

**Е.А. ГАФАРОВА**

Казанская государственная медицинская академия

616.831.45: 631.811.982-055.26

Роль шишковидной железы и ее гормона мелатонина в репродуктивной функции женщины

Гафарова Елена Алековна

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 1

420115, г. Казань, ул. Б. Красная, д. 51, тел. (843) 236-46-41, e-mail: lenochkae@list.ru

В обзоре показана роль шишковидной железы и ее основного гормона мелатонина в регуляции функции репродуктивной системы и роль в акушерской практике.

Ключевые слова: репродуктивная функция женщины, шишковидная железа, мелатонин, сократительная деятельность матки.

E.A. GAFAROVA

Kazan State Medical Academy

The role of the pineal gland and its hormone melatonin in the reproductive function of women

The survey shows the role of the pineal gland and its main hormone melatonin in the regulation of the reproductive system and its role in obstetric practice.

Keywords: female reproductive function, pineal gland, melatonin, uterine activity.

В последние десятилетия приобретает большой интерес изучение роли гормона шишковидной железы мелатонина в регуляции репродуктивной функции человека вообще и его участия в регуляции времени наступления родов, родовой деятельности и развитии акушерской патологии, такой как фетоплацентарная недостаточность, адаптация плодов и новорожденных. Функции мелатонина изучаются с момента открытия его американским дерматологом А. Лернером в пятидесятых годах прошлого века. Мелатонин синтезируется из аминокислоты триптофана, поступающей в организм с пищей. В эпифизе триптофан превращается в серотонин с участием ферментов триптофангидроксилазы и 5-окситриптофан-декарбоксилазы, затем, с помощью ферментов N-ацетилтрансферазы (NAT) и оксииндол-О-метилтрансферазы (HIOMT), в мелатонин. Он не накапливается в эпифизе, а немедленно выбрасывается в кровь и спинномозговую жидкость. Содержание мелатонина в плазме крови у человека ночью варьирует от 60 до 110 нг/мл, днем — ниже 20 нг/мл.

У большинства здоровых людей зарегистрирована стабильность индивидуальной ритмической секреции мелатонина с индивидуальными ее колебаниями, у остальных секреция

его может быть аритмична. Можно выделить центральное и периферическое звенья мелатонин-продуцирующих клеток. Центральное звено включает мелатонин-продуцирующие клетки пинеальной железы и зрительной системы [1]. К периферическому звену следует отнести все остальные апудциты в других органах: желудочно-кишечном тракте, печени, почках, надпочечниках, поджелудочной железе, щитовидной железе, яичниках, эндометрии [2]. Такое широкое распространение мелатонина отражает его ключевую роль как межклеточного нейроэндокринного регулятора и координатора многих сложных и взаимосвязанных биологических процессов. Экстрапинеальный мелатонин также может действовать как типичный гормон, достигая далеко расположенных клеток-мишеней с помощью кровотока [3].

Эпифиз является основным осциллятором биологического ритма человеческого организма. Ведущим гормоном эпифиза, влияющим на хронозависимое функционирование различных органов и систем, является мелатонин. Появившиеся данные о ведущей координирующей роли эпифиза и мелатонина в поддержании гормонального гомеостаза позволяют по-новому рассмотреть биологическую и эндокринную роль ме-



латонина в патологии женского организма. Мелатонин участвует в регуляции многих важных физиологических процессов, таких как созревание и развитие половых органов, регуляция менструального цикла, старение репродуктивной системы. Он стимулирует поглощение глюкозы и депонирование гликогена в тканях, увеличивает концентрацию АТФ и креатинфосфата, стимулирует метаболизм свободных радикалов, иммунный ответ, пролиферацию и дифференцировку клеток, противоопухолевое действие.

Молекулярные механизмы действия эпифизарного мелатонина остаются до сих пор неизученными. Предполагается, что через гипофизарные рецепторы мелатонин действует на секрецию в кровь гормонов гипофиза и посредством них — на репродуктивную систему. Эпифизарный контроль за деятельностью желез внутренней секреции осуществляется двумя путями: прямо — через специализированные рецепторы в тканях желез и опосредованно — за счет вмешательства в деятельность центральных механизмов регуляции всей эндокринной сферы. Не исключено, что у людей эффекты мелатонина могут осуществляться посредством и других механизмов. У млекопитающих эпифизарный мелатонин активизирует мелатониновые рецепторы 1-го и 2-го типа [4]. Оба этих рецептора принадлежат к суперсемейству рецепторов трансмембранных доменов, которые передают сигнал внутриклеточно через G-протеины. Мелатонин стимулирует мембраносвязывающий G-белок рецепторов мелатонина 1-го и 2-го типа, но может также связываться с семейством ядерных рецепторов. Физиологические концентрации ночного мелатонина (100–400 пмоль) уже достаточны для потенцирования мелатониновых рецепторов, которые активируются за счет пикомолярных концентраций. Дневные концентрации обычно снижаются ниже 30 пмоль, но даже они все еще могут индуцировать активацию и десенситизацию мелатониновых рецепторов при длительном воздействии гормона (около 8 часов) [5, 6].

В исследовании Sharkey J.T. et al., 2009, было показано, что человеческий миоэпифиз является органом-мишенью для мелатонина и экспрессирует оба вида мелатониновых рецепторов (MT1 и MT2) [7]. Установлена неодинаковая чувствительность рецепторов на протяжении суток с максимумом в ночные часы. Показана четкая корреляция между колебаниями числа мест связывания мелатонина в гипоталамусе животных и величиной ответа на мелатонин. Предполагается существование не только ритма выделения мелатонина пинеальной железой, но и ритма чувствительности периферических рецепторов к воздействию мелатонина [8].

Биохимические эффекты экзогенного мелатонина определяются запуском секреции эндогенного гормона либо других эпифизарных факторов через мелатониновые рецепторы, которые в достаточном количестве присутствуют на мембране пинеалоцитов. Циркулирующий мелатонин влияет на собственный уровень по принципу отрицательной обратной связи. Значительная плотность рецепторов, как мелатонина, так и нейромедиаторов, обнаружена в клетках самого эпифиза [9]. Кроме того, в эпифизе идентифицированы различные гормональные рецепторы [4], что указывает на наличие взаимовлияний между ним и другими эндокринными органами.

Примером первичного вмешательства мелатонина в секреторные процессы периферических желез служит отношение эпифиза с яичниками [9, 10, 11]. Эстрадиол, добавленный в среду, которая содержит эпифизарную ткань в концентрации близкой к физиологической, усиливает О-метилирование N-ацетилсеротонина в мелатонин. Нарушение суточного ритма смены светового режима приводит к десинхронизации выработки мелатонина как у лабораторных животных, так и у человека. Искусственное увеличение продолжительности светового

периода в течение дня у крыс приводит к увеличению продолжительности эстрального цикла и в некоторых случаях к его нарушению. Увеличение воздействия света до круглосуточного у большинства грызунов в короткие сроки приводит к развитию персистирующего эструса, а затем переходит в анэструс, который является эквивалентом климактерического синдрома у женщин. Воздействие света ночью укорачивает продолжительность менструального цикла у женщин с длиной цикла более 33 дней. Изменение продолжительности менструального цикла сопровождается развитием дисменореи и другой гинекологической патологии [12]. Кроме того, исследования, проведенные отечественными и зарубежными учеными, показали, что длительная работа в ночную смену приводит к увеличению частоты развития рака молочной железы у женщин [13, 14].

Накоплены данные об изменении у женщин продукции мелатонина в зависимости от фазы менструального цикла. Они носят неоднозначный характер. R.J. Reiter (1980) не выявил различий в секреции мелатонина на разных стадиях менструального цикла. Другие ученые обнаружили, что у молодых женщин с нормальным менструальным циклом минимальные уровни мелатонина регистрируются в овуляторную фазу. Снижение экскреции мелатонина в этот период, по мнению С.В. Герман (1993), способствует уменьшению ингибирующего влияния на гонады и, очевидно, связано с наступлением овуляции и с последующим расцветом желтого тела на фоне еще не резко увеличивающейся инкреторной функции эпифиза. Отмеченные изменения связывают с влиянием мелатонина на продукцию гонадотропинов, вазопрессина и окситоцина. При изучении менструального цикла прослеживалась некоторая антагонистичность между уровнями содержания в моче мелатонина и тропных гормонов гипофиза — ЛГ и ФСГ, в меньшей степени — половых гормонов эстрогенов и прогестина. Предполагая такую зависимость и воздействуя на работу шишковидной железы путем применения внешних факторов можно регулировать продукцию мелатонина.

Danilenko K.V. в 2007 г. показал, что экспозиция яркого света по утрам в фолликулярную фазу у женщин с несколько удлиненным менструальным циклом и бесплодием приводит к укорочению цикла и нормализации уровней гипофизарных гормонов, росту фолликула и увеличению числа овуляций. Значительный интерес представляют исследования влияния мелатонина на уровень пролактина, так как хорошо известно, что пролактин вовлечен в регуляцию продукции эстрогенов. Однако, данные литературы по этому вопросу неоднородны. Одни авторы обнаружили стимулирующий эффект мелатонина на секрецию пролактина, в то время как другие — угнетающий, не оговаривая при этом, как правило, времени проведения эксперимента. Была показана повышенная суточная экскреция мелатонина с мочой у больных с гиперпролактинемией. Лечение больных парлоделом приводило не только к нормализации уровня пролактина, но и к снижению экскреции мелатонина [15]. С другой стороны, Э.Б. Арушанян (1991) выявил, что продолжительное (в течение нескольких недель) введение мелатонина людям снижает уровень пролактина в плазме крови [9]. Gao L. et al., в 2001 г. в эксперименте показал дозозависимое ингибирующее действие мелатонина на рост пролактиномы, вызванной 17-β-эстрадиолом. Подавляющий эффект мелатонина на секрецию пролактина происходит путем ингибирования экспрессии гена пролактина и синтеза ДНК. Мелатонин может регулировать ночную секрецию пролактина независимо от сна. Кроме того, умеренная гиперпролактинемия может быть необычайно чувствительна к введению мелатонина. Повышенная амплитуда и продолжительность секреции мелатонина определяются при гипоталамической аменорее. При недостаточности секреции мелатонина эпифизом происходит повышение продукции ФСГ,



персистенция фолликула или поликистоз яичников, что в конечном итоге приводит к гиперэстрогении.

У больных с надпочечниковой гиперандрогенией R. Luboshytzky et al. в 2002 г. выявили более высокие уровни экскреции мелатонина сульфата с мочой, чем у пациенток с идиопатическим гирсутизмом и у здоровых женщин. То же было выявлено и у больных со СПКЯ. На фоне лечения Диане-35 экскреция мелатонина сульфата снижалась до нормальных значений. Назначение половых стероидных гормонов модулирует работу шишковидной железы и снижает синтез мелатонина через активацию специфических андрогеновых и эстрогеновых рецепторов [16].

Перспективным направлением изучения функции шишковидной железы и интересной областью применения экзогенного мелатонина представляется акушерство. Мелатонин признан важным эндокринным сигналом циркадианной временной системы для координации многих ритмических событий. Одним из ярких примеров цикличности является беременность и наступление родов. В ряде отечественных и зарубежных исследований показано, что биологический цикл беременности тесно связан с циркадианными и цирканнуанными ритмами различных функций организма. Хотя механизмы, определяющие начало родов неясны, имеется несколько сообщений о вовлеченности фотопериода в этот процесс у человека и животных. Любопытные данные получили отечественные исследователи, которые свидетельствуют о том, что у человека 84,42% всех физиологических родов начинаются во 2-ю фазу предполагаемого менструального цикла, что объясняется снижением секреции эпифизом мелатонина в эту фазу цикла [17].

Это косвенно свидетельствует об участии мелатонина в регуляции времени наступления родов у женщин. Исследования Steven M. Yellon, проведенные на беременных овцах в последний триместр беременности, показали, что шишковидная железа ответственна за 24-х часовую цикличность выработки мелатонина не только у взрослой овцы, но и у ее плода. Наступление родов у человека происходит, прежде всего, в ночные/утренние часы. Важной особенностью матки является хорошо определяющийся 24-часовой ритм контрактильности, электрической и эндокринной активности у грызунов, приматов и человека. Классическим примером подобной циркадианной активности является 24-часовой ритм спонтанного наступления родов у человека с максимальной частотой в ночное время, совпадающее с максимальным уровнем секреции мелатонина шишковидной железой. С учетом ритмических параметров у приматов были описаны циркадианные ритмы прогестерона, кортизола и эстрадиола у беременных макак резус с пиками уровней ночью, хотя остается спорным вопрос, способствуют ли именно эти гормоны циркадианному ритму наступления родов [18]. У крыс роды начинаются преимущественно в дневные часы, даже если время свет/темнота искусственно изменено, но искусственно созданная постоянная темнота отменяет суточную периодичность наступления родов, тогда как световые импульсы могут задерживать или ускорять время наступления родов и именно шишковидная железа и мелатонин, вероятно, являются медиатором фотопериодичности, регулирующим время родов у крыс и овец [19, 20].

С другой стороны, Viswanathan и Davis сообщают, что введение мелатонина в дневное или ночное время в стандартных лабораторных условиях беременным самкам хомячков с поврежденным супрахиазматическим ядром не затрагивает время наступления родов. Авторы делают вывод, что именно супрахиазматическое ядро, а не ритм мелатонина, определяет время начала родов [21]. Длительность родов также зависит от уровня мелатонина в сыворотке крови. В период максимального выделения мелатонина эпифизом с 2 до 4 часов ночи длитель-

ность родов достоверно больше, чем в дневной промежуток времени с 14 до 16 часов, когда синтез мелатонина меньше. Таким образом, фотопериод, вероятно, является необходимым фактором контроля начала родов, но роль мелатонина и шишковидной железы в этом все еще неясна.

Неоднозначны взаимодействия мелатонина с половыми стероидами во время беременности. Если вне беременности показаны антагонистические взаимодействия мелатонина и эстрогенов, то во время беременности, несмотря на неуклонное повышение уровня мелатонина в течение беременности, также растет и уровень эстрадиола, концентрация которого перед родами в 50-100 раз превышает показатели начала беременности. При родовом излитии околоплодных вод, ритмы секреции мелатонина и эстрадиола прямо противоположны друг другу [17].

Нарушения секреторной активности шишковидной железы и периферических звеньев синтеза мелатонина, а, возможно, и нарушение чувствительности рецепторов мелатонина в периферических тканях, могут являться причиной патологии течения беременности и нарушений развития и адаптации плода и новорожденного. В 1979 году были выявлены более высокие уровни мелатонина в пуповинной крови в конце беременности у женщин при доношенном сроке, чем при преждевременных родах. Некоторые исследования указывают на то, что мелатонин затрагивает секрецию гормонов во время беременности и выживание плодов. Guuerra M.O. et al. сообщили, что удаление шишковидной железы индуцирует выкидыш у беременных крыс [22]. Начиная с ранних стадий развития эмбриона, в тканях плода и плаценты присутствует множество рецепторов к мелатонину. Мелатонин-связывающий рецептор Mel-1a локализован в плаценте крысы на 19 день беременности в губчатом трофобласте и гигантских клетках трофобласта [23]. Имеются предположения о локализации мелатонин-продуцирующих клеток в плаценте. Уровень мелатонина влияет на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов.

При недостатке мелатонина в организме происходит активация тромбоцитов и нарушение периферического кровообращения с понижением сосудистого сопротивления и повышением проницаемости сосудистой стенки, что ведет к нарушению микроциркуляции. В исследовании Аржанова О.Н. и соавт. (2006) выявлена экспрессия рецепторов мелатонина во всех структурных элементах ворсинчатого хориона. Авторы показали снижение площади экспрессии мелатонина в 2,1 раза у беременных с ФПН и гестозом, что, учитывая ангиотропные и общерегуляторные эффекты действия мелатонина, связано с нарушением микроциркуляции, трофики и пролиферации клеточных элементов плаценты, которые являются морфологическим выражением патофизиологических механизмов развития плацентарной недостаточности [24]. Известно, что материнский мелатонин проникает через плаценту и уровни мелатонина в плазме подвержены двухфазной динамике во время беременности, повышаясь в течение первых 20 нед. гестации, затем падая в течение 20-36 недели перед очередным подъемом в 36-42 нед. [18, 25]. Исследование, проведенное на крысах, позволило установить, что мелатонин, циркулирующий в материнской крови, образуется в материнской шишковидной железе и увеличивается во время беременности благодаря стимулирующему влиянию плаценты [26]. Пинеалэктомия же у овец приводила к прерыванию беременности [27].

В исследовании Thakor A.S. et al. (2010) у 12 беременных овец в естественных условиях был определен эффект воздействия мелатонина и проводилось непрерывное измерение пуповинного кровотока с помощью постоянного катетера в пуповинной вене до и после блокады NO специальным NO-зажимом. Было показано, что лечение мелатонином во время

беременности увеличивает кровоток в вене пуповины через NO-зависимые механизмы независимо от артериального давления плода. Это может быть полезным клиническим инструментом при осложненной беременности [28]. Данные другого исследования показали, что во время беременности, сопровождающейся недостаточным питанием, введение мелатонина может улучшить эффективность плацентарного кровотока и восстановить вес плода при рождении за счет регуляции плацентарных антиоксидантных ферментов [29]. Терапевтическое введение мелатонина беременным самкам крыс защищает от индуцированного окислительного стресса и повреждения нервной ткани головного мозга плодов и может предотвращать пороки развития мозга плода, вызванного гипергомоцистеинемией у матери [30]. Евсюкова И.И. и соавт. (2003), изучали продукцию мелатонина у новорожденных с ЗВУР. Оказалось, что она не только значительно снижена, но и отсутствует характерный для здоровых новорожденных детей суточный ритм. Содержание 6-сульфатоксимелатонина в моче у детей с ЗВУР составлял в дневное время $3,94 \pm 1,34$ нг/мл, в ночное — $3,45 \pm 1,34$ нг/мл, тогда как в норме соответственно $14,6 \pm 2,5$ нг/мл и $6,6 \pm 1,5$ нг/мл. [31]. Другое исследование показало циркадные изменения содержания мелатонина в грудном молоке у женщин через три месяца после родов, причем уровень мелатонина в венозной плазме женщины напрямую коррелировал с уровнем мелатонина в грудном молоке. Содержание мелатонина в ночное время в плазме составила 280 ± 34 пмоль/л, а в грудном молоке — 99 ± 26 пмоль/л, тогда как в дневное время мелатонин не определялся ни в венозной плазме, ни в грудном молоке [32].

Таким образом, приведенные данные показывают, что мелатонин обладает уникальными адаптивными, регулирующими возможностями, нарушение продукции мелатонина в любом возрасте может привести к серьезным расстройствам функционирования репродуктивной системы. Ритмрегулирующая функция мелатонина хорошо показана во время нормальной беременности. Остается непонятной роль мелатонина при развитии различной акушерской патологии, а приведенные данные имеют разноречивый характер. К сожалению, на сегодняшний день в литературе нет информации о применении препаратов мелатонина в акушерской практике. Учитывая приведенные данные о механизмах влияния эндогенного мелатонина на органы репродуктивной системы вне беременности, вопрос дальнейшего изучения влияния эндогенного и экзогенного мелатонина в акушерстве является перспективным направлением как в акушерстве, так и в гинекологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Н.И. Мелатонин: фармакологические свойства и клиническое применение / Н.И. Андреева, В.В. Аснина, С.С. Либман // Химико-фармацевтический журнал, 1999. — № 8. — С. 49-52. — Библиогр.: 61 назв.
2. Арушанян Э.Б. Психотропные свойства эстрогенов яичников / Э.Б. Арушанян, Г.К. Боровкова // Проблемы эндокринологии, 1988. — № 4. — С. 81-88. — Библиогр.: 109 назв.
3. Кветная Т. В. Мелатонин: роль и значение в возрастной патологии / Т.В. Кветная, И.В. Князькин / под ред. В.Х. Хавинсона. — Рос. акад. мед. наук, Северо-запад. отд-ние, С.-Петерб. ин-т биорегуляции и геронтологии. — 2-е изд., доп. и расшир. — СПб.: ВМедА, 2004. — 109 с.
4. Arendt J. Annual changes in 6-sulphatoxymelatonin excretion in man / J. Arendt // Acta endocr., 1988. — Vol. 117. — P. 407-476.
5. Gerdin M.J., Melatonin-mediated regulation of human MT(1) melatonin receptors expressed in mammalian cells / Gerdin M.J., Masana M.I., and Dubocovich M.L. // Biochem Pharmacol, 2004. — № 67. — P. 2023-2030.
6. Gerdin M.J. Short-term exposure to melatonin differentially affects the functional sensitivity and trafficking of the hMT1 and hMT2 melatonin receptors / Gerdin M.J., Masana M.I., Ren D., Miller R.J. and Dubocovich M.L. // J Pharmacol Exp Ther, 2003. — № 304. — P. 931-939.
7. Sharkey J.T. Melatonin Synergizes with Oxytocin to Enhance Contractility of Human Myometrial Smooth Muscle Cells / J.T. Sharkey, R. Puttaramu, R.A. Word, J. Olcese // J Clin Endocrinol Metab., 2009. — Vol. 94. — № 2. — P. 421-427. — Библ.: 26 назв.
8. Бондаренко Л.А. Мелатонин и пролактин: Суточные и сезонные ритмы / Л.А. Бондаренко, П.М. Песоцкая // Физиологический журнал, 1991. — Т. 33. — № 4. — С. 98-100. — Библиогр.: 7 назв.
9. Арушанян Э.Б. Модуляторные свойства эпифизарного мелатонина / Э.Б. Арушанян, Л.Г. Арушанян // Проблемы эндокринологии, 1991. — Т. 37. — № 3. — С. 65-68. — Библиогр.: 48 назв.
10. Артымук Н.В. Гипоталамический синдром и постменопауза / Н.В. Артымук, А.В. Ушаков // Российский вестник акушер-гинеколога, 2003. — № 2. — С. 52-54. — Библиогр.: 15 назв.
11. B. del Rio Melatonin, an endogenous-specific inhibitor of estrogen receptor via calmodulin / B. del Rio, J.M. Garcia Pedrero, C. Martinez-Campa // The journal of biological chemistry. — 2004. — Vol. 279. — № 37. — P. 38294-38302.
12. Анисимов В.Н. Мелатонин. Роль в организме, применение в клинике. Изд.: «Система», СПб, 2007. — 40 с. — Библиогр.: 30 назв.
13. Анисимов В.Н. Роль пептидов эпифиза в регуляции гомеостаза: 20-летний опыт исследования / В.Н. Анисимов, В.Х. Хавинсон, В.Г. Морозов // Успехи современной биологии, 1993. — Т. 113. — Вып. 6. — С. 752-762. — Библиогр.: 72 назв.
14. Megdal S.P. Night work and breast cancer risk: A systematic review and meta-analysis / S.P. Megdal, C.H. Kroenke, Laden F. et al. // Eur J Cancer., 2005. — Vol. 41. — № 13. — P. 2023-2032.
15. Фаттахова Ф.А. Значение шишковидной железы в нейро-эндокринном гомеостазе женщины / Ф.А. Фаттахова // Казанский медицинский журнал, 1987. — Т. 68. — № 2. — С. 121-124. — Библ.: 30 назв.
16. Luboshitzky R. Melatonin production in hyperandrogenic women / R. Luboshitzky // Neuroendocrinology letters, 2002. — Vol. 23. — № 4. — P. 309-313.
17. Федорович О.К. Влияние уровня секреции мелатонина и эстрадиола на развитие аномалий родовой деятельности / О.К. Федорович // Мать и дитя: материалы XI Всероссийского научного форума, Москва, 2010. — С. 251-252.
18. Kilvela A. Serum melatonin during human pregnancy / A. Kilvela // Acta Endocrinol (Copenh). — 1991. — № 124. — P. 233-237.
19. Apostolakis E.M. Time of day of birth and absence of endocrine and uterine contractile activity rhythms in sheep / E.M. Apostolakis, K.E. Rice, L.D. Longo // Am.J.Physiol., 1993. — Vol. 264. — P. 534-540.
20. Bosk M.J. Time of parturition in rats after melatonin administration or change of photoperiod / M.J. Bosk // J.Reprod.Fertil., 1987. — № 80. — P. 563-568.
21. Viswanathan N. The fetal circadian pacemaker is not involved in the timing of birth in hamsters / N. Viswanathan, F.C. Davis // Biol. Reprod., 1993. — № 48. — С. 530-537.
22. Guerra M.O. Pinelectomy and blindness during pregnancy in rat / M.O. Guerra, N.O.Silva, C.S. Guimaraes // Am.J.Obstet.Gynecol., 1973. — № 115. — С. 582-583.
23. Lee C.K. Circadian expression of Mel1a and PL-II genes in placenta: effects of melatonin on the PL-II gene expression in the rat placenta / Moon D.H., Shin C.S., Kim H., Yoon Y.D., Kang H.S., Lee B.J., Kang S.G. // Mol Cell Endocrinol., 2003. — № 28. — P. 57-66.

Полный список литературы на сайтах
www.mfv.ru, www.parchive.ru