito I., Satomura K.* Expression and cellular localization of melatonin-synthesizing enzymes in rat and human salivary glands. *Histochem. Cell Biol.* 135 (4): 389–396. 2011. <https://doi.org/10.1007/s00418-011-0800-8>
74. *Konturek S.J., Konturek P.C., Brzozowski T., Bubenik G.A.* Role of melatonin in upper gastrointestinal tract. *J. Physiol. Pharmacol.* 58 (6): 23–52. 2007.
75. *Bubenik J.A.* Thirty four years since the discovery of gastrointestinal melatonin. *J. Physiol. Pharmacol.* 59. (2): 33–51. 2008.
76. *Костюкевич С.Б.* Гистотопография и плотность расположения эндокринных клеток эпителия слизистой оболочки толстой кишки плода человека. *Морфология.* 26 (5): 52–55. 2004. [*Kostyukevich S.B.* Histotopography and density of the location of endocrine cells of the epithelium of the colon mucosa of the human fetus. *Morphology.* 26 (5): 52–55. 2004. (in Russ.)].
77. *Lolova I.S., Davidoff M.S., Itzev D.E.* Histological and immunocytochemical data on the differentiation of intestinal endocrine cells in human fetus. *Acta Physiol. Pharmacol. Bulg.* 23 (3-4): 61–71. 1998.
78. *Voiculescu S.E., Zygouropoulos N., Zahiu C.D., Zagrean A.M.* Role of melatonin in embryo fetal development. *J. Med. Life.* 7 (4): 488–492. 2014.
79. *Pevet P., Challet E.* Melatonin: both master clock output and internal time-giver in the circadian clock network. *J. Physiol. Paris.* 105 (4-6): 170–182. 2011. <https://doi.org/10.1016/j.jphysparis.2011.07.001>
80. *Ramracheva R.D., Muller D.S., Squires P.E., Brereton H., Sugden D., Huang G.C., Amiel S.A., Jones P.M., Persaud S.J.* Function and expression of melatonin receptors on human pancreatic islets. *J. Pineal Res.* 44 (3): 273–279. 2008. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2007.00523.x>
81. *Arendt J.* Melatonin and human rhythms. *Chronobiol. Int.* 23 (1-2): 21–37. 2006. <https://doi.org/10.1080/07420520500464361>
82. *Mazzoccoli G., Paziienza V., Vinciguerra M.* Clock genes and Clock-Controlled Genes in the Regulation of Metabolic Rhythms. *Chronobiol. International.* 29 (3): 227–251. 2012. <https://doi.org/10.3109/07429528.2012.658127>
83. *Polidarova L., Olejnikova L., Pauslyova L., Sladek M., Sotak M., Pacha J., Sumova A.* Development and entrainment of the colonic circadian clock during ontogenesis. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 306 (4): G346–356. 2014. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00340.2013>

84. *Nogueira R.C., Sampaio L.F.S.* Eye and heart morphogenesis are dependent on melatonin signaling in chick embryos. *J. Exp. Biol.* 220 (Pt 20): 3826–3835. 2017. <https://doi.org/10.1242/jeb.159848>
85. *León J., Acuña-Castroviejo D., Escames G., Tan D-X., Reiter R.J.* Melatonin Mitigates Mitochondrial Malfunction. *J. Pineal Res.* 38 (1): 1–9. 2005. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2004.00181.x>
86. *Zeman M., Herichova I.* Melatonin and clock genes expression in the cardiovascular system. *Front. Biosci. (Schol Ed).* 5: 743–53. 2013. <https://doi.org/10.2741/s404>
87. *Ekmekciogly C., Thalhammer T., Humpeler S., Mehrabi M.R., Glogar H.D., Hölzenbein T., Markovic O., Leibetseder V.J., Strauss-Blasche G., Marktl W.* The melatonin receptor subtype MT2 is present in the human cardiovascular system. *J. Pineal Res.* 35 (1): 40–44. 2003. <https://doi.org/10.1034/j.1600-079X.2003.00051.x>
88. *Carlomagno G., Minini M., Tilotta M., Unfer V.* From Implantation to Birth: Insight into Molecular Melatonin Functions. *Int. J. Mol. Sci.* 19 (9): 2802. 2018. <https://doi.org/10.3390/ijms19092802>
89. *Cutz E.* Hyperplasia of pulmonary neuroendocrine cells in infancy and childhood. *Semin. Diagn. Pathol.* 32 (6): 420–37. 2015. <https://doi.org/10.1053/j.semmp.2015.08.001>
90. *Sunday M.E.* Pulmonary Neuroendocrine Cells and Lung Development. *Endocr. Pathol.* 7 (3): 173–201. 1996. <https://doi.org/10.1007/BF02739921>
91. *Mendez N., Abarzua-Catalan L., Vilches N., Galdames H.A., Spichiger C., Richter H.G., Valenzuela G.J., Seron-Ferre M., Torres-Farfan C.* Timed Maternal Melatonin Treatment Reverses Circadian Disruption of the Fetal Adrenal Clock Imposed by Exposure to Constant Light. *PLoS ONE.* 7 (8): e42713. 2012. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042713>
92. *Drew J.E., Williams L.M., Hannah L.T., Barrett P., Abramovich D.R., Morgan P.J.* Melatonin receptors in the human fetal kidney: 2-[125I]iodomelatonin binding sites correlated with expression of Mel1a and Mel1b receptor genes. *J Endocrinology.* 1998. 156: 261–267.
93. *Seron-Ferre M., Reynolds H., Mendez N.A., Mondaca M., Valenzuela F., Ebersperger R., Valenzuela G., Herrera E.A., Llanos A.J., Torres-Farfan C.* Impact of maternal melatonin suppression on amount and functionality of brown adipose tissue (BAT) in the newborn sheep. *Front. Endocrinol (Lausanne)* 5: 232. 2015. <https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00232>
94. *Ren W., Liu G., Chen S., Yin J., Wang J., Tan B., Wu G., Bazer F.W., Peng Y., Li T., Reiter R.J., Yin Y.* Melatonin signaling in T cells: Functions and applications. *J. Pineal Res.* 62 (3): e12394. 2017. <https://doi.org/10.1111/jpi.12394>
95. *Calvo J.R., Gonzalez-Yanes C., Maldonado M.D.* The role of melatonin in the cells of the innate immunity: a review. *J. Pineal Res.* 55 (2): 103–20. 2013. <https://doi.org/10.1111/jpi.12075>
96. *Szczepanik M.* Melatonin and its influence on immune system. *J. Physiol. Pharmacol.* 58 (Suppl 6): 115–124. 2007.
97. *Di Bella L., Gualano L.* Key aspects of melatonin physiology: thirty years of research. *Neuro Endocrinol. Lett.* 27 (4): 425–432. 2006.
98. *Roth J.A., Kim B.G., Lin W.L., Cho M.I.* Melatonin promotes osteoblast differentiation and bone formation. *J. Biol. Chem.* 274 (31): 22041–22047. 1999. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.31.22041>
99. *Gunduz B., Stetson M.H.* Maternal transfer of photoperiodic information in Siberian hamsters. vi. effects of time-dependent 1-hr melatonin infusions in the mother on photoperiod-induced testicular development of her offspring. *J. Pineal Res* 34 (3): 217–225. 2003. <https://doi.org/10.1034/j.1600-079x.2003.00035.x>
100. *Nagai R., Watanabe K., Wakatsuki A., Hamada F., Shinohara K., Hayashi Y., Imamura R., Fukaya T.* Melatonin preserves fetal growth in rats by protecting against ischemia-reperfusion-induced oxidative-nitrosative mitochondrial damage in placenta. *J. Pineal Res.* 45 (3): 271–276. 2008. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2008.00586x>
101. *Berbets A., Koval H., Barbe A., Albota O., Yuzko O.* Melatonin decreases and cytokines increase in women with placental insufficiency. *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* 1–6. 2019. <https://doi.org/10.1080/1476058.2019.1608432>
102. *Feng P., Hu Y., Vurbic D., Guo Y.* Maternal Stress Induces Adult Reduced REM sleep and Melatonin Level. *Dev. Neurobiol.* 72 (5): 677–687. 2012. <https://doi.org/10.1002/dneu.20961>
103. *Ferreira D.S., Amaral F.G., Mesquita C.C., Barbosa A.P.L., Lellis-Santos C., Turati A.O., Santos L.R., Sollon C.S., Gomes P.R., Faria J.A., Cipolla-Neto J., Bordin S., Anhe G.F.* Maternal Melatonin Programs the Daily Pattern of Energy Metabolism in Adult Offspring. *PLoS One.* 7 (6): e38795. 2012. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038795>
104. *Korkmaz A., Reiter R.J.* Epigenetic Regulation: A New Research Area for Melatonin. *J. Pineal Res.* 44 (1): 41–44. 2008. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2007.00509.x>
105. *Korkmaz A., Rosales-Corral S., Reiter R.J.* Gene regulation by melatonin linked to epigenetic phenomena. *Gene.* 503 (1): 1–11. 2012. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2012.04.040>
106. *Sharma R., Ottenhof T., Rzczkowska P.A., Niles L.P.* Epigenetic Targets for Melatonin: Induction of Histone H3 Hyperacetylation and Gene Expression in C17.2 Neural Stem Cells. *J. Pineal Res.* 45 (3): 277–84. 2008. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2008.00587.x>
107. *Galano A., Tan D.X., Reiter R.J.* Melatonin: A Versatile Protector against Oxidative DNA Damage. *Molecules.* 23 (3): 530. 2018. <https://doi.org/10.3390/molecules23030530>
108. *Tain Y-L., Huang L-T., Hsu C-N.* Developmental Programming of Adult Disease: Reprogramming by Melatonin? *Int. J. Mol. Sci.* 18 (2): 426–437. 2017. <https://doi.org/10.3390/ijms18020426>
109. *Cisternas C.D., Compagnucci M.V., Conti N.R., Ponce R.H., Vermouth N.T.* Protective effect of maternal prenatal melatonin administration on rat pups born to mothers submitted to constant light during gestation. *Braz. J.*

- Med. Biol. Res. 43 (9): 874–882. 2010.
<https://doi.org/10.1590/s0100-879x2010007500083>
110. *Perez-Gonzalez A., Castaneda-Arriaga R., Alvarez-Idaboy J.R., Reiter R.J., Galano A.* Melatonin and its metabolites as chemical agents capable of directly repairing oxidized DNA. *J. Pineal Res.* 66 (2): e12539. 2019.
<https://doi.org/10.1111/jpi.12539>
 111. *Ireland K.E., Maloyan A., Myatt L.* Melatonin Improves Mitochondrial Respiration in Syncytiotrophoblasts From Placentas of Obese Women. *Reprod. Sci.* 25 (1): 120–130. 2018.
<https://doi.org/10.1111/jpi.12539>
 112. *Chen Y-C., Sheen J.M., Tiao M.M., Tain Y.L., Huang L.T.* Roles of Melatonin in Fetal Programming in Compromised Pregnancies. *Int. J. Mol. Sci.* 14 (3): 5380–5401. 2013.
<https://doi.org/10.3390/ijms14035380>
 113. *Lopez A., Garcia J.A., Escames G., Venegas C., Ortiz F., Lopez L.C., Acuna-Castroviejo D.* Melatonin Protects the Mitochondria From Oxidative Damage Reducing Oxygen Consumption, Membrane Potential, and Superoxide Anion Production. *J. Pineal Res.* 46 (2): 188–198. 2009.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2008.00647.x>
 114. *Xu D-X., Wang H., Ning H., Zhao L., Chen Y-H.* Maternally administered melatonin differentially regulates lipopolysaccharide-induced pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in maternal serum, amniotic fluid, fetal liver, and fetal brain. *J. Pineal Res.* 43 (1): 74–79. 2007.
<https://doi.org/10.1111.j.1600-079X.2007.004445.x>
 115. *Carlioni C., Favrais G., Saliba E., Albertini M.C., Chalon C., Longini M., Gressens P., Buonocore G., Balduini W.* Melatonin modulates neonatal brain inflammation through endoplasmic reticulum stress, autophagy, and miR-34a/silent information regulator 1 pathway. *J. Pineal Res.* 61 (3): 370–380. 2016.
<https://doi.org/10.1111/jpi.12354>
 116. *Olivier P., Fontaine R.H., Loron G., Steenwinckel J.V., Biran V., Massonneau V., Kaindl A., Dalous J., Charriaud-Marlangue C., Aigrot M-S., Pansiot J., Verney C., Gressens P., Baud O.* Melatonin Promotes Oligodendroglial Maturation of Injured White Matter in Neonatal Rats. *PLoS ONE.* 4 (9): e7128. 2009.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007128>
 117. *Welin A-K., Svedin P., Lapatto R., Sultan B., Hagberg H., Gressens P., Kjellmer I., Mallard C.* Melatonin reduces inflammation and cell death in white matter in the mid-gestation fetal sheep following umbilical cord occlusion. *Pediatr. Res.* 61 (2): 153–158. 2007.
<https://doi.org/10.1203/01.pdr.0000252546>
 118. *Yawno T., Castillo-Melendez M., Jenkin G., Wallace E.M., Walker D.W., Miller S.L.* Mechanisms of Melatonin-Induced Protection in the Brain of Late Gestation Fetal Sheep in Response to Hypoxia. *Dev. Neurosci.* 34 (6): 543–551. 2012.
<https://doi.org/10.1159/000346323>
 119. *Miller S.L., Yawno T., Alers N.O., Castillo-Melendez M., Supramaniam V.G., VanZyl N., Sabaretnam T., Loose J.M., Drummond G.R., Walker D.W., Jenkin G., Wallace E.M.* Antenatal antioxidant treatment with melatonin to decrease newborn neurodevelopmental deficits and brain injury caused by fetal growth restriction. *J. Pineal Res.* 56 (3): 283–294. 2014.
<https://doi.org/10.1111/jpi.12121>
 120. *Kaur C., Sivakumar Y., Zhang Y., Ling E.A.* Hypoxia-induced astrocytic reaction and increased vascular permeability in the rat cerebellum. *Glia.* 54 (8): 826–839. 2006.
<https://doi.org/10.1002/glia.20420>
 121. *Sivakumar J., Lu J., Ling E.A., Kaur C.* Vascular endothelial growth factor and nitric oxide production in response to hypoxia in the choroid plexus in neonatal brain. *Brain Pathology.* 18 (1): 71–85. 2008.
<https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2007.00104.x>
 122. *Kaur C., Sivakumar Y., Lu J., Tang F.R., Ling E.A.* Melatonin attenuates hypoxia-induced ultrastructural changes and increased vascular permeability in the developing hippocampus. *Brain Pathology.* 18 (4): 533–547. 2008.
<https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2008.00156.x>
 123. *El-Sokkary G.H., Cuzzocrea S., Reiter R.J.* Effect of chronic nicotine administration on the rat lung and liver: beneficial role of melatonin. *Toxicology.* 239 (1–2): 60–67. 2007.
<https://doi.org/10.1016/j.tox.2007.06.092>
 124. *Liu S., Guo Y., Yuan Q., Pan Y., Wang L., Liu Q., Wang F., Wang J., Hao A.* Melatonin prevents neural tube defects in the offspring of diabetic pregnancy. *J. Pineal Res.* 59 (4): 508–517. 2015.
<https://doi.org/10.1111/jpi.12282>
 125. *Lemley C.O., Vonnahme R.A.* Alterations in uteroplacental hemodynamics during melatonin supplementation in sheep and cattle. *J. Anim. Sci.* 95 (5): 2211–2221. 2017.
<https://doi.org/10.2527/jas.2016.1151>
 126. *Sales F., Peralta O.A., Narbona E., McCoard S., Gonzalez-Bulnes A., Parraquez V.H.* Rapid Communication: Maternal melatonin implants improve fetal oxygen supply and body weight at term in sheep. *J. Anim. Sci.* 97 (2): 839–845. 2019.
<https://doi.org/10.1093/jas/sky443>
 127. *Tare M., Parkington H.C., Wallace E.M., Sutherland A.E., Lim R., Yawno T., Coleman H.A., Jenkin G., Miller S.L.* Maternal melatonin administration mitigates coronary stiffness and endothelial dysfunction, and improves heart resilience to insult in growth restricted lambs. *J. Physiol.* 592 (12): 2695–2709. 2014.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2014.270934>
 128. *Nawathe A., David A.L.* Prophylaxis and treatment of foetal growth restriction. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 49: 66–78. 2018.
<https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.02.007>
 129. *Tan D.X., Manchester L.C., Qin L., Reiter R.J.* Melatonin: A Mitochondrial Targeting Molecule Involving Mitochondrial Protection and Dynamics. *Int. J. Mol. Sci.* 17 (12): 2124. 2016.
<https://doi.org/10.3390/ijms17122124>
 130. *Welin A.K., Svedin P., Lapatto R., Sultan B., Hagberg H., Gressens P., Kjellmer I., Mallard C.* Melatonin reduces inflammation and cell death in white matter in the mid-gestation fetal sheep following umbilical cord occlusion. *Pediatr. Res.* 61 (2): 153–158. 2007.
<https://doi.org/10.1203/01.pdr.0000252546>
 131. *Parada E., Buendia I., Leon R., Negro P., Romero A., Cuadrado A. Lopez M.G., Egea J.* Neuroprotective effect of melatonin against ischemia is partially mediated by al-

- pha-7 nicotinic receptor modulation and HO-1 overexpression. *J. Pineal Res.* 56 (2): 204–212. 2014. <https://doi.org/10.1111/jpi.12113>
132. *Juan W.-S., Huang S.Y., Chang C.C., Hung Y.C., Lin Y.W., Chen T.Y., Lee A.H., Lee A.C., Wu T.S., Lee E.J.* Melatonin improves neuroplasticity by upregulating growth-associated protein-43 (GAP-43) and NMDAR postsynaptic density-95 (PSD-95) proteins in cultured neurons exposed to glutamate excitotoxicity and in rats subjected to transient focal cerebral ischemia even during a long-term recovery period. *J. Pineal Res.* 56 (2): 213–223. 2014. <https://doi.org/10.1111/jpi.12114>
133. *Wilkinson D., Shepherd E., Wallace E.M.* Melatonin for women in pregnancy for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst. Rev.* 3 (3): CDO10527. 2016. <https://doi.org/10.1002/14651858.CDO10527.pub2>
134. *Marseglia L., Manti S., D'Angelo G., Gitto E., Barberi I.* Melatonin for the newborn. *J. Pediatr. Neonat. Individ. Med.* 3 (2): e030232. 2014. <https://doi.org/10.7363/030232>
135. *Aversa S., Pellegrino S., Barberi I., Reiter R.J., Gitto E.* Potential utility of melatonin as an antioxidant during pregnancy and in the perinatal period. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 25 (3): 207–21. 2012. <https://doi.org/10.3109/14767058.2011.573827>
136. *Tarocco A., Caroccia N., Morciano G., Wieckowski M.R., Ancora G., Garani G., Pinton P.* Melatonin as a master regulator of cell death and inflammation: molecular mechanisms and clinical implications for newborn care. *Cell Death Dis.* 10 (4): 317. 2019. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-1556-7>
137. *Юрова М.Н., Тындык М.Л., Попович И.Г., Голубев А.Г., Анисимов В.Н.* Гендерная специфичность влияния неонатального введения мелатонина на продолжительность жизни и ассоциированную с возрастом патологию у мышей линии 129/SV. *Успехи геронтол.* 32 (1–2): 66–75. 2019. [*Yurova M.N., Tyndyk M.L., Popovich I.G., Golubev A.G., Anisimov V.N.* Gender-specific effects of neonatal administration of melatonin on lifespan and age-associated pathology in 129/SV mice. *Adv. geront.* 32 (1–2): 66–75. 2019. (in Russ)].

THE ROLE OF MELATONIN IN PRENATAL ONTOGENESIS

I. I. Evsyukova

D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg, Russia
e-mail: eevs@yandex.ru

The review summarizes current ideas on the role of melatonin in prenatal ontogenesis. We report the results of experimental and clinical studies that reveal the mechanisms of the melatonin involvement in the formation and development of the mother-placenta-fetus functional system. A key role of maternal melatonin and its circadian rhythmicity in the implementation of the genetic program of fetal morpho-functional development is considered, as well as the mechanisms that protect this program from injury caused by oxidative stress and inflammation during pregnancy complications. Melatonin controls DNA methylation and histone modification and thereby prevents changes in expression of the genes directly related to programming of offspring diseases. The presented material substantiates the prospects for the use of melatonin in clinical obstetrics for the prevention and treatment of perinatal fetal pathology.

Keywords: melatonin, placenta, fetus, circadian system, brain, programming