



© CC BY Коллектив авторов, 2022
УДК [616-092.19 : 615.357.814] : 611.013
DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-3-40-45

Н. А. Пасатецкая^{1*}, С. И. Климшин¹, Т. Д. Васильева¹, Е. В. Лопатина^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт физиологии имени И. П. Павлова» Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ МЕЛАТОНИНА ПРИ ОКСИДАТИВНОМ СТРЕССЕ В ЭМБРИОНАЛЬНЫЙ ПЕРИОД РАЗВИТИЯ

Поступила в редакцию 10.07.2022 г.; принята к печати 18.07.2022 г.

Резюме

Введение. Мелатонин является мощным эндогенным антиоксидантом, обеспечивает нормальное течение беременности и рождение здорового ребенка. Снижение концентрации гормона в крови коррелирует с тяжестью преэклампсии. В настоящее время мелатонин рассматривают как перспективный антиоксидант, который может улучшить состояние матери при преэклампсии, одновременно защищая плод от неблагоприятной внутриутробной среды.

Цель — изучить прямое влияние мелатонина на ремоделирование ткани сердца куриного эмбриона в норме и при моделировании оксидативного стресса.

Методы и материалы. В работе использован метод органотипической культуры ткани сердца 10–12-дневных куриных эмбрионов. Оксидативный стресс моделировали введением в питательную среду адреналина в дозе 10^{-4} М или гомоцистеин тиолактона в концентрации 10^{-3} М.

Результаты. Обнаружен тропотропный эффект мелатонина в концентрации 10^{-6} М. Препарат стимулировал рост эксплантатов ткани сердца на 20%. Адреналин проявил кардиотоксическое действие в концентрациях 10^{-4} и 10^{-6} М. Мелатонин (10^{-6} М) нивелировал кардиотоксический эффект адреналина (10^{-4} М). Кардиотоксический эффект гомоцистеин тиолактона (10^{-3} М) в присутствии мелатонина (10^{-6} М) сохранялся.

Заключение. В эмбриональный период мелатонин устраняет кардиотоксическое влияние окислительного стресса, вызванного высокой концентрацией адреналина, но не гомоцистеин тиолактона.

Ключевые слова: органотипическая культура, ткань сердца, мелатонин, адреналин, гомоцистеин тиолактон, оксидативный стресс

Для цитирования: Пасатецкая Н. А., Климшин С. И., Васильева Т. Д., Лопатина Е. В. Физиологическая роль мелатонина при оксидативном стрессе в эмбриональный период развития. *Учёные записки ПСПБГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2022;29(3):40–45. DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-3-40-45.

* Автор для связи: Наталья Анатольевна Пасатецкая, ФГБОУ ВО ПСПБГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: npasatetckaia@yandex.ru.

Natalia A. Pasatetckaia^{1*}, Svyatoslav I. Klimshin¹, Tatyana D. Vasilyeva¹,
Ekaterina V. Lopatina^{1,2}

¹ Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

² Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia

THE PHYSIOLOGICAL ROLE OF MELATONIN IN OXIDATIVE STRESS DURING THE EMBRYONIC PERIOD OF DEVELOPMENT

Received 10.07.2022; accepted 18.07.2022

Summary

Introduction. Melatonin, being a powerful endogenous antioxidant, provides healthy course of pregnancy and childbirth. Decrease of melatonin levels in blood correlates with severity of preeclampsia. Currently, melatonin is viewed as a perspective antioxidant, able to improve mother's condition during preeclampsia and protect fetus from unfavorable intrauterine environment.

The objective was to study melatonin effects on remodeling of chicken embryo heart tissue under normal conditions and under oxidative stress model.

Materials and methods. The study was performed using organotypic culture of heart tissue of 10–12-day-old chicken embryos. Oxidative stress was modeled by adding epinephrine 10^{-4} M or homocysteine thiolactone 10^{-3} M to culture medium.

Results. The trophotropic effects of melatonin was detected at a concentration of 10^{-6} M. Drug stimulated heart tissue explants' growth on 20 %. Epinephrine showed cardiotoxic effects at concentrations of 10^{-4} and 10^{-6} M. Melatonin (10^{-6} M) neutralized cardiotoxic effects of epinephrine (10^{-4} M). Cardiotoxic effects of homocysteine thiolactone (10^{-3} M) preserved in presence of melatonin (10^{-6} M).

Conclusion. During embryonic period, melatonin neutralizes cardiotoxic effects of oxidative stress caused by a high concentration of epinephrine, but not by homocysteine thiolactone.

Keywords: heart tissue, organotypic culture, melatonin, epinephrine, homocysteine thiolactone, oxidative stress

For citation: Pasatetckaia N. A., Klimshin S. I., Vasilyeva T. D., Lopatina E. V. The physiological role of melatonin in oxidative stress during the embryonic period of development. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2022;29(3):40–45. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-3-40-45.

* **Corresponding author:** Natalia A. Pasatetckaia, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: npasatetckaia@yandex.ru.

ВВЕДЕНИЕ

В эмбриональный период развития закладывается фундамент для правильной работы органов и систем в ходе дальнейшего онтогенеза. Особую роль в это время играет функциональная система «мать – плацента – плод». При патологическом течении беременности наиболее часто встречается нарушение маточно-плацентарного кровотока, сопровождающееся развитием преэклампсии и гипоксии плода. По данным Минздрава России [1], в последние десятилетия гипертензивные осложнения при беременности занимают 4-е место в списке причин материнской смертности. В течение долгого времени контроль артериального давления антигипертензивными препаратами являлся наиболее безопасным способом пролонгировать беременность для снижения риска неонатальной смертности. Однако антигипертензивная терапия не устраняет основную причину развития преэклампсии – хроническое и ухудшающееся гипоксически-реперфузионное повреждение плаценты [2]. Дальнейшее исследование патогенеза заболевания показало важную роль оксидативного стресса в развитии преэклампсии. К сожалению, антиоксиданты, такие как витамины С и Е, принимаемые во время беременности, не продемонстрировали значительных положительных эффектов в ходе клинических испытаний [3–4].

Мелатонин – гормон, секретируемый клетками эпифиза и энтерохромаффинными клетками внутренних органов, – является мощным эндогенным антиоксидантом. В условиях оксидативного стресса он оказывает множество эффектов: регулирует уровень про- и противовоспалительных цитокинов, снижает уровень гомоцистеина, стабилизирует клеточные мембраны, уменьшает активность циклооксигеназы-2, ядерного фактора каппа-В и экспрессии индуцибельной NO-синтазы и др. При беременности уровень мелатонина увеличивается, особенно после 24-й недели, и снова падает после родов [5]. Обнаружено, что в ночное время уровень мелатонина у женщин с тяжелой преэклампсией ниже, чем у женщин со здоровой

беременностью [6]. Фактически степень дефицита мелатонина в ночное время коррелирует с тяжестью преэклампсии [7]. Таким образом, мелатонин рассматривают как перспективный антиоксидант, который может улучшить состояние матери при преэклампсии, одновременно защищая плод от неблагоприятной внутриутробной среды [2].

Целью работы было изучить прямое влияние мелатонина на ремоделирование ткани сердца куриного эмбриона в норме и при моделировании оксидативного стресса, вызванного адреналином и гомоцистеин тиолактоном.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

В работе использован метод органотипической культуры ткани сердца. Объектами исследования являлись эксплантаты ткани сердца 10–12-дневных куриных эмбрионов. Этот срок гестации соответствует 19–24-й неделе развития плода человека [8]. Каждая серия экспериментов включала в себя 60 контрольных и 60 экспериментальных эксплантатов на каждую исследованную концентрацию действующих веществ.

Препаровку куриных эмбрионов осуществляли в стерильных условиях. Кусочки ткани желудочков размером около 1 мм помещали в стерильные чашки Петри диаметром 40 мм на коллагеновую подложку. Добавляли питательную среду, состоящую из раствора Хенкса (50 % об.) («Биолот», Россия), среды Игла (40 % об.) («Биолот», Россия), эмбриональной телячьей сыворотки (9,5 % об.) (Thermo Fisher Scientific, Южная Америка), глюкозы 40 % (0,5 % об.) (АО «ПФК Обновление», Россия), ципрофлоксацина (2 мг/мл) («Красфарма ПАО», Россия), и культивировали в CO_2 -инкубаторе (Binder, Германия) при 37°C и 5 % CO_2 в течение 3 суток. В питательную среду экспериментальных эксплантатов добавляли мелатонин (Sigma, США), адреналин (Sigma, США) и гомоцистеин тиолактон (Sigma, США) согласно протоколу эксперимента. Оксидативный стресс моделировали введением в питательную среду адреналина в дозе 10^{-4} М или гомоцистеин тиолактона в концентрации 10^{-3} М.

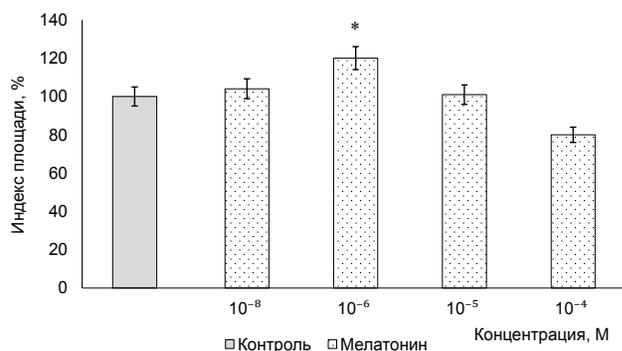


Рис. 1. Влияние мелатонина на рост ткани сердца в органотипической культуре: * – $p < 0,05$, достоверные различия относительно контроля

Fig. 1. Melatonin effects on heart tissue growth in organotypic culture: * – $p < 0,05$, significant difference from control

Контрольные эксплантаты культивировали в питательной среде стандартного состава.

Для количественной оценки степени роста эксплантатов применяли морфометрический метод. Морфометрический критерий «индекс площади» рассчитывали как отношение общей площади эксплантата к площади исходной зоны. Значение индекса площади контрольных эксплантатов принимали за 100 %.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы «Statistica 10.0». При сравнении контрольной и экспериментальной групп использовали t-критерий Стьюдента для двух независимых выборок. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Источником мелатонина для эмбриона является плацента и мелатонин, циркулирующий в крови матери. Концентрации гормона в плазме крови находятся в пиколярном диапазоне [6]. Антиоксидантная активность мелатонина проявляется уже на ранних стадиях эмбрионального развития. В преовуляторной фолликулярной жидкости человека его концентрация в 3 раза превышает таковую в сыворотке крови [9]. По-видимому, мелатонин играет важную роль в созревании ооцита, оплодотворении и раннем развитии эмбрионов. Использование мелатонина (10^{-4} М) в среде для культивирования *in vitro* эмбрионов человека позволяет улучшить эмбриональное развитие до преимплантационных стадий. Культивирование эмбрионов с мелатонином в дозе 10^{-9} М увеличивает частоту наступления клинической беременности после переноса размороженного эмбриона [10]. Считается, что мелатонин модулирует кардиометаболические реакции плода *in vivo* на острую гипоксию за счет увеличения биодоступности NO [11].

В нашем исследовании изучали влияние мелатонина на рост эксплантатов ткани сердца в диапазоне концентраций от 10^{-8} до 10^{-4} М. В дозе 10^{-6} М

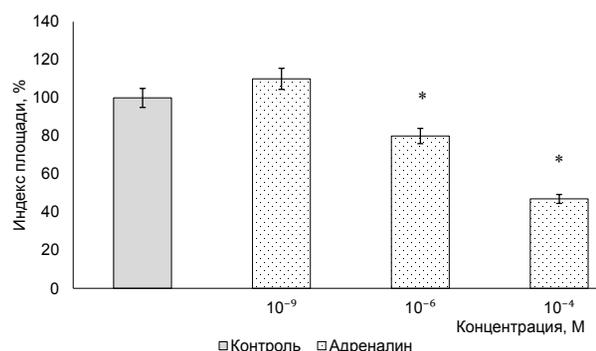


Рис. 2. Кардиотоксическое действие высоких концентраций адреналина: * – $p < 0,05$, достоверные различия относительно контроля

Fig. 2. Cardiotoxic effects of epinephrine high concentrations: * – $p < 0,05$, significant difference from control

мелатонин стимулировал рост экспериментальных эксплантатов на $(20 \pm 2) \%$ ($n = 60$, $p < 0,05$). В остальных концентрациях мелатонин на рост эксплантатов ткани сердца не влиял (рис. 1)

В следующей серии эксперимента изучали влияние адреналина на рост эксплантатов ткани сердца в диапазоне концентраций от 10^{-9} до 10^{-4} М (рис. 2). Действие препарата было дозозависимым. Максимальный ингибирующий эффект адреналин проявил в концентрации 10^{-4} М. Индекс площади экспериментальных эксплантатов был ниже контрольного значения на $(53 \pm 1,2) \%$ ($n = 60$, $p < 0,05$). В дозе 10^{-6} М адреналин угнетал рост эксплантатов ткани сердца на $(20 \pm 2,1) \%$ ($n = 60$, $p < 0,05$). При добавлении адреналина в дозе 10^{-9} М в питательную среду индекс площади экспериментальных эксплантатов не отличался от контрольного значения.

Для оценки возможного кардиопротекторного действия мелатонина в условиях оксидативного стресса, вызванного высокой концентрацией адреналина, эксплантаты ткани сердца культивировали в питательной среде, содержащей мелатонин (10^{-6} М) и адреналин (10^{-4} М) (рис. 3). Мелатонин нивелировал кардиотоксический эффект адреналина. Индекс площади экспериментальных эксплантатов был ниже контрольного значения на $(20 \pm 1,8) \%$ ($n = 60$, $p < 0,05$) и отличался от индекса площади эксплантатов ткани сердца, культивируемых в питательной среде в присутствии только адреналина (10^{-4} М). Данные согласуются с результатами ряда работ о том, что мелатонин регулирует синтез катехоламинов [12], а также обладает прямым антиадренергическим действием. Введение мелатонина в дозе 10^{-5} М блокировало бета-адренергическую стимуляцию по механизму отрицательной обратной связи и увеличивало концентрацию протеинкиназы С. Антиадренергическое действие мелатонина опосредовано активацией рецепторов мелатонина и NO-синтазы [13].

Мелатонин защищает эндотелиальные клетки, нейроны и глию от действия радикалов, генерируемых гомоцистеином, и предотвращает

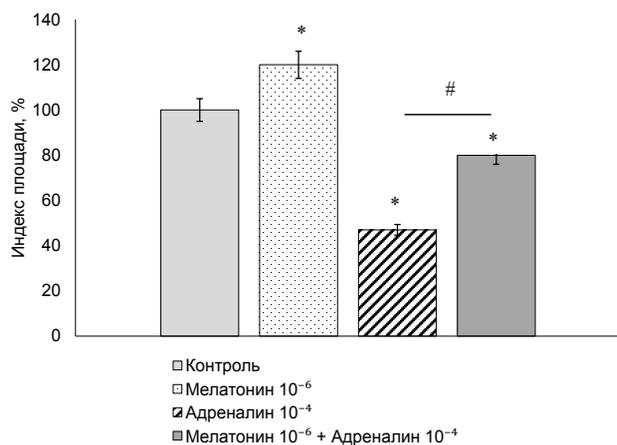


Рис. 3. Мелатонин нивелирует кардиотоксический эффект адреналина: * – $p < 0,05$, достоверные различия относительно контроля; # – $p < 0,05$, достоверные различия относительно индекса площади эксплантатов, культивируемых в присутствии адреналина

Fig. 3. Melatonin neutralizes cardiotoxic effects of epinephrine: * – $p < 0.05$, significant difference from control; # – $p < 0.05$, significant differences from area index of explants cultivated in the presence of adrenaline

структурные изменения в клетках, приводящие к нарушению сократительной способности кровеносных сосудов и дегенерации нейронов [14]. Кроме того, обнаружены реципрокные отношения между уровнями мелатонина и гомоцистеина в плазме крови. Механизм снижения уровня гомоцистеина мелатонином остается неизвестным [15].

Следующая серия эксперимента посвящена оценке возможного кардиопротекторного действия мелатонина на фоне высоких концентраций гомоцистеин тиолактона. Исследование влияния гомоцистеин тиолактона на рост эксплантатов ткани сердца проведено ранее [16]. Установлено, что в дозе 10^{-3} М гомоцистеин тиолактон оказывает кардиотоксическое действие. Индекс площади экспериментальных эксплантатов был на 60 % ниже контрольного значения. Фармакологический анализ показал, что кардиотоксический эффект гомоцистеин тиолактона может быть опосредован ингибированием работы Na/K-АТФазы. Аналогичный вывод был сделан о причине нейротоксических эффектов гомоцистеин тиолактона [17]. Необходимо отметить, что повышение концентрации гомоцистеин тиолактона при беременности оказывает негативное влияние на развитие нервной трубки.

При культивировании эксплантатов ткани сердца в питательной среде, содержащей мелатонин (10^{-6} М), на фоне гомоцистеин тиолактона (10^{-3} М) кардиотоксическое действие гомоцистеин тиолактона сохранялось (рис. 4). Индекс площади экспериментальных эксплантатов был ниже контрольного значения на (50 ± 4) % ($n = 60$, $p < 0,05$) и значимо не отличался от индекса площади эксплантатов, культивируемых в присутствии только гомоцистеин тиолактона (10^{-3} М).

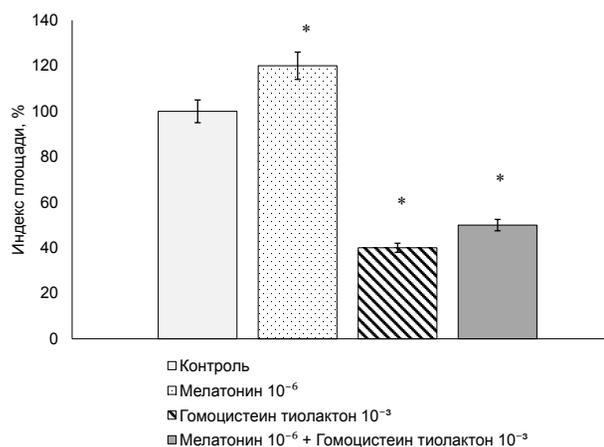


Рис. 4. Кардиотоксический эффект гомоцистеин тиолактона сохраняется в присутствии мелатонина: * – $p < 0,05$, достоверные различия относительно контроля

Fig. 4. Cardiotoxic effects of homocysteine thiolactone preserved in presence of melatonin: * – $p < 0.05$, significant difference from control

ВЫВОДЫ

1. В прямых экспериментах в условиях органо-типической культуры ткани сердца 10–12-дневных куриных эмбрионов обнаружены тропный эффект мелатонина в концентрации 10^{-6} М и кардиотоксические эффекты высоких концентраций адреналина.

2. Обнаружен кардиопротективный эффект мелатонина. Мелатонин (10^{-6} М) нивелирует кардиотоксический эффект адреналина.

3. Кардиотоксический эффект гомоцистеин тиолактона (10^{-3} М) сохраняется в присутствии мелатонина (10^{-6} М).

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пылаева Н. Ю., Шифман Е. М., Куликов А. В. и др. Преэклампсия. Эклампсия. Анестезия и интенсивная тера-

- пия в родах и послеродовом периоде: обзор литературы // Вестн. интенсив. терапии им. А. И. Салтанова. – 2020. – № 1. – С. 41–52. Doi: 10.21320/1818-474X-2020-1-41-52.
2. Langston-Cox A., Marshall S. A., Lu D. et al. Melatonin for the Management of Preeclampsia: A Review // Antioxidants (Basel). – 2021. – Vol. 10, № 3. – P. 376. Doi: 10.3390/antiox10030376.
 3. Poston L., Briley A. L., Seed P. T. et al. Vitamins in Pre-eclampsia (VIP) Trial Consortium. Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for pre-eclampsia (VIP trial): randomised placebo-controlled trial // Lancet. – 2006. – Vol. 367, № 9517. – P. 1145–1154. Doi: 10.1016/S0140-6736(06)68433-X.
 4. Kalpdev A., Saha S. C., Dhawan V. Vitamin C and E supplementation does not reduce the risk of superimposed PE in pregnancy // Hypertens Pregnancy. – 2011. – Vol. 30, № 4. – P. 447–456. Doi: 10.3109/10641955.2010.507840.
 5. Ejaz H., Figaro J. K., Woolner A. M. F. et al. Maternal Serum Melatonin Increases During Pregnancy and Falls Immediately After Delivery Implicating the Placenta as a Major Source of Melatonin // Front Endocrinol (Lausanne). – 2021. – Vol. 11. – P. 623038. Doi: 10.3389/fendo.2020.623038.
 6. Nakamura Y., Tamura H., Kashida S. et al. Changes of serum melatonin level and its relationship to feto-placental unit during pregnancy // J. Pineal. Res. – 2001. – Vol. 30, № 1. – P. 29–33. Doi: 10.1034/j.1600-079x.2001.300104.x.
 7. Zeng K., Gao Y., Wan J. et al. The reduction in circulating levels of melatonin may be associated with the development of preeclampsia // J. Hum. Hypertens. – 2016. – Vol. 30, № 11. – P. 666–671. Doi: 10.1038/jhh.2016.37.
 8. Martins R. A., Pearson R. A. Control of cell proliferation by neurotransmitters in the developing vertebrate retina // Brain Res. – 2008. – Vol. 1192. – P. 37–60. Doi: 10.1016/j.brainres.2007.04.076.
 9. Brzezinski A., Seibel M. M., Lynch H. J. et al. Melatonin in human preovulatory follicular fluid // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1987. – Vol. 64, № 4. – P. 865–867. Doi: 10.1210/jcem-64-4-865.
 10. Кириенко К. В., Апрышко В. П., Харитоновна М. А. и др. Культивирование эмбрионов человека в среде с различным содержанием мелатонина // Проблемы репродукции. – 2018. – Т. 24, № 2. – С. 69–74. Doi: 10.17116/repro201824269-74.
 11. Thakor A. S., Allison B. J., Niu Y. et al. Melatonin modulates the fetal cardiovascular defense response to acute hypoxia // J Pineal Res. – 2015. – Vol. 59, № 1. – P. 80–90. Doi: 10.1111/jpi.12242.
 12. Komatsubara M., Hara T., Hosoya T. et al. Melatonin regulates catecholamine biosynthesis by modulating bone morphogenetic protein and glucocorticoid actions // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. – 2017. – Vol. 165, Pt B. – P. 182–189. Doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.06.002.
 13. Genade S., Genis A., Ytrehus K. et al. Melatonin receptor-mediated protection against myocardial ischaemia/reperfusion injury: role of its anti-adrenergic actions // J. Pineal Res. – 2008. – Vol. 45, № 4. – P. 449–458. Doi: 10.1111/j.1600-079X.2008.00615.x.
 14. Karolczak K., Watala C. Melatonin as a Reducer of Neuro- and Vasculotoxic Oxidative Stress Induced by Homocysteine // Antioxidants (Basel). – 2021. – Vol. 10, № 8. – P. 1178. Doi: 10.3390/antiox10081178.
 15. Paul R., Borah A. The potential physiological cross-talk and interrelationship between two sovereign endogenous amines, melatonin and homocysteine // Life Sci. – 2015. – Vol. 139. – P. 97–107. Doi: 10.1016/j.lfs.2015.07.031.
 16. Lopatina E. V., Kipenko A. V., Penniyaynen V. A. et al. Organotypic tissue culture investigation of homocysteine thiolactone cardiotoxic effect // Acta Physiologica Hungarica. – 2015. – Vol. 102, № 2. – P. 137–142. Doi: 10.1556/036.102.2015.2.4.
 17. Rašić-Marković A., Stanojlović O., Hrnčić D. The activity of erythrocyte and brain Na⁺/K⁺ and Mg²⁺-ATPases in rats subjected to acute homocysteine and homocysteine thiolactone administration // Mol. Cell Biochem. – 2009. – Vol. 327, № 1–2. – P. 39–45. Doi: 10.1007/s11010-009-0040-6.

REFERENCES

1. Pylaeva N. Yu., Shifman E. M., Kulikov A. V., Artyukov N. V., Belokrinitskaya T. E., Phillipov O. S., Babich T. Yu. Preeclampsia. Eclampsia. Anesthesia and intensive care in childbirth and the puerperium. Review. Annals of Critical Care. 2020;(1):41–52. (In Russ.). Doi: 10.21320/1818-474X-2020-1-41-52.
2. Poston L., Briley A. L., Seed P. T., Kelly F. J., Shenan A. H. Vitamins in Pre-eclampsia (VIP) Trial Consortium. Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for pre-eclampsia (VIP trial): randomised placebo-controlled trial // Lancet. 2006;367(9517):1145–1154. Doi: 10.1016/S0140-6736(06)68433-X.
3. Kalpdev A., Saha S. C., Dhawan V. Vitamin C and E supplementation does not reduce the risk of superimposed PE in pregnancy // Hypertens Pregnancy. 2011;30(4):447–456. Doi: 10.3109/10641955.2010.507840.
4. Langston-Cox A., Marshall S. A., Lu D., Palmer K. R., Wallace E. M. Melatonin for the Management of Preeclampsia: A Review // Antioxidants (Basel). 2021;10(3):376. Doi: 10.3390/antiox10030376.
5. Ejaz H., Figaro J. K., Woolner A. M. F., Thotakam B. M. V., Galley H. F. Maternal Serum Melatonin Increases During Pregnancy and Falls Immediately After Delivery Implicating the Placenta as a Major Source of Melatonin // Front Endocrinol (Lausanne). 2021;(11):623038. Doi: 10.3389/fendo.2020.623038.
6. Nakamura Y., Tamura H., Kashida S., Takayama 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. 2001;30(1):29–33. Doi: 10.1034/j.1600-079x.2001.300104.x.
7. Zeng K., Gao Y., Wan J., Tong M., Lee A. C., Zhao M., Chen Q. The reduction in circulating levels of melatonin may be associated with the development of preeclampsia // J Hum Hypertens. 2016;30(11):666–671. Doi: 10.1038/jhh.2016.37.
8. Martins R. A., Pearson R. A. Control of cell proliferation by neurotransmitters in the developing vertebrate retina // Brain Res. 2008;1192:37–60. Doi: 10.1016/j.brainres.2007.04.076.
9. Brzezinski A., Seibel M. M., Lynch H. J., Deng M. H., Wurtman R. J. Melatonin in human preovulatory follicular fluid // J Clin Endocrinol Metab. 1987;64(4):865–867. Doi: 10.1210/jcem-64-4-865.
10. Kirienko K. V., Apryshko V. P., Kharitonova M. A., Ermilova I. Yu., Konkova A. L., Bolt A. I., Klepukov A. A., Mironova A. G., Naumova A. A., Bozina Ya. V., Struyf A. B., Simonenko E. Yu., Yakovenko S. A. Culturing of human embryos with different content of melatonin in media // Problemy Reproduktsii. 2018;24(2):69–74. (In Russ.). Doi: 10.17116/repro201824269-74.
11. Komatsubara M., Hara T., Hosoya T., Toma K., Tsukamoto-Yamauchi N., Iwata N., Inagaki K., Wada J., Otsuka F. Melatonin regulates catecholamine biosynthesis by modulating bone morphogenetic protein and glucocorticoid actions // J Steroid Biochem Mol Biol. 2017;165(Pt B):182–189. Doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.06.002.
12. Thakor A. S., Allison B. J., Niu Y., Botting K. J., Serón-Ferré M., Herrera E. A., Giussani D. A. Melatonin

modulates the fetal cardiovascular defense response to acute hypoxia // *J Pineal Res.* 2015;59(1):80–90. Doi: 10.1111/jpi.12242.

13. Genade S., Genis A., Ytrehus K., Huisamen B., Lochner A. Melatonin receptor-mediated protection against myocardial ischaemia/reperfusion injury: role of its anti-adrenergic actions // *J Pineal Res.* 2008;45(4):449–458. Doi: 10.1111/j.1600-079X.2008.00615.x.

14. Rašić-Marković, A., Stanojlović O., Hrnčić D. The activity of erythrocyte and brain Na⁺/K⁺ and Mg²⁺-ATPases in rats subjected to acute homocysteine and homocysteine thiolactone administration // *Mol Cell Biochem.* 2009;327(1–2):39–45. Doi: 10.1007/s11010-009-0040-6.

15. Karolczak K., Watala C. Melatonin as a Reducer of Neuro- and Vasculotoxic Oxidative Stress Induced by Homocysteine // *Antioxidants (Basel).* 2021;10(8):1178. Doi: 10.3390/antiox10081178.

16. Paul R., Borah A. The potential physiological cross-talk and interrelationship between two sovereign endogenous amines, melatonin and homocysteine // *Life Sci.* 2015;139:97–107. Doi: 10.1016/j.lfs.2015.07.031.

17. Lopatina E. V., Kipenko A. V., Penniyaynen V. A. Pasatetskaya N. A., Krylov B. V., Djuric D. Organotypic tissue culture investigation of homocysteine thiolactone cardiotoxic effect // *Acta Physiologica Hungarica.* 2015;102(2):137–142. Doi: 10.1556/036.102.2015.2.4.

Информация об авторах

Пасатетская Наталья Анатольевна, кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии нормальной, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-8979-6460; **Климшин Святослав Игоревич**, студент лечебного факультета, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-9071-0492; **Васильева Татьяна Дмитриевна**, студентка педиатрического факультета, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-4412-6735; **Лопатина Екатерина Валентиновна**, доктор биологических наук, доцент, зав. кафедрой физиологии нормальной, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ведущий научный сотрудник лаборатории физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической систем, Институт физиологии им. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-0729-5852.

Information about authors

Pasatetskaia Natalia A., Cand. of Sci. (Biol.), Associate Professor of the Department of Normal Physiology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-8979-6460; **Klimshin Svyatoslav I.**, Student of the Faculty of Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-9071-0492; **Vasilyeva Tatyana D.**, Student of the Faculty of Pediatrics, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-4412-6735; **Lopatina Ekaterina V.**, Dr. of Sci. (Biol.), Associate Professor, Head of the Department of Normal Physiology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), Leading Research Fellow at the Laboratory of Physiology of Cardiovascular and Lymphatic Systems, Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-0729-5852.