

РОЛЬ МЕЛАТОНИНА В МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОМ РАЗВИТИИ МОЗГА В РАННЕМ ОНТОГЕНЕЗЕ

© 2019 г. А. В. Арутюнян¹, *, И. И. Евсюкова¹, В. О. Полякова¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

Поступила в редакцию 26.11.2018 г.

После доработки 28.12.2018 г.

Принята к публикации 15.01.2019 г.

В обзоре обобщены современные представления о регуляторной роли мелатонина в формировании нервной системы в антенатальном и раннем постнатальном периоде развития организма. Рассмотрены вопросы, касающиеся участия мелатонина и супрахиазматических ядер гипоталамуса, являющихся центральным осциллятором биоритмов, в синхронизации функций различных систем организма. Обсуждаются механизмы защиты развивающегося мозга от повреждения, вызванного окислительным стрессом и воспалением, и детально представлены биомаркеры этого процесса, на основании исследования которых можно судить о нарушениях когнитивных функций организма в раннем онтогенезе, имеющих зачастую отдаленные последствия. Отдельное внимание уделяется нейропротекторному влиянию мелатонина на потомство при гипергомоцистеинемии, нарушающей эпигенетическую регуляцию путем воздействия на процессы метилирования (активность метилтрансфераз) в нервной системе и организме в целом. Приведенный материал обосновывает перспективы использования мелатонина в клинике при терапии нарушений функциональной активности мозга плода и новорожденного.

Ключевые слова: мелатонин, циркадианные ритмы, эпифиз, окислительный стресс, нейрогенез, гипергомоцистеинемия, нейропротекторы, когнитивные функции

DOI: 10.1134/S1027813319030038

ЭПИФИЗАРНЫЙ И ЭКСТРАПИНЕАЛЬНЫЙ МЕЛАТОНИН

Мелатонин, впервые описанный в середине прошлого столетия [1, 2] долгое время считался гормоном, вырабатываемым исключительно пинеальной железой. В дальнейшем был обнаружен экстрапинеальный мелатонин, оказалось, что этот индоламин синтезируется во многих других органах (кишечник, сетчатка, мозг и др.), причем было показано, что в них содержатся рецепторы мелатонина и ферменты, участвующие в его образовании из триптофана (триптофан-5-гидроксилаза, 5-гидрокситриптамин-декарбоксилаза, N-ацетилтрансфераза и гидроксииндол-O-метилтрансфераза). Синтез мелатонина в пинеальной железе, осуществляющей его гормональную функцию в организме, 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 поступают в верхние черви-

кальные ганглии, а затем по симпатическим норадренергическим путям достигают эпифиза и активируют пинеалocyтy, вырабатывающие мелатонин. Свет угнетает продукцию и секрецию мелатонина, поэтому его максимальный уровень в эпифизе и крови человека наблюдается в середине ночи, а минимальный — в дневные часы [3].

В последнее десятилетие особое внимание исследователей привлечено к широкому спектру его биологической активности и роли в формировании циркадианных ритмов у плода, а также в защите мозга при неблагоприятных условиях внутриутробного развития [4–7]. В настоящее время принято считать, что мелатонин является уникальным гормоном диффузной нейроиммунноэндокринной системы (ДНИЭС), участвующим в регуляции жизнедеятельности клеток, межклеточных и межсистемных взаимоотношений, что обеспечивает постоянство внутренней среды организма и его защиту в условиях взаимодействия с изменяющейся внешней средой [3, 8–10]. Клетки ДНИЭС, продуцирующие мелатонин, появляются на ранних этапах эмбриогенеза, их количество самое большое в антенатальном и постнатальном онтогенезе, что указывает на особую роль этого

* Адресат для корреспонденции: 199034 Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3; e-mail: alexarutiunjan@gmail.com.

гормона в морфофункциональном развитии органов и, в частности, мозга плода [11–13]. Присутствие и синтез мелатонина в нейронах и/или глиии указывает на то, что экстрапинеальный мелатонин проявляет интра-, пара- и аутокринные функции в мозгу, возможно, регулируя гомеостаз путем контроля над нейрогенезом и нейропластичностью [10].

Мелатонин, вырабатываемый пинеальной железой, путем пассивной диффузии легко проникает в кровь и связываясь с белками, выполняющими транспортную функцию (альбумин, гемоглобин) переносится в печень и другие органы-мишени. В печени при участии микросомальных цитохромов P-450 образуются производные мелатонина [14], которые экскретируются с мочой. По содержанию в моче 6-сульфатоксимелатонина, являющегося основным метаболитом мелатонина, можно судить о функциональной активности пинеальной железы. Экстрапинеальный мелатонин, несмотря на то, что его концентрация в ряде органов, например, в желудочно-кишечном тракте в сотни раз превосходит его содержание в эпифизе, не поступает в кровоток и выполняет роль регулятора внутри- и межклеточных процессов [10]. Обладая гидрофильными свойствами молекула мелатонина вместе с тем является в высокой степени липофильной и поэтому легко проникает через все морфологические барьеры, включая клеточные мембраны и гематоэнцефалический барьер [10, 15].

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 (семейство ROR α /RZR) [15, 16]. 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 [12]. В головном мозге представлен главным образом MT1 рецептор мелатонина, о также выявлены его особые мембранные рецепторы, спаренные с гуанин-нуклеотид-связывающим белком (G-белок) и присутствующие преимущественно в гипоталамусе и гипофизе [16]. Даже в отсутствие рецепторов, обладая высокой проницаемостью, молекула мелатонина способна оказывать системное влияние на клеточном уровне путем модуляции цитоскелета и митотической функции, связываясь с кальмодулином [17]. В различных типах клеток, независимо от наличия рецепторов, проявляются антиоксидантные свойства мелатонина, обусловленные его способностью устранять свободные радикалы (“free radical scavenger”) непосредственно в местах их образования и способностью активировать антиоксидантные

ферменты [18, 19], что позволяет рассматривать мелатонин в качестве наиболее эффективного природного антиоксиданта [7]. По мнению ряда исследователей, митохондрии, являющиеся основным источником генерации активных форм кислорода, отличаются высоким содержанием мелатонина, что свидетельствует о его исключительной роли в защите клетки от повреждений, инициируемых окислительным стрессом [20].

МЕЛАТОНИН В ПЛАЦЕНТЕ

Мелатонину принадлежит важная роль в регуляции репродуктивной функции и циркуляции кровотока в системе мать-плацента-плод. Известно, что уровень мелатонина в крови значительно возрастает с наступлением беременности, особенно после 24 недели, и достигает максимальных значений перед родами [21, 22]. Данная динамика объясняется увеличением активности ферментов, участвующих в синтезе мелатонина не только в эпифизе, но и в плаценте, где его продукция значительно превышает таковую в эпифизе. Цитотрофобласт плаценты содержит ферменты синтеза мелатонина из его предшественника серотонина (арилалкиламин-N-ацетилтрансферазу и гидроксиндол-O-метилтрансферазу) и оба типа классических трансмембранных рецепторов мелатонина [23]. Установлено, что мелатонин оказывает антиапоптотическое действие на клетки цитотрофобласта, лимитируя их потерю путем апоптоза при превращении в синцитиотрофобласт. Вместе с тем, баланс между образованием синцитиотрофобласта и его деградацией может регулироваться мелатонином благодаря активации апоптоза. Двойственное действие, которое оказывает мелатонин на апоптоз в плацентарной ткани, обуславливает строгое взаимоотношение между двумя структурными элементами: одноядерным цитотрофобластом и полиплоидным (мультинуклеарным) синцитиотрофобластом, что выполняет ключевую роль при имплантации и на всем протяжении беременности [7]. Исходя из развивающихся в последнее десятилетие представлений о схожести инвазии трофобласта и опухолевой прогрессии, не исключено, что мелатонин при инвазии активирует апоптоз, как это установлено в отношении опухолевых клеток [24], что позволяет использовать в культуральных исследованиях клетки хорионкарциномы Jeg-3 и BeWo в качестве модели трофобласта человека. Установлено, что уровень плацентарного мелатонина заметно снижается у женщин с преэклампсией и это может служить прогностическим признаком при ее диагностике [25].

В последнее время расширяется круг исследований, посвященных изучению роли в плаценте нейротрофических факторов и биогенных аминов, участвующих в формировании нервной си-

стемы плода. Установлено, что такие нейротрофические факторы как нейротрофический фактор мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) и фактор роста нервов (nerve growth factor, NGF) принимают участие в жизненно важных процессах роста и дифференциации нейронов центральной и периферической нервной системы развивающегося плода [26, 27]. Наиболее вероятно, что механизм действия этих нейротрофических факторов связан с их влиянием на ангиогенез и клеточный рост, выживание и созревание нейронов [28]. По мнению ряда авторов, в развитии мозга плода принимает участие синтезируемый в плаценте серотонин [29]. Синтез нейроактивных соединений в плаценте подавляется при различных перинатальных повреждениях, обусловленных внутриутробной инфекцией, гипоксией плода и другими осложнениями беременности, сопровождающимися развитием окислительного стресса. Многочисленные экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что в основе наблюдаемых нарушений развития мозга у плода лежат подавление процесса созревания астроцитов, активация микроглии, повреждение белого вещества и целостности гемато-энцефалического барьера [30]. Влияние на эти процессы плацентарного мелатонина практически не изучено. Между тем, образование в плаценте мелатонина препятствует благодаря его антиоксидантным свойствам развитию окислительного стресса, что может внести существенный вклад в защите от индуцируемых им повреждений ЦНС и других органов плода. Легко проникая в плод, материнский мелатонин играет ключевую роль в морфофункциональном развитии его ЦНС и формировании циркадианных ритмов жизнедеятельности [31].

РОЛЬ МЕЛАТОНИНА В РАЗВИТИИ ПЛОДА И ФОРМИРОВАНИИ ЕГО БИОРИТМОВ

Большое значение в организации биоритмов мелатонина у плода принадлежит супрахиазматическим ядрам гипоталамуса (СХЯ), являющимися центральным ритмоводителем (осциллятором) циркадных ритмов материнского организма. Экспериментальным путем доказано, что нарушение циркадных ритмов материнского организма оказывает негативное влияние на созревание молекулярных осцилляторов и формирование ритмических процессов у плода, что может приводить в дальнейшем к нарушению физиологических и поведенческих функций новорожденного [7]. В настоящее время не вызывает сомнений, что циркадные ритмы матери играют существенную роль в формировании системы циркадной ритмичности плода и новорожденного. Тем не менее информация на этот счет крайне недостаточна и противоречива. Несмотря на то, что в плаценте синтезируется мелатонин и экспрессируются все

основные clock-гены (*Per1*, *Cry1*, *Cry2*, *Bmal1*), в ней не обнаружено функционирующих в организме плода четких координированных биоритмов. Важно отметить, что преимущественное наступление родов в ночное время может быть связано с тем, что при этом мелатонин, достигая концентраций в 10–15 раз превышающих его содержание в дневное время суток, потенцирует действие окситоцина, усиливает сократительную активность матки и облегчает роды [7]. Кроме того, мелатонин стимулирует секрецию прогестерона и ингибирует синтез простагландинов, являющихся потенциальными индукторами выкидышей и преждевременных родов [32].

Некоторые авторы развивают представление о том, что мелатонин матери осуществляет передачу информации плоду об изменении освещенности в течение суток (свет–темнота) на этапе эмбрионального развития, когда его эпифиз еще не сформирован и не продуцирует мелатонин. Показано, что подавление при беременности продукции материнского мелатонина в условиях постоянного освещения у обезьян капуцинов приводит к нарушениям в экспрессии clock-генов и MT1-рецепторов мелатонина в СХЯ гипоталамуса плода, а введение мелатонина в дневное время устраняет этот эффект, что свидетельствует о том, что СХЯ является центральным осциллятором плода, находящимся под контролем материнского мелатонина [33]. Регулирующее влияние мелатонина подтверждается исследованиями, установившими, что эпифизэктомия или прерывание симпатической иннервации пинеальной железы при беременности у грызунов приводит к нарушению циркадных ритмов питьевого поведения (грудного вскармливания) у потомства, которые могут быть восстановлены путем хронического введения подопытным животным мелатонина на поздних сроках беременности [7, 34].

СХЯ в базальном гипоталамусе плода уже морфологически зрелы к середине гестации, в этот период в них уже отчетливо различима ритмическая экспрессия так называемых clock-генов *Per1*, *Per2*, *Cry1*, *Bmal1* [35, 36], формирующих циркадианные сигналы, передающиеся в перивентрикулярные ядра гипоталамуса, далее к боковым рогам верхних шейных сегментов спинного мозга и оттуда по нисходящим волокнам в спинальные симпатические нейроны. Отростки норадренергических нейронов верхних шейных ганглиев формируют путь афферентной иннервации эпифиза [37]. Следует отметить, что нервные волокна ретиногипоталамического тракта, верхние цервикальные ганглии и симпатические норадренергические нейроны также хорошо сформированы ко второй половине беременности [38].

Зачатки эпифиза появляются у эмбриона человека на 5–7 неделе внутриутробного развития,

а у 3-х месячного плода он уже отчетливо разделяется на передний и задний отделы, содержит капилляры и при этом наблюдается типичная картина нейроглиального роста [39]. Синтез мелатонина в эпифизе наблюдается уже на 26 неделе внутриутробного развития плода [40], а материнский мелатонин запускает становление циркадианных ритмов, включая и ритмы СХЯ [41]. В неонатальном периоде пинеалоциты синтезируют мелатонин более активно [42, 43], и фотопериод модулирует ритм его продукции [44]. Отчетливый циркадианный ритм продукции эпифизарного мелатонина у новорожденных детей одни исследователи наблюдали уже на четвертый день жизни [22], тогда как другие на 8–12 неделе [45, 46]. Аналогичные результаты были получены в экспериментальных исследованиях, в которых было показано, что циркадианная система ритма мелатонина формируется у крыс к 18 дню гестации [47] в период наиболее интенсивного пролиферативного роста нервных клеток, что соответствует 29–31 неделе беременности у человека [48]. В этот же период устанавливаются такие стойкие циркадные функции у новорожденных, как ритмы сна–бодрствования, температуры тела и продукции кортикостероидов надпочечниками. На основании результатов экспериментальных и клинических исследований была высказана гипотеза, согласно которой во время внутриутробной жизни СХЯ и ритмоводители органов плода являются периферическими осцилляторами, ритмическая активность которых запускается и зависит от состояния циркадианной организации жизнедеятельности материнского организма и основного мессенджера биоритмов, генерируемых СХЯ, — мелатонина. Это обеспечивает постнатальную интеграцию эндогенных биоритмов функциональных систем ребенка в циркадианную подобную взрослым систему, регулирующую собственными СХЯ в зависимости от циркадианных изменений освещенности окружающей среды [35]. При отсутствии циркадианного ритма мелатонина в плазме крови матери в течение второй половины беременности происходит задержка внутриутробного развития плода, становления у него циркадианной активности центрального водителя ритмов — СХЯ [7]. Созревание СХЯ 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 внегипоталамических областях центральной нервной системы [49, 50].

В период, когда в эпифизе плода еще не синтезируется мелатонин, наблюдается его продукция в самой мозговой ткани плода [51, 52], причем уровень мелатонина самый высокий в митохондриях, меньше в мембранах, ядрах и цитозоле клеток [53]. Полагают, что различное распределение мелатонина может быть связано со специфической функ-

цией клеток. Мозг отличается повышенным потреблением энергии и высокой скоростью митохондриальных метаболических процессов, а это приводит к избыточной продукции реактивных радикалов кислорода при наличии низких уровней цитозольных антиоксидантов. Поэтому присутствие высоких концентраций мелатонина в митохондриях может отражать гомеостатический контроль митохондриальной функции путем редукции реактивных радикалов кислорода и улучшения биоэнергетической эффективности [54]. Это обеспечивает защиту мозга от свободно-радикального окисления и реализацию генетической программы формирования и дифференциации мозговых структур, а также развитие нейрональной пластичности [55]. Рецепторы к мелатонину (преимущественно MT1) также обнаружены в мозге уже в эмбриональном периоде развития, у плодов в мягкой мозговой оболочке, сосудах, в коре и стволе головного мозга, мозжечке, таламусе, гипоталамусе [31, 41, 56–58]. Показано, что рецепторы к мелатонину обнаруживаются в гипифизе уже на 24 неделе внутриутробного развития, а к 28 неделе они отчетливо выявляются в нейронах дорзальных отделов мозга, в области перивентрикулярных ядер таламуса [59]. Самая высокая представленность рецепторов наблюдается в гипоталамусе, меньше в среднем мозге, постмедуллярной области и коре головного мозга [58]. Локализация рецепторов мелатонина во всех отделах головного мозга с самых ранних сроков внутриутробного развития свидетельствует о том, что материнский мелатонин играет роль не только в передаче фотопериодической информации, но участвует в его морфологическом и функциональном созревании [60].

Наряду с материнским, собственный мелатонин, вырабатываемый в мозге плода и новорожденного, участвует в его развитии, защищает митохондрии от свободно-радикального повреждения и стимулирует активность антиоксидантных ферментов [61], а также регулирует продукцию сосудистого эндотелиального фактора роста и оксида азота, которые, как известно, увеличивают сосудистую проницаемость [62].

Мелатонин участвует в формировании циклической организации сна, особенно в регуляции парадоксальной фазы сна у плода и новорожденного [63], причем он индуцирует сон на нейрональном уровне независимо от наличия мелатониновых рецепторов [64]. Установлено, что мелатонин регулирует смену периодов глубокого и поверхностного сна и соответствующие им фазы REM–сна (так называемого активного сна с быстрым движением глазных яблок) и nonREM–сна, что является важным фактором, обуславливающим нормальное развитие нервной системы плода и новорожденного [65]. Мелатонин оказывал выраженный антиоксидантный эффект у новорожденных, пе-

ренесших асфиксию, нивелировал развитие окислительного стресса, снижая уровень содержания продуктов перекисного окисления липидов и нитратов/нитритов в плазме крови. Показано, что среди новорожденных, леченных мелатонином, не было зафиксировано летальных исходов, тогда как в группе детей, не получавших мелатонин, 3 из 10 погибали [66]. Клинические наблюдения свидетельствуют о том, что при низкой продукции мелатонина у новорожденных, на первом году жизни у детей наблюдается задержка психомоторного развития [67].

В условиях окислительного стресса, проявляющегося в раннем неонатальном периоде жизни, мелатонин, продуцируемый в ткани мозга, уменьшал повреждение, вызванное гипоксией, улучшал созревание олигодендроглии и подавлял активацию микроглии, что способствовало нормализации процесса миелинизации у новорожденных животных [68]. Установлено, что мелатонин и его метаболиты защищают мозг от эксайтотоксичного повреждения вследствие гипоксии, активируя репаративные процессы и рост аксонов, что предотвращает в последующем развитие неврологических расстройств [69]. Кроме того, мелатонин вызывает уплотнение поверхностных рецепторов на макрофагах/микроглии в ЦНС, что свидетельствует о его иммунорегуляторном влиянии [70]. Показано, что пренатальное введение мелатонина препятствует развитию воспалительного процесса в мозге плодов беременных крыс с индуцированным воспалением [71]. Экспериментальные исследования также показали, что лечение мелатонином церебральной ишемии предотвращает гибель клеток, демиелинизацию белого вещества мозга и подавляет развитие реактивного астроглиоза и воспаления, регулируя процессы продукции цитокинов иммунокомпетентными клетками [72, 73], что соответствует представлениям о противовоспалительных и нейропротекторных свойствах мелатонина, интенсивно развиваемым в последнее десятилетие.

НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ МЕЛАТОНИНА В РАННЕМ ОНТОГЕНЕЗЕ

Таким образом, многочисленные экспериментальные исследования указывают на ведущую роль мелатонина не только в развитии и локальной координации межклеточных взаимодействий, но и на его нейропротекцию при перинатальной патологии [74]. В экспериментальных исследованиях, проведенных на различных животных (крысы, овцы) установлено, что мелатонин подавляет развитие окислительного стресса при гипоксии плода, стабилизирует гемато-энцефалический барьер и препятствует клеточной гибели и повреждению ЦНС [46, 75]. В ряде работ продемонстрировано, что защитный эффект мелатонина обусловлен

восстановлением под его влиянием нарушенной при постишемической реперфузии функциональной активности митохондрий [76]. Известно, что мелатонин оказывает положительное действие при некоторых нейродегенеративных заболеваниях, в патогенезе которых дисфункция митохондрий играет ключевую роль. К числу таких заболеваний относятся болезнь Хантингтона и рассеянный склероз. В модельных экспериментах было показано, что мелатонин обладает способностью задерживать развитие нейродегенеративных процессов при моделировании этих заболеваний мышей [77, 78]. Полагают, что мелатонин оказывает множественные позитивные эффекты на митохондрии: понижает интенсивность окислительного стресса, способствует сохранению митохондриального мембранного потенциала, повышает эффективность процесса генерации АТФ, регулирует оптимальный баланс между уровнем про- и антиапоптотических белков, препятствует высвобождению цитохрома С в цитозоль и ингибирует активность каспазы 3 [76]. Нейропротекторное действие мелатонина, особенно в раннем онтогенезе, обусловлено также его противовоспалительными свойствами, которые проявляются в подавлении продукции провоспалительных цитокинов, понижая уровень их экспрессии в развивающемся мозге, снижает избыточную продукцию в клетках глии оксида азота и его токсичных метаболитов, ингибирующих компоненты митохондриальной дыхательной цепи [79] и стимулирует функциональную активность астроцитов, участвующих в развитии нейронов, синапсов и репаративных процессах, протекающих при повреждениях мозга [80, 81]. Депривация поступления материнского мелатонина в перинатальном периоде приводит к нарушениям в программировании механизмов развития мозга плода и новорожденного, зачастую проявляющимся на протяжении последующей жизни. В последнее время широкое распространение получили представления о том, что предрасположенность к нейродегенеративным процессам, связанным с развитием различных нервно-психических заболеваний, закладывается на самых ранних этапах неонатального периода жизни, обусловленного необычайно высокой чувствительностью развивающегося мозга к неблагоприятным эпигенетическим воздействиям. Многочисленными исследованиями установлена неоспоримая связь между воздействием на плод внутриутробной гипоксии, инфекции, голодания и других факторов, приводящих к задержке развития нервной системы новорожденного, и риском возникновения в зрелом возрасте нервно-психических заболеваний [82–84]. Дисрегуляция нейрогенеза в эмбриональном периоде приводит к нарушениям различных видов памяти, поведения и структурным аномалиям развития мозга у ребенка и в дальнейшем является од-

ним из существенных патогенетических факторов таких заболеваний как аутизм, шизофрения и многие депрессивные расстройства [83, 85]. Эксперименты, проведенные на животных, у которых наблюдалась задержка внутриутробного развития плода (ЗВУР), показали, что внутривенное введение мелатонина до родов устраняет последствия окислительного стресса, нормализует процесс миелинизации, препятствует аксонопатии и значительно улучшает показатели функциональной активности мозга [85]. Отрицательное влияние ЗВУР на развитие нервной системы плода вызывает глубокие гистоморфологические и метаболические изменения, которые проявляются в уменьшении объема и веса мозга, интенсификации апоптоза и уменьшении количества пролиферирующих клеток и снижении уровня содержания нейротрофинов [85, 86]. Среди нейротрофинов особое место принадлежит нейротрофическому фактору мозга BDNF и фактору роста нервов NGF, принимающих участие в жизненно важных процессах роста и дифференциации нейронов центральной и периферической нервной системы развивающегося плода [26, 87, 88]. Распространенным показателем морфофункционального созревания мозга является белок адгезии нейрональных клеток NCAM, участвующий в аксональном росте и транспорте, а также структурной организации интернейронов при образовании синапсов [84].

Некоторые авторы относят к числу биохимических маркеров ЗВУР, приводящему к отставанию пери- и неонатального развития нервной системы, наряду с нейротрофинами, уровень содержания специфического для мозга соединения N-ацетиласпарагиновой кислоты, креатина, отражающего интенсивность энергетического метаболизма, холина и инозитола, как соединений, играющих соответственно определяющую роль в процессах миелинизации и осморегуляции. При этом соотношение этих показателей, например, снижение уровня N-ацетиласпарагиновой кислоты по отношению к креатину или холину, или повышение соотношения инозин/холин отражает степень созревания развивающегося мозга [85].

Исходя из приведенных данных о нарушениях развития мозга в раннем онтогенезе и используемых для их идентификации морфологических и биохимических показателях, можно попытаться обосновать, чем обусловлено нейропротекторное действие мелатонина на плод и новорожденного. Как уже отмечалось, мелатонин является соединением, обладающим выраженными липофильными и отчасти гидрофильными свойствами, чем объясняется его свободное проникновение во все клеточные органеллы, включая ядра. Связываясь со специфическими ядерными рецепторами (ROR α /RZR), мелатонин осуществляет контроль над клеточным ростом и дифференциацией

[88, 89], что открывает широкие возможности его участия в эпигенетической модификации ДНК и гистонов, имеющей непосредственное отношение к развитию различных патологий, включая нейродегенеративные заболевания. В этой связи большой интерес представляет реципрокные взаимоотношения между мелатонином и другим эндогенным амином гомоцистеином, уровень содержания которого при патологии беременности значительно возрастает и приводит к так называемой пренатальной гипергомоцистеинемии, оказывающей негативное влияние на рост и развитие потомства, в первую очередь его нервной системы. При значительном повышении уровня гомоцистеина нарушаются процессы метилирования, являющиеся одним из важнейших механизмов эпигенетической регуляции, вследствие того, что накапливаемый при гипергомоцистеинемии S-аденозилгомоцистеин лимитирует продукцию S-аденозилметионина, который служит основным донором метильных групп в организме, и ингибирует активность S-аденозилметионинтрансферазы. Наряду с этим, установлено, что пренатальная гипергомоцистеинемия (ГГЦ) относится к числу наиболее значимых патогенетических факторов тяжелых осложнений беременности, таких как дефекты нервной трубки плода, преэклампсия и преждевременная отслойка плаценты [90, 91]. Полагают, что воздействие на организм матери и плода гипергомоцистеинемии является следствием развития окислительного стресса и связанных с ним процессов апоптоза и воспаления, а также из-за структурного сходства гомоцистеина с глутаматом обусловлено его эксайтотоксическим эффектом, приводящим к нарушению развития нервной системы плода [92]. Авторы проведенных в этом направлении исследований полагают, что причиной наблюдаемых ими изменений является индуцированная ГГЦ повышенная чувствительность клеток нервной системы к эксайтотоксическому и окислительному повреждению, о чем судили на основании полученных данных о подавлении функции NMDA-рецепторов глутамата [93], ингибировании активности антиоксидантных ферментов и уменьшении уровня содержания низкомолекулярных антиоксидантов [94, 95], снижении выживаемости нейронов при повышенной генерации активных форм кислорода [96, 97] и изменении экспрессии нейротрофических факторов BDNF и NGF [98], а также белка S-100B [94, 95], глиального фибриллярного кислого белка GFAP, глиального нейротрофического фактора (GDNF) и N-CAM, являющихся маркерами созревания нейронов и астроцитов [99, 100].

Роль окислительного стресса в индуцированных ГГЦ нарушениях развития нервной системы и когнитивной функции потомства подтверждается также тем, что они могут быть устранены путем вве-

дения животным во время беременности мелатонина и некоторых коротких пептидов, обладающих выраженными антиоксидантными свойствами [96, 101, 102].

Нарушение формирования и развития нервной системы плода при пренатальной ГГЦ, помимо прямого токсического воздействия гомоцистеина и его метаболитов на ЦНС плода, может явиться следствием нарушения под влиянием гомоцистеина нормального функционального состояния плаценты, в том числе ее барьерной функции. Недостаток фолатов в кровеносной системе плода, связанный с их дефицитом в крови матери (и/или с нарушением поступления через плацентарный барьер), может явиться причиной возникновения ГГЦ у плода, подавлению синтеза мелатонина на конечном этапе его образования путем метилирования N-ацетилсеротонина S-аденозилметионином [103].

Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что отставание в развитии нервной системы при пренатальной ГГЦ приводит к нарушениям у новорожденных когнитивных функций [104], которые могут быть устранены мелатонином и соединениями, способствующими его синтезу и поддержанию нормального уровня в организме. При изучении нейропротекторного влияния пренатальной ГГЦ на потомство исследовали мозг крысят на 10-й и 45-й [96] или 21-й день жизни [99]. В этих исследованиях было установлено, что при введении мелатонина крысам, подвергнутым при беременности токсическому воздействию ГГЦ, наряду с нормализацией ранее упомянутых нами показателей вызванных ею нарушений развития нервной системы, наблюдаются существенные позитивные изменения когнитивных функций потомства. Эксперименты с постановкой поведенческих тестов выявили способность мелатонина предотвращать расстройство памяти у крысят, перенесших пренатальную ГГЦ. Показано, что ежедневное введение мелатонина (10 мг/кг массы) крысам, подвергнутым при беременности метиониновой нагрузке, вызывавшей состояние ГГЦ, приводило к улучшению обучаемости крыс при распознавании платформы в водном лабиринте Морриса и использовании теста пассивного избегания, что сопровождалось повышением содержания в мозге крысят таких маркеров нейрогенеза, как N-CAM, GFAP и белок S-100B. К молекулярным механизмам нейропротекторного действия мелатонина, способствующим устранению нейротоксичности ГГЦ, авторы, помимо общепринятых представлений о его антиоксидантных свойствах, относят блокирование апоптоза и фрагментации ДНК [101, 105]. Повреждения ДНК могут пагубно отразиться на развитии эмбриона, так как в период эмбриогенеза и при постнатальном развитии происходят интен-

сивные репаративные процессы, направленные на снижение токсического эффекта ГГЦ.

В последние годы появились данные о том, что нейропротекторными свойствами обладают предшественник мелатонина N-ацетилсеротонин [106], а также его метаболиты циклический 3-гидроксимелатонин, N¹-ацетил-N²-формил-5-метоксикинурамин [76, 107], что позволяет полагать, что эти соединения могут наряду с самим мелатонином принимать участие в защите мозга в процессе его развития в раннем онтогенезе от неблагоприятных воздействий. Особый интерес представляет изучение отдаленных последствий нарушения развития мозга в раннем онтогенезе и возможности избежать их с помощью мелатонина, соединений, участвующих в его метаболизме, а также способствующих его синтезу и поддержанию нормального физиологического уровня. В этом отношении весьма перспективны экспериментальные исследования, выявившие способность мелатонина и ряда регуляторных пептидов восстанавливать репродуктивные циклы, нарушенные при воздействии нейротоксических факторов на организм [108, 109]. Недавно было показано, что пинеалэктомия у крыс во время беременности, приводящая к отсутствию мелатонина в материнском молоке, вызывает нарушения обучения и памяти у потомства, сопровождающиеся изменением пролиферативной активности клеток гиппокампа, которая может быть восстановлена при даче беременным эпифизэктомизованным самкам мелатонина с питьевой водой [110]. Интересно при отметить, что когнитивные нарушения при отсутствии мелатонина в материнском молоке наблюдались лишь у детенышей самцов, но не самок, что пока не находит объяснения и требует дальнейшего изучения.

Приведенный материал свидетельствует об особом значении в раннем онтогенезе мелатонина как ключевой сигнальной молекулы, направляющей и координирующей этот процесс. Нарушение циркадианной продукции материнского мелатонина приводит не только к задержке становления ритмической активности специфических генов плода, но определяет программирование отдаленной патологии у потомства [111, 112]. Изучение роли мелатонина в патофизиологических механизмах развития хронической плацентарной недостаточности и процессов антенатального программирования заболеваний у потомства позволит определить объективные критерии риска и разработать методы профилактики патологических процессов, в том числе нейродегенеративных заболеваний на основе широких возможностей нейропластичности мозга [113, 114] в раннем неонатальном периоде.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lerner A.B., Case J.D., Takahashi J.D., Mori V. // J. Amer. Chem. Soc. 1958. V. 58. P. 2587–2592.
2. Lerner A.B., Case J.D., Mori W., Wright M.R. // Nature. 1959. V. 183. P. 1821–1825.
3. Анисимов В.Н. // Мелатонин (роль в организме, применение в клинике). СПб.: Система, 2007.
4. Colella M., Biran V., Baud O. // Early Hum. Devel. 2016. V. 102. P. 1–3.
5. Sagrillo-Fagundes L., Assuncao Salustiano E.M., Yen P.W., Soliman A., Vaillancourt C. // Curr. Pharm. Des. 2016. V. 22. № 8. P. 978–986.
6. Pandi-Perumal S.R., Srinivasan V., Maestroni G.J.M., Cardinali D.P., Poeggeler B., Hardeland R. // FEBS J. 2006. V. 273. P. 2813–2838.
7. Reiter R.J., Tan D.X., Korkmaz A., Rosales-Corral S.A. // Hum. Reprod. Update. 2014. V. 20. № 2. P. 293–307.
8. Пальцев М.А., Кветной И.М. // Руководство по нейроиммуноэндокринологии. 2-е издание. М.: Медицина, 2008.
9. Kvetnoy I.M. // Histochem. J. 1999. V. 31. № 1. P. 1–12.
10. Acuna-Castroviejo, Escames G., Venegas C., Diaz-Casado M., Lima-Cabello E., Lopez L.C., Rosales-Corral S., Tan D.X., Reiter R.J. // Cell. Mol. Life Sci. 2014. V. 71. № 16. P. 2997–3025.
11. Костюкевич С.Б. // Морфология. 2004. Т. 26. № 5. С. 52–55.
12. Reiter R.J., Tan D.X., Korkmaz A., Rosales-Corral S.A. // Hum. Reprod. Update 2013. V. 10. P. 1–15
13. Kennaway D.J. // Sem. Perinatol. 2000. V. 24. P. 258–266.
14. Ma X., Idle J.R., Krausz K.W., Gonzalez F.J. // Drug Metab. Dispos. 2005. V. 33. № 4. P. 489–494
15. Venegas C., Garcia J.A., Escames G., Ortiz F., Lopez A., Doerrier C., Garcia-Corzo L., Lopez L.C., Reiter R.J., Acuna-Castroviejo D. // J. Pineal Res. 2012. V. 52. P. 217–227.
16. Smirnov A.N. // Biochemistry (Moscow). 2001. V. 66. P. 19–26.
17. Fjaerli O., Lund T., Osterud B. // J. Pineal Res. 1999. V. 26. № 1. P. 50–55
18. Galano A., Tan D.X., Reiter R.J. // J. Pineal Res. 2013. V. 54. P. 245–257.
19. Rodriguez C., Mayo J.C., Sainz R.M., Antolini I., Herrera F., Martin V., Reiter R. J. // J. Pineal Res. 2004. V. 36. P. 1–9.
20. Tan D.X., Manchester L.C., Liu X., Rosales-Corral S.A., Acuna-Castroviejo D., Reiter R.J. // J. Pineal Res. 2013. V. 54. P. 127–138.
21. Kivela A. // Acta Endocrinol (Copenh.). 1991. V. 124. P. 233–237.
22. Ogasawara T., Adachi N., Nishijima M. // Nihon. San-ka Fujinka Gakkai Zasshi. 1991. V. 43. № 3. P. 335–341.
23. Lanoix D., Beghdadi H., Lafond J., Vaillancourt C. // J. Pineal Res. 2008. V. 45. P. 50–60.
24. Rodriguez C., Marin V., Herrera F., Garcia-Santos G., Rodriguez-Blanco J., Casado-Zapico S., Sanchez-Sanchez A.M., Suarez S., Puente-Moncada N., Anitua M.J., Antolin I. // Intern J. Vol. Sci. 2013. V. 14. P. 6597–6613.
25. Tamura H., Nakamura Y., Terron M.P., Flores L.J., Manchester L.C., Tan D.X., Sugino N., Reiter R.J. // Reprod. Toxicol. 2008. V. 25. P. 291–303.
26. Dhobale M.V., Pisal H.R., Mehendale S.S., Joshi S.R. // Int. J. Dev. Neurosci., 2013. V. 31. № 8. P. 719–723.
27. Garces M.F., Sanchez E., Torres-Sierra A.L., Ruiz-Parra A.I., Angel-Muller E., Alzate J.P., Sanchez A.Y., Gomez M.A., Romero X.C., Castaneda Z.E., Sanchez-Reboredo E., Dieguez C., Nogueiras R., Caminos J.E. // Clin Endocrinol (Oxf.), 2014. V. 81. № 1. P. 141–51.
28. Mayeur S., Lukaszewski M.A., Breton C., Storme L., Vieau D., Lesage J. // Med Hypotheses, 2011. V. 76. № 5. P. 726–728.
29. Bonnin A., Goeden N., Chen K., Wilson M.L., King J., Shih J.C., Blakely R.D., Deneris E.S., Levitt P. // Nature. 2011. V. 472. P. 347–350.
30. Hisao E.Y., Patterson P.H. // Devel. Neurobiol. 2012. V. 72. № 10. P. 1317–1326.
31. Thomas J.E., Drew D.R., Abramovich D.R., Williams L.M. // Int. J. Mol. Med. 1998. P. 539–543.
32. Tamura Y., Nakamura Y., Terron M.P., Flores L.J., Manchester L.C., Tan D.X., Sugino N., Reiter R.J. // Reprod. Toxicol. 2008. V. 25. P. 291–303.
33. Serron-Ferre M., Mendez N., Abarzua-Catalan L., Vilches N., Valenzuela F.J., Reynolds H.E., Llanos A.J., Rojas A., Valenzuela G.J., Torres-Farfan C. // Mol. Cell. Endocrinol. 2012. V. 349. P. 68–75.
34. Bellavia S.L., Carpentieri A.L., Vaque A.M., Maccione A.F., Wermouth N.T. // Physiol. Behav. 2006. V. 89. P. 342–349.
35. 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. // PLoS One. 2012. V. 349. № 1. P. 68–75.
36. Kovacicova Z., Sladek M., Bendova Z., Millnerova H., Simova A. // Biol. Rhythms. 2006. V. 21. № 2. P. 140–148.
37. Reiter R.J., Rosales-Corral S., Coto-Montes A., Boga J.A., Tan D.-X., Davis J.M., Konturek P.C., Konturek S.J., Brzozowski T. // J. Physiol. Pharmacol. 2011. V. 62. № 3. P. 269–274.
38. Weinert D. // Chronobiol. Int. 2005. V. 22. № 2. P. 179–205.
39. Хелимский А.М. Эпифиз (шишковидная железа). М. Медицина, 1969. 183 с.
40. Commentz J.C., Henke A., Dammann O., Hellwege H.H., Willig R.P. // Eur. J. Endocrinol. 1996. V. 135. № 2. P. 184–187.
41. Torres-Farfan C., Rocco V., Monso C., Valenzuela F.J., Campino C., Germain A., Torrealba F., Valenzuela G.J., Seron-Ferre M. // Endocrinology. 2006. V. 147. № 10. P. 4618–4626.
42. Kivela A., Kauppila A., Leppaluoto J., Vakkuri O. // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 1990. V. 32. № 5. P. 593–598.
43. Mantagos S., Moustogiannis A., Makri M., Vagenakis A. // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 1996. V. 9. № 3. P. 387–392.

44. Pelisek V., Kosar E., Vanecek J. // *Neurosci Lett*. 1994. V. 180. № 2. P. 87–90.
45. Kennaway D.J., Goble F.C., Stamp G.E. // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1996. V. 81. № 4. P. 1525–1532.
46. Voiculescu S.E., Zygouropoulos N., Zahiu C.D., Zagrean A.M. // *J. Med. and Life*. 2014. V. 7. № 4. P. 488–492.
47. Simonneaux V. // *Endocrinology*. 2011. V. 152. № 5. P. 1734–1738.
48. Deborah R., Baron S., Jr. // *Environ. Health Persp.* 2000. V. 108. Suppl. 3. P. 511–533.
49. Rath M.F., Rohde K., Fahrenkrug J., Moller M. // *Brain Struct. Funct.* 2013. V. 218. P. 551–562.
50. Arsianoglu S., Bertino E., Nicocia M., Moro G.E. // *J. Perinatal. Med*. 2012. V. 49. № 1. P. 1–8.
51. Liu L.Y., Hoffman G.E., Fei X.W., Li Z., Zhang Z.H., Mei Y.A. // *J. Neurochem*. 2007. V. 102. № 2. P. 333–344.
52. Liu Y.J., Zhuang J., Zhu H.Y., Shen Y.X., Tan Z.L., Zhou J.N. // *J. Pineal Res*. 2007. V. 43. № 3. P. 232–238.
53. Venegas C., Garcia J.A., Escames G., Ortiz F., Lopez A., Doerrier C., García-Corzo L., López L.C., Reiter R.J., Acuna-Castroviejo D. // *J. Pineal Res*. 2012. V. 52. P. 217–227.
54. Lopez A., Garcia J.A., Escames G., Venegas C., Ortiz F., Lopez L.C., Acuna-Castroviejo D. // *J. Pineal Res*. 2009. V. 46. P. 188–198.
55. Sagrilo-Fagundes L., Soliman A., Vaillancourt C. // 2014. V. 66. № 3. P. 251–266.
56. Jin Y., Choi J., Won J., Hong Y. // *Molecules*. 2018. V. 23. P. 198–207.
57. Weaver D.R., Rivkees S.A., Reppert S.M. // *J. Neurosci*. 1989. V. 9. № 7. P. 2581–2590.
58. Yuan H., Lu Y., Pang S.F. // *Neurosci. Lett*. 1991. V. 130. № 2. P. 229–232.
59. Williams L.M., Martinoli M.G., Titchner L.T., Pelletier G. // *Endocrinology*. 1991. V. 128. № 4. P. 2083–2090.
60. Williams L.M., Hannh L.T., Adam C.L., Bourke D.A. // *J. Reproduction Fertility*. 1997. V. 110. P. 145–151.
61. Wakatsuki F., Okatani Y., Shinohara K., Ikenjue N., Kaneda C., Fukaya T. // *J. Pineal Res*. 2001. V. 30. № 1. P. 22–28.
62. Torres-Farfan C., Valenzuela F.J., Mondaca M., Valenzuela G.J., Krause B., Herrera E.A., Riquelme R., Llanos A.J., Seron-Ferre M. // *J. Physiol*. 2008. V. 586. № 16. P. 4017–4027.
63. Sandyk R. // *Int. J. Neurosci*. 1992. V. 63. № 1–2. P. 105–114.
64. Jan J.E., Reiter R.J., Wasdell M.B., Bax M. // *J. Pineal Res*. 2009. V. 46. P. 1–7.
65. Carlomagno C., Minini M., Tilotta M., Unfer V. // *Int. J. Mol. Sci*. 2018. V. 19. P. 2802–2818.
66. Fulia F., Gitto E., Cuzzocrea S., Reiter R.J., Dugo I., Gitto P., Barberi S., Cordaro S., Barberi I. // *J. Pineal Res*. 2001. V. 31. № 4. P. 343–349.
67. Tauman R., Zisapel N., Laudon M., Nehama H., Sivan Y. // *Pediatr. Neurol*. 2002. V. 26. P. 379–382.
68. Olivier P., Fontaine R.H., Loron G., Van Steenwinckel J., Biran V., Massonneau V., Kaindl A., Dalous J., Charri-
aut-Marlangue C., Aigrot M.S., Pansiot J., Verney C., Gressens P., Baud O. // *PLoS ONE*. 2009. V. 4. № 9. P. 7128–7140.
69. Bouslama M., Renaud J., Olivier P., Fontaine R.H., Matrot B., Gressens P., Gallego J. // *Neuroscience*. 2007. V. 150. P. 712–719.
70. Kaur C., Ling E.A. // *Curr. Med. Chem*. 2008. V. 15. № 29. P. 3068–3080.
71. Carloni C., Favrais G., Saliba E., Albertini M.C., Chalon S., Longini M., Gressens P., Buonocoe G., Balduini W. // *J. Pineal Res*. 2016. V. 61. № 3. P. 370–80.
72. Esposito E., Cuzzocrea S. // *Curr. Neuropharmacol*. 2010. V. 8. P. 228–242.
73. Villapol S., Fau S., Renolleau S., Biran V. // *Pediatr. Res*. 2011. V. 69. № 1. P. 51–55.
74. Tordjman S., Chokron S., Delorme R., Charrier A. // *Curr. Neuropharmacol*. 2017. V. 15. P. 434–443.
75. Hamada F., Watanabe K., Wakatsuki A., Nagai R., Shinohara K., Hayashi Y., Imamura R., Fukaya T. // *Neonatology*. 2010. V. 98. № 1. P. 33–40.
76. Tan Dun-Xian, Manchester L.C., Qin L., Reiter R.J. // *Intern. J. Mol. Sci*. 2016. V. 17. P. 2124–2145.
77. Wang X., Sirianni A., Pei Z., Cormier K., Smith K., Jiang J., Zhou S., Wang H., Zhao R., Yano H., Kim J.E., Li W., Kristal B.S., Ferrante R.J., Friedlande R.M. // *J. Neurosci*. 2011. V. 31. P. 14496–14507.
78. Rashani I.R., Rajabi Z., Akbari M., Hassanzadeh G., Mosheni A. // *Exp. Brain Res*. 2014. V. 232. P. 2835–2846.
79. Bolanos J.P., Almeida A., Medina J.M. // *Brain Res*. 1998. V. 7. P. 117–122.
80. Emerit J., Edeas M., Bricare F. // *Biomed. Pharmacother*. 2004. V. 58. P. 39–46.
81. Esposito E., Cuzzocrea S. // *Curr. Med. Chem*. 2010. V. 17. № 25. P. 2764–2774.
82. Khashan A.S., Abel K.M., McNamee R., Pedersen M.G., Webb R.T., Baker P.N., Kenny L.C., Mortensen P.B. // *Gen. Psychiatry*. 2008. V. 65. P. 146–152.
83. Bale T.L., Baram T.Z., Brown A.S., Goldstein J.M. // *Biol. Psychiatry*. 2010. V. 68. № 4. P. 314–319.
84. Pino O., Guilera G., Gomez-Benito J., Najas-Garcia A., Rufian S., Rojo E. // *Actas Esp. Psiquiatr*. 2014. V. 42. № 4. P. 185–195.
85. Wang Y., Fu W., Liu J. // *J. Matern. Fetal Neonat. Med*. 2016. V. 29. № 4. P. 660–668.
86. Duncan J.R., Cock M.L., Harding R. // *Brain Res. Dev*. 2004. V. 153. P. 243–250.
87. Gilmore J.H., Jarskog L.F., Vadlamudi S. // *J. Neuroimmunol*. 2003. V. 138. P. 49–55.
88. Karasek M., Pawlikowski M. // *Biol. Signals Recept*. 1999. V. 8. P. 131–158.
89. Korkmaz A., Reiter R.J. // *J. Pineal Res*. 2008. V. 44. P. 41–44.
90. Cotter A.M., Molloy A.M., Scott J.M., Daly S.F. // *Am. J. Obstetr. Gynecol*. 2003. V. 189. № 2. P. 391–396.
91. Hague W.M. // *Pract. Res. Clin. Obstetr. Gynecol*. 2003. V. 17. № 3. P. 459–469.
92. Болдырев А.А. // *Биохимия*. 2009. Т. 74. № 12. С. 725–736.

93. Арутюнян А.В., Козина Л.С., Арутюнов В.А. // Журн. акушер. жен. бол. 2010. Т. 59. № 4. С. 16–23.
94. Арутюнян А.В., Пустыгина А.В., Милутина Ю.П., Залозная И.В., Козина Л.С. // Мол. мед. 2015. № 5. С. 41–46.
95. Pustygina A.V., Milyutina Yu.P., Zaloznyaya I.V., Arutjunyan A.V. // Neurochem. J. 2015. V. 9. P. 60–65.
96. Arutjunyan A., Kozina L., Khavinson V.Kh., Stvolinskiy S. Bulygina Y., Mashkina A. // Intern. J. Clin. Experim. Med. 2012. V. 5. № 2. P. 179–185.
97. Khavinson V., Ribakova Y., Kulebiakin K., Vladychenskaya E., Kozina L., Arutjunyan A., Boldyrev A. // Rejuven. Res. 2011. V. 14. № 5. P. 535–541.
98. Sable P., Kale A., Joshi A. // Int. J. Dev. Neurosci. 2014. V. 34. P. 24–32.
99. Baydas G., Koz S.T., Tuzcu M., Nedzvetzky V.S., Ebru E. // Int. J. Dev. Neurosci. 2007. V. 25. P. 133–139.
100. Dag E., Dag Z.O., Baydas G., Tuzcu M. // Adv. Clin. Exp. Med. 2014. V. 23. № 5. P. 691–698.
101. Baydas G., Koz S.T., Tuzcu M., Nedzvetzky V.S. // J. Pineal Res. 2008. V. 44. P. 181–188.
102. Gitto E., Pellegrino S., Gitto P., Barberi I., Reiter R.J. // J. Pineal Res. 2009. V. 46. P. 128–139.
103. Fournier I., Ploye F., Cottet-Ernard J.-M., Brun J., Claustrat B. // J. Nutr. 2002. V. 132. P. 2781–2784.
104. Bleise S.A., Nedelec E., Schroeder H. // Neurobiology. 2007. V. 170. № 2. P. 667–679.
105. Baydas G., Reiter R.J., Akbulut M., Tuzcu M., Tamer S. // Neurosci. 2005. P. 879–886.
106. Tosini G., Ye K., Iuvone P.M. // Neuroscientist. 2012. V. 18. № 6. P. 645–653.
107. Leon J., Escames G., Rodriguez M.I. // J. Neurochem. 2006. V. 98. P. 2023–2033.
108. Arutjunyan A., Kozina L., Milyutina Yu., Korenevsky A., Stepanov M., Arutyunov V. // Curr. Aging Sci. 2012. V. 5. № 3. P. 178–185.
109. Арутюнян А.В., Залозная И.В., Керкешко Г.О., Милутина Ю.П., Корневский А.В. // Бюлл. эксперим. биол. мед. 2016. Т. 162. № 12. С. 704–707.
110. Motta-Teixeira L.C., Machado-Nils A.V., Battagello D.S., Diniz G.B., Andrade-Silva J. // Hormones and Behavior. 2018. V. 105. P. 146–156.
111. Simonneaux V. // Endocrinology. 2011. V. 152. № 5. P. 1734–1738.
112. Tain Y.-L., Huang L.-T., Hsu C.-N. // Int. J. Mol. Sci. 2017. V. 18. № 2. P. 426–428.
113. Sweatt J.D. // J. Neurochem. 2016. V. 139. Suppl. 2. P. 179–199.
114. Гуляева Н.В. // Биохимия. 2017. Т. 82. № 3. С. 65–71.

The Role of Melatonin in Morphofunctional Development of the Brain in Early Ontogeny

A. V. Arutyunyan^{a, #}, I. I. Evsyukova^a, and V. O. Polyakova^a

^aOtt Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Medicine, St. Petersburg, Russia

[#]e-mail: alexarutunjan@gmail.com

Received November 26, 2018;

Revised December 28, 2018;

Accepted January 15, 2019

The review summarizes the current understanding of the regulatory role of melatonin in the formation of the nervous system in the antenatal and early postnatal period of body development. We discuss the questions concerning the involvement of melatonin and the suprachiasmatic nuclei of the hypothalamus, which are the central oscillator of biorhythms, in the synchronization of the functions of various body systems. The mechanisms of protection of the developing brain from the damage caused by oxidative stress and inflammation are discussed. We presented a detailed list of biomarkers of this process, whose analysis may help to evaluate disturbances of the cognitive functions in early ontogeny, which often have remote consequences. Special attention is paid to the neuroprotective effect of melatonin on the offspring during hyperhomocysteinemia, which disturbs the epigenetic regulation by affecting the methylation processes (methyltransferase activity) in the nervous system and entire body. This material justifies the prospects for the use of melatonin in clinics for the treatment of disorders of the functional activity of the brain of the fetus and newborn.

Keywords: melatonin, circadian rhythms, pineal gland, oxidative stress, neurogenesis, hyperhomocysteinemia, neuroprotectors, cognitive functions